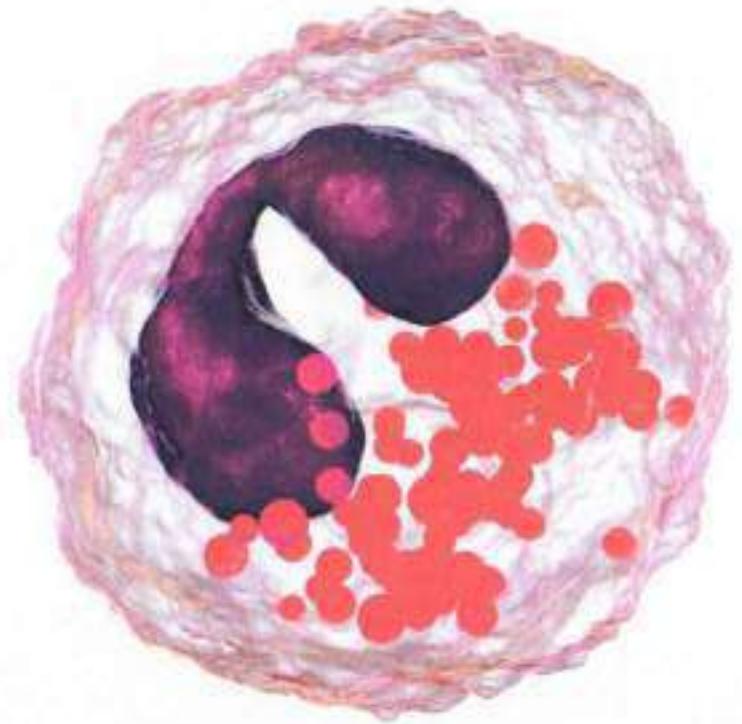




Iswinarno Doso Saputro

Imunologi Luka Bakar



Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Imunologi Luka Bakar

Iswinarno Doso Saputro



IMUNOLOGI LUKA BAKAR

Editor: Iswinarno Doso Saputro

Kontributor: Iswinarno Doso Saputro, Wacode Fifi Ervina,
Septin Mauludiyana

ISSN: 978-602-473-840-2 (PDF)

© 2022 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Editor Naskah (Zadina Abadi)
AUP (1197/06.22)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

Prakata

Luka bakar luas sering menimbulkan komplikasi yang berat dan terkadang dapat menyebabkan kematian. Problem kulit yang mengalami kerusakan, respons inflamasi yang berlebihan, dan respons imun yang terjadi pada luka bakar berat masih menjadi bahan penelitian para ahli di bidang masing-masing.

Pemahaman tentang patofisiologi luka bakar, respons inflamasi, dan respons imunologi yang lebih mendalam tentu sangat diperlukan baik itu dari jurnal maupun dari berbagai buku. Saat ini buku yang mengungkapkan tentang proses inflamasi serta imunologi pada luka bakar masih sangat sedikit, khususnya yang berbahasa Indonesia. Didasari pemikiran di atas, penulis berinisiatif untuk menyumbangkan buah pemikirannya mengenai respons inflamasi dan respons imunologi pada luka bakar buku ini diharapkan dapat menjadi rujukan para peneliti khususnya para peneliti di Indonesia.

Besar harapan penulis buku ini dapat membawa manfaat dan memudahkan para peneliti untuk lebih memahami

perubahan yang dapat terjadi pada luka bakar. Tiada gading tanpa retak, kami memahami bahwa buku ini tidak sempurna. Oleh karena itu, penulis mohon kritik dan saran dari pembaca untuk perbaikan di masa yang akan datang.

Iswinarno Doso Saputro

Ucapan Terima Kasih

- Anak-anak (Naufal Agus Isamahendra dan Rafif Marten Rabbani Dachlan) serta istri tercinta Natasya Marlina, SH.
- Dr. Waode Fifi Ervina. S.Gz., M.Imun dan Septin Mauludiyana S.Gz., M Imun, yang berkontribusi pada penulisan buku ini.
- Prof. Dr. David Sontani Perdanakusuma, dr, SpBP-RE (K) yang selalu memberi inspirasi dan memberi semangat untuk menulis buku.
- dr. Yanuar Ari Pratama yang sangat membantu dalam penulisan dan penerbitan buku ini.
- Semua pihak yang membantu dan memberi support dalam penulisan buku ini
- Semoga amal baik semuanya dibalas oleh Allah Swt. Aamiin.

Daftar Isi

Prakata	v
Ucapan Terima Kasih	vii
Daftar Isi	ix
Bab 1 Pendahuluan	1
Bab 2 Luka bakar	9
Epidemiologi Luka bakar	9
Patofisiologi Luka Bakar	11
Fase Luka Bakar	18
Derajat Kedalaman Luka Bakar	20
Luas Luka Bakar	23
Tingkat Keparahan Luka Bakar	26
Penatalaksanaan Awal	30
Terapi Tambahan pada Luka Bakar	35
BAB 3 Penyembuhan luka kulit	37
Fisiologi Kulit	37
Epidermis	39
Dermis	41
Subkutis	44

Fase Penyembuhan Luka Kulit	44
Fase inflamasi	46
Fase proliferasi	49
Fase Remodeling (Maturasi)	51
Fibrogenesis Kulit	53
BAB 4 Sistem Imun	63
INNATE IMMUNITY	63
Sistem Komplemen	77
ADAPTIVE IMMUNITY	79
Respons <i>Humoral Immunity</i>	82
Aktivasi sel B berdasarkan T dependen	85
Aktivasi sel B berdasarkan T independen	86
Respons <i>Cell-mediated Immunity</i>	87
Pengenalan antigen	90
Peranan Kostimulator dalam Aktivasi Sel T	91
Peranan Sitokin dalam Aktivasi Sel T	95
Sel T Efektor CD4 ⁺	98
Sel T Efektor CD8 ⁺	106
BAB 5 Respons Imun pada	109
Luka / Luka Bakar	109
PERANAN <i>IMMUNE INNATE</i>	
PADA LUKA/LUKA BAKAR	109

PERANAN <i>IMMUNE ADAPTIVE</i>	112
PADA LUKA/LUKA BAKAR	117
KOMPLIKASI PADA LUKA BAKAR	120
INFEKSI	125
IMUNOSUPRESI	127
Sel Makrofag	131
Polarisasi Neutrofil	132
Aktivasi ILCs2	135
Makrofag Hiperaktif (Produksi PGE ₂)	135
KERUSAKAN ORGAN	136
Kardiovaskular	137
Paru-Paru	138
Usus	139
DAFTAR PUSTAKA	175
INDEKS	

Pendahuluan

Luka bakar merupakan bentuk luka yang umum terjadi, luka bakar sering disebabkan oleh kecelakaan yang tidak terduga, namun banyak juga yang disebabkan oleh kelalaian, kecerobohan, tidak memperhatikan peringatan bahaya, yang disebabkan kondisi pengetahuan yang kurang atau sosio-ekonomi yang rendah. Luka bakar adalah suatu bentuk kerusakan dan/atau kehilangan jaringan yang disebabkan oleh paparan panas tinggi dan sumber panas (seperti api, air panas, bahan kimia, listrik, dan radiasi) atau suhu rendah yang ekstrem. Ketika kerusakan jaringan terjadi, banyak masalah kompleks muncul yang membuat luka bakar menjadi bentuk cedera serius dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi (Moenadjat, 2009).

Penanganan luka bakar yang berat memerlukan biaya yang sangat mahal, penelitian oleh Ahn *et al.* (2021) melaporkan bahwa pada orang dewasa dengan luka bakar 70% *total body area* (TBSA), memerlukan biaya sebesar 700 ribu dolar USA untuk penanganan rumah sakit fase akut saja, belum biaya

rehabilitasi serta kehilangan waktu bekerja serta hilangnya pendapatan.

Luka bakar berat merupakan suatu kondisi yang bisa dikategorikan sebagai kondisi kritis (*critical ill*) yang memerlukan perawatan secara intensif dan komprehensif. Pada luka bakar berat terjadi kerusakan jaringan yang masif dan dapat menginduksi terjadinya supresi respons imun pada pasien serta rentan terinfeksi berbagai bakteri oportunistik hingga terjadi sepsis.

Setiap jenis luka bakar menentukan respons penyembuhan luka yang terdiri dari tiga fase: inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Respons dimulai dengan pelepasan histamin, radikal bebas dan sitokin inflamasi, yang menginduksi vasodilatasi dan edema jaringan. Hal ini membawa neutrofil dan monosit ke lokasi lesi, yang pada gilirannya memberikan sinyal kemotaktik yang merekrut makrofag (Evers, 2010; Calum, 2009).

Perbaikan luka tergantung pada proses neoangiogenesis, aktivasi respons imun lokal dan adanya faktor pertumbuhan epidermal dan fibroblas. Fibroblas dan sel lain mengisi ruang yang dibentuk oleh lesi, bersama dengan pembuluh darah baru dan matriks ekstraseluler untuk membentuk

jaringan granulasi, tempat keratinosit akan bermigrasi, untuk memulihkan integritas kulit (Murray, 2019; Thulabandu, 2018). Luka bakar pada khususnya menimbulkan supresi respons imun yang berkepanjangan dibanding trauma lainnya. Efektor dari sel-sel imun baik *innate* dan *adaptive immunity* mengalami kerusakan seperti kegagalan fungsi dari fagositosis, kemotaksis, proliferasi limfosit, dan produksi antibodi akibat luka bakar. Hiperproduksi dari sitokin inflamasi dan stimulasi yang berlebih dari sel imun selama dalam respons inflamasi akibat luka bakar menyebabkan terjadinya mekanisme supresi. Meskipun diketahui bahwa luka akan membangkitkan respons imun oleh adanya inflamasi dan kemudian sel-sel *innate immunity* mengeluarkan mediator inflamasi, namun berbeda dengan luka bakar secara empiris hasil penelitian membuktikan bahwa reaksi inflamasi ini menimbulkan efek supresi pada *adaptive immunity*. Respons imunologik setelah luka bakar menyebabkan sekresi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan sehingga mengalami *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) oleh karena itu tubuh dengan otomatis melakukan regulasi dengan mengeluarkan sitokin antiinflamasi sebagai kompensasi dari SIRS, namun akibat kompensasi yang berlebih maka justru memperparah terjadinya SIRS.

Kerusakan jaringan yang massive pada luka bakar yang berat juga merupakan media yang ideal untuk berkembangnya pertumbuhan mikroorganisme. Serum dan debris merupakan nutrient yang menyebabkan tumbuh suburnya mikroorganisme patogen maupun mikroorganisme lain. Kerusakan pembuluh darah pada luka bakar berat juga akan mengakibatkan aliran dan respons inflamasi tidak berjalan dengan efektif sehingga menyebabkan kegagalan tubuh untuk mengantisipasi proses inflamasi yang terjadi akibat luka bakar. Pada luka bakar berat terjadi hipermetabolisme yang kemudian diikuti oleh katabolisme protein otot rangka, lipolisis jaringan adiposa, peningkatan kebutuhan energi, dan gangguan fisiologik lainnya yang berdampak pada gangguan fungsi organ tubuh lainnya.

Berbagai gangguan di atas dapat menyebabkan disfungsi sistem imun, meningkatkan risiko infeksi, dan sepsis. Luka bakar berat adalah salah satu trauma yang paling mengancam jiwa. Setelah terjadi luka bakar, jaringan perifer melepaskan beberapa mediator proinflamasi, ROS (*reactive oxygen species*), dan menyebabkan sindrom respons inflamasi sistemik pasca luka bakar (Church, 2006; Soussi, 2018). Dalam kondisi fisiologis, tiga mekanisme pertahanan utama melindungi individu dari infeksi: penghalang kulit dan mukosa dan mediator respons

imun bawaan dan adaptif (Van Duin, 2016). Disfungsi sistem kekebalan adalah ciri pasien sakit kritis. Sekarang diketahui bahwa respons pro-inflamasi dan antiinflamasi dapat terjadi pada titik awal sepsis, trauma atau luka bakar (Hotchkiss, 2013; Lord, 2014). Peningkatan kadar sitokin serum telah berulang kali dilaporkan setelah luka bakar. Gauglitz *et al.* melaporkan bahwa pasien luka bakar pediatrik dengan peningkatan IL-6 dan IL-10 serta penurunan kadar serum IL-7 setelah cedera inhalasi memiliki risiko kematian yang lebih besar secara signifikan (Gauglitz, 2014). Intensitas respons inflamasi tampak berhubungan dengan luas permukaan luka bakar total. Finnerty *et al.* melaporkan tingkat IFN- γ , IL-10, IL-17, IL-4, IL-6, dan IL-8 yang lebih tinggi pada orang dewasa dibanding dengan anak-anak selama minggu pertama setelah luka bakar. Selanjutnya, perbedaan antara respons imun terhadap sepsis dan pasien luka bakar telah disorot. Pasien anak luka bakar yang meninggal karena sepsis mengembangkan profil inflamasi yang berbeda secara signifikan dari pasien non-septik (Finnerty, 2007).

Salah satu paradigma disfungsi imun akibat luka bakar menegaskan bahwa luka bakar awal menginduksi respons inflamasi parah yang ditandai dengan pelepasan sistemik sitokin proinflamasi, kemokin, dan reaktan fase akut yang

menyebabkan leukosit dan aktivasi sel endotel. Respons inflamasi awal ini disebut sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS) dan menyebabkan berbagai respons hemodinamik, imunologi, dan metabolik yang dapat menyebabkan cedera jaringan yang signifikan dan disfungsi organ. Namun, jika diresusitasi secara memadai, sebagian besar korban luka bakar bertahan dari cedera awal dan memasuki fase yang ditandai dengan disfungsi imunologi. Keadaan disfungsi imunologi ini, bersama dengan hilangnya sawar kulit dan penggunaan peralatan invasif seperti kateter vena sentral, kateter dialisis peritoneal, dan pipa endotrakeal, menempatkan host yang terbakar pada peningkatan risiko infeksi (Herndon, 2007).

Luka bakar berbeda dengan luka lainnya dalam beberapa hal, seperti kejadian inflamasi sistemik yang terjadi, namun dalam proses penyembuhan luka masih sama seperti luka yang lain, yaitu terdiri dari beberapa tahapan yang saling tumpang tindih. Di awal luka terjadi inflamasi yang bertujuan untuk mencegah infeksi selama proses penyembuhan luka, menghilangkan jaringan nekrosis, dan mengaktifkan sinyal yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka. Pada akhir fase inflamasi dimulai fase proliferasi yang dijelaskan oleh aktivasi keratinosit dan fibroblas oleh sitokin dan faktor pertumbuhan. Sel-sel keratin dan fibroblas akan berkembang biak dan

bermigrasi ke tempat luka dan membentuk epidermis baru, memulihkan fungsi pelindung kulit dan memproduksi matriks ekstraseluler baru untuk membantu regenerasi jaringan yang rusak. Fibroblas bermigrasi sepanjang nodus fibrin-fibronectin ke lokasi luka dan kemudian mensintesis kolagen dan elastin. Selama waktu ini, keratinosit bermigrasi di sepanjang matriks ekstraseluler transien untuk epitelisasi ulang tempat luka. Selama tahap ini juga angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru. Sel endotel membentuk pembuluh kapiler baru dan berinteraksi dengan matriks ekstraseluler di lokasi luka, membentuk jaringan mikrovaskular yang padat. Langkah terakhir dalam proses penyembuhan adalah remodeling. Pada tahap ini, terjadi keseimbangan antara sintesis dan degradasi kolagen. Kolagen tipe III yang diproduksi oleh fibroblas selama fase proliferasi digantikan oleh kolagen tipe I pada bulan-bulan berikutnya. Kekuatan tarik jaringan meningkat karena ikatan silang antarmolekul kolagen. Dalam bab lain di buku ini, patofisiologi luka bakar dibahas lebih mendalam, sistem imun yang terjadi pada pasien luka bakar, dan gejala sisa luka bakar.

Luka bakar

Epidemiologi Luka bakar

Luka bakar adalah jenis luka yang disebabkan oleh zat panas pada kulit yang menyebabkan kerusakan anatomis dan fisiologis kulit, bahkan dapat menyebabkan hilangnya jaringan yang lebih dalam. Luka bakar adalah luka yang disebabkan oleh kontak kulit dengan sumber panas. Luka bakar dapat disebabkan oleh berbagai macam penyebab, antara lain kebakaran, air panas, bahan kimia, listrik, petir, radiasi, sengatan matahari, tungku panas/udara panas, dan ledakan bom (Klein, 1997).

Menurut data WHO Global Burden Disease, pada tahun 2017 sebanyak 180.000 orang meninggal akibat luka bakar, 30% dengan rentang pasien berusia kurang dari 20 tahun (WHO, 2017). Pada tahun 2020 WHO memperkirakan terdapat 265.000 kasus kematian akibat luka bakar. Pada tahun 2014 luka bakar berada pada urutan ke-9 penyebab kematian anak pada usia 5-14 tahun (41.575 orang), peringkat ke-15

penyebab kematian anak pada usia 0–4 tahun (49.067 orang) (WHO, 2014). Sekitar 1% populasi Australia dan selandia baru (sekitar 286.000 orang) mengalami luka bakar setiap tahun, 10% di antaranya memerlukan rawat inap di rumah sakit dan 10 di antaranya meninggal dunia. Pada pasien yang bertahan hidup 50% di antaranya mengalami kecacatan yang mengganggu aktivitas sehari-hari.

Di Indonesia, menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskedas) pada tahun 2018 prevalensi luka bakar sebanyak 1,3%. Berdasarkan laporan penelitian dari RSUD. Cipto Mangunkusumo dengan rentang waktu tahun 2013–2015 sebanyak 414 kasus luka bakar dan 27,77% mengalami kematian (Wardhana *et al.*, 2017) dan laporan penelitian dari RSUD Soetomo dengan rentang waktu tahun 2007–2011 sebanyak 665 kasus luka bakar dan 10,3% mengalami kematian (Hidayat *et al.*, 2014).

Pada orang dewasa dan anak-anak, luka bakar paling sering terjadi di rumah dan tempat yang paling sering terjadi adalah dapur dan kamar mandi. Penyebab paling umum dari luka bakar pada anak-anak adalah air panas. Di kalangan militer, kejadian luka bakar merupakan 10% dari seluruh dari kejadian yang diakibatkan oleh peperangan. Luka bakar

pada militer umumnya disertai dengan cedera ledakan yang disertai trauma inhalasi dan terkadang disertai dengan luka yang lain (Herdon, 2012)

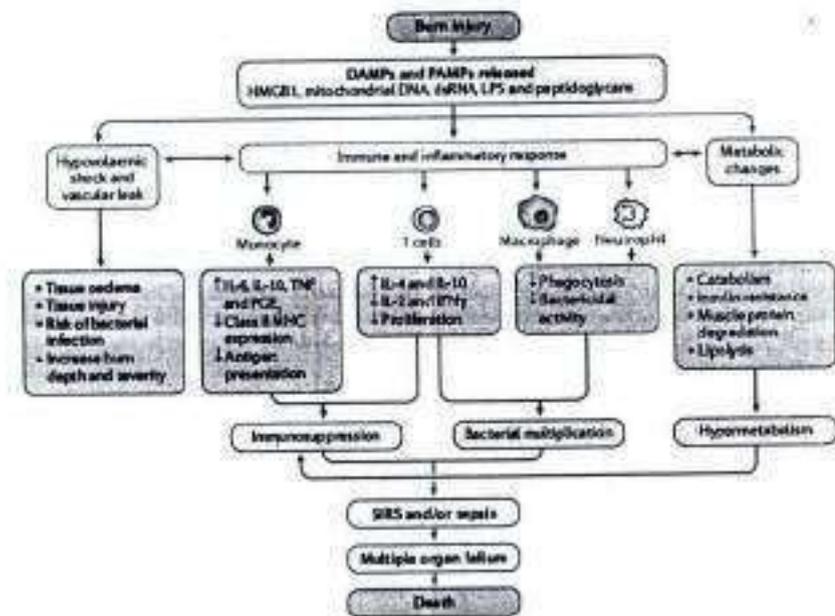
Patofisiologi Luka Bakar

Luka bakar saat ini dianggap sebagai salah satu bentuk trauma yang paling merusak bagi manusia karena menyebabkan kerusakan lokal dan sistemik yang mengubah homeostasis. Perubahan patofisiologi lokal dijelaskan oleh Jackson beberapa tahun yang lalu terdiri dari pembentukan tiga zona, yang pertama adalah salah satu koagulasi yang berhubungan dengan agen agresor dan nekrosis langsung jaringan terjadi dengan adanya suatu proses denaturasi protein dan pelepasan suatu pola molekuler yang berhubungan dengan kerusakan, area stasis adalah perifer dari yang dijelaskan di atas dan yang ini mempertahankan aliran darahnya yang menurut resusitasi air memiliki peluang 50% untuk bertahan, akhirnya area hiperemia adalah yang mempertahankannya Aliran darah dan dalam banyak kasus selamat dari cedera. Pada tingkat endotel ada kerusakan sel yang parah dengan adanya kebocoran kapiler yang menimbulkan keadaan syok. Selain itu, dengan adanya

aktivasi respons imun juga terjadi peningkatan produksi sintase oksida nitrat, yang nantinya akan meningkatkan suatu keadaan vasodilatasi dan kebocoran kapiler (Espinoza *et al.*, 2017).

Perubahan sistem sistemik tubuh karena luka bakar sangat bergantung pada permukaan tubuh yang terkena, umumnya terjadi pada permukaan tubuh yang terbakar lebih dari 10%. Mereka sangat mengubah homeostasis dan dipicu oleh pelepasan hormon pengatur insulin dan sitokin proinflamasi (terkait dengan tingkat keparahan lesi) yang mendukung hiperglikemia dan hiperinsulinemia dan menginduksi keadaan hiperkatabolik, humoral dan imunodefisiensi seluler, gangguan keseimbangan air, suhu, hemodinamik, serta penyerapan nutrisi. Perubahan ini membuat suatu kondisi katabolik umum yang membawa akibat yang lebih besar dengan munculnya kondisi infeksi yang parah. Dalam beberapa penelitian di dunia telah dilihat bahwa sepsis adalah penyebab utama kematian di antara pasien yang terkena luka bakar dan bakteri yang paling sering dijumpai adalah *Pseudomonas acinetobacter* dan *S. aureus*. Ada juga pelepasan pola molekuler yang berhubungan dengan kerusakan yang dikenali oleh reseptor tipe tol dengan respons inflamasi sistemik yang ditandai dengan aktivasi reseptor $Nfk\beta$ (*Nuclear*

factor KAPPA-light Chain Enhancer of Activated B-cells) (Espinoza *et al.*, 2017) seperti pada Gambar 2.1 berikut.



Gambar 2.1 Patofisiologi Luka Bakar (Jeschk *et al.*, 2020)

Munculnya kerusakan kulit akibat luka bakar merupakan hasil dari transfer energi dari sumber panas ke kulit tubuh. Kerusakan yang disebabkan oleh transfer energi tergantung pada banyak faktor sebagai berikut.

1. Konduktivitas yang bervariasi pada jenis jaringan yang

berbeda.

2. Laju absorpsi panas bergantung pada inisiasi terhadap fungsi dari sirkulasi perifer. Biasanya laju absorpsi dapat berubah pada kecepatan tinggi dan pada rentang jarak yang besar.
3. Ada atau tidaknya insulasi seperti rambut, lapisan tanduk dari epitel permukaan, minyak alami kulit dan lain-lain.
4. Total kandungan air di dalam jaringan.
5. Banyaknya pigmentasi permukaan.
6. Ada atau tidaknya keragaman pakaian.

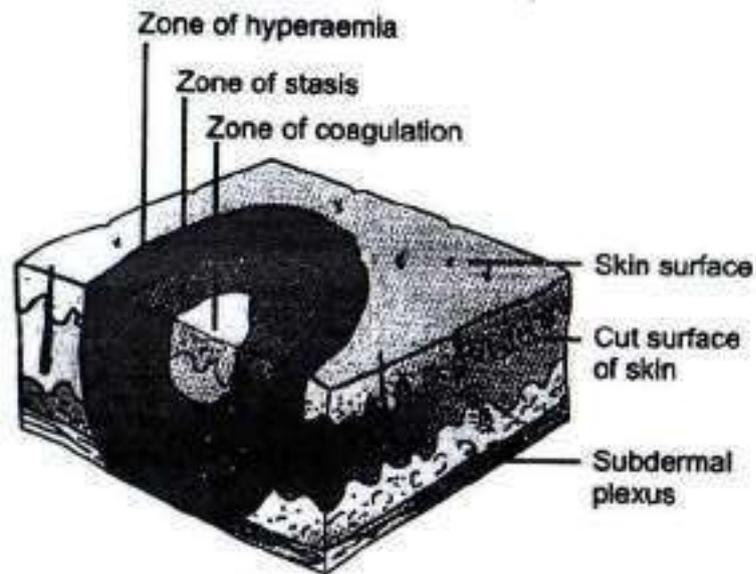
Banyaknya faktor tersebut menggambarkan keragaman respons akibat luka bakar. Secara klinis, klasifikasi dan tipe pada luka bakar karena panas dikarakteristik berdasarkan jumlah intensitas sumber panas, durasi terkena luka bakar, dan ketebalan lapisan struktur epidermis dan dermis pada tubuh (Arturson, 1996).

Luka bakar adalah suatu bentuk kerusakan atau kehilangan fungsi dari kulit dan jaringan di bawahnya yang disebabkan kontak dengan suatu benda yang bersuhu tinggi atau suhu yang sangat rendah. Luka bakar dapat disebabkan oleh berbagai penyebab, yaitu bahan kimia, air panas, api, radiasi, sengatan sinar matahari, listrik, petir, tungku panas/udara

panas, dan ledakan bom (Young, 2006). Kerusakan kulit dan jaringan sekitarnya akibat luka bakar dapat menimbulkan komplikasi yang demikian hebat dan permasalahan yang sangat kompleks sehingga luka bakar dianggap sebagai suatu bentuk trauma yang berat dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi (Moenadjat, 2001).

Kerusakan jaringan akibat luka bakar dikelompokkan dalam 3 zona (dapat dilihat pada Gambar 2.2) sebagai berikut.

1. Zona koagulasi adalah area yang mengalami kerusakan maksimum, kerusakan jaringan yang terjadi bersifat *irreversible* karena telah terjadi koagulasi dari protein.
2. Zona stasis adalah area diluar area koagulasi, jaringan di area ini mengalami penurunan perfusi, sehingga potensial mengalami kerusakan. Tujuan dari resusitasi pada penanganan luka bakar adalah untuk meningkatkan perfusi area ini dan mencegah kerusakan lebih lanjut. Infeksi, hipotensi, dan edem yang berkepanjangan dapat mengakibatkan kerusakan jaringan pada zona ini menjadi *irreversible*.
3. Zona hiperemi adalah daerah di luar zona stasis. Pada area ini terjadi vasodilatasi, peningkatan permeabilitas kapiler, edem, dan distribusi sel radang akut (Yurt, 2000; Vartak, 2010).



Gambar 2.2 Zona kerusakan jaringan pada luka bakar (Vartak, 2010)

Luka bakar akibat trauma panas pada level seluler akan menyebabkan denaturasi dan hilangnya protein serta integritas membran plasma. Temperatur dan durasi kontak memiliki efek sinergis. Nekrosis sel akan terjadi setelah 1 detik pada suhu 69°C, atau setelah 1 jam pada suhu 45°C. Setelah luka bakar, nekrosis akan terjadi pada area sentral dari trauma, dan secara progresif menjadi lebih ringan pada area perifer. Jackson pada tahun 1953 menjabarkan tiga zona luka bakar yang hingga saat ini menjadi dasar pemahaman luka bakar.

Zona koagulasi pada area sentral dari luka tidak memiliki sel viabel. Zona di luarnya yang disebut zona stasis, terdiri dari campuran sel viabel dan nonviabel, vasokonstriksi kapiler, serta iskemia. Zona "berisiko" ini dapat menjadi nekrosis jika terjadi hipoperfusi, desikasi, edema, atau infeksi. Kurang lebih setengah dari zona stasis akan mengalami apoptosis atau nekrosis karena dampak dari stres oksidatif, inflamasi, dan berkurangnya aliran darah akibat mikrotrombosis. Faktor sistemik seperti usia, diabetes, dan penyakit kronis lainnya akan meningkatkan risiko konversi dari zona stasis menjadi nekrosis. Usaha untuk meningkatkan penyembuhan luka berfokus pada pencegahan nekrosis pada zona stasis ini karena perawatan luka hanya akan memberikan sedikit efek terhadap zona koagulasi. Proteksi area sensitif ini dilakukan dengan resusitasi cairan yang adekuat, menghindari vasokonstriksi dan edema, serta mencegah infeksi. Perawatan luka yang optimal terdiri dari dressing yang *non-dessicating*, antimikroba topikal, dan evaluasi luka secara rutin. Pada area perifer dari luka bakar, terdapat zona hiperemis yang terdiri dari sel yang viabel dengan vasodilatasi yang dimediasi oleh mediator inflamasi. Jaringan pada zona ini biasanya sembuh, kecuali jika terjadi komplikasi seperti infeksi atau hipoperfusi.

Pendinginan luka untuk meminimalisir luas luka bakar

sudah lama dideskripsikan, tetapi bukti efektivitasnya masih terbatas. Pendinginan luka segera setelah terjadi luka bakar seharusnya tidak menggantikan prioritas lain dalam evaluasi pasien trauma. Suhu optimal dan durasi pendinginan luka tidak diketahui, tetapi pendinginan yang berlebihan dan terlalu lama akan berbahaya karena menyebabkan vasokonstriksi dan hipotermia sistemik. Guideline terkini dari American Burn Association merekomendasikan pendinginan luka hanya sampai 30 menit untuk penanganan luka bakar minor. Modalitas untuk meningkatkan perfusi dermal dan menghentikan trauma dari lepasnya mediator inflamasi juga sedang banyak dipelajari. Adanya efek menguntungkan dari berbagai agen farmakologis, seperti heparin, obat antiinflamasi steroid dan non-steroid, *inhibitor thromboxane*, serta *epidermal growth factor* masih diteliti karena tidak ada validitas klinisnya.

Fase Luka Bakar

Secara klinis luka bakar dibagi dalam 3 fase, antara lain fase akut, fase subakut, dan fase lanjut. Pembagian ini dimaksudkan untuk mempermudah penggolongan permasalahan dan perkembangan proses perawatan (Kucan, 1994).

1. Fase akut/fase syok/fase awal

Fase ini berlangsung dari saat kejadian sampai pasien dirawat di unit perawatan intensif. Selama tahap ini, pasien luka bakar, terutama yang mengalami luka bakar berat dan trauma pernapasan, akan mengalami gangguan jalan napas (*airway*), pernapasan (mekanisme pernapasan), dan gangguan sirkulasi (gangguan hemodinamik). Gangguan jalan napas dapat terjadi segera atau beberapa menit setelah kejadian, gangguan jalan napas dapat berupa obstruksi saluran napas akibat cedera inhalasi dalam 48–72 jam pasca trauma. Cedera inhalasi merupakan penyebab utama kematian pada pasien fase akut. Selama tahap ini, gangguan cairan dan elektrolit juga dapat terjadi. Pada luka bakar yang berat terjadi respons inflamasi yang berlebih dari tubuh. Proses inflamasi yang berlebihan menyebabkan dilepaskannya secara berlebih sitokin inflamasi yang dapat menyebabkan pelebaran pembuluh darah kapiler sehingga berakibat keluarnya cairan dari intravaskuler ke ekstrasvaskuler, pada akhirnya terjadi hipovolemik intravaskuler yang dapat berlanjut menjadi suatu kondisi syok hipovolemik. Syok hipovolemik apabila tidak ditangani dengan optimal akan menyebabkan gangguan fungsi ginjal dan dapat terjadi gagal ginjal (Briggs, 1999)

2. Fase subakut

Tahap selanjutnya dapat diatasi disebut fase subakut. Kerusakan kulit akibat luka bakar dapat menimbulkan sejumlah masalah, yaitu masalah peradangan, risiko infeksi, masalah kulit dengan penutupan luka, dan masalah metabolisme.

3. Fase lanjut

Selama fase ini terjadi penutupan atau penggantian kulit yang rusak, pasien dinyatakan sembuh tetapi tetap melanjutkan pengobatan rawat jalan. Masalah yang sering muncul pada tahap ini adalah pembentukan jaringan parut yang berlebihan, bekas luka keloid dan retraktil, kelainan bentuk, gangguan penglihatan, serta gangguan psikososial.

Derajat Kedalaman Luka Bakar

Luasnya kerusakan jaringan akibat luka bakar tergantung pada luasnya sumber panas, penyebab, dan lamanya paparan pada tubuh pasien. Kedalaman luka bakar dibagi menjadi 3

grade/derajat (Herdon, 2002) (dapat dilihat pada Gambar 2.3) sebagai berikut.

1. Luka bakar derajat I

Lesi terbatas pada epidermis (*superfisial*), kelainan kulit berupa eritema, tidak tampak gelembung, dan sensasi nyeri ringan akibat iritasi ujung saraf sensorik. Penyembuhan biasanya terjadi secara spontan tanpa pengobatan khusus.

2. Luka bakar derajat II

Lesi meliputi epidermis dan sebagian dermis, diikuti oleh respons inflamasi yang berlebihan, ditandai dengan munculnya eksudat dan pembentukan gelembung dengan nyeri hebat pada luka derajat dua, karena ujung saraf sensorik sangat terstimulasi. Luka bakar derajat II dibedakan atas dua bagian sebagai berikut.

a. Derajat II dangkal/ *superficial* (IIA)

Cedera pada epidermis dan lapisan atas korium/dermis. Ada banyak elemen pendukung kulit seperti folikel rambut,

kelenjar keringat, dan kelenjar *sebaceous*. Penyembuhan biasanya terjadi secara spontan dalam 10 sampai 14 hari tanpa komplikasi serius.

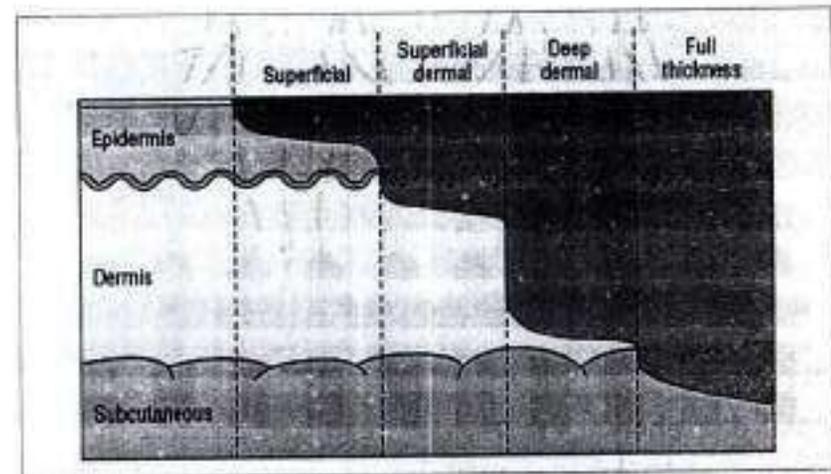
b. Derajat II dalam/ *deep* (IIB)

Kerusakan pada hampir semua bagian dermis dan sisa jaringan epitel minimal. Faktor pendukung kulit seperti folikel rambut, kelenjar keringat dan kelenjar sebacea sangat sedikit. Proses penyembuhan memakan waktu lebih lama dan disertai dengan pembentukan jaringan fibrosa berupa jaringan parut yang berlebihan (hipertrofi). Biasanya proses penyembuhan memakan waktu lebih dari satu bulan dan terkadang diperlukan pembedahan untuk menutup kulit yaitu *skin graft* atau cangkok.

c. Luka bakar derajat III (*Full thickness*)

Lesi menutupi seluruh ketebalan kulit dan lapisan yang lebih dalam hingga mencapai jaringan subkutan, otot, dan tulang. Elemen pendukung kulit rusak total, elemen epitel tidak ada, tidak terlihat buih, dan kulit yang terbakar

berwarna abu-abu sampai hitam kering. Koagulasi protein terjadi di epidermis dan dermis yang dikenal sebagai luka tekan. Tidak ada rasa sakit dan kehilangan sensasi karena ujung saraf sensorik yang rusak. Penyembuhan tidak dapat terjadi secara spontan sehingga diperlukan penutupan kulit secara bedah (Garner, 2000).

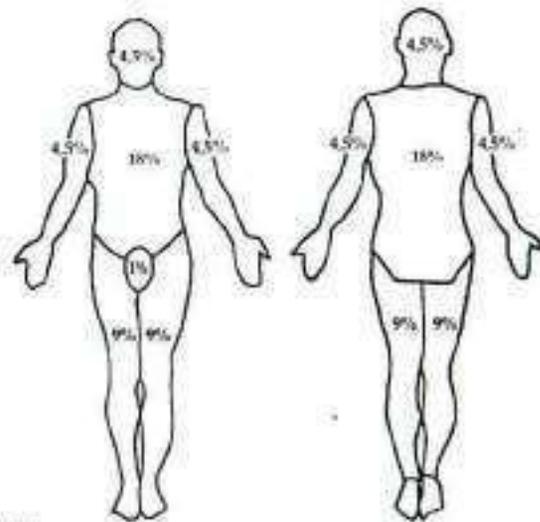


Gambar 2.3 Derajat kedalaman luka bakar (Herndon, 2002).

Luas Luka Bakar

Dalam menangani luka bakar diperlukan perhitungan luas area yang rusak akibat luka bakar dengan cermat. Wallace

membagi tubuh atas area 9% atau kelipatan dari 9 terkenal yang dikenal dengan *Rule of Nine* atau *Rule of Wallace* (Gambar 2.4) (Cinat, 2006).



Keterangan:

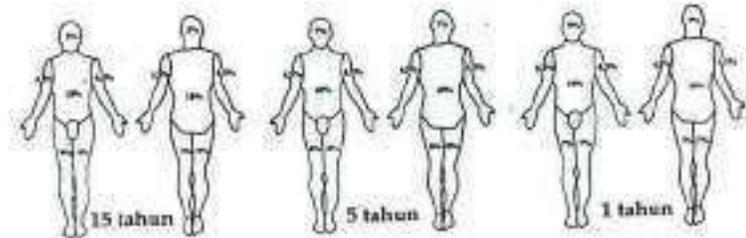
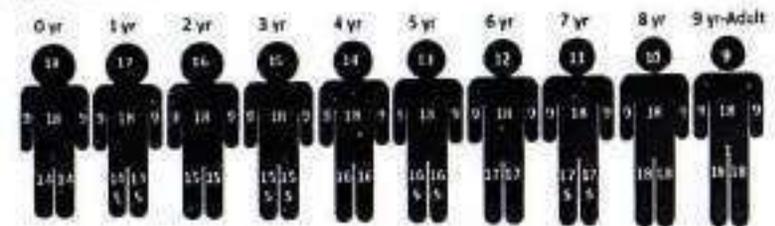
Kepala dan leher	: 9%
Lengan	: 18%
Badan depan	: 18%
Badan belakang	: 18%
Tungkai	: 36%
Genitalia/perineum	: 1%
Total	: 100%

Gambar 2.4 *Rule of nine* dari Wallace (Cinat, 2006)

Cara lain untuk menghitung luas luka bakar dengan cepat adalah dengan menggunakan telapak tangan. Metode ini memudahkan untuk menghitung bahwa 1 telapak tangan pasien sama dengan 1 luas luka bakar. Metode ini digunakan di unit gawat darurat atau di lapangan, untuk dukungan yang lebih cepat dan akurat.

Pada luka bakar anak dipakai modifikasi *Rule of Nine* menurut Lund and Browder, yaitu ditekankan pada umur 15 tahun, 5 tahun, dan 1 tahun (Gambar 2.5) (Demling, 1990).

RULE OF NINES



Gambar 2.5 Perhitungan luas luka bakar untuk anak (Demling, 1990).

Cara lain untuk menghitung luas luka bakar anak adalah rumus Berkow. Anak-anak memiliki pinggul dan kaki yang lebih kecil, tetapi kepala dan bahu lebih besar daripada orang dewasa. Oleh karena itu, perhitungan luas luka bakar pada anak menggunakan rumus Berkow (hanya sampai usia 9 tahun):

$$\begin{aligned} \text{Kepala} &= 18\% - (\text{tahun usia kehidupan}) \\ \text{Tungkai bawah} &= 14\% + (0,5\% \times \text{tahun usia kehidupan}) \end{aligned}$$

Perbedaan luka bakar pada anak dibandingkan pada dewasa, salah satunya adalah karena anak memiliki perbandingan luas permukaan terhadap berat badan yang lebih besar dibandingkan dewasa. Oleh karena itu untuk setiap kg berat badan, anak memiliki *metabolic rate*, kehilangan cairan melalui evaporasi, dan *heat loss* yang lebih tinggi dibanding seorang dewasa.

Tingkat Keparahan Luka Bakar

Untuk menentukan tingkat keparahan luka bakar maka luka bakar dibagi luka bakar berat, luka bakar sedang dan

luka bakar ringan. Untuk menentukan tingkat keparahan ini, harus mengetahui lebih dahulu Luas dan derajat kedalaman luka bakar. Tingkat keparahan luka bakar yang diderita dapat digunakan sebagai pedoman untuk menentukan tata laksana dan untuk edukasi ke keluarga serta dapat sebagai pedoman untuk menentukan prognosis (Gore, 2010).

Kriteria keparahan luka bakar menurut American Burn Association adalah sebagai berikut.

1. Luka bakar ringan.

- a. Luka bakar derajat II < 15% pada dewasa, derajat II < 10% pada anak.
- b. Luka bakar derajat III < 2%, selain di wajah, alat kelamin, dan tangan.

2. Luka bakar sedang.

- a. Luka bakar derajat II 15–25% pada orang dewasa.
- b. Luka bakar derajat II 10–20% pada anak.
- c. Luka bakar derajat III < 10%, selain di wajah, alat kelamin dan tangan.

3. Luka bakar berat.

- a. Luka bakar derajat II 25% atau lebih pada orang dewasa

- b. Luka bakar derajat II 20% atau lebih pada anak.
- c. Luka bakar derajat III lebih dari 10%.
- d. Luka bakar dengan cedera inhalasi, listrik, disertai trauma lain (Noer, 2006).
- e. Luka bakar mengenai tangan, wajah, dan alat kelamin.

Pasien dengan luka bakar ringan, umumnya tidak memerlukan rawat inap. Adapun luka sedang dan luka bakar berat diharuskan untuk dirawat inap untuk mendapatkan terapi cairan dan terapi lainnya. Pertolongan pada pasien dengan luka bakar yang utama adalah menghentikan pemaparan dan memindahkan pasien ke tempat yang aman serta memberikan perlindungan pada kulit yang terpapar. Pada pertolongan pertama di tempat kejadian bila terdapat luka bakar yang cukup besar, yang utama adalah mengeluarkan orang tersebut dari situasi yang membahayakan (misalnya, di dalam kendaraan). Jika pakaian pasien sedang terbakar, disarankan untuk memadamkan api dengan cara berguling guling atau menutupi api dengan kain basah, atau menggunakan alat pemadam kebakaran lain. Selanjutnya, cedera harus dibilas dengan air dingin air. Ini tidak hanya memadamkan api tetapi juga mendinginkan luka dan mengurangi konveksi panas dan nyeri. Perlu diperhatikan juga bahwa penggunaan air dingin dengan cara ini dapat meningkatkan risiko hipotermia; oleh

karena itu, pasien harus diselimuti dengan selimut kering yang hangat dan bersih.

Untuk luka bakar kimiawi, perlu dilakukan pembilasan dengan air biasa, sampai tidak didapatkan lagi bahan kimia yang menempel di kulit. Penggunaan agen penetral tidak disarankan karena akan menyebabkan reaksi panas sehingga dapat memperberat lukanya. Untuk cedera listrik, Langkah utama dan terpenting adalah menghentikan arus listrik dengan tetap memperhatikan agar jangan sampai penolong ikut kesetrum.

Penggunaan 'pengobatan rumahan' seperti mentega, lemon, pasta gigi, salep hidrogen peroksida, atau bawang merah tidak dianjurkan karena banyak yang akan merusak jaringan lebih lanjut (Jeschke, 2020).

Pasien dengan luka bakar yang lebih parah yang harus dilakukan rujuk ke rumah sakit untuk mendapatkan penanganan yang lebih optimal.

Penatalaksanaan Awal

Penanganan pasien dengan luka bakar berat sesuai dengan penanganan kasus trauma pada umumnya, yaitu dengan memperhatikan hal berikut ini.

1. Airway

Airway adalah penatalaksanaan jalan napas dan manajemen trauma servikal. Periksa patensi jalan napas dengan berbicara dengan pasien. Buka jalan napas benda asing, lakukan *chin lift*, *jaw thrust*, hindari ketegangan, atau peningkatan tekanan darah di area kepala dan leher. Kontrol tulang belakang leher dengan kerah kaku.

2. Breathing

Breathing adalah pernapasan dan ventilasi. Cek dengan hati-hati pasien dengan intoksikasi karbon monoksida, tampak *cherry pink* dan tidak bernapas. Hati-hati dengan luka bakar yang melingkar pada dada (jika ada pertimbangkan eskarotomi). Periksa tanda-tanda hipoksia dan hiperventilasi atau hipoventilasi. Tindakan yang harus

dilakukan adalah inspeksi dada, pastikan pergerakan dinding dada adekuat dan simetris. Berikan oksigen 100% *high flow* 10–15 liter per menit melalui masker *non-rebreathing*. Jika tetap sesak, lakukan *bagging* atau ventilasi mekanik.

3. Circulation

Circulation adalah sirkulasi dengan kontrol perdarahan. Cek tanda-tanda syok, nadi sentral, tekanan darah, *capillary refi* (normal kembali < 2 detik), dan luka bakar melingkar pada ekstremitas (pertimbangkan eskarotomi). Tindakan yang harus dilakukan adalah lakukan penekanan luka jika terdapat perdarahan aktif. Pasang 2 jalur IV besar, sebaiknya di area yang tidak ada luka bakar. Jika pasien syok, berikan satu dosis Ringer laktat sampai denyut nadi radialis teraba. Kumpulkan sampel darah untuk cek darah lengkap dan analisis gas darah arteri. Temukan dan obati tanda-tanda klinis syok dari penyebab lain.

4. Disability

Disability adalah status neurogenik. Cek derajat kesadaran:

A (*alert*): sadar penuh. V (*verbal*): merespons terhadap rangsang verbal. P (*pain*): Merespons terhadap rangsang nyeri. U (*unresponsive*): tidak ada respons, tindakan yang harus dilakukan periksa derajat kesadaran, Periksa respons pupil terhadap cahaya. Hati-hati pada pasien dengan hipoksemia dan syok karena dapat terjadi penurunan kesadaran dan gelisah.

5. Exposure

Exposure adalah pajanan dan pengendalian lingkungan. Cek *exposure* dan kontrol lingkungan. Tindakan yang harus dilakukan melepas semua pakaian dan aksesoris yang melekat pada tubuh pasien, Lakukan *log roll* untuk melihat permukaan posterior pasien. Jaga pasien tetap dalam keadaan hangat dan hitung luas luka bakar dengan metode *rules of nine*.

5. Fluid (Resusitasi Cairan)

Umumnya, pasien dengan ukuran luka bakar > 20% TBSA akan membutuhkan resusitasi cairan. Tujuan resusitasi

cairan adalah untuk mempertahankan perfusi organ akhir sambil menghindari morbiditas terkait resusitasi seperti kompartemen ekstremitas, abdomen, dan orbital sindrom (kondisi yang ditandai dengan peningkatan akut dalam tekanan di kompartemen tertentu, membutuhkan kemunculan dekompresi untuk menghindari kematian sel). Namun, pada kebanyakan pasien dengan luka bakar yang lebih parah, penggunaan eksklusif larutan kristaloid dapat menyebabkan resusitasi berlebihan, yakni resusitasi kristaloid volume tinggi yang berkelanjutan yang terkait dengan pengembangan terkait resusitasi morbiditas. Untuk mengatasi situasi ini, dapat digunakan tambahan lain seperti albumin atau plasma yang telah disarankan (Jeschke, 2020).

Tindakan yang harus dilakukan adalah sebagai berikut.

- a. Menghitung Parkland Formula: $3-4 \text{ ml} \times \text{Berat Badan (kg)} \times \% \text{ TBSA Luka Bakar (+ rumatan untuk pasien anak)}$.
- b. Setengah dari jumlah cairan resusitasi diberikan pada 8 jam pertama dan setengah cairan sisanya diberikan dalam 18 jam selanjutnya.
- c. Gunakan cairan kristaloid seperti Ringer laktat.

- d. Lakukan pemeriksaan EKG, nadi, tekanan darah, *respiratory rate*, *pulse oximetry*, dan analisis gas darah arteri.
- e. Berikan cairan resusitasi sesuai indikasi.

6. Analgesia

Opioid yang aktif secara perifer memiliki efek antiinflamasi dan dapat memodulasi penyembuhan luka. Opioid lokal digunakan untuk mengurangi nyeri pada pasien dengan lesi inflamasi seperti luka bakar. opioid agonis dapat melemahkan rangsangan neuron aferen primer dan memblokir pelepasan neuropeptida proinflamasi terminal pusat dan perifer. Pemilihan analgetik yang bisa diberikan sebagai berikut:

- a. Morfin intravena 0,05–0,1 mg/kg sesuai indikasi.
- b. Untuk anak paracetamol cairan *drip* (setiap 6 jam) dengan dosis 10–15mg/kg BB/kali atau ibuprofen: 2 tahun ke atas, 20 mg/kg/hari 3–4 kali sehari per oral (tidak untuk anak di bawah 2 tahun)
- c. Tramadol (12 tahun ke atas) 1mg/kg 4–6 jam
- d. Ketamine 0,2–0,5 mg/kg 15–25 menit.

- e. Fentanyl 1–1,5µgr/kg.
- f. child 1 µgr/kg 45–60 menit.
- g. Meperidine 0,5–1 mg/kg 2–4 jam.

Terapi Tambahan pada Luka Bakar

Pasien dengan luka bakar parah memiliki peningkatan kebutuhan mikronutrien, seperti mineral dan vitamin karena reaksi hipermetabolik, untuk penyembuhan luka dan kehilangan transdermal, terutama pada pasien luka bakar dengan luka terbuka. Stres oksidatif yang sangat tinggi, terkait dengan respons inflamasi, dan meningkatkan aktivitas antioksidan endogen yang sangat bergantung pada kandungan mikronutrien organisme. Kebutuhan mikronutrien yang tidak terpenuhi akan menimbulkan gejala klinis terutama pada bulan pertama, seperti komplikasi infeksi dan penyembuhan luka yang tertunda. Kebutuhan mikronutrien pasien luka bakar meningkat karena respons hipermetabolisme, penyembuhan luka, dan *cutaneous exudative loss* (Rahardja,2014).

Mikronutrien antioksidan yang dipertimbangkan adalah vitamin B dan C, tembaga, seng, dan selenium. Dosis yang

digunakan berdasarkan Clinical Practice Guidelines Nutrition Burn Patient Management 2011 disajikan dalam Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Dosis mikronutrien

	Thiamine	10mg
	Riboflavin	10mg
	Niacin	200mg
	Vitamin B6	20mg
	Folate	2mg
	Vitamin B12	20µg
Vitamin C		2g
Minerals		
	Selenium	100 µg
	Copper	2 – 3mg
	Zinc	50mg
	Manganese	25-50 mg

(Clinical Practice Guidelines Nutrition Burn Patient Management, 2011)

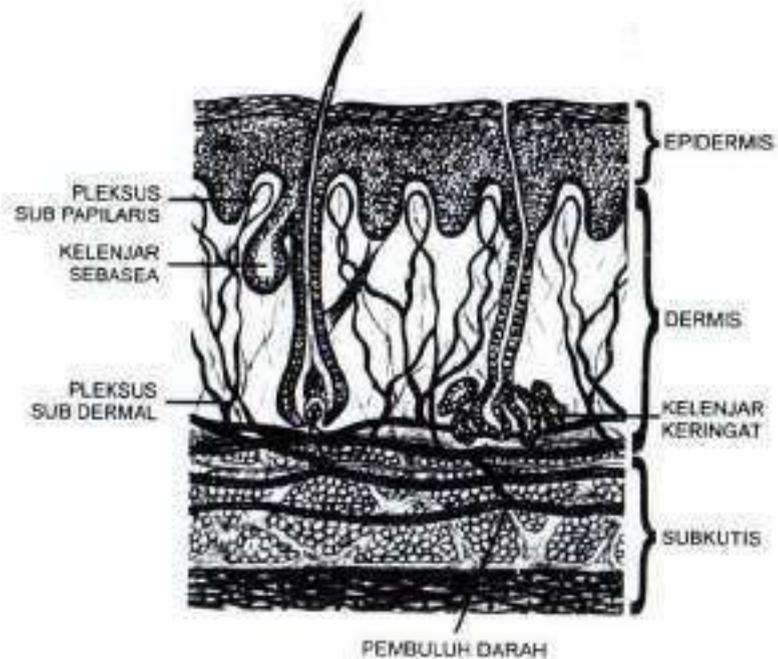
Penyembuhan luka kulit

Fisiologi Kulit

Kulit merupakan organ pembungkus tubuh dan merupakan organ terluas pada manusia, luas kulit pada neonatus hanya sekitar 0,025 m², makin lama makin bertambah hingga mencapai luas 1,8 m² ketika dewasa. Ketebalan kulit tidak sama. Kulit yang sangat tebal terdapat di telapak tangan dan telapak kaki serta punggung bagian atas. Kulit yang sangat tipis terdapat di area wajah, leher bagian depan dan bagian medial dari ekstremitas atas (Sammer, 2004). Individu yang masih sangat muda dan yang berusia lanjut memiliki kulit yang lebih tipis dari pada kulit orang dewasa, sehingga paparan suhu yang sama dengan durasi yang sama pada bagian tubuh dan usia yang berbeda akan mengakibatkan luka bakar dengan kedalaman yang berbeda pula.

Kulit memiliki fungsi yang sangat penting bagi tubuh manusia dan merupakan indikator kesehatan tubuh manusia. Kulit berfungsi sebagai salah satu sistem pertahanan tubuh

terhadap berbagai perubahan kondisi lingkungan. Kulit berfungsi sebagai penahan terhadap berbagai infeksi, baik bakteri, jamur, maupun virus. Kulit juga berperan penting dalam mengontrol suhu tubuh dan menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit (McGrath, 2004). Kulit terdiri dari dua lapisan yaitu, epidermis dan dermis, serta ditunjang dengan jaringan subkutis dibawah kulit (Gambar 3.1) (Perdanakusuma, 1998).



Gambar 3.1 Lapisan kulit manusia (Perdanakusuma, 1998)

Epidermis

Epidermis memiliki ketebalan bervariasi antara 30–50 μm di area dada, perut bagian depan, dan ketebalan 85 μm di bagian paha. Epidermis secara embriologis berasal dari lapisan ektoderm. Diferensiasi epidermis menyebabkan terbentuknya 5 lapisan, yaitu stratum (lapisan) basalis, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum, dan stratum korneum (Junqueira, 1997) (dapat dilihat pada Gambar 3.2).

Slide 43 Thick skin



Gambar 3.2 Lapisan epidermis (Junqueira, 1997)

Stratum korneum merupakan lapisan paling luar dari epidermis yang tersusun dari sel epitel bertanduk, bertugas sebagai perlindungan pertama terhadap perubahan lingkungan luar. Sel epidermis bermigrasi dari basal membran dan membentuk lapisan keratin dalam 20 hari. Stratum basalis adalah lapisan terdalam dari epidermis yang tersusun dari sel basal yang terdapat keratinosit yang memiliki kemampuan pembelahan diri (mitosis). Sel ini memiliki tonofibril yang melekat erat pada membran basalis. Lapisan basal ini melekat pada dermis pada area yang disebut *dermo-epidermal junction* (membran basalis). Lapisan ini kaya akan matriks ekstraseluler dan faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang berperan dalam menstimulasi lapisan basal epidermis untuk berproliferasi. Setiap sel pada membran basal yang lepas akan menuju ke lapisan spinosum, sel tersebut akan kehilangan kemampuan membelahnya, ukurannya menjadi lebih besar, dan konsentrasi airnya menjadi lebih rendah. Pada fase selanjutnya terjadi kerusakan pada asam nukleat, mitokondria dan membran plasma (McGrath, 2004).

Stratum spinosum merupakan lapisan yang terdiri dari sel muda yang bermigrasi dari sel basal dan terdiri dari sel berbentuk polihedral yang saling berikatan satu sama lain oleh desmosom. Tonofibril yang berasal dari keratin membentuk

anyaman seperti jala pada sitoplasma sel untuk memperkuat struktur lapisan ini.

Stratum granulosum adalah lapisan yang terdiri dari sel yang berbentuk pipih dan tidak memiliki inti. Granula keratohialin tampak pada sitoplasma bersama dengan *membrane coating granule* yang melepaskan kandungan lipid ke ruang interselular.

Stratum korneum merupakan hasil akhir dari maturasi keratinosit. Lapisan korneum terdiri dari lapisan polihedral berkornifikasi yang tersusun secara tumpang tindih tanpa inti sel yang disebut sel korneosit. Lapisan epidermis ini mencerminkan pematangan bertahap keratinosit yang bergerak dari lapisan basal ke permukaan (Wasitaatmadja, 2002).

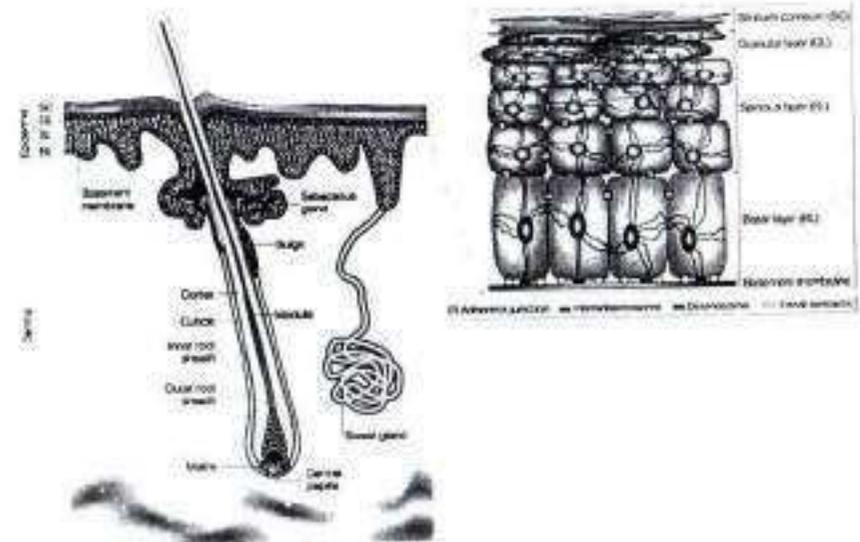
Dermis

Dermis disebut juga korium. Dermis memiliki ketebalan yang tidak sama pada tubuh manusia, ketebalan antara 500–900 μm di lengan dan kaki, ketebalan sekitar 2.250 μm di punggung, serta sekitar 400 μm di skrotum dan penis.

Ketebalan yang berbeda ini berarti bahwa paparan suhu yang sama untuk jangka waktu yang sama pada bagian tubuh yang berbeda akan mengakibatkan luka bakar dengan kedalaman yang berbeda-beda (Babu, 2010). Dermis merupakan suatu matriks jaringan ikat penunjang yang kuat yang mengandung struktur khusus yang lokasinya terdapat di bawah epidermis dan di bawahnya terdapat lapisan subkutis

Dermis terbagi dalam 2 bagian yaitu *papillary dermis* dan *reticular dermis*. *Papillary dermis* merupakan lapisan dermis yang paling atas dan tipis terletak di bawah *rete ridges* dari epidermis dan berikatan membrane basalis. Dermis tersusun dari serat kolagen yang saling menyilang secara longgar. Serat kolagen yang lebih kasar serta tersusun secara horizontal ditemukan pada lapisan *Reticular dermis* (Bennion, 2004). Fibroblas merupakan sel utama di lapisan dermis dan memproduksi serat kolagen, serat elastik dan substansi dasar. 70% berat kering dermis adalah kolagen. Kolagen memberi kekuatan regangan (tensile strength) pada dermis. Sejumlah 25% dari jumlah kolagen di kulit merupakan kolagen tipe I. Pada dermis juga terdapatnya serat elastin yang tersusun secara longgar dan difus sehingga kulit memiliki sifat elastis (Sarabashi, 2010).

Pada dermis terdapat unsur penunjang kulit yang mengandung sel epitel yaitu kelenjar keringat, kelenjar sebacea, dan folikel rambut (Gambar 3.3) sehingga bila terjadi kerusakan kulit akibat luka bakar hanya sebatas pada lapisan ini, masih ada kemungkinan untuk terjadi epitelisasi spontan (Gore, 2010).



Gambar 3.3 Unsur penunjang pada kulit (McGrath, 2004)

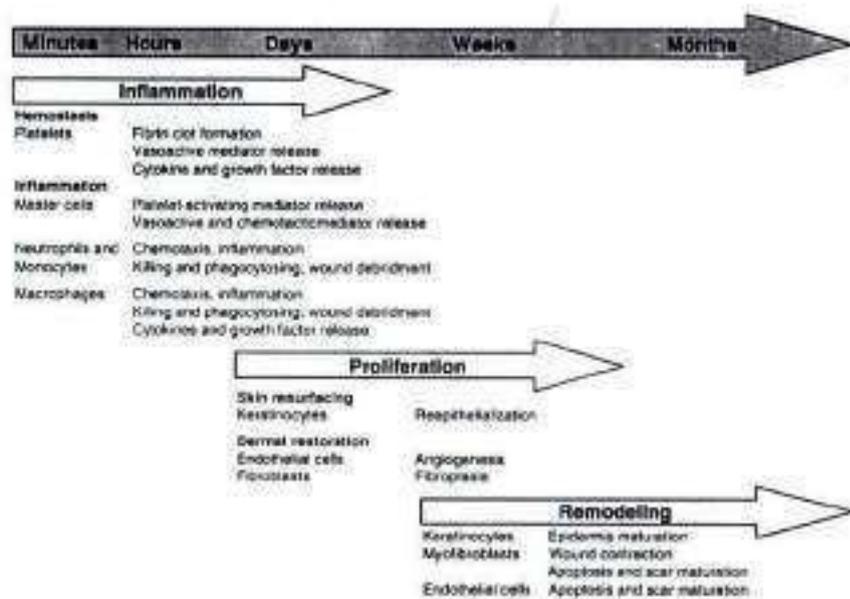
Subkutis

Lapisan ini tersusun atas jaringan ikat longgar yang banyak mengandung sel lemak yang berbentuk lobulus yang dipisahkan oleh septum. Pada lapisan subkutis ini terdapat serabut saraf, pembuluh darah dan kelenjar getah bening, kelenjar apokrin, dan kelenjar ektrin. Lapisan ini berfungsi sebagai insulator tubuh, cadangan energi dan sebagai bantalan. Lapisan ini juga berfungsi menghubungkan kulit secara longgar dengan jaringan di bawahnya. Lapisan subkutis memiliki ketebalan yang bervariasi yaitu pada sangat tipis pada kelopak mata dan cukup tebal pada abdomen yang dapat mencapai 3 cm.

Fase Penyembuhan Luka Kulit

Penyembuhan luka, suatu proses ketika jaringan kulit atau organ lain berusaha untuk memperbaiki diri setelah cedera, adalah proses fisiologis yang kompleks dan melibatkan banyak jenis sel lain dan mediator biokimia. Penyembuhan luka tidak terbatas pada regenerasi lokal tetapi bersifat sistemik dan melibatkan faktor endogen seperti usia, status gizi, status imunologi dan kondisi metabolik (Clark, 2007).

Komponen utama dalam proses penyembuhan luka adalah jaringan ikat atau kolagen, pembuluh darah, dan epitel. Proses penyembuhan luka secara klasik dibagi menjadi tiga fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, fase remodeling, atau fase maturasi (Loren, 2000). Pada fase inflamasi tujuannya untuk hemostasis, membuang jaringan mati, dan mencegah infeksi. Pada fase proliferasi terjadi pembentukan fibroblast dan kolagen sebagai bagian dari penutupan luka. Pada fase maturasi terjadi remodeling dari kolagen untuk memaksimalkan kekuatan dan integritas struktural dari luka sehingga terbentuk kesembuhan dengan parut normal. Proses penyembuhan luka khususnya luka bakar sampai saat ini masih merupakan masalah yang kompleks karena sering terjadi fibrosis yang tidak normal yaitu parut hipertropi dan keloid (Perdanakusuma, 2003; Buchanan, 2009).



Gambar 3.4 Fase penyembuhan luka (Gurtner, 2007)

Fase inflamasi

Fase inflamasi dimulai segera setelah cedera, di mana pembuluh darah pecah, diikuti oleh pendarahan dari pembuluh yang terbuka, tubuh mencoba menghentikannya dengan vasokonstriksi, dan mengecilkan ujung pembuluh darah yang dipotong. Pada saat yang sama, reaksi hemostatik juga terjadi karena trombosit yang keluar dari pembuluh darah saling menempel dan dengan pembentukan jaringan

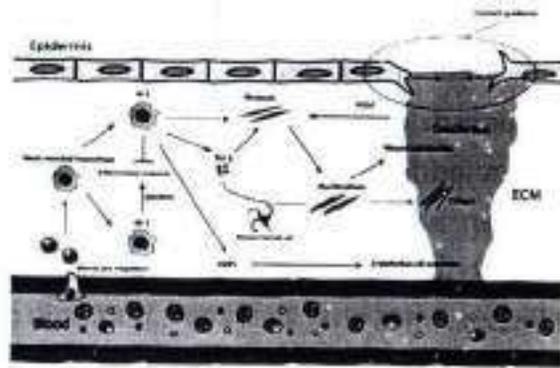
fibrin, yang akan mengentalkan darah keluar dari pembuluh darah (Theoret, 2009; Delavary, 2011).

Platelet tidak hanya berfungsi membentuk bekuan darah tetapi juga menghasilkan beberapa *growth factor* seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF), *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *epidermal growth factor* (EGF), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *transforming growth factor- β* (TGF- β). *Growth factor* tersebut berfungsi untuk merangsang pertumbuhan dan proliferasi dari sel luka seperti keratinosit dan fibroblast untuk bermigrasi ke dalam ruang luka (Werner & Grose, 2003).

Selama fase inflamasi, terjadi vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler, yang menyebabkan eritema, edema, dan peningkatan suhu pada area luka. Perubahan permeabilitas vaskular ini memungkinkan infiltrasi makrofag, neutrofil, sel mast, dan antibodi (Lu, 2007). Makrofag juga bertindak sebagai sel fagosit dan menghasilkan kolagenase yang menghancurkan jaringan non-esensial. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa defisiensi makrofag pada hewan laboratorium menyebabkan gangguan penutupan luka (Wynn, 2008).

Macrophages melakukan peran mediasi pada proses

transisi dari fase inflamasi menuju fase proliferasi dengan mensekresi beberapa *growth factor* dan sitokin di antaranya TNF- α , TGF- α , PDGF, IL-1, IL-6, IGF-1, dan *heparin-binding epidermal growth factor* (HB-EGF). Kira-kira 8 jam setelah cedera, neutrofil memasuki matriks fibrin untuk mengisi ruang luka dan bertindak sebagai pengelupas dengan membuang jaringan mati dan mencegah infeksi melalui mekanisme pembelahan, bergantung pada oksigen dan penghancuran sel secara independen. Berbagai protease disekresikan oleh neutrofil untuk mendegradasi matriks ekstraseluler. Sel ini juga melepaskan mediator inflamasi seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan *interleukin-1* (IL-1). Limfosit adalah sel yang terakhir yang masuk pada luka antara hari ke-5 sampai ke-7. Peranan sel ini dalam penyembuhan luka masih kurang jelas (Nabavia, 2006).



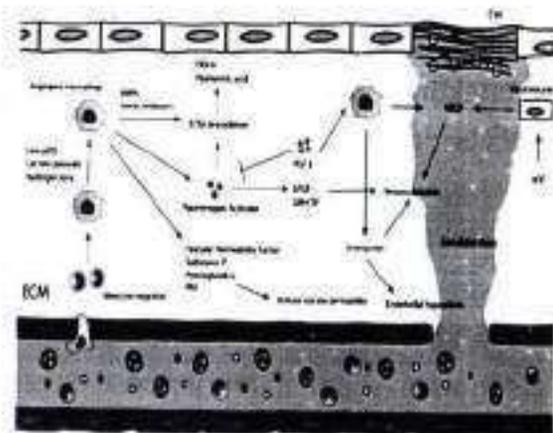
Gambar 3.5 Fase inflamasi (Delavary, 2011)

Fase proliferasi

Tahap ini disebut juga sebagai fase fibrosis, karena yang menonjol adalah proliferasi fibroblas. Fase ini berlangsung dari akhir fase inflamasi sampai akhir minggu ketiga. Selama tahap ini, terjadi degradasi fibrin. Makrofag dan ECM mensekresi faktor pertumbuhan yang merangsang aktivasi fibroblas. Fibroblas diaktifkan dan sintesis protein meningkat selama persiapan pembelahan sel. Setelah pembelahan dan proliferasi sel, fibroblas mulai menyintesis dan mensekresi ECM. Substrat fibrin yang terbentuk pada tahap awal digantikan oleh substrat sementara fibronektin dan hialuron, yang difasilitasi oleh migrasi fibroblas. Fibronektin dan asam hialuronat adalah komponen awal dari matriks luka. Asam hialuronat membantu dalam migrasi sel. Adhesi glikoprotein, termasuk fibronektin, laminin, dan tenasin difasilitasi saat migrasi dari sel (Tredget, 2006).

Selama fase ini, fibroblas bermigrasi ke dalam luka dan secara bersamaan menghasilkan deposit kolagen. Kolagen berperan sebagai kolagen I dan III. Selama tujuh hari pertama, kolagen III mendominasi dan akan digantikan oleh kolagen I. Sekitar 80% kolagen di kulit adalah kolagen tipe 1 yang memungkinkan kulit menahan traksi. Selama fase ini, tingkat

sel inflamasi pada luka menurun dan fungsinya digantikan oleh fibroblas, sel endotel, dan keratinosit untuk melanjutkan migrasi sel, proliferasi, angiogenesis, dan angiogenesis, sintesis komponen matriks ekstraseluler. Fibroblas mensintesis dan mensekresi kolagen melalui proses intraseluler dan ekstraseluler yang kompleks. Kolagen terdiri dari fraksi tinggi asam amino prolin yang memiliki struktur *triple helix*. Di ECM, *tropocollagen* terbentuk. Molekul tropokolagen berkumpul dan dihubungkan silang oleh enzim lisil oksidase untuk membentuk serat kolagen. Fibril ini berinteraksi dengan fibril lain dan kemudian berkumpul kembali menjadi serat. Serat-serat itu kemudian menyatu dan membentuk parut kolagen (Babu *et al.*, 2010; Diegelmann, 2004).



Gambar 3.6 Fase Proliferasi (Delavary, 2011)

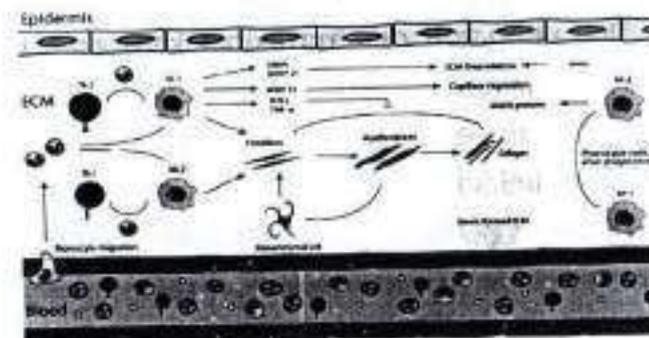
Fase Remodeling (Maturasi)

Selama tahap ini, terjadi pematangan dan resorpsi jaringan berlebih. Fase ini dapat berlangsung selama berbulan-bulan dan berakhir ketika semua tanda peradangan telah hilang. Proses ini dimulai dengan migrasi keratinosit dari membran basal ke permukaan. Migrasi ini juga melepaskan kolagenase, yang memisahkan sel dari matriks dermal ke matriks sementara. Keratinosit juga mensintesis dan mensekresi MMP1, MMP2, dan MMP9. Pada matriks temporal, akumulasi kolagen terjadi secara acak, kemudian mengalami regenerasi. Proses remodeling epitel, remodeling, dan migrasi diaktifkan oleh MMPs. Proteolisis matriks ekstraseluler merupakan bagian penting dari perbaikan dan regenerasi luka, tetapi tingkat MMP yang tinggi juga dapat menurunkan matriks ekstraseluler, mencegah migrasi, dan adhesi sel. Pada level sel, keseimbangan terletak pada sintesis komponen matriks ekstraseluler dan degradasi oleh protease. Proses regulasi diperankan oleh *growth factor* termasuk di dalamnya *platelet-derived growth factor (PDGF)*, *transforming growth factor- β (TGF- β)*, *fibroblast growth factor*, dan *vascular endothelial growth factor* (Prathiba, 2000; Gurtner, 2007).

Platelet-derived growth factor dilepaskan dari *platelet*

alpha granule sesaat setelah jejas. *Platelet-derived growth factor* menarik neutrofil, makrofag dan fibroblast ke dalam luka. Makrofag, sel endothelial dan fibroblas juga disintesis dan disekresi PDGF di dalam luka. PDGF menstimulasi fibroblast untuk mensintesis ECM yang baru. *Platelet-derived growth factor* secara jelas menginduksi produksi dari jaringan granulasi (Pierce, 1991). *Transforming growth factor-β* adalah profibrotik faktor yang secara langsung menstimulasi sintesis kolagen dan degradasi matriks ekstraseluler oleh fibroblas. *Transforming growth factor-β* mempengaruhi akumulasi matriks ekstraseluler dengan menurunkan ekspresi *matrix metalloproteinases* (MMPs) dan meningkatkan *tissue inhibitor metalloproteinases* (TIMPs) (Werner, 2003; Imuro, 2007).

Fase regenerasi memiliki dua fitur standar, yaitu kontraksi luka dan remodeling kolagen. Kontraksi luka disebabkan oleh adanya fibroblas pada luka yang berinteraksi secara spesifik dengan matriks kolagen. Selama waktu ini, remodeling kolagen dimulai dengan penipisan kolagen tipe III, yang kemudian digantikan oleh kolagen tipe I. Degradasi ini dilakukan oleh matriks metaloprotein. Pada awal fase remodeling, *tensile strength* hanya sekitar 20% dari kulit normal dan secara bertahap meningkat menjadi 70% dari kulit normal pada akhir fase remodeling (Wynn, 2008).



Gambar 3.7 Fase remodeling (maturasi) (Delavary, 2011)

Fibrogenesis Kulit

Pada proses penyembuhan luka, apabila terjadi kegagalan dalam salah satu fase proses penyembuhan luka akibat suatu jejas, paparan akan berlanjut terus yang dapat menyebabkan menjadi jejas kronis. Jejas kronis inilah yang akan dapat memicu terjadinya fibrosis yang tidak normal pada jaringan dan menyebabkan kegagalan fungsi pada organ (Kisseleva, 2008). Rangkaian kejadian atau peristiwa penyebab fibrosis pada kulit adalah kerusakan epitel, pelepasan TGF-β1, rekrutmen sel inflamasi, induksi pembentukan *reactive oxygene species* (ROS), aktivasi sel penghasil kolagen, dan induksi aktivasi miofibroblas (Berak, 2004).

Jejas pada kulit dapat menyebabkan kerusakan endotel. Dua pengaruh penting akibat kerusakan endotel, yaitu koagulasi dan vasodilatasi. Sel endotelial memiliki kontribusi pada proses fibrosis melalui proses transisi dari sel endotelial menjadi sel mesenkimal (Kang, 2008). Kerusakan endotel memiliki peran penting pada proses fibrogenesis karena merupakan pemicu terjadinya sklerosis sistemik. Sklerosis sistemik memiliki kontribusi pada proses penebalan pembuluh darah, produksi sitokin proinflamasi dan TGF- β 1, hipoksia jaringan, agregasi platelet, penurunan produksi *nitric oxide* (NO), dan menyebabkan fibrosis (Steen, 2006).

Kerusakan endotel adalah fase kritis pada proses fibrosis. Perubahan integritas endothelium menyebabkan aktivasi kaskade antifibrinolisis untuk mendukung proses koagulasi dan hemostasis. Sel endotelial akan mulai mensekresi berbagai faktor yang akan menginduksi agregasi platelet, degranulasi platelet, pembentukan bekuan darah, dan akumulasi matriks ekstraseluler. Degranulasi platelet akan diikuti dengan pelepasan sitokin penyebab dilatasi sehingga akan menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan hilangnya fungsi barrier. Fibrosis akibat kerusakan endotel disebabkan karena kerusakan pembuluh darah pada membran basal dan cepatnya rekrutmen sel-sel inflamasi

pada area yang mengalami jejas (Kumar, 2005).

Sel endotelial mensekresi sitokin yang menyebabkan rekrutmen sel inflamasi dengan cepat, contohnya netrofil dan makrofag. Makrofag tidak hanya memfagosit produk degradasi dan debris seluler, tetapi juga menghasilkan sinyal fibrogenik dan mensekresi faktor kemotaktik bagi sel endotelial. Selanjutnya sel endotelial akan berproliferasi dan bermigrasi melalui membran basal menuju pusat jejas dan membantu proses kesembuhan (Lama, 2006).

Pada jejas yang bersifat kronis, sel endotelial terlibat dalam proses remodeling vaskuler dan bersama dengan sel progenitor endotelial yang berada dalam sistem sirkulasi akan tumbuh dan membentuk pembuluh darah baru pada jaringan yang mengalami kerusakan (Diegelmann, 2004). Pada proses ini, sejumlah mediator angiogenesis, seperti faktor fibrogenik dan angiopoietin banyak ditemukan. Beberapa mediator angiogenesis diantaranya adalah *transforming growth factor* (TGF- β 1), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan *interleukin fibroblas growth factor* (FGF) (Otrock, 2007). Namun, *vascular endothelial growth factor* (VEGF) merupakan pemicu yang paling kuat. *Vascular endothelial growth factor* sebagai pemicu angiogenesis

bertugas untuk mengontrol kemampuan sel endothelial untuk bertahan hidup dan berproliferasi. *Vascular endothelial growth factor* terikat pada *vascular endothelial growth factor receptor 2* (VEGFR2) dan respons biologisnya dipengaruhi oleh keberadaan ROS (Ushio, 2007).

Sitokin dan faktor pertumbuhan yang memegang peran penting dalam proses fibrosis kulit dan memiliki kontribusi baik dalam influks maupun aktivasi sel inflamasi. Berbagai penelitian membuktikan bahwa TGF- β 1 memiliki peran penting pada proses fibrosis yaitu pertama terjadi peningkatan TGF- β 1 pada organ yang mengalami jejas dan secara spesifik selalu ditemukan pada area yang mengalami fibrosis. Kedua, pemberian TGF- β eksogen terhadap hewan percobaan dapat menyebabkan fibrosis pada berbagai organ dan penelitian lain dibuktikan terapi menggunakan anti TGF- β dapat menurunkan derajat fibrosis pada hewan percobaan (Huang, 2002; Wells, 2000).

Transforming growth factor- β 1 yang dihasilkan berfungsi meningkatkan regulasi transkripsi gen kolagen 1 dan 2 serta menginduksi ekspresi TIMPs, suatu *tissue inhibitor* MMPs yang terlibat dalam proses degradasi kolagen. Selain itu, TGF- β 1 memiliki fungsi autokrin dan parakrin untuk mempertahankan

keberadaannya dalam jumlah yang tinggi pada area yang mengalami jejas atau inflamasi (Gressner, 2002).

Interleukin-6 (IL-6) yang diproduksi pada proses penyembuhan luka abnormal atau pada yang mengalami fibrosis, akan meningkatkan regulasi ekspresi TGF- β 1. Aktivitas IL-6 adalah meningkatkan aksi fibrogenik TGF- β 1. Mekanisme molekuler bagaimana TGF- β 1 meningkatkan regulasi ekspresi gen kolagen tipe I belum banyak dijelaskan. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa *reactive oxygen intermediated*, terutama H₂O₂, adalah mediator penting aksi TGF- β 1 pada HSCs (Reeves & Friedman, 2002).

Transforming growth factor- β 1 memiliki spektrum yang luas dalam proses seluler antara lain pada proses diferensiasi, proliferasi, apoptosis dan migrasi sel. Level TGF- β 1 aktif dalam jaringan atau serum yang tinggi dapat menginduksi proses fibrosis pada organ. Pada Suatu penelitian pada hewan coba yang diberikan perlakuan yang bersifat anti TGF- β 1 ternyata berhasil mencegah terjadinya fibrosis (Aarabi, 2007).

Reseptor permukaan TGF- β 1 adalah *serine-threonine kinase*. Aktivasi reseptor TGF tipe II akan menyebabkan fosforilasi 2 protein yang bersifat *reseptor-associated*, yaitu Smad 2 dan

Smad 3. Selama fosforilasi, Smad 2 dan Smad 3 akan berikatan dengan Smad 4 di dalam sitoplasma (Wells, 2000). Kompleks Smad 2, Smad 3, dan Smad 4 akan mengalami translokasi menuju nukleus dan akan mengaktifasi proses transkripsi gen responsif TGF- β , seperti *plasminogen activator inhibitor* (PAI-1), dua rantai dari kolagen I maupun Smad 7. Anggota famili Smad lainnya, yaitu Smad 6 dapat bertindak sebagai penghambat pensinyalan TGF- β dalam sitoplasma. Respons terhadap TGF- β 1 dapat bervariasi. Jika sel berada pada fase awal aktivasi, maka respons terhadap TGF- β 1 sangat kuat, tetapi dalam bentuk fenotifnya sebagai miofibroblas respons tersebut sangat rendah (Wells, 2000; Gressner, 2002).

Fibrogenesis melibatkan dua proses penting yaitu sintesis dan degradasi matriks ekstraseluler. Pada kondisi normal, terjadi keseimbangan diantara kedua proses tersebut. Sebaliknya, pada kondisi abnormal akan terjadi ketidakseimbangan antara keduanya, sehingga dapat menyebabkan fibrosis. Kedua proses tersebut melibatkan MMPs dan inhibitornya, yaitu TIMPs (Trojanowska, 1999; Vaalamo, 2000).

Secara garis besar, MMPs dibagi menjadi 5 golongan besar oleh Zois (2008) sebagai berikut.

1. Interstitial collagenases
Interstitial collagenases terdiri dari MMP-1, MMP-8, dan MMP-13 dan berperan dalam proses degradasi berbagai macam kolagen.
2. Gelatinases
Gelatinases terdiri dari *gelatinase A* (MMP-2), *gelatinase B* (MMP-9) dan *fibroblast activation protein* (FAP). Kelompok ini mendegradasi kolagen yang telah mengalami denaturasi, gelatin, dan kolagen tipe IV yang merupakan komponen penyusun membran basal.
3. Stromelysin
Stromelysin terdiri dari MMP-3, MMP-7, MMP-10 dan MMP-11. Kelompok ini berperan dalam proses degradasi *fibronectin*, *proteoglycans*, laminin, dan sejumlah protein matriks lainnya.
 - a. Membrane type
Kelompok yang termasuk dalam tipe ini adalah MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24 dan MMP-25.
 - b. *Metalloelastase* (MMP-12)

Pada jaringan normal, aktivitas dan sekresi MMP sangat rendah. Namun, pada jaringan yang mengalami remodeling akan terjadi peningkatan produksi dan sekresi MMP (Nagase, 1999). Secara umum, MMP tidak diekspresikan pada jaringan normal, tetapi ekspresinya meningkat pada jaringan yang cedera dan meradang. Regulasi MMP terjadi pada tingkat yang berbeda, seperti transkripsi, modulasi mRNA, sekresi, lokalisasi, aktivasi zymogen, dan penghambatan aktivitas enzim proteolitik (Jones, 2003).

Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) merupakan kelompok protein sekretori yang mampu menghambat MMPs melalui ikatan non-kovalen dengan MMPs yang aktif pada ruang ekstraseluler. Terdapat 4 sub famili TIMPs yang telah diidentifikasi pada vertebrata, yaitu TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, dan TIMP-4. TIMPs diekspresikan pada berbagai jaringan dan diproduksi oleh berbagai jenis sel. Pengaturan ekspresi TIMPs terjadi pada saat perkembangan dan remodeling jaringan (Iradale, 2007).

Kolagen terbentuk dari asam amino glisin 33,5%, prolin 12%, hidroksiprolin 10%, dan sisanya asam amino lainnya. Terdapat sekitar 20 tipe kolagen. Kolagen tipe 1 adalah tipe kolagen yang terbanyak yaitu sekitar 90% dari total kolagen dalam tubuh. Di dalam kulit terdapat kolagen tipe 1 sebanyak

80% terutama dilapisan retikuler dermis, sedangkan kolagen tipe III sebanyak 20% dan terdapat di lapisan papiler dermis (Diegelmann, 2004). Dapat disimpulkan bahwa kolagen tipe I merupakan tipe kolagen yang terbanyak di tubuh dan di kulit, serta sangat berpengaruh terhadap penyembuhan luka pada kulit.

Sistem Imun

Sebelum kita membahas hal-hal terkait dengan imunitas, perlu diketahui bahwa semua sel dan molekul yang terlibat di dalam kekebalan tubuh disebut dengan **sistem imun**, sedangkan respons yang dilakukan oleh sistem imun terhadap benda asing disebut dengan **respons imun**. Ilmu yang mempelajari tentang respons imun tersebut dalam peristiwa seluler dan molekuler setelah suatu organisme bertemu dengan mikroba dan benda asing lainnya disebut dengan **imunologi**. Pertahanan tubuh terhadap benda asing yang masuk seperti virus, bakteri, jamur, dan parasit meliputi pertahanan alamiah (*innate/natural/native immunity*) dan pertahanan adaptif (*adaptive immunity*).

INNATE IMMUNITY

Pertahanan alamiah merespons dengan cepat adanya patogen dalam hitungan jam dan hari. Respons yang terjadi akan sama ketika terjadi ulangan paparan patogen yang

sama. Disebut alamiah karena sistem pertahanan ini ada di semua makhluk hidup secara alami. Pertahanan alamiah saat ini banyak dipelajari karena perannya selain menjadi lini pertama pertahanan tubuh terhadap adanya patogen, namun juga berperan penting dalam mengaktifkan dan mengontrol imunitas adaptif. Komponen-komponen yang terlibat di dalam pertahanan alamiah ini adalah pertahanan fisik dan biokimia, pertahanan seluler oleh sel-sel fagosit, dan pertahanan humoral oleh protein-protein dalam darah, seperti komplemen dan berbagai mediator inflamasi.

Pertahanan fisik meliputi sel-sel epitel pada kulit dan senyawa antimikroba yang dihasilkannya. Apabila ada kerusakan pada pertahanan fisik, contohnya terjadi luka bakar di kulit, maka mikroorganisme memiliki akses untuk masuk ke dalam tubuh dan berpotensi menimbulkan penyakit. Namun, mikroorganisme tersebut tidak dapat langsung menyebabkan penyakit karena harus berhadapan dengan sistem imun yang lain pada lini pertahanan pertama ini, yaitu komponen seluler dan molekul efektor terlarut. Pertahanan alamiah akan mengenali berbagai macam struktur molekul benda asing yang masuk ke dalam tubuh yang disebut juga dengan ***pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)***. Struktur molekul ini berbeda-beda pada setiap patogen,

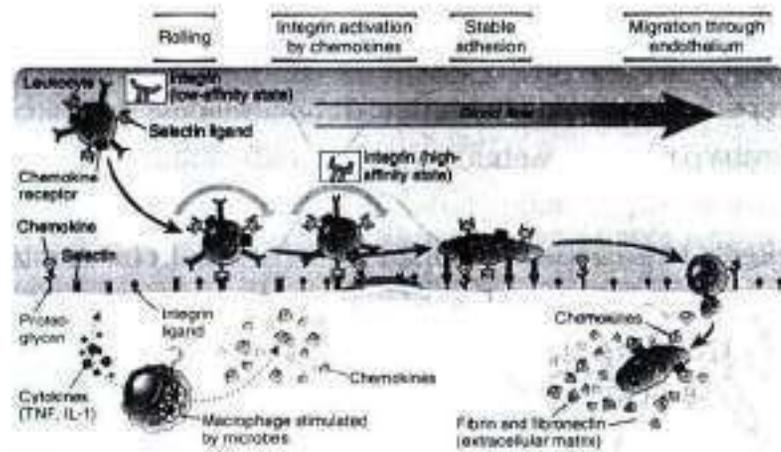
seperti lipopolisakarida (LPS) pada bakteri gram negatif dan asam *lipoteichoic* pada bakteri gram positif. Selain mengenali struktur molekul dari benda asing, pertahanan alamiah juga mengenali molekul endogen pada tubuh hospes yang berasal dari sel-sel yang mengalami kerusakan maupun kematian. Molekul ini disebut dengan ***damage-associated molecular patterns (DAMPs)***. Kerusakan dan kematian sel dapat terjadi akibat adanya trauma, infeksi, maupun akibat bahan-bahan kimia yang bersifat toksik. Selanjutnya, molekul PAMPs dan DAMPs akan dikenali oleh reseptor-reseptor yang tersebar di berbagai lokasi di sel-sel imun untuk mengawali respons seluler, yang disebut dengan ***pattern recognition receptors (PRRs)***. Dengan demikian, sel-sel imun akan aktif yang ditandai dengan produksi sitokin-sitokin proinflamasi dan peningkatan aktivitas antimikroba untuk mengeliminasi mikroba patogen tersebut.

Berikut beberapa komponen seluler sistem imun alamiah yang terdapat di dalam tubuh kita sebagai berikut.

1. Sel Neutrofil

Sel neutrofil merupakan sel responder pertama terhadap

keberadaan benda asing di dalam tubuh karena dapat dengan cepat direkrut dari sirkulasi ke situs infeksi (**Gambar 4.1**) Pada kondisi fisiologis normal, sel neutrofil pada manusia dapat bertahan selama 5 hari, sedangkan dalam kondisi teraktivasi, sel neutrofil hanya mampu bertahan selama 1–2 hari di jaringan. Pada kondisi inflamasi, sel neutrofil direkrut ke situs infeksi oleh kemokin, seperti interleukin (IL-)8 pada manusia atau *mouse keratinocyte-derived cytokine* (KC) pada mencit. Molekul-molekul tersebut dihasilkan oleh sel-sel residen makrofag dan sel mast. Hanya dibutuhkan waktu 1,5 jam untuk sel neutrofil terektrut dari sirkulasi ke jaringan.



Gambar 4.1 Proses migrasi neutrofil dari sirkulasi ke situs infeksi
(Abbas et al., 2018)

Pada situs infeksi, sel makrofag residen yang berada di jaringan akan menangkap mikroba patogen yang masuk dan memproduksi sitokin seperti *tumor necrosis factor* (TNF) dan interleukin (IL-)1. Sitokin-sitokin tersebut kemudian mengaktivasi sel-sel endotel di sekitar situs infeksi untuk memproduksi *selectin*, ligan untuk integrin, dan kemokin. *Selectin* memediasi perlekatan yang lemah antara sel neutrofil yang ada di sirkulasi dengan dinding sel endotel. Aliran darah menyebabkan sel neutrofil yang masih melekat dengan lemah tersebut bergerak di sepanjang permukaan sel endotel. Kemokin yang diproduksi di sekitar situs infeksi dan di sepanjang permukaan sel endotel kemudian akan berikatan dengan reseptor di permukaan sel neutrofil yang sedang bergerak. Hal ini menyebabkan terjadinya aktivasi integrin neutrofil menjadi afinitas tingkat tinggi. Integrin yang teraktivasi akan berikatan dengan ligan dari *superfamily* imunoglobulin dan memediasi perlekatan yang kuat antara sel neutrofil dengan sel endotel. Sel neutrofil kemudian akan merangkak ke persimpangan di antara sel-sel endotel dan bermigrasi ke dalam situs infeksi.

Sel neutrofil menggunakan tiga mekanisme dalam melawan patogen, yaitu fagositosis, degranulasi, dan pelepasan *neutrophil extracellular traps* (NETs). Fagositosis

Di jaringan, sel makrofag memiliki nama yang berbeda di setiap jaringan yang ditempati, antara lain sel makrofag alveolar (paru-paru), sel mikroglial (sistem saraf pusat), sel histiosit (jaringan ikat), sel Kupffer (hati), dan sel langerhans (kulit). Di setiap jaringan itu pula jenis sel makrofag yang mendominasi juga berbeda. Pada sistem saraf pusat, kulit, hati, pankreas, dan limpa, sel makrofag yang menempati jaringan memiliki penanda sel berupa F4/80^{high} yang mengindikasikan bahwa sel makrofag yang mendominasi adalah sel makrofag yang berasal dari *yolk-sac*. Sebaliknya, pada saluran pencernaan, sel-sel makrofag yang mendominasi adalah sel makrofag yang berasal dari sel monosit di sirkulasi. Hal ini ditandai dengan ekspresi F4/80^{low}.

Sel makrofag merupakan salah satu sel efektor paling utama pada pertahanan alamiah. Dalam kondisi *resting*, sel makrofag berfungsi untuk mengeliminasi sel debris yang ada di lingkungan sekitarnya. Pada kondisi fisiologis tubuh manusia, sel debris adalah sel yang mengalami apoptosis. Sel yang mengalami apoptosis mengeluarkan sinyal untuk memberi tanda kepada sel makrofag untuk dapat menjalankan fungsinya. Sel makrofag yang *resting* ditandai dengan ekspresi molekul *major histocompatibility*

complex (MHC)-II yang sangat rendah, sehingga tidak diperuntukkan mempresentasikan antigen pada sel limfosit T.

Hal ini menjadi berbeda ketika sel makrofag teraktivasi oleh sinyal dari adanya jejas pada tubuh. Sel makrofag yang aktif ini ditandai dengan peningkatan ekspresi molekul MHC-II sehingga pada kondisi ini, sel makrofag dapat mempresentasikan antigen pada sel limfosit T agar imunitas adaptif juga menjadi aktif. Di sinilah pentingnya peran sel makrofag yang tidak hanya berperan dalam imunitas alamiah, melainkan juga berperan untuk menjembatani pertahanan alamiah dengan pertahanan adaptif.

Selain dua kondisi di atas, sel makrofag juga dapat menjadi hiperaktif oleh karena adanya stimuli tertentu, salah satunya adalah molekul lipopolisakarida (LPS). Molekul ini terdapat pada dinding sel bakteri gram negatif, seperti *Pseudomonas aeruginosa*. Molekul LPS ini dapat berikatan dengan reseptor yang ada di permukaan sel makrofag sehingga sel makrofag menjadi aktif dan fokus untuk mengeliminasi bakteri tersebut. Sel makrofag yang hiperaktif ditandai dengan produksi sitokin (terutama

tumor necrosis factor (TNF- α), enzim lisosom, dan *reactive oxygen species* (seperti hidrogen peroksida) yang meningkat. Ketiganya merupakan bahan utama dalam proses fagositosis patogen.

3. Sel Dendritik (DCs)

Sel dendritik merupakan sel yang berperan penting dalam presentasi antigen kepada sel T naif sehingga menginisiasi terjadinya respons sel limfosit T pada imunitas adaptif. Hal ini menjadi pembeda fungsi APCs (*antigen presenting cells*) antara sel dendritik dengan sel makrofag maupun sel limfosit B. Sel makrofag dan sel B berperan sebagai APC untuk sel T CD4⁺ yang sebelumnya sudah teraktivasi, bukan sel T naif.

Sel dendritik terdistribusi secara luas pada organ-organ limfoid, epitel mukosa, dan organ-organ parenkim. Pematangan sel dendritik bergantung pada sitokin yang disebut dengan Flt3 ligan yang akan berikatan dengan reseptor Flt3 *tyrosine kinase* pada sel prekursor. Selain itu, diferensiasi sel monosit menjadi sel dendritik ditandai dengan tingginya ekspresi faktor transkripsi PU.1 dan faktor pertumbuhan GM-CSF.

Sel dendritik mengekspresikan molekul MHC-I dan MHC-II yang dibutuhkan untuk mempresentasikan antigen kepada sel T CD8⁺ dan sel T CD4⁺. Sel dendritik terdiri dari dua populasi utama yang dibedakan berdasarkan fungsi dan fenotipenya, yaitu *classical* atau *conventional dendritic cells* (cDCs) dan *plasmacytoid DCs* (pDCs).

Sel dendritik cDCs merupakan sel yang berperan menangkap protein antigen pada mikroba patogen yang masuk melalui sel-sel epitel dan mempresentasikannya kepada sel T. Sel cDCs terbagi lagi menjadi dua subset sel, yaitu *major cDCs* dan *cross-presenting cDCs*. Keduanya mengekspresikan molekul MHC-II dan penanda spesifik CD11c, namun terdapat penanda sel tambahan yang dapat membedakan kedua subset sel tersebut. Major cDCs mengekspresikan BDCA-1 atau CD1c pada manusia dan CD11b integrin pada mencit, serta faktor transkripsi IRF4 yang memediasi respons sel T CD4⁺. *Cross-presenting cDCs* mengekspresikan BDCA-3 pada manusia dan CD8 pada cDCs di organ limfoid mencit dan CD103 integrin pada jaringan perifer, serta faktor transkripsi IRF-8 yang berperan pada proses presentasi antigen kepada sel T CD8⁺.

Sel dendritik pDCs merupakan sel yang berperan menangkap mikroba di darah (*blood-borne microbes*) dan mempresentasikannya kepada sel T di limpa. Sel pDCs juga memproduksi sitokin interferon (IFN) tipe I yang bersifat antivirus. Disebut sel *plasmacytoid DCs* karena setelah teraktivasi, sel dendritik tersebut secara morfologi menyerupai sel plasma. Sel pDCs banyak ditemukan di darah dan sedikit di organ limfoid.

4. *Innate Lymphoid Cells (ILCs)*

Innate lymphoid cells (ILCs) adalah sel-sel yang berasal dari sumsum tulang, memiliki morfologi seperti sel limfosit, memproduksi sitokin-sitokin yang sama dengan sitokin-sitokin yang diproduksi oleh sel T, namun tidak mengekspresikan *T cell receptors (TCRs)*. ILCs banyak ditemukan pada individu sehat, berperan di segala aspek pertahanan alamiah. ILCs tidak mengekspresikan reseptor spesifik untuk antigen, namun merespons sitokin-sitokin yang diproduksi oleh sel-sel epitel, sel dendritik, dan sel makrofag. Subset sel ILCs terbagi menjadi tiga, yaitu ILCs1, ILCs2, dan ILCs3 berdasarkan sitokin-sitokin yang diproduksinya. ILC1 memproduksi sitokin interferon (IFN-)

γ yang serupa dengan sitokin yang diproduksi oleh sel *T helper 1 (Th1)*, ILC2 memproduksi sitokin interleukin (IL-5 dan IL-13 yang serupa dengan sitokin yang diproduksi oleh sel *Th2*, dan ILC3 memproduksi sitokin IL-17 dan IL-22 yang serupa dengan sitokin yang diproduksi oleh sel *Th17*.

Masing-masing subset sel tersebut memiliki peranan pada pertahanan alamiah. ILC1s berperan penting dalam pertahanan terhadap mikroba intraselular, ILC2s berperan dalam pertahanan terhadap parasit cacing dan terlibat dalam reaksi alergi, dan ILC3s berperan dalam pertahanan terhadap bakteri ekstraselular dan jamur. Karena ILCs tidak mengekspresikan TCRs, tentunya aktivasi sel ILCs untuk dapat memproduksi sitokin berbeda dengan proses aktivasi sel *Th*. Sampai saat ini diketahui bahwa ILCs diaktifkan oleh sitokin-sitokin yang dihasilkan pada proses respons imun terhadap adanya kerusakan maupun infeksi karena setiap subset sel ILCs diaktivasi oleh sitokin-sitokin yang berbeda. ILCs sangat penting perannya dalam imunitas alamiah yang merespons benda asing di awal waktu, mengingat profilnya yang serupa dengan sel limfosit T pada imunitas adaptif, namun aktivasinya tidak memerlukan waktu yang lama.

5. Sel Natural Killer (NK)

Sel NK, seperti namanya, merupakan sel yang bertugas membunuh sel yang terinfeksi, baik oleh virus maupun bakteri intraselular. Peran ini serupa dengan sel T sitotoksik pada imunitas adaptif, namun tanpa memerlukan proses diferensiasi lebih lanjut, sehingga dapat bekerja di awal waktu. Sel NK memproduksi sitokin IFN- γ seperti halnya ILC1s dan sel Th1. Sel NK hanya menempati 5–15% di darah dengan penanda spesifik berupa CD56⁺CD3⁻ dan di organ limfoid, seperti limpa, namun banyak ditemukan di liver dan plasenta. Pada manusia, sel NK yang ada di darah juga mengekspresikan CD16⁺ yang terlibat di dalam pengenalan sel yang terkonjugasi antibodi.

Sel NK memiliki granula-granula pada sitoplasmanya yang berisi protein perforin dan granzim yang memediasi kematian sel target sehingga membatasi penyebaran infeksi di dalam tubuh. Protein perforin memediasi masuknya protein granzim yang merupakan enzim proteolitik pada sel target. Dengan dilepaskannya sitokin IFN- γ oleh sel NK yang aktif, maka sitokin tersebut meningkatkan aktivitas sel makrofag dalam memfagositosis bakteri. Selain itu, IFN- γ juga secara langsung terlibat dalam diferensiasi sel T naif menjadi sel Th1.

Sistem Komplemen

Sistem komplemen terdiri dari kelompok protein plasma yang bekerja secara bersama-sama untuk opsonisasi mikroba, mendukung perekrutan sel-sel fagosit pada situs infeksi, dan membunuh mikroba secara langsung. Komponen komplemen beredar di darah dalam kondisi yang tidak aktif, disebut dengan *zymogen* (prekursor enzim yang tidak aktif). Ketika terdapat ancaman bahan asing, *zymogen* akan berubah menjadi bentuk aktifnya (*active protease*) yang akan membelah dalam suatu reaksi berantai (*kaskade*) dan menginduksi terjadinya aktivitas proteolitik. Kaskade enzimatik ini akan menghasilkan sejumlah produk proteolitik yang berperan sebagai efektor pada sistem komplemen. Molekul komplemen ini bersifat labil atau terdegradasi terhadap suhu panas (> 56°C) yang dibedakan dari komponen serum lainnya yaitu antibodi yang lebih tahan panas.

Aktivasi komplemen dapat melalui 3 jalur, yaitu jalur klasik, alternatif, dan lektin. Aktivasi dari ketiga jalur dibedakan berdasarkan aktivatornya. Pada jalur klasik, aktivasi terjadi karena adanya ikatan antara antigen pada permukaan mikroba maupun pada antibodi dengan protein plasma C1. Pada jalur alternatif, aktivasi terjadi ketika protein komplemen

C3 mengenali secara langsung struktur mikroba tertentu, seperti LPS. Pada jalur lektin, aktivasi terjadi ketika protein plasma *mannose-binding lectin* (MBL) mengenali molekul karbohidrat (manosa) yang ada di permukaan sel mikroba. Reaksi berantai terakhir dari masing-masing ketiga jalur tersebut akan mengawali terjadinya perekrutan protein komplemen lain dan berakhir pada proses pelisisan membran target atau disebut dengan *membrane-attack complex* (MAC).

Sistem komplemen merupakan suatu sistem enzimatis karena salah satu komponen komplemen yang aktif akan berperan sebagai enzim, dan memecah komplemen lain sebagai substrat sehingga menghasilkan produk berupa fragmen peptida kecil (komplemen dengan fungsi biologis tertentu). Komplemen diberi simbol dengan huruf "C" yang merupakan singkatan dari "Complement" (bahasa Inggris dari komplemen). Protein komplemen dinamakan dengan urutan nomor, yaitu dari C1-C9, kecuali C4 aktif sebelum C2 (C1 – C4 – C2 – C3 – C5 – C6 – C7 – C8 – C9). Fragmen peptida yang terbentuk dari aktivasi komplemen diberi simbol huruf kecil.

Umumnya, fragmen peptida kecil dihasilkan dari pembelahan komplemen yang lebih besar. Fragmen kecil tersebut disimbolkan dengan huruf "a", sementara fragmen

yang lebih besar diberi simbol "b", contoh: C3a, C5a, kecuali untuk C2a. C2a adalah fragmen yang lebih besar. Fragmen yang lebih besar akan berikatan dengan komplemen target yang berdekatan dengan tempat aktivasi. Sedangkan fragmen yang lebih kecil akan menyebar dan berfungsi sesuai dengan aktivitas biologinya, contoh C3a, C4a, dan C5a menginisiasi respons inflamasi melalui ikatannya dengan reseptor khusus. Fragmen komplemen akan berikatan dengan satu dan komponen lainnya untuk membentuk kompleks yang memiliki fungsi sebagai enzim.

ADAPTIVE IMMUNITY

Dalam menghadapi patogen, tubuh akan mengaktifkan beberapa sel imun yang dapat mengeliminasi atau menghambat perkembangan patogen tersebut. Mekanisme dalam menghadapi patogen ini dikenal menjadi dua bagian yaitu *innate immunity* dan *adaptive immunity*. *Innate immunity* telah dijelaskan secara rinci pada Subbab 4.1. Jika patogen tidak tereliminasi atau mampu menghindari dari proses fagositosis sel-sel imun (seperti sel makrofag, sel dendritik, dan lain-lain) pada tahap *innate immunity* maka akan dilanjutkan dalam tahap *adaptive immunity*. Sel-sel *innate immunity* juga mampu

membangkitkan respons *adaptive immunity*, mekanismenya telah dibahas pada subbab sebelumnya.

Terdapat dua jenis respons *adaptive immunity*, yaitu *humoral immunity* dan *cell-mediated immunity*. Kedua jenis respons ini mengaktifkan sel imun yang berbeda dan memiliki fungsi yang berbeda juga. *Humoral immunity* diperantarai oleh molekul-molekul dalam darah dan sekresi dari mukosa yang disebut dengan antibodi, dihasilkan oleh sel yang dikenal dengan limfosit B atau sel B. antibodi akan mengenal antigen mikroba, menetralkan efektivitas mikroba, kemudian mengeliminasi dengan beberapa mekanisme. Prinsip dari *humoral immunity* adalah melawan mikroba ekstraseluler dan toksinnya dengan cara mensekresi antibodi yang dapat berikatan dengan mikroba sehingga dengan mudah mengeliminasi. *Cell-mediated immunity* juga dikenal dengan *cellular immunity*, diperantarai oleh limfosit T (disebut juga sel T). Fungsi dari sel ini mengeliminasi mikroba intraseluler seperti virus dan beberapa bakteri yang selamat dari proses fagositosis sel makrofag, sel T juga mampu membunuh sel-sel yang terinfeksi virus atau bakteri intraseluler seperti **Gambar 4.2**.

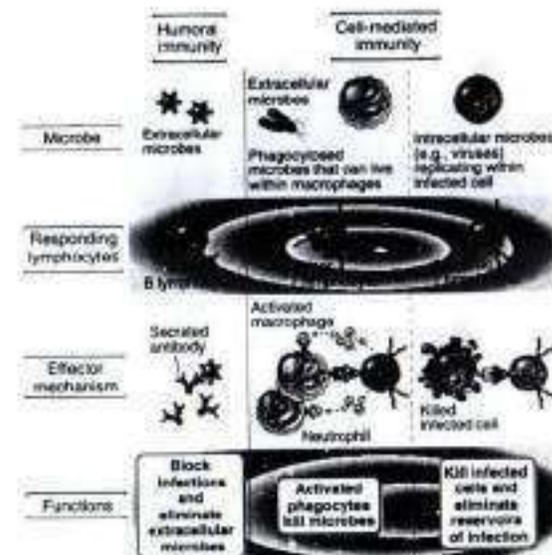


FIGURE 14 Types of adaptive immunity. In humoral immunity, B lymphocytes secrete antibodies that prevent infections and eliminate extracellular microbes. In cell-mediated immunity, helper T lymphocytes activate macrophages and neutrophils to kill phagocytosed microbes, or cytotoxic T lymphocytes directly destroy infected cells.

Keterangan: humoral immunity mampu mengeliminasi bakteri ekstraseluler, *Cell-mediated immunity* mampu mengeliminasi bakteri intraseluler dan membunuh sel yang terinfeksi.

Gambar 4.2 Perbedaan respons *Humoral* dan *Cell-mediated immunity* (Abbas *et al.*, 2018)

Leukosit yang terdapat dalam darah orang dewasa memiliki 20% limfosit yang terdiri dari sel B dan sel T. Kedua sel ini memiliki sel memori yang dapat mengenali kembali patogen yang masuk sehingga mudah untuk mengeliminasi.

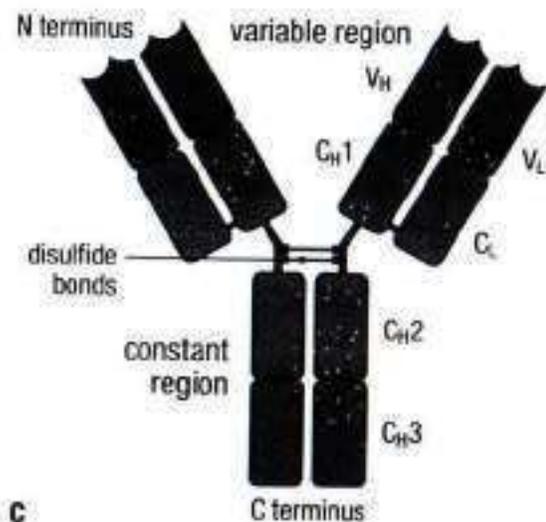
Respons Humoral Immunity

Patogen yang masuk dalam tubuh akan terdistribusi dalam bagian ekstraseluler tubuh, bahkan patogen intraseluler juga dapat berpindah ke cairan ekstraseluler. Daerah ekstraseluler dilindungi oleh *respons humoral immunity* yang dikenal dengan antibodi oleh aktivasi sel B yang berperan dalam menghancurkan bakteri ekstraseluler dan mencegah penyebaran infeksi dari intraseluler. Secara umum mekanisme antibodi dalam menghadapi patogen yaitu menetralisasi, opsonin dan mengaktifkan komplemen. Netralisasi berarti antibodi mampu berikatan dengan patogen dan toksinnya dan mencegahnya masuk dan menginfeksi sel. Antibodi juga memfasilitasi terjadinya opsonin dengan membantu menangkap patogen dengan cara ikatan reseptor Fc melalui region konstan pada antibodi (region C). Setelah berikatan dengan patogen, antibodi mampu mengaktifkan protein jalur klasik pada sistem komplemen yang disebut dengan mekanisme aktivasi komplemen. Mekanisme opsonin ini mampu meningkatkan protein komplemen untuk berikatan di permukaan patogen sehingga menarik sel-sel fagositik ke tempat infeksi serta mengaktifkan membran kompleks yang secara langsung dapat melisis patogen dengan membentuk pore di permukaan membrannya.

Pada manusia, sel B dibentuk dan *mature* (matang) dalam sumsum tulang belakang. Setelah *mature*, sel B akan migrasi menuju limfa, kelenjar getah bening, dan tonsil. Perkembangan sel B dimulai dengan sel progenitor limfosit, yang kemudian berdiferensiasi menjadi sel progenitor sel B yang mengekspresikan transmembran **tyrosine phosphatase** (CD45R). Pematangan progenitor sel B di sumsum tulang disertai dengan modifikasi gen yang berperan dalam keragaman dan spesifisitas sel B. Selain itu, sel B berdiferensiasi menjadi ganglia Limfosit membutuhkan antigen untuk aktivasinya. Proses ini dimulai dengan pengenalan antigen oleh reseptor pada permukaan limfosit B (sel B. reseptor) yang merangsang proliferasi dan diferensiasi garis limfosit B spesifik. Selama perkembangan awal, sel B menghasilkan IgM (imunoglobulin M) atau bentuk lain dari Ig, seperti (IgG), kemudian menjadi sel matang dan tetap menjadi sel memori.

Molekul antibodi berbentuk seperti huruf-Y yang terdiri dari dua bagian seperti **Gambar 4.3**. Ujung dari bagian Y-region V berfungsi dalam menangkap antigen sedangkan bagian Y-region C merupakan bagian yang berinteraksi langsung dengan sel. Terdapat lima kelas imunoglobulin yang dibedakan berdasarkan struktur dari region C yang memiliki struktur dan properti berbeda. Kelima imunoglobulin

tersebut adalah imunoglobulin M (IgM), imunoglobulin D (IgD), imunoglobulin G (IgG), imunoglobulin A (IgA), dan imunoglobulin E (IgE).



Keterangan: pada region V khususnya berwarna merah berfungsi untuk menangkap antigen, sedangkan region C merupakan bagian yang berinteraksi langsung dengan sel.

Gambar 4.3 Struktur molekul antibodi (Kenneth & Casey, 2017)

Antigen merupakan substansi yang secara spesifik dapat berikatan dengan molekul antibodi. Antibodi dapat mengenal hampir seluruh molekul biologik antigen seperti gula, lipid,

autacoids, hormon dan juga beberapa makromolekul seperti karbohidrat kompleks, fosfolipid, asam nukleat, dan protein. Aktivasi sel B melalui 2 cara sebagai berikut:

Aktivasi sel B berdasarkan T dependen

Protein antigen yang dikenal oleh limfosit B dan T di organ limfoid akan membangkitkan respons *humoral immunity*. Antigen akan diikat oleh mlg kemudian "dimakan", diproses oleh sel B yang hasilnya dipresentasikan pada sel T helper dengan bantuan MHC. Sel T helper yang telah aktif memodulasi fungsi dari sel B dengan mengekspresikan beberapa sitokin seperti IL-4, IL-12, IL-6, dan IFN- γ . Sitolin ini membantu proliferasi sel B, seperti IL-4 membantu *switch* kelas imunoglobulin seperti IgM menjadi IgG atau IgA. Sel B yang telah aktif mengekspresikan reseptor membran di permukaannya (*B cell receptor*) dan mengekspresikan sitokin IL-2, IL-4, dan IL-5 yang memicu proliferasi dan diferensiasi menjadi sel plasma dan sel memori.

Interaksi antara sel T dan sel B dibantu oleh ikatan ligan CD40L-CD40. CD40 merupakan bagian dari superfamili reseptor TNF, memiliki ligan CD40L(CD154) merupakan

membran protein trimerik homologus dengan TNF. CD40 diekspresikan di permukaan sel B sedangkan CD40L diekspresikan di permukaan sel T yang aktif setelah paparan antigen dan kostimulator. Ketika sel T helper berinteraksi dengan *antigen-presenting B cell*, CD40L akan mengenal CD40 pada permukaan sel B mengubah konformasi trimer CD40 dan menginduksi protein sitosolik yang disebut *TNF receptor-associated factors* (TRAFs). TRAFs menginduksi enzim kaskade yang menyebabkan aktivasi faktor transkripsi yang translokasi ke nukleus seperti NF- κ B dan AP-1 yang selanjutnya menstimulasi proliferasi sel B dan meningkatkan sintesis dan sekresi Ig.

Aktivasi sel B berdasarkan T independen

Pada keadaan tertentu dalam merespons patogen, proses proliferasi dan diferensiasi sel B tidak membutuhkan bantuan dari sel T. aktivasi sel B T independen berlaku ketika terjadi pajanan yang berulang dari antigen, sel B yang memiliki sel memori secara langsung mengenal antigen dan memprosesnya. Antigen sel T independen dibagi pada dua jenis antigen yaitu antigen tipe I yang berasal dari luar membran bakteri gram negatif yang akan menginduksi aktivasi

TLR pada permukaan sel dibandingkan aktivasi BCR contoh bakteri spesies pneumokok dan haemofilus yang memiliki kapsul luar yang mengandung polisakarida, sedangkan antigen tipe II seperti kapsul polisakarida yang merangsang terjadinya ikatan dengan sel B. Sel B yang T independen banyak terdapat di limfa dan peritonium dibandingkan di kelenjar getah bening.

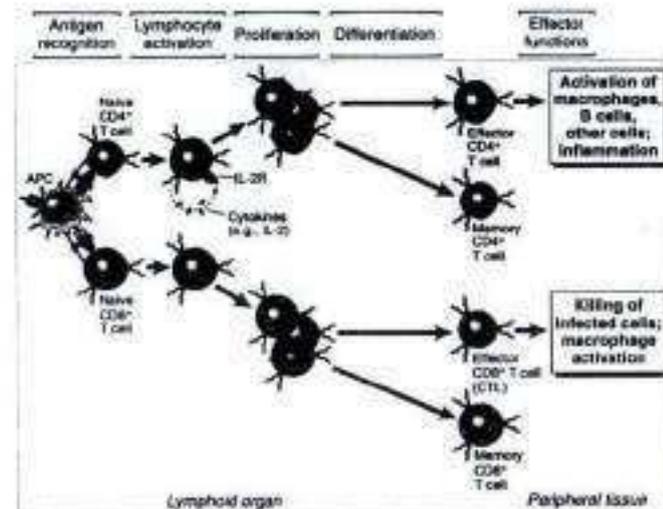
Respons Cell-mediated Immunity

Pada subbab ini akan dibahas secara rinci mengenai sel T mengingat dalam kaitannya pada kejadian luka dan luka bakar, sel T memiliki peranan yang cukup penting. *Cell-mediated Immunity* juga dikenal dengan sel T. Sama seperti sel B, sel T dibentuk dalam sumsum tulang belakang, kemudian melalui *clonal selection* sel T yang lulus akan migrasi menuju timus untuk proses *mature*. Ketika sel T telah *mature* maka disebut *naive* sel T selanjutnya masuk ke sirkulasi darah dan organ limfoid sekunder yang akan menetap di sana. Awal aktivasi *naive* sel T terjadi di organ limfoid sekunder dan menerima paparan antigen yang dipresentasikan oleh sel

dendritik *mature* atau APC¹ melalui induksi sekresi sitokin IL-2, aktivitas ini diperantarai oleh MHC² kompleks pada permukaan sel dendritik. Sel dendritik yang berada di organ limfoid akan mempresentasikan berbagai macam antigen sehingga menghasilkan signal biokimia yang secara langsung mengaktifkan sel T. Sel T yang aktif akan berdiferensiasi menjadi sel memori dan sel efektor gambar 3.3. Beberapa kelas efektor sel T, yaitu 1) Sel T CD8 akan mengenal peptida patogen yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas I, naïve sel T CD8 juga dapat berdiferensiasi menjadi sel T sitotoksik yang mampu mengenal dan membunuh sel yang terinfeksi. 2) Sel T CD4 mengenal peptida patogen yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas II, naïve sel T CD4 mampu berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel bergantung pada efektor yang dihasilkan dan memiliki fungsi imunologik yang berbeda. Efektor sel T CD4 berupa Th1, Th2, Th17 dan Tfh yang mengaktifkan sel target; serta sel T regulator atau Treg mampu menghambat respons imunologik yang berlebihan (dapat dilihat pada Gambar 4.4).

1 APC merupakan *antigen-presenting cell*. Sel-sel yang termasuk dalam APC yaitu makrofag dan sel dendritik, namun yang merupakan profesional APC adalah sel dendritik.

2 *Major Histocompatibility Complex* merupakan molekul yang diekspresikan di permukaan APC.



Keterangan: antigen yang dikenal oleh sel T kemudian mensekresi IL-2, klonal ekspansi yang selanjutnya menyebabkan proliferasi dan diferensiasi sel T menjadi sel memori dan sel efektor.

Gambar 4.4 Respons sel T (Abbas *et al.*, 2018).

Proliferasi dan diferensiasi sel T menjadi sel efektor dan sel memori membutuhkan peranan pengenalan antigen, kostimulasi, dan sitokin-sitokin. Berikut akan dibahas satu per satu.

Pengenalan antigen

Antigen dibutuhkan untuk memulai tahap aktivasi sel T sehingga membangkitkan respons imun yang kemudian ditangkap dan diproses oleh APC. Aktivasi sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ bergantung pada pengenalan peptida oleh MHC kelas I atau kelas II yang dipresentasikan oleh APC. Selain itu dikenal juga TCR (*T cell receptor*) yang terekspresi di permukaan sel T dan dapat mengaktifkan sel T. APC memiliki peranan penting dalam mengawali aktivasi sel T karena berada di tempat yang pas untuk berinteraksi dengan naïve sel T. Selain APC, juga bergantung pada signal kostimulator yang banyak terekspresi di permukaan sel dendritik. Protein antigen yang melewati pertahanan epitel atau dikeluarkan saat berada di jaringan akan ditangkap oleh sel dendritik kemudian dibawa ke kelenjar getah bening, sedangkan antigen yang masuk ke dalam sirkulasi akan ditangkap sel dendritik kemudian dibawa ke limfa. Jika antigen tersebut merupakan produk dari mikroba maka akan membangkitkan respons *innate* dan mengaktifkan sel dendritik dan ekspresi kostimulator. Seperti yang telah disebutkan bahwa sel dendritik akan mengaktifkan *naive sel T* dengan bantuan kemokin CCR7.

Peranan Kostimulator dalam Aktivasi Sel T

Proliferasi dan diferensiasi naïve sel T juga membutuhkan sinyal yang diekspresikan oleh APC disebut dengan kostimulator. Sinyal kostimulatori awalnya diduga berdasarkan eksperimen bahwa terjadi ikatan antara TCR-CD3 kompleks yang memiliki kekuatan lemah dibandingkan APC sehingga disimpulkan bahwa sel APC mengekspresikan molekul yang dibutuhkan untuk membantu mempresentasikan antigen pada naïve sel T sehingga sel T menjadi aktif. Molekul tersebut disebut dengan kostimulator. Mekanisme kostimulator dalam mengaktifkan sel T melibatkan reseptor pada permukaan sel T yaitu CD28 akan berikatan dengan molekul kostimulator B7-1 (CD80) dan B7-2 (CD86) yang diekspresikan di permukaan sel APC. Struktur B7-1 dan B7-2 mirip dengan membran glikoprotein rantai tunggal, yang masing-masing memiliki dua ekstraseluler domain imunoglobulin (Ig). Pada manusia CD28 diekspresikan 90% pada sel T CD4⁺ dan 50% pada sel T CD8⁺.

Ekspresi kostimulator B7 diregulasi oleh respons awal sel T ketika dibutuhkan. Molekul kostimulator B7 utamanya diekspresikan pada sel APC seperti sel dendritik, sel makrofag, dan limfosit B. Ekspresi B7 akan lemah pada sel APC jika

berada dalam keadaan homeostasis (diam), sebaliknya ekspresinya akan tinggi bila diinduksi oleh beberapa stimulus seperti adanya produk mikroba yang berikatan dengan *Toll-like receptor* (TLR) dan sitokin proinflamasi *interferon- γ* (IFN- γ) yang diproduksi pada fase *innate* sebagai reaksi terhadap paparan mikroba. Induksi kostimulator oleh paparan mikroba dan sitokin akan meningkatkan respons sel T terhadap antigen mikroba. Selain itu, aktivasi sel T CD4⁺ meningkatkan ekspresi kostimulator pada sel APC yang melibatkan CD40. Pada permukaan sel APC molekul B7-2 diekspresikan pada level yang rendah dan terinduksi secara cepat setelah sel APC aktif, sedangkan molekul B7-1 terinduksi dalam hitungan jam hingga hari setelah sel APC aktif.

Sinyal CD28 bekerja bersamaan ketika terjadi pengenalan dengan antigen, sinyal ini bertujuan untuk meningkatkan *survival*, proliferasi, dan diferensiasi spesifik sel T. Signaling kostimulatori melalui CD28 juga diinduksi melalui *downstream* reseptor sel T. PI3-kinase yang diinduksi oleh ekor sitoplasmik CD28 mengaktifkan kinase Akt, Itk, dan PLC- γ yang dapat memicu signaling kalsium. CD28 berkontribusi dalam mengaktifkan JNK MAP kinase melalui Rac *small G* protein dan aktivasi jalur NF- κ B. Aktivasi ini dapat menghasilkan jalur signaling yang meningkatkan ekspresi protein anti-apoptosis

seperti Bcl-2 dan Bcl-X_L sehingga meningkatkan *survival* sel T, meningkatkan aktivitas metabolisme sel T, meningkatkan proliferasi sel T dan produksi sitokin seperti IL-2, serta diferensiasi naive sel T menjadi sel efektor dan sel memori. Aktivasi efektor dan memori sel T sangat bergantung pada kostimulatori B7:CD28.

Beberapa reseptor telah teridentifikasi homolog dengan CD28 dan liganannya B7 dalam hal meregulasi respons sel T. Reseptor kostimulasi selain CD28 yang memiliki fungsi tidak kalah penting yaitu *inducible costimulator*, CD28 (ICOS), serta liganannya disebut ICOS-L (CD275) yang diekspresikan pada permukaan sel dendritik, sel B dan sel lainnya. ICOS memiliki peran yang penting dalam respons *T cell-dependent antibody* khususnya dalam reaksi *germinal center*. ICOS diperlukan dalam perkembangan dan aktivasi *follicular helper T cell* (Tfh) yang penting dalam pembentukan *germinal center* dan menghasilkan afinitas³ yang kuat pada sel B.

Dalam proses aktivasi sel T, CD28 *family* memiliki reseptor aktivator dan penghambat selama bekerja, tujuannya dalam hal memberikan keseimbangan produksi sel T untuk tidak

³ Afinitas sel B merupakan daya ikat atau daya tarik pada sel B dengan antigen yang terjadi pada Y region V sel B.

mengaktifkan sel T dalam jumlah yang berlebih dan mampu mengendalikannya. Reseptor penghambat dari CD28 family yaitu *cytotoxic T lymphocyte antigen 4* (CTLA-4) dan *programmed death-1* (PD-1). Reseptor inhibitor CTLA-4 dan PD-1 sangat diperlukan dalam keadaan abnormalitas ekspresi dan fungsi sel T yang menyebabkan penyakit autoimun. CD28 dan CTLA-4 merupakan dua contoh reseptor yang memiliki fungsi berlawanan pada aktivasi sel T.

Ada banyak molekul yang terekspresi di permukaan sel T termasuk CD2 dan integrin yang berfungsi sebagai pembawa sinyal kostimulator pada *in vitro*, namun mekanisme dalam hal meningkatkan aktivasi sel T belum jelas diketahui layaknya seperti CD28 family. Selain itu terdapat reseptor lain yang berpengaruh terhadap sel T yaitu *tumor necrosis factor (TNF) receptor* (TNFR) *superfamily* dan ligananya yang homolog dengan TNF. TNFR dapat menstimulasi dan menghambat sel T dalam keadaan tertentu. Beberapa reseptor yang terekspresi pada permukaan sel T diyakini terlibat dalam perkembangan, pemeliharaan, dan fungsi efektor dari sel T. Ox40 (CD134) merupakan TNFR family yang diekspresikan pada sel T CD4⁺ dan CD8⁺ yang berfungsi pada pemeliharaan sel dan meningkatkan respons sel. Selain itu terdapat CD27 namun fungsi fisiologik dari reseptor ini belum diketahui dan masih dalam tahap penelitian.

Peranan Sitokin dalam Aktivasi Sel T

Sitokin memiliki peranan yang penting pada *adaptive immunity*. Sitokin yang disekresi oleh sel dendritik atau sel APC lainnya memiliki fungsi yang sangat penting pada respons sel T. Beberapa sitokin dapat berperan sebagai autokrin—memengaruhi kembali sel yang mensekresinya—dan sebagai parakrin—memengaruhi sel yang berada di dekatnya. Berikut akan dijelaskan peranan sitokin IL-2 yang berperan langsung terhadap fungsi dari sel T.

Interleukin-2 (IL-2) merupakan sitokin yang berperan dalam *survival*, perkembangan dan diferensiasi limfosit T, serta memiliki peran yang penting dalam menginduksi sel T dan mengontrol respons imun. Karena kemampuannya dalam mendukung proliferasi sel T setelah paparan antigen, IL-2 disebut *T cell growth factor* (TCGF). IL-2 utamanya diproduksi oleh sel T CD4⁺ sesaat setelah pengenalan antigen dan rangsangan dari kostimulator. Aktivasi sel T menstimulasi transkripsi gen IL-2, sintesis, dan sekresi proteinnya. IL-2 diproduksi dengan cepat terhitung dalam 1–2 jam setelah pengenalan antigen, dan berada di puncak pada 8–12 jam kemudian akan menurun pada 24 jam.

Beberapa fungsi dari IL-2 pada sel T, yaitu sebagai berikut.

1. IL-2 menstimulasi *survival*, proliferasi dan diferensiasi aktivasi sel T setelah paparan antigen. IL-2 meningkatkan *survival* sel dengan menginduksi protein anti-apoptosis Bcl-2 dengan cara stimulasi progresi siklus sel melalui sintesis *cyclin* dan memblokir progresi siklus sel melalui inhibitor p27. Selain itu, IL-2 meningkatkan produksi sitokin efektor seperti IFN- γ dan IL-4 pada sel T
2. IL-2 dibutuhkan dalam *survival* dan regulasi fungsi sel T, dengan cara menekan respons imun melawan *self* dan antigen lainnya. Hasil penelitian membuktikan bahwa mencit yang mengalami *knockout* IL-2 atau IL-2R atau rantai β menyebabkan perkembangan dan proliferasi sel B dan sel T yang tidak terkontrol sehingga menyebabkan penyakit autoimun karena kekurangan sel T regulator. Penemuan ini menduga bahwa *growth factor* lainnya dapat menggantikan IL-2 dalam hal perkembangan sel T, namun tidak ada sitokin lainnya yang dapat menggantikan IL-2 dalam hal memelihara fungsi dari sel T regulator.
3. IL-2 dapat menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel NK dan sel B secara *in vitro*, namun secara fisiologik mekanisme

ini belum diketahui secara pasti. Secara umum tercermin pada **Gambar 4.5**.

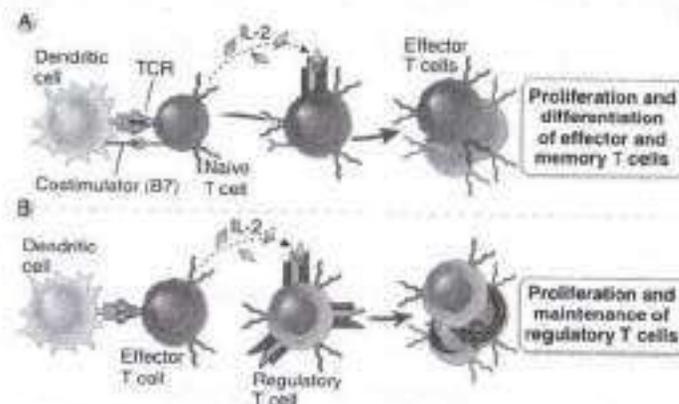


FIGURE 9.11 Biologic actions of IL-2. A, IL-2 stimulates the survival, proliferation, and differentiation of T lymphocytes, acting as an adjuvant growth factor, leading to the generation of effector and memory cells. B, IL-2 also promotes the survival of regulatory T cells and maintains their functional capacity, and this concept includes resistance to, e.g., apoptotic self-antigen.

Keterangan: A) IL-2 menstimulasi *survival*, proliferasi dan diferensiasi limfosit T, serta bertindak sebagai autokrin untuk menghasilkan sel memori dan sel efektor. B) IL-2 menstimulasi proliferasi limfosit T dan menghasilkan sel T regulator.

Gambar 4.5 Aktivitas biologi IL-2 (Abbas *et al.*, 2018)

Sel T Efektor CD4⁺

Terdapat 3 subset sel T efektor CD4⁺ yaitu Th1, Th2, dan Th17 yang memiliki fungsi berbeda sebagai pertahanan tubuh melawan infeksi patogen atau kerusakan jaringan yang terlibat dalam penyakit imunologi. Subset keempat disebut dengan follicular helper T cell yang berguna dalam respons antibodi. Selanjutnya terdapat sel T regulator yang merupakan populasi berbeda dari sel T CD4⁺. Sel ini bukan merupakan sel efektor melainkan berfungsi mengontrol respons imun dalam menghadapi *self* atau antigen luar yang masuk dalam tubuh.

1. Subset Th1, Th2 dan Th17

Sejak lama diketahui bahwa respons tubuh terhadap berbagai macam infeksi sangat banyak, reaksi ini berbeda-beda berdasarkan penyakit imunologik yang muncul. Sebagai contoh reaksi imun terhadap bakteri intraseluler seperti *Mycobacterium tuberculosis* yang didominasi oleh pengaktifan sel makrofag, sedangkan reaksi imun terhadap parasit helmintik menginduksi produksi IgE dan mengaktifkan eosinofil. Selain itu, penyakit autoimun kronis berakibat terjadinya kerusakan jaringan yang

disebabkan oleh inflamasi dengan akumulasi eosinofil dan makrofag yang banyak di jaringan. Sedangkan alergi disebabkan karena jumlah eosinofil dan sel leukosit yang tinggi. Seluruh kejadian ini merupakan respons imunologik yang bergantung pada sel T CD4⁺. Muncul pertanyaan, bagaimana sel T CD4⁺ yang sama dapat menyebabkan respons yang berbeda? Hal ini dikarenakan sel T CD4⁺ memiliki subset efektor sel yang dipengaruhi oleh produksi sitokin sehingga menyebabkan reaksi yang berbeda dalam menghadapi penyakit imunologik. Subset pertama yang diketahui disebut sel T *helper* tipe 1 dan tipe 2 atau subset Th1, Th2 dan Th17.

2. Subset Th1

Subset Th1 diinduksi oleh mikroba yang difagosit oleh sel dendritik atau sel makrofag. Sel Th1 merupakan mediator utama pada imunitas seluler. Diferensiasi Th1 utamanya diinduksi oleh sitokin IL-12, IFN- γ , dan adanya respons paparan dari mikroba yang mengaktifkan sel dendritik, sel makrofag dan sel NK. Diferensiasi aktivasi sel T CD4⁺ menjadi efektor Th1 distimulasi oleh beberapa bakteri intraseluler seperti *Listeria* dan *mycobacteria* serta

Sel T Efektor CD4⁺

Terdapat 3 subset sel T efektor CD4⁺ yaitu Th1, Th2, dan Th17 yang memiliki fungsi berbeda sebagai pertahanan tubuh melawan infeksi patogen atau kerusakan jaringan yang terlibat dalam penyakit imunologi. Subset keempat disebut dengan follicular helper T cell yang berguna dalam respons antibodi. Selanjutnya terdapat sel T regulator yang merupakan populasi berbeda dari sel T CD4⁺. Sel ini bukan merupakan sel efektor melainkan berfungsi mengontrol respons imun dalam menghadapi *self* atau antigen luar yang masuk dalam tubuh.

1. Subset Th1, Th2 dan Th17

Sejak lama diketahui bahwa respons tubuh terhadap berbagai macam infeksi sangat banyak, reaksi ini berbeda-beda berdasarkan penyakit imunologik yang muncul. Sebagai contoh reaksi imun terhadap bakteri intraseluler seperti *Mycobacterium tuberculosis* yang didominasi oleh pengaktifan sel makrofag, sedangkan reaksi imun terhadap parasit helmintik menginduksi produksi IgE dan mengaktifkan eosinofil. Selain itu, penyakit autoimun kronis berakibat terjadinya kerusakan jaringan yang

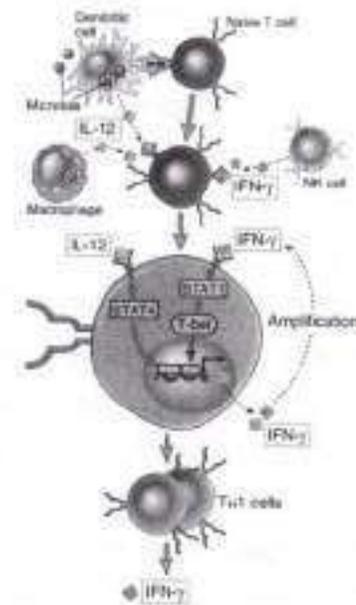
disebabkan oleh inflamasi dengan akumulasi eosinofil dan makrofag yang banyak di jaringan. Sedangkan alergi disebabkan karena jumlah eosinofil dan sel leukosit yang tinggi. Seluruh kejadian ini merupakan respons imunologik yang bergantung pada sel T CD4⁺. Muncul pertanyaan, bagaimana sel T CD4⁺ yang sama dapat menyebabkan respons yang berbeda? Hal ini dikarenakan sel T CD4⁺ memiliki subset efektor sel yang dipengaruhi oleh produksi sitokin sehingga menyebabkan reaksi yang berbeda dalam menghadapi penyakit imunologik. Subset pertama yang diketahui disebut sel T *helper* tipe 1 dan tipe 2 atau subset Th1, Th2 dan Th17.

2. Subset Th1

Subset Th1 diinduksi oleh mikroba yang difagosit oleh sel dendritik atau sel makrofag. Sel Th1 merupakan mediator utama pada imunitas seluler. Diferensiasi Th1 utamanya diinduksi oleh sitokin IL-12, IFN- γ , dan adanya respons paparan dari mikroba yang mengaktifkan sel dendritik, sel makrofag dan sel NK. Diferensiasi aktivasi sel T CD4⁺ menjadi efektor Th1 distimulasi oleh beberapa bakteri intraseluler seperti *Listeria* dan *mycobacteria* serta

beberapa parasit seperti *Leishmania*, seluruh patogen ini ditangkap oleh sel dendritik dan sel makrofag. Diferensiasi Th1 juga distimulasi oleh paparan virus dan protein dari antigen yang memiliki adjuvan kuat. Seluruh infeksi patogen dapat membangkitkan reaksi *innate immunity*, selanjutnya memproduksi sitokin IL-12, IL-18 dan interferon tipe I. Sitokin-sitokin tersebut meningkatkan perkembangan Th1. Dalam hal ini IL-12 dikatakan poten kuat dalam menginduksi Th1. Hasil penelitian membuktikan bahwa mencit yang kekurangan IL-12 secara ekstrem meningkatkan jumlah infeksi mikroba intraseluler. IL-18 dan interferon tipe I bersinergi dengan IL-12 sangat diperlukan dalam diferensiasi Th1 untuk melawan infeksi tersebut. Mekanisme IFN- γ dan IL-12 dalam menstimulasi diferensiasi Th1 melalui aktivasi faktor transkripsi T-bet, STAT-1 dan STAT-4 gambar 3.4. T-bet merupakan komponen dari *T-box family* faktor transkripsi. T-bet diinduksi dalam sel T CD4⁺ saat paparan dengan antigen atau adanya respons dari IFN- γ . IFN- γ juga dapat mengaktifkan faktor transkripsi STAT-1 yang selanjutnya akan menstimulasi ekspresi T-bet. Produksi IFN- γ dapat ditingkatkan oleh T-bet melalui faktor transkripsi yang melibatkan gene IFN- γ . Kemampuan IFN- γ dalam menstimulasi ekspresi T-bet, dan kemampuan T-bet dalam meningkatkan transkripsi IFN- γ

merupakan positif *amplification loop* yang menyebabkan diferensiasi sel T menjadi fenotipe Th1. IL-12 berkontribusi dalam menjaga Th1 melalui ikatan reseptor pada antigen yang menstimulasi sel T CD4⁺ dan mengaktifkan faktor transkripsi STAT-4 sehingga meningkatkan produksi IFN- γ (Gambar 4.6).



Keterangan: Selanjutnya mengaktifkan faktor transkripsi T-bet STAT1 dan STAT4 yang menstimulasi diferensiasi sel T CD4⁺ menjadi subset Th1.

Gambar 4.6 Perkembangan sel Th1. IL-12 yang diproduksi oleh sel dendritik dan makrofag serta IFN- γ yang diproduksi sel NK (Abbas *et al.*, 2018)

Fungsi dari sel Th1 yaitu meningkatkan aktivasi makrofag dalam "menelan" dan menghancurkan mikroba. Sel Th1 mensekresi IFN- γ kemudian menstimulasi kerja makrofag untuk meningkatkan proses fagositosis dan membunuh mikroba dalam fagolisosom. Sedangkan peranannya pada sel B dapat menstimulasi produksi antibodi IgG dalam mengopsonin mikroba untuk difagositosis. Sel Th1 juga membantu produksi antibodi.

3. Subset Th2

Subset Th2 berperan dalam menghadapi infeksi helminthic serta mengeliminasi mikroba yang terdapat di jaringan mukosa, subset Th2 juga berperan pada kejadian alergi. Sel-sel yang berperan pada subset Th2 yaitu eosinofil dan sel mast. Diferensiasi Th2 distimulasi oleh sitokin IL-4 dan adanya respons dari paparan alergen dan *helminth*. Alergen dan *helminth* menyebabkan keadaan kronik stimulasi sel T. Diferensiasi Th2 sangat bergantung pada IL-4, sehingga muncul pertanyaan, IL-4 dapat berasal dari mana sebelum Th2 berkembang? Pada beberapa situasi infeksi *helminthic*, IL-4 diproduksi oleh sel mast dan mungkin sel limfoid lainnya yang berkontribusi dalam perkembangan

Th2. Jawaban lainnya, yakni kemungkinan antigen yang menstimulasi respons sel T CD4⁺ mensekresi IL-4 dalam jumlah kecil pada awal aktivasinya. Jika antigen berada di tubuh dalam waktu yang lama maka konsentrasi IL-4 juga ikut meningkat. Ketika sel Th2 berkembang maka akan terus memproduksi IL-4 dan menghambat perkembangan sel Th1 dan Th17.

IL-4 menstimulasi perkembangan sel Th2 melalui aktivasi faktor transkripsi STAT6, bersamaan dengan sinyal TCR untuk menginduksi ekspresi GATA-3. GATA-3 merupakan faktor transkripsi yang berperan dalam master regulator diferensiasi Th2, meningkatkan ekspresi sitokin yang mendukung Th2 seperti IL-4, IL-5, dan IL-13 berlokasi di lokus gen yang sama. GATA-3 bekerja secara langsung berinteraksi dengan promotor gen tersebut dan menyebabkan remodeling pada kromatin sehingga membuka akses lokus untuk proses faktor transkripsi. GATA-3 berfungsi dalam menstabilkan diferensiasi sel untuk tetap menjadi fenotipe Th2. Selanjutnya, GATA-3 mampu memblokir diferensiasi Th1 dengan cara menghambat ekspresi signaling reseptor IL-12. Penelitian membuktikan bahwa mencit yang mengalami *knockout* IL-4 STAT6 atau GATA-3 menyebabkan respons Th2 yang sedikit.

Sel Th2 mampu menstimulasi reaksi IgE, sel mast dan eosinofil dalam menghadapi infeksi *helminthic*. *Helminths* memiliki ukuran yang panjang sehingga sulit untuk difagositosis oleh neutrofil dan makrofag dan merupakan bakteri yang resistan terhadap aktivitas bakterisidal dibandingkan bakteri lainnya, sehingga memerlukan mekanisme yang spesifik untuk menghadapi infeksi bakteri tersebut. Sel Th2 dalam menjalankan fungsinya diperantarai oleh IL-4 yang bertujuan menginduksi respons antibodi IgE; IL-5 bertujuan mengaktifkan eosinofil; dan IL-13 bertujuan mengaktifkan sel B sehingga switch menjadi isotop IgE dan IgG serta merekrut leukosit.

4. Subset Th17

Subset Th17 utamanya terlibat dalam merekrut leukosit dan menginduksi inflamasi. Reaksi ini sangat penting dalam memusnahkan bakteri ekstraseluler dan jamur namun subset Th17 secara signifikan terlibat dalam inflamasi penyakit. Perkembangan sel Th17 distimulasi oleh sitokin pro-inflamasi yang diproduksi akibat respons terhadap bakteri dan jamur. Berbagai macam bakteri dan jamur dapat membangkitkan respons sel dendritik oleh

ikatan antara *lectin-like receptor Dectin-1* pada permukaan sel dendritik sehingga memproduksi sitokin-sitokin seperti IL-6, IL-1 dan IL-23, semua sitokin tersebut dapat meningkatkan diferensiasi sel T CD4⁺ menjadi subset Th17. Aktivasi sitokin ini tidak hanya melalui respons dari mikroba dan jamur, namun juga melalui sel yang terinfeksi oleh beberapa bakteri dan jamur sehingga mengalami apoptosis, sel yang apoptosis tersebut akan "ditelan" oleh sel dendritik sehingga mensekresi sitokin IL-6, IL-1 dan IL-23. IL-6 dan IL-1 berperan dalam menstimulasi tahap awal diferensiasi Th17, sedangkan IL-23 berperan penting dalam proliferasi dan menjaga diferensiasi sel Th17. Hal mengejutkan bahwa TGF- β juga dapat menstimulasi diferensiasi Th17 mengingat bahwa TGF- β merupakan sitokin antiinflamasi. TGF- β dapat disekresi oleh berbagai macam sel. Diferensiasi Th17 dapat dihambat oleh IFN- γ dan IL-4, selain itu respons yang kuat dari Th1 dan Th2 dapat menekan perkembangan Th17.

Perkembangan sel Th17 bergantung pada faktor transkripsi ROR γ t dan STAT3. TGF- β dan sitokin inflamasi seperti IL-6 dan IL-1 bekerja sama untuk menginduksi produksi ROR γ t yang merupakan faktor transkripsi dari anggota *retinoic acid receptor family*. Sel Th17 berjumlah

Respons Imun pada Luka / Luka Bakar

PERANAN IMMUNE INNATE PADA LUKA/LUKA BAKAR

Sel-sel pada pertahanan alamiah merupakan responder pertama pada kejadian luka maupun luka bakar setelah terjadinya kerusakan akut pada kulit. Pada kondisi trauma dengan maupun tanpa infeksi, jalur sinyal melalui *pattern-recognition receptors* (PRRs) dapat distimulasi oleh *damaged associated molecular patterns* (DAMPs) maupun *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs), menghasilkan lingkungan yang kaya akan sitokin untuk membersihkan sel-sel debris dan bakteri patogen, sehingga siap untuk perbaikan jaringan melalui angiogenesis dan pembentukan jaringan granulasi. Sitokin-sitokin dan molekul adhesi yang dihasilkan dari jalur sinyal tersebut menarik sel-sel leukosit untuk bermigrasi ke jaringan tempat terjadi kerusakan maupun infeksi. DAMPs adalah setiap molekul yang secara normal berada di dalam sel maupun bagian dari matriks ekstraseluler

yang mengalami gangguan oleh adanya kerusakan jaringan, sedangkan PAMPs pada luka bakar dapat berasal dari patogen maupun mikrobiota kulit yang dapat mengakses lapisan dermis oleh karena adanya kerusakan pada barier lapisan epidermis, seperti lipopolisakarida (LPS) dari bakteri gram negatif (*Pseudomonas aeruginosa*).

Baik DAMPs maupun PAMPs akan berikatan dengan *pattern recognition receptors* (PRRs), salah satunya *toll-like receptors* (TLRs) di permukaan sel presenting antigen (*antigen presenting cells*, APC). Ikatan PAMPs maupun DAMPs dengan TLRs akan membangkitkan sinyal di dalam sel, diawali dengan pembentukan *Myddosome*, yang terdiri dari *myeloid differentiation primary response gene 88* (MyD88) dan *IL-1 receptor-associated kinases* (IRAKs). Pada saat pembentukan formasi ini, terjadi autofosforilasi IRAK4 yang kemudian memfosforilasi dan mengaktifasi IRAK1 sehingga IRAK1 terlepas dari kompleks *Myddosome* dan kemudian bergabung dengan *TNF receptor-associated factor 6* (TRAF6) untuk mengaktifkan *TGF- β -activated kinase* (TAK1). TAK1 kemudian mengaktifkan dua jalur sinyal yang berbeda, yaitu *IKK complex-NF- κ B-pathway* dan *-MAPK pathway*. TAK1 berikatan dengan kompleks IKK melalui rantai ubiquitin, selanjutnya menginduksi aktivitas *inhibitor kappa kinase* (IKK- β). Setelah

aktif, IKK- β akan mendegradasi *inhibitor kappa* (IK- β), sehingga NF- κ B aktif. TAK1 juga dapat mengaktifkan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang kemudian memediasi aktivasi dari faktor transkripsi *activator protein 1* (AP-1). Faktor transkripsi NF- κ B dan AP-1 akan bertranslokasi ke nukleus untuk menginduksi ekspresi beragam gen yang mengkode sitokin-sitokin proinflamasi, seperti interleukin (IL)-12, TNF α , IL-1 β . Sitokin-sitokin tersebut akan menginisiasi aktivasi dan merekrut sel-sel imun lain yang dibutuhkan ke situs trauma dan infeksi.

Sel-sel imun yang telah bermigrasi ke situs trauma dan infeksi akan bekerja mengeliminasi mikroba patogen maupun sel-sel debris melalui proses fagositosis. Selain itu, sebagian sel fagosit akan menjalankan fungsi sebagai antigen presenting sel (APCs). Setelah kontak dengan patogen, sel APC akan bermigrasi ke nodus limpa terdekat dan mengalami maturasi dengan adanya peningkatan ekspresi molekul MHC, CD80, CD86, dan CD40. Pada nodus limpa tersebut, sel-sel APC akan mempresentasikan antigen yang dibawanya kepada sel T dan sel B, sehingga sel-sel tersebut akan aktif dan membangun pertahanan adaptif.

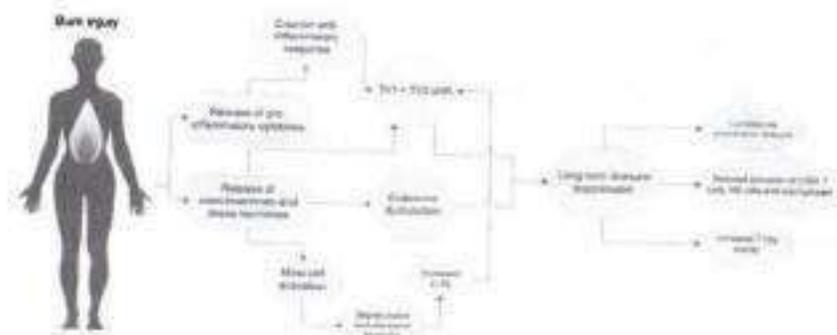
PERANAN IMMUNE ADAPTIVE PADA LUKA/LUKA BAKAR

Luka berat seperti luka bakar dapat menginduksi terjadinya supresi respons imun, pada pasien yang mengalami trauma berat atau luka bakar rentan terinfeksi berbagai bakteri oportunistik hingga terjadi sepsis. Luka bakar pada khususnya menimbulkan supresi respons imun yang berkepanjangan dibanding trauma lainnya. Efektor dari sel-sel imun baik *innate* dan *adaptive immunity* mengalami kerusakan seperti kegagalan fungsi dari fagositosis, kemotaksis, proliferasi limfosit dan produksi antibodi akibat luka bakar. Hiperproduksi dari sitokin inflamasi dan stimulasi yang berlebihan dari sel imun selama dalam respons inflamasi akibat luka bakar menyebabkan terjadinya mekanisme supresi. Meskipun diketahui bahwa luka akan membangkitkan respons imun oleh adanya inflamasi dan kemudian sel-sel *innate immunity* mengeluarkan mediator inflamasi, namun berbeda dengan luka bakar secara empiris hasil penelitian membuktikan bahwa reaksi inflamasi ini menimbulkan efek supresi pada *adaptive immunity*. Respons imunologik setelah luka bakar menyebabkan sekresi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan sehingga mengalami *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) oleh karena itu tubuh dengan otomatis melakukan regulasi dengan mengeluarkan

sitokin antiinflamasi sebagai kompensasi dari SIRS, namun akibat kompensasi yang berlebih maka justru memperparah terjadinya SIRS.

Defisit respons imunologik telah diteliti pada pasien luka bakar yang membuktikan bahwa terjadi disfungsi sel T. Telah dilakukan pengamatan bahwa sel T tidak mampu merespons infeksi yang masuk akibat luka bakar dikarenakan jumlah dari sel T yang sedikit, sintesis sitokin yang mendukung perkembangan sel T ditekan (seperti IL-2), dan aktivasi sel T yang tidak tepat atau stimulasi sel T yang berlebihan. Beberapa peneliti menemukan bahwa produksi IL-2 oleh stimulasi sel T ditekan serta fungsi membran reseptor IL-2 juga ikut ditekan pasca luka bakar. Disfungsi ini berhubungan dengan kerusakan proses signaling sel T termasuk kerusakan signaling dari Ca^{2+} dan kerusakan aktivitas tirosin kinase. Telah ditetapkan bahwa luka dapat mengubah aktivasi transkripsi *activated protein 1* (AP-1) dan *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) dalam sel T, yang melibatkan regulasi dari beberapa gen seperti produksi IL-2 dan aktivasi sel T. Ikatan Fas ligan menginduksi pelepasan mediator stres seperti *tumor necrosis factor* (TNF- α) dan *glucocorticoids* yang menyebabkan sel T apoptosis. Ikatan Fas-ligan sangat berperan dalam kejadian luka bakar.

Luka bakar berat dapat mengubah sel T ditandai dengan ketidakseimbangan fungsi sel Th1 yang disebabkan oleh ketidakseimbangan regulasi respons imun sel Th1 dan sel Th2. Menariknya terjadi perubahan produksi sitokin yang menginduksi Th2 berlebihan seperti IL-4 dan IL-10 sehingga dapat menghambat kerja dari APC seperti makrofag menyebabkan kerentanan tubuh dalam menghadapi infeksi seperti pada **Gambar 5.1**. Hasil penelitian lainnya menyatakan bahwa luka bakar mengakibatkan disfungsi kerja dari makrofag berdampak pada gangguan fungsi dari sel T. Disfungsi makrofag ini ditandai dengan tingginya produksi dari hasil metabolisme asam arakidonat prostaglandin E2 (PGE2) yang berkaitan erat dengan penekanan fungsi dari limfosit T, seperti proliferasi sel T dan produksi IL-2. Pada kasus luka atau trauma, PGE2 mampu mengubah efektor fungsi dari makrofag dan menekan kemampuan makrofag dalam mempresentasikan antigen yang mengakibatkan penurunan respons sel T. Hasil penelitian oleh Schwacha dan Somers mengemukakan bahwa proliferasi sel T yang berada di kelenjar getah bening mengalami supresi oleh karena induksi dari nitrit oksida yang disintesis dari makrofag. Secara umum kegagalan limfosit T dalam meregulasi respons imun merupakan hal terpenting dalam kaitannya dengan konsekuensi imunologik yang mengalami supresi akibat luka bakar.



Keterangan: sel T mengalami ketidakseimbangan yang didominasi oleh Th1 dan IL-10

Gambar 5.1 Respons tubuh terhadap luka bakar (Lucy *et al.*, 2019)

Nuclear factor κ B (NF- κ B) merupakan protein aktivator transkripsi yang diaktifkan pasca luka bakar, diduga bahwa NF- κ B meregulasi induksi beberapa mediator inflamasi seperti TNF- α . Sitokin Pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6 dan IL-1 menyebabkan kerusakan mikrovaskular. Pasca luka bakar makrofag merupakan sel dominan yang memproduksi sitokin pro-inflamasi dan mediator seperti PGE2, *reactive nitrogen intermediates*, IL-6, dan TNF- α . Luka dan lukabakar menyebabkan terjadinya hipermetabolisme yang meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) contohnya *superoxide anion*, *hydroxyl radical*, *hydrogen peroxide*, dan *reactive nitrogen species*, seperti *nitric oxide* (NO)

dan *peroxynitrite*. Respons dari TNF- α berakibat terjadinya apoptosis berbagai macam sel yang ditandai dengan peningkatan ekspresi Bax, Bcl-xl, dan aktivitas caspase-3. Selain itu, sel-sel yang terdapat di bagian epidermis kulit yang terkena luka bakar juga mengalami apoptosis.

Salah satu fungsi dari TNF- α yaitu sebagai pertahanan antimikroba melalui aktivasi neutrofil dan makrofag, selain itu memiliki kemampuan untuk menginduksi sekresi mediator pro-inflamasi lainnya seperti IL-1 dan IL-6. Pada kasus luka dan luka bakar hanya ekspresi IL-6 yang meningkat dibandingkan sitokin lainnya, penelitian membuktikan bahwa hewan coba yang dipapar luka bakar derajat 3 mengakibatkan ekspresi IL-6 meningkat pada jam pertama pasca luka bakar. Respons inflamasi yang berlebihan ini menyebabkan kerusakan organ. Fase kedua akibat luka bakar terjadinya produksi anti-inflamasi yang berlebih sebagai hasil kompensasi dari pro-inflamasi. Fase ini bergantung pada limfosit T yaitu Th2 dan mediatornya: IL-4, IL-10, dan TGF- β .

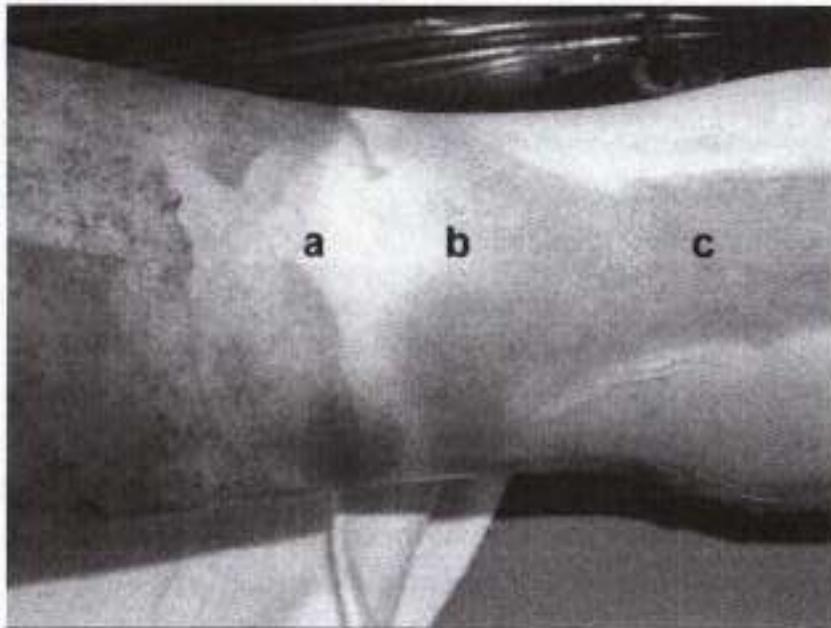
Sirkulasi dibanjiri oleh mediator-mediator inflamasi sehingga integritas dinding kapiler rusak. Sitokin merambah ke dalam berbagai organ dan mengakibatkan kerusakan. Respons destruktif regional dan sistemik (terjadi peningkatan

vasodilatasi perifer, gangguan permeabilitas mikrovaskular, akselerasi trombosis mikrovaskular, aktivasi sel leukosit-endotel yang mengakibatkan perubahan-perubahan patologik di berbagai organ. Respons inflamasi ini juga menyebabkan *junction* di antara sel endotel menjadi terpisah sehingga fungsi pertahanan sel terganggu, mekanisme ini diperantarai oleh *myosin light chain kinase* (MLCK).

KOMPLIKASI PADA LUKA BAKAR

Luka bakar dapat disebabkan oleh berbagai macam sumber, namun api, padatan panas, dan cairan panas dilaporkan menjadi penyebab terbesar (80%) dari seluruh kejadian luka bakar. Terdapat tiga area pada luka bakar yang dapat dibedakan berdasarkan kerusakan jaringan dan perubahan aliran darah. Pertama, zona koagulasi, yaitu area yang terpapar langsung oleh sumber panas sehingga terjadi kerusakan jaringan yang paling banyak. Kontak langsung jaringan dengan sumber panas bersuhu di atas 41°C menyebabkan terjadinya denaturasi protein, degradasi, dan koagulasi yang berakhir pada nekrosis jaringan. Kedua, zona stasis atau zona iskemia, yaitu area yang mengelilingi zona koagulasi, ditandai dengan penurunan perfusi dan masih bisa diselamatkan dalam kurun waktu 48 jam agar

tidak sampai menjadi nekrosis. Ketiga, zona hiperemi, yaitu area yang mengalami peningkatan aliran darah dan inflamasi (Gambar 5.2).



Gambar 5.2 (A) Zona koagulasi, (B) Zona Stasis, (C) Zona Hiperemi
(David, 2018)

Luka bakar berbeda dengan luka lainnya dalam beberapa hal, seperti kejadian inflamasi sistemik yang terjadi, namun dalam proses penyembuhan luka masih sama seperti luka yang lain, yaitu terdiri dari beberapa tahapan yang saling

tumpang tindih. Di awal luka terjadi inflamasi yang bertujuan untuk mencegah infeksi selama proses penyembuhan luka, menghilangkan jaringan nekrosis, dan mengaktifkan sinyal yang dibutuhkan untuk penyembuhan luka. Di akhir fase inflamasi, mulai berlangsung fase proliferasi yang digambarkan dengan adanya aktivasi sel-sel keratinosit dan fibroblas oleh sitokin dan faktor pertumbuhan. sel keratinosit dan sel fibroblast akan berproliferasi dan bermigrasi menuju situs luka dan membentuk lapisan epidermis baru, mengembalikan fungsi perlindungan kulit, dan memproduksi matriks ekstraseluler baru yang akan menyusun kembali jaringan yang rusak akibat luka bakar. Sel-sel fibroblas bergerak di sepanjang sumbatan fibrin-fibronectin untuk menuju ke situs luka dan kemudian menyintesis kolagen dan elastin. Sementara itu, sel-sel keratinosit bergerak di sepanjang matriks ekstraseluler sementara untuk melakukan re-epitelisasi pada situs luka. Pada fase ini juga terjadi angiogenesis, yaitu proses pembentukan pembuluh darah baru. Sel-sel endotel membentuk cabang pembuluh kapiler baru dan berinteraksi dengan matriks ekstraseluler pada situs luka, sehingga terbentuk jaringan mikrovaskular yang padat. Tahap akhir dari proses penyembuhan luka adalah remodeling. Pada tahap ini terjadi keseimbangan antara sintesis dan degradasi kolagen. Kolagen tipe III yang diproduksi sel fibroblast selama fase

proliferasi akan diganti oleh kolagen tipe I selama beberapa bulan berikutnya. Kekuatan peregangan jaringan ditingkatkan karena adanya *cross-linking intermolecular* dari kolagen.

Kolagen yang berlebih akan dipecah oleh enzim kolagenase dan kemudian diserap. Sisanya akan turun tergantung tegangan yang ada. Hasil akhir dari tahap ini adalah jaringan parut yang pucat, tipis, lunak, dan mudah berpindah dari dasarnya. Kolagen pada awalnya tersusun tidak rata, sehingga membutuhkan lisil hidrosilase untuk mengubah lisin menjadi hidrosilin, yang bertanggung jawab atas ikatan silang kolagen. Ikatan silang ini menciptakan *tensile strength* sehingga luka tidak mudah robek lagi. *Tensile strength* akan bertambah secara cepat dalam 6 minggu pertama, kemudian akan bertambah perlahan selama 1–2 tahun. Pada umumnya, *tensile strength* pada kulit dan fascia tidak akan pernah mencapai 100%, melainkan hanya sekitar 80% dari normal.

INFEKSI

Berdasarkan U.S. *National Burn Repository*, 4 penyebab utama kematian pada luka bakar adalah: 1) pneumonia, 2)

cellulitis, 3) infeksi saluran kencing, dan 4) infeksi pada luka bakar. Infeksi pada luka bakar berkontribusi terhadap kematian pasien sebesar 51% melalui kegagalan organ. Pada dasarnya, luka bakar di kulit merupakan luka yang bersifat steril, karena bakteri-bakteri komensal yang ada di permukaan kulit akan mati akibat paparan panas. Namun setelahnya, ternyata luka bakar ini justru menyediakan lingkungan yang optimal bagi pertumbuhan bakteri, sehingga terjadi kolonisasi bakteri yang cepat pada area luka. Permukaan luka bakar (terutama derajat II dalam dan derajat III) merupakan lingkungan yang kaya akan protein dan terdiri dari jaringan nekrotik avaskular (eskar) yang memberikan tempat hidup yang sesuai untuk kolonisasi dan proliferasi bakteri. Keberadaan bakteri pada luka meningkatkan beban (*burden*) pada luka, sehingga menghambat proses penyembuhan luka itu sendiri. Pasien menjadi berisiko mengalami bakteremia, sepsis, dan *multi-organ dysfunction system* (MODS).

Bakteri yang menginfeksi dapat berasal dari dua lokasi, yaitu dari dalam dan luar tubuh. Bakteri yang berasal dari dalam tubuh bisa berasal dari beberapa tempat, seperti saluran pencernaan dan saluran pernapasan, berupa organisme intrinsik (normal flora). Infeksi yang berasal dari luar tubuh berasal dari dua lokasi, yaitu lingkungan luar dan

Segera setelah cedera luka bakar, permukaan luka bakar bebas dari mikroorganisme karena mikroorganisme mati akibat panas. Namun, struktur kulit dalam yang selamat dari cedera luka bakar, seperti kelenjar keringat, folikel rambut (tergantung kedalaman luka bakar) sering mengandung mikroorganisme yang sedang melakukan kolonisasi di permukaan luka selama 48 jam dan setelahnya dapat berkolonisasi pada luka (5–7 hari). Jumlah bakteri yang telah mencapai 10^5 bakteri per gram jaringan akan menginvasi folikel rambut, kelenjar sebacea, dan mulai transmigrasi di sepanjang area cedera, lalu mengadakan kolonisasi pada perbatasan dermis–subkutan. Pertumbuhan perivaskuler diikuti dengan trombosis vaskuler dan nekrosis elemen dermis yang tersisa, mengubah cedera luka bakar dengan ketebalan parsial menjadi penuh.

Penanganan yang dilakukan sampai saat ini dan menjadi *gold standard* adalah melakukan eksisi pada kulit dengan tujuan menghilangkan sel-sel yang rusak karena sel yang rusak tersebut menjadi tempat yang baik untuk pertumbuhan bakteri. Selain itu diberikan antimikroba topikal untuk menekan pertumbuhan bakteri dan membuat sel-sel fibroblas dan sel keratinosit untuk berproliferasi dan bekerja menutup luka. Namun, percepatan penyembuhan luka juga harus

disertai dengan pemberian nutrisi yang cukup pada pasien, sehingga dapat meningkatkan aktivitas sel-sel imun untuk bekerja mengeliminasi patogen.

Pemberian antibiotik topikal, seperti *silver sulfadiazine* dapat mengontrol kolonisasi dan multiplikasi mikroorganisme pada permukaan luka. Namun, perlu diperhatikan bahwa luka bakar itu sendiri telah menyebabkan gangguan pada pertahanan antibakteri sehingga bakteri dapat dengan mudah menghindar dari pengobatan dan menyebar di seluruh tubuh pasien. Disebutkan dalam penelitian bahwa hanya dengan 50 *colony-forming units* (CFU) *Pseudomonas aeruginosa* dapat menyebabkan kematian pada mencit dengan luka bakar, sedangkan untuk menyebabkan kematian pada mencit tanpa luka bakar membutuhkan lebih dari 1×10^8 CFU yang diberikan secara intradermal.

IMUNOSUPRESI

Lini pertahanan tubuh pertama terhadap ancaman mikroorganisme patogen dari lingkungan adalah kulit sehingga apabila terjadi kerusakan pada kulit, akan terjadi hilangnya fungsi sawar (*barrier*) dan terjadi invasi hingga

berlanjut pada infeksi bakteri. Kurangnya vaskularisasi pada area cedera menyebabkan gangguan migrasi sistem imun dan pengiriman agen antimikroba secara sistemik, sementara bahan toksik yang terus dikeluarkan oleh jaringan eskar akan semakin mengganggu respons imun pasien. Luka bakar tidak hanya memengaruhi karakter imunitas alami kulit, tetapi juga pada imunitas keseluruhan pada pasien, terutama pada luka bakar yang berat. Terjadi penurunan jumlah sel T helper disertai dengan peningkatan jumlah sel supresor dan juga penurunan kadar sitokin pro inflamasi dan komplemen. Sebagai tambahan, luka bakar menurunkan kemotaksis, fagositik, dan aktivitas bakterisidal pada neutrofil. Eskar pada luka bakar yang bersifat avaskuler menghalangi perjalanan sel-sel imun dan antibiotik sistemik ke situs trauma. Hal ini menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan terjadinya sepsis.

Paradigma yang telah diketahui sebelumnya adalah respons imun terhadap adanya kerusakan yang berat berupa respons inflamasi sistemik yang kemudian diikuti oleh respons anti-inflamasi dan berakhir pada supresi imunitas adaptif. Namun penelitian yang dilakukan oleh Xiao *et al.* (2011) pada pasien dengan luka bakar berat didapatkan hasil bahwa ternyata di level transkriptomik pada sel-sel leukosit,

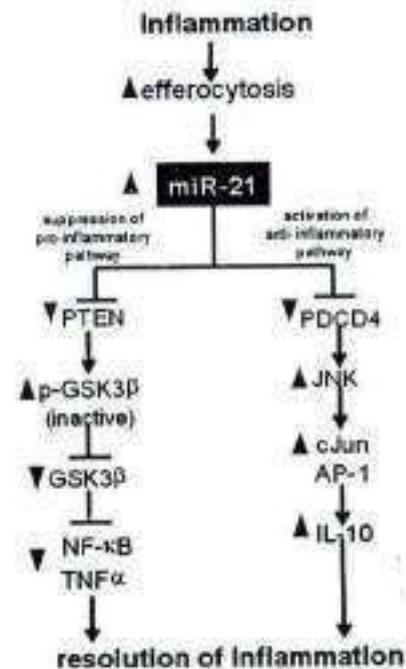
selain terjadi upregulasi dari gen-gen terkait inflamasi juga terjadi upregulasi dari gen-gen terkait antiinflamasi. Kejadian tersebut disertai dengan penurunan ekspresi gen-gen yang terkait dengan imunitas adaptif. Upregulasi gen-gen antiinflamasi yang awalnya diharapkan dapat menjadi upaya kompensasi terhadap kejadian SIRS, namun nyatanya berlangsung sangat kuat hingga bukan lagi efek regulasi yang didapat melainkan efek supresi yang menjadikan pasien menjadi imunokompromais.

Sel Makrofag

Supresi pada sistem imun pasien dapat terjadi di berbagai macam sel. Sel makrofag merupakan sel efektor utama pada imunitas innate yang memiliki karakteristik berupa *plasticity* dan *flexibility*. Sel makrofag menjalani fungsinya sesuai dengan stimuli dari lingkungan, sehingga sel makrofag berkontribusi dalam memodulasi respons imun hospes melalui pelepasan berbagai mediator. Sel makrofag dapat diklasifikasikan menjadi dua berdasarkan fenotipnya, yaitu M1 yang bersifat mikrobisidal dan M2 yang bersifat antiinflamasi. Populasi sel makrofag di jaringan dapat berasal dari *yolk-sac* yang terus memperbarui diri untuk menjaga keberadaannya di

jaringan maupun berasal dari sel-sel monosit di sirkulasi yang berdiferensiasi di jaringan.

Di awal terjadinya luka bakar, sel makrofag yang diam akan berdiferensiasi menjadi M1 oleh karena adanya patogen. Sel makrofag M1 kemudian menghasilkan *microRNA* (miRNAs) tertentu yang mengarahkan sel makrofag menjadi M2. Pada penelitian yang dilakukan oleh Das *et al* (2014), respons supresi dapat disebabkan karena upregulasi dari *microRNA*(miR-)21 setelah proses *efferocytosis* (fagositosis sel-sel apoptosis) oleh sel makrofag M1 untuk meregulasi inflamasi yang terjadi. *MicroRNA*(miR-)21 adalah *noncoding RNA* yang terdiri dari 21-23 nukleotida, berperan dalam *RNA silencing* dan regulasi post-transkripsi pada ekspresi gen. Target gen dari miR-21 adalah *phosphatase and tensin homologue* (PTEN) dan *programmed cell death 4* (PDCD4).



Gambar 5.3 Aktivitas miR-21 pada target gen (Das *et al.*, 2014)

MicroRNA(miR-)21 dihasilkan sebagai regulator negatif untuk menekan efek toksik dari LPS. *MicroRNA*(miR-)21 bekerja menghambat aktivasi PTEN yang diketahui memfasilitasi produksi TNF α pada respons terhadap LPS patogen. *RNA silencing* oleh miR-21 pada target gen PDCD4 mendukung ekspresi c-Jun dan transaktivasi AP-1. Kondisi ini mengarahkan makrofag ke arah fenotip M2. Sel makrofag M2 menekan perkembangan respons imun tipe 1 terhadap patogen dan

dengan demikian menyebabkan terjadinya infeksi yang persisten, ditandai dengan peningkatan ekspresi IL-10. Interleukin (IL-)10 akan berikatan dengan subunit reseptor heterodimer (IL-10R1 dan IL10R2) dan mengaktifkan Jak dan Tyk2 kinase sehingga terjadi aktivasi STAT-3. Jalur sinyal ini menjadi mekanisme penghambatan produksi IL-12 pada sel target.

Sel makrofag M2 terdiri dari tiga subtipe, yaitu 1) M2a yang mengekspresikan CD163, CD206, FIZZI/Retna, Ym1/Chu313, dan Arg1, memproduksi IL-10 dan CCL17, 2) M2b yang mengekspresikan CD163 dan LIGHT, memproduksi IL-10, CCL-1, TNF- α , IL-1, dan IL-6, 3) M2c yang mengekspresikan CD163, CD206, Arg1, dan FIZZI, memproduksi IL-10, TGF- β , dan CXCL13. Di antara ketiga subtipe M2 tersebut, yang paling berperan terhadap kerentanan hospes pada infeksi patogen adalah M2b. Sel makrofag M2b dapat bertahan dalam jangka waktu yang lama karena dapat memproduksi CCL-1 yang merupakan kemokin untuk menjaga keberadaan M2b.

Polarisasi Neutrofil

Neely (2013) menginokulasikan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pada mencit model luka bakar. Bakteri *P. aeruginosa* dipilih karena menggambarkan kejadian klinis di lapangan dimana bakteri tersebut mendominasi angka infeksi nosokomial pada *burn unit* di rumah sakit. Analisis sel-sel imun yang berperan terhadap penanggulangan infeksi akan dibandingkan dengan sel-sel imun pada dua kelompok kontrol, yaitu kelompok luka bakar tanpa infeksi dan kelompok infeksi tanpa luka bakar. Penelitian ini didasari oleh fakta bahwa pada kejadian trauma yang berat, pasien menjadi sangat rentan terhadap adanya infeksi, sehingga dapat meningkatkan risiko kematian menjadi 5 kalinya. Infeksi pada orang sehat dapat dengan mudah ditangani oleh sistem imun tubuh, salah satunya oleh sel neutrofil yang merupakan sel responder pertama yang bertanggung jawab dalam proses eliminasi patogen yang masuk ke tubuh melalui proses fagositosis, pelepasan *oxidative burst*, granula yang berisi protein antimikroba, dan pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs).

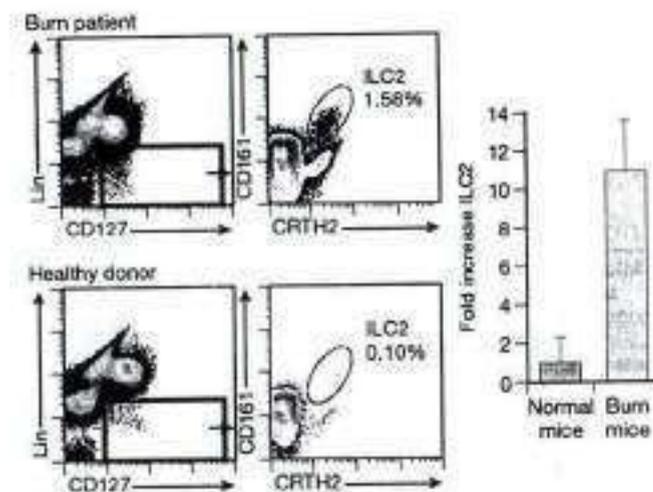
Hasil pemeriksaan *flowcytometry*, pada kelompok luka bakar infeksi terjadi penurunan ekspresi TLR2, TLR4, dan

TLR5. Pada kelompok luka bakar dengan infeksi juga terjadi peningkatan kadar IL-10 di serum dibandingkan dengan kelompok kontrol. Di tingkat selular, IL-10 ternyata banyak dihasilkan oleh sel neutrofil dan tingginya produksi IL-10 disertai dengan penurunan prosentase IL-12. Penurunan prosentase IL-12 tidak hanya terjadi pada sel neutrofil saja, melainkan juga terjadi pada sel dendritik dan sel makrofag. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa pada luka bakar infeksi, terutama sel neutrofil, menunjukkan fenotip yang bersifat antiinflamasi. Profil sel neutrofil N2 telah diidentifikasi pada penelitian Tsuda *et al.* (2014) melalui penanda sel berupa IL-10⁺ CCL-2⁺. Dengan demikian, pada pasien dengan luka bakar berat menjadi sangat rentan mengalami infeksi.

Aktivasi ILCs2

Pada luka bakar, sel-sel epitel menghasilkan alarmins, seperti *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), interleukin (IL)-25, dan IL-33 yang menginisiasi respons imun tipe 2. Alarmins tersebut akan direspons oleh sel limfoid innate (*innate lymphoid cells*, ILC) yang merupakan populasi sel limfosit yang tidak memiliki penanda permukaan seperti pada sel T, sel B, sel NK, dan sel monosit maupun sel makrofag. Ketiga alarmin yang telah

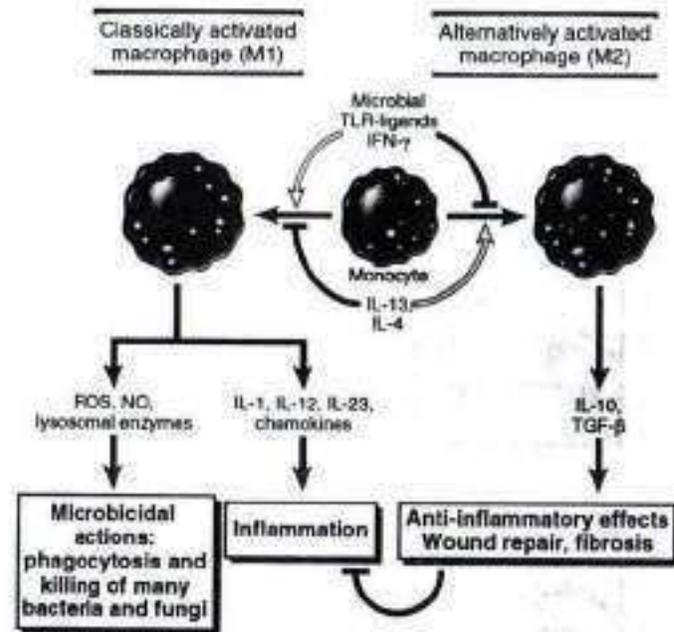
disebutkan akan menginduksi *innate lymphoid cells* (ILCs) tipe 2 yang berperan penting dalam aktivasi respons imun tipe 2 dengan memproduksi IL-4, IL-5, IL-9, dan IL-13. Hiperaktif dari respons imun tipe 2 ini dapat menekan perkembangan respons imun tipe 1 yang protektif terhadap mikroorganisme patogen, sehingga pasien akan mengalami infeksi yang tidak terkontrol. Peningkatan jumlah ILCs tipe 2 terdeteksi pada sirkulasi darah tepi pasien luka bakar (Gambar 5.4).



Gambar 5.4 ILCs2 pada pasien luka bakar (David, 2018)

IL-4 dan IL-13 yang dihasilkan akan mengarahkan diferensiasi sel makrofag menuju fenotipe M2. Proses ini disebut dengan *alternative macrophage activation*. Sel

makrofag yang aktif melalui jalur ini kemudian memproduksi IL-10 dan TGF- β yang bekerja menghambat perkembangan fungsi sel T_H1 (Gambar 5.5).



Gambar 5.5 Aktivasi subset sel makrofag (Abbas et al., 2018)

Makrofag Hiperaktif (Produksi PGE₂)

Mediator-mediator inflamasi yang diproduksi oleh sel-sel pasca terjadinya luka menyebabkan perubahan permeabilitas vaskular dan fluks cairan transvaskular. Prostaglandin disintesis dari asam arakhidonat yang dilepaskan oleh jaringan yang terbakar dan sel-sel inflamasi, seperti sel neutrofil dan sel makrofag. Prostaglandin E₂ (PGE₂) menyebabkan vasodilatasi dan meningkatkan luas permukaan mikrovaskuler sehingga berkontribusi pada pembentukan edema (82,83). Sintesis prostaglandin melibatkan enzim *cyclooxygenase* (COX)-2 dan reseptor eicosanoid (ER). Prostaglandin akan berikatan dengan reseptornya berupa EP4 dan menginduksi peningkatan *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) intraselular dan aktivasi PKA. PKA yang aktif kemudian menginduksi fosforilasi S133-CREB dan fosforilasi/inaktivasi SIK. P-S133-CREB mengikat ke situs CRE di promotor IL-10.

KERUSAKAN ORGAN

Respons akibat luka bakar berat mempengaruhi beberapa sistem organ. Inflamasi, hipermetabolisme, penurunan berat badan, resistensi insulin merupakan penanda respons

patofisiologi akibat luka bakar berat. Berikut beberapa dampak luka bakar pada organ.

Kardiovaskular

Mekanisme luka bakar menyebabkan disfungsi jantung yang terjadi di mitokondria. Mitokondria di jantung terdiri dari 35% kardiomyosit. Hasil penelitian menggunakan tikus yang dipapar luka bakar membuktikan bahwa jumlah dari sitosolik *cytochrome-c* meningkat tiga kali lipat pada 24 jam pertama dibandingkan tikus normal. Lipid peroksida di mitokondria jantung meningkat 30–50% yang diakibatkan stres oksidatif pasca luka bakar. Pemberian antioksidan merupakan salah satu terapi yang digunakan untuk mencegah kerusakan mitokondria jantung dengan cara menurunkan lipid peroksida dan pelepasan *cytochrome-c*, meningkatkan *superoksid dismutase*, mengaktifkan *glutathione peroxidase* (GSH-Px), dan meningkatkan fungsi dari jantung. Banyak bukti empiris yang mendukung bahwa mediator inflamasi akibat luka bakar berkontribusi dalam kerusakan jantung. Hipotesis lain menyatakan pasca luka bakar menyebabkan disfungsi jantung berhubungan dengan *migration inhibitor factor* (MIF). MIF berperan pada sistem imun *innate* dan *adaptive* sebagai

sitokin inflamasi, enzim katalitik, dan hormon *neuroendocrine*. MIF dilepaskan oleh kulit dan kardiomyosit akibat respons luka bakar. Penelitian membuktikan bahwa subjek yang terkenal luka bakar 40% TBSA menemukan kadar MIF yang tinggi dan bertahan lama sehingga dengan pemberian anti-MIF dapat memperbaiki disfungsi jantung pada 24 jam.

Paru-Paru

Pasien luka bakar mengalami *smoke inhalation injury*, hal ini menyebabkan gangguan pada saluran pernapasan sehingga melepaskan mediator inflamasi dan ROS, meningkatkan permeabilitas vaskuler, dan pembentukan edema. Edema yang terjadi pada bagian atas saluran pernapasan dapat mengganggu masukan udara dan terjadinya *bronchospasm* pada 24 jam pasca luka bakar. Kerusakan sel mukosa memproduksi sel inflamasi dan sel nekrosis yang banyak. Pelepasan mediator inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, dan TNF- α merupakan kemotaktik neutrofil-penarik neutrofil ke tempat inflamasi. Neutrofil yang migrasi melalui epitel glandular masuk ke lumen sehingga menyebabkan *multiple organ dysfunction*.

Luka bakar dapat menyebabkan sepsis oleh karena terjadinya translokasi bakteri usus ke sirkulasi. Penyebab translokasi ini dikarenakan kerusakan *tight junction* sel sepitel di usus. Mekanisme kerusakan *tight junction* (TJ) diawali terjadinya vasokonstriksi sel epitel usus sehingga mengalami iskemik. Keadaan ini menyebabkan menurunnya jumlah *antimicrobial peptide* (AMP) seperti α -defensin dan C-type lectin. Penurunan AMP tersebut diduga dapat mengganggu homeostasis mikroba flora usus sehingga terjadi disbiosis yang ditandai dengan peningkatan jumlah bakteri *Enterocobacteriecea*, *γ -Protobacteria*, dan *E.coli*. Bakteri tersebut mengeluarkan LPS yang akan dikenal oleh TLR-4, kemudian mengaktifkan molekul adaptor MyD88 hingga melepaskan NF- κ B. NF- κ B translokasi ke nukleus dan mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IFN γ . TNF- α dapat menstimulasi sinyal transduksi NF- κ B sehingga meningkatkan transkripsi *Myosin light chain kinase* (MLCK) dan level protein MLCK hingga memfosforilasi MLC yang menyebabkan peningkatan *actin-myosin cytoskeleton* sehingga meningkatkan protein transmembran TJ seperti Occludin, ZO-1 dan claudin-1. Dengan begitu menstimulasi terjadinya sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

- Theoret C. 2009. Tissue Engineering in Wound Repair: The three "R"s—Repair, Replace, Regenerate, Veterinary Surgery. 38: 905–913.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H. & Pillai, S. 2018. Cellular and Molecular Immunology. Ninth Edition. Canada: Elsevier Saunders.
- Agay D, Andriollo-Sanchez M, Claeysen R, et al. Interleukin-6, TNF-alpha and interleukin-1 beta levels in blood and tissue in severely burned rats. Eur Cytokine Net 2008; 19:1–7.
- Arisanty, I. P. 2014. Konsep Dasar Manajemen Perawatan Luka. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Arthur MJ 2000. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 279 :245 –249.

- Arturson G, 1996. Mechanism of Injury. In: Settle John, editor. Burns Management. New York: Churchill Livingstone. 61-81.
- Arturson, G., Hamberg, M. and Jonsson, C.E., 1973. Prostaglandins in human burn blister fluid. *Acta Physiologica Scandinavica*, 87(2), pp.270-276.
- Babu M, Shanmuganathan & Prabhu BK, 2010 Wound healing in burn, in Sarabahi S Ed. Principles and Practice of Burn Care. JAYPEE. New Delhi: 51-67
- Baker R H J, Townley W A, Mckeon S, Linge C, Vijn V, 2007. Retrospective Study of The Association Between Hypertrophic Scarring and Bacterial Colonization *Journal Burn Care*. 28:152-160
- Bankova LG, Lezcano C, Pejler G, et al. Mouse mast cell proteases 4 and 5 mediate epidermal injury through disruption of tight junctions. *J Immunol* 2014;192:2812-20.
- Barnea, Y., Carmeli, Y., Kuzmenko, B., Gur, E., Hammer-Munz, O., & Navon-Venezia, S. 2006. The Establishment of a *Pseudomonas aeruginosa*- Infected Burn-Wound Sepsis Model and the Effect of. *Annals of Plastic Surgery*, 56(6), 674-

679. <https://doi.org/10.1097/01.sap.0000203984.62284.7a>

- Barret A.M. 1996. Prognosis of burn injury In: Settle John, editor. Burns Management. New York: Churchill Livingstone. 29 - 41.
- Beaudry VG, Ihrie RA, Jacobs SB, 2010. Loss of the desmosomal component perip impairs wound healing in vivo. *Dermatol Res Pract*.731-759
- Bennion SD, 2004 Structure and function of the skin in Fitzpatrick JE, Morelli JG, *Dermatology secrets plus*, Fourth edition. 6 - 13.
- Benyon D and Arthur MJP, 2001. Extracellular matrix degradation and the role of stellate cells. *Semin Liver Dis*. 21: 373- 384.
- Berrak CY & Cakir B, 2004. Systemic responses to burn injury.2004. *Turk J Med Sci*, 34: 215 -226.
- Bisono, P. A. 1997. Luka, Trauma, Syok dan Bencana. Buku Ajar Ilmu Bedah, Edisi Revisi, Penerbit Buku Kedokteran EGC, p81-96.

Bittner EA, Shank E, Woodson L, Martyn JA. Acute and perioperative care of the burn-injured patient. *Anesthesiology* 2015;122:448-64.

Bohr S, Patel SJ, Shen K, et al. Alternative erythropoietin mediated signaling prevents secondary microvascular thrombosis and inflammation within cutaneous burns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:3513-8.

Borrebaeck, C.A.K., and Edmundson, A.B.: Three-dimensional structure of a human Fab with high affinity for tetanus toxoid. *Immunotechnology* 1998, 3:253-270.

Borregaard, N., 1997. Development of neutrophil granule diversity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 832, pp.62-68.

Boyman O, Sprent J: The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nature Reviews Immunology* 12:180-190, 2012.

Briggs Susan E, 1999. First Aid, Transportation, and Immediate Acute Care of Thermal Injuries. In: Martyn J.A.J, editor. *Acute Management of the Burned Patient*. Philadelphia:

W.B. Saunders Company. 1-11.

Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D.S., Weinrauch, Y. and Zychlinsky, A., 2004. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *science*, 303(5663), pp.1532-1535.

Buchanan E.P,2009.Wound Healing, Including Fetal Skin Healing, in Chung K.C,Disa J.J.,Gosain A.K., et al.Ed. *Plastic Surgery Indication and Practise*. Saunders, Elsevier. 9-28.

Calum H, Moser C, Jensen PO, Christophersen L, Maling DS, van Gennip M, Bjarnsholt T, Hougen HP, Givskov M, Jacobsen GK, et al: Thermal injury induces impaired function in polymorphonuclear neutrophil granulocytes and reduced control of burn wound infection. *Clin Exp Immunol*. 156:102-110. 2009.

Carlson DL, Horton JW. Cardiac molecular signaling after burn trauma. *J Burn Care Res* 2006;27:669-75.

Chu ZG, Zhang JP, Song HP, et al. p38 MAP kinase mediates burn serum-induced endothelial barrier dysfunction: involvement of F-actin rearrangement and L-caldesmon

phosphorylation. Shock 2010;34:222-8.

Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. Clin Microbiol Rev. (2006) 19:403-34. doi: 10.1128/CMR.19.2.403-434.2006

Cinat M E, Smith MM.2006. Acute burn management in Sood R (Ed) Burn Surgery reconstruction and rehabilitation. 1 eds. Saunders Philadelphia. 50-76.

Clark RA, Ashcroft GS, Spencer MJ, Larjava H, Ferguson MW.1996. Re-epithelialization of normal human excisional wounds is associated with a switch from $\alpha\beta 5$ to $\alpha\beta 6$ integrins. Br J Dermatol 135:46-51

Clark RA, Lanigan JM, DellaPelle P, Manseau E, Dvorak HF, Colvin RB.1982. Fibronectin and fibrin provide a provisional matrix for epidermal cell migration during wound reepithelialization. J Invest Dermatol 79:264-269.

Clark RA, Nielsen LD, Welch MP, McPherson JM. 1995. Collagen matrices attenuate the collagen-synthetic response of cultured fibroblasts to TGF- β . J Cell Sci 108: 1251-1261.

Clark RA. 1985. Cutaneous tissue repair: Basic biologic considerations. J Am Acad Dermatol 13: 701-725.

Clark RA. 1990. Fibronectin matrix deposition and fibronectin receptor expression in healing and normal skin. J Invest Dermatol 94:128-134

Clark RA.1993. Regulation of fibroplasias in cutaneous wound repair. Am J Med Sci 306: 42-48

Clark RAF, Ghosh K, Tonnesen MG, 2007. Tissue Engineering for Cutaneous Wounds in Journal of Investigative Dermatology. 127: 1018-1029.

Collin, M., McGovern, N. and Haniffa, M., 2013. Human dendritic cell subsets. Immunology, 140(1), pp.22-30.

Das, A., Ganesh, K., Khanna, S., Sen, C.K. and Roy, S., 2014. Engulfment of apoptotic cells by macrophages: a role of microRNA-21 in the resolution of wound inflammation. The Journal of Immunology, 192(3), pp.1120-1129.

David N. Herndon. 2018. Total burn care. 5th Ed. Elsevier Health Sciences.

Delavary BM, Van der Veer WM, Egmond MV, Niessen FB, Beelen RHJ, 2011. Macrophages in skin injury and repair. *J Immunol* 216: 753-762.

Demling RH. The burn edema process: current concepts. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:207-27.

Demling Robert H, 1990. Pathophysiological Changes after Cutaneous Burns and Approach to Initial Resuscitation. In: Martyn J.A.J, editor. *Acute Management of the Burned Patient*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 12-23.

Desmouliere A, Gabbiani G. 1994. Modulation of fibroblastic cytoskeletal features during pathological situation: the role of extracellular matrix and cytokines. *Cell Motil Cytoskeleton* 29: 195-203

Devlin-rooney K, James W, 2005. Manajemen and prevention of abnormal scars. *Nurs.Stand.* 19:45-54

Diegelmann RF and Evans MC, 2004. Wound healing: an Overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front. Biosci.* 9: 283 - 289).

Douaiher J, Succar J, Lancerotto L, et al. Development of mast cells and importance of their tryptase and chymase serine proteases in inflammation and wound healing. *Adv Immunol* 2014;122:211-52.

Edelman, G.M.: Antibody structure and molecular immunology. *Scand. J. Immunol.* 1991, 34:4-22.

English RS, Shenefit PD, 1999: Keloid and hypertrophic scar. *Dermatol Surg.* 25: 631-638.

Evers LH, Bhavsar D and Mailänder P: The biology of burn injury. *Exp Dermatol.* 19:777-783. 2010

Faber, C., Shan, L., Fan, Z., Guddat, L.W., Furebring, C., Ohlin, M., Harris, L.J., Larson, S.B., Hasel, K.W., Day, J., Greenwood, A., and McPherson, A.: The three-dimensional structure of an intact monoclonal antibody for canine lymphoma. *Nature* 1992, 360:369-372.

Fagan SP, Bilodeau ML, Goverman J. Burn intensive care, *Surg Clin North Am* 2014;94:765-79.

Finnerty CC, Herndon DN, Chinkes DL, Jeschke MG. Serum

cytokine differences in severely burned children with and without sepsis. *Shock*. (2007) 27:4–9. doi: 10.1097/01.shk.0000235138.20775.36

Folgueras, A.R., Pendas, A.M., Sanchez, L.M., Lopez-Otin, C. 2004. Matrix metalloproteinases in cancer: From new functions to improved inhibitions strategies. *Int. J. Biol.* 48,411–429

Friedman SL, 2003. Liver fibrosis - from bench to bedside. *J Hepatol.* 38 Suppl 1: 38-53.

Fuchs PCh, Hartmann TL, Schrimpf, Haunschild J, Litzenburger T, Pallua N, 2005. A recombinant anti-ICAM-1 Fab fragment is as effective as the complete IgG antibody in treatment of burns in rabbits. *Burn.* 32: 430-435.

Fullerton JN, O'Brien AJ, Gilroy DW. Lipid mediators in immune dysfunction after severe inflammation. *Trends Immunol* 2014;35:12–21.

Gallagher, JJ, Bouyer, NW, Villareal, C, Hegggers, JP, Herndon, DN. 2007. Treatment of Infection in Burns in Herndon, DN, *Total Burn Care*. Third Edition. Saunders Elsevier, Philadelphia. Pp. 136-173.

Garner W. 2000. Thermal Burns. In: Russel RC, editor. *Plastic Surgery. Indication, Operations and Outcomes*. St.Louis: Mosby. 357-373.

Gauglitz GG, Finnerty CC, Herndon DN, Mlcak RP, Jeschke MG. Are serum cytokines early predictors for the outcome of burn patients with inhalation injuries who do not survive? *Crit Care*. (2008) 12:R81. doi: 10.1186/cc6932

Geissmann, F., Manz, M.G., Jung, S., Sieweke, M.H., Merad, M. and Ley, K., 2010. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science*, 327(5966), pp.656-661.

Gore MA ,2010. Initial Evaluation and Resuscitation of burn patient, in Sarabahi S Ed. *Principles and Practice of Burn Care*. JAYPEE. New Delhi. 101-126

Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH4th, Gamelli RL, Palmieri TL, Horton JW, Tompkins RG, Traber DL, Mazingo DW, Deitch EA, Goodwin CW, Herndon DN, Gallagher JJ, Sanford AP, Jeng JC, Ahrenholz DH, Neely AN, O'Mara MS, Wolf SE, Purdue GF, Garner WL, Yowler CJ, Latenser BA. 2007. American Burn Association Consensus Conference on Burn Sepsis and Infection Group. American Burn Association consensus

- conference to define sepsis and infection in burns. *Journal Burn Care and Research*. 2007 Nov-Dec;28(6):776-90. <http://www.ameriburn.org/2014NBRAnnualReport.pdf>. Accessed 12 May 2015.
- Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH: The B7 family revisited. *Annual Review of Immunology* 23:515-548, 2005.
- Gressner, A.M., Weiskirchen, R., Breitkopf, K., and Dooley, S. 2002. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front. Biosci.* 7: 793-807.
- Gurtner G C. 2007. Wound healing: Normal and Abnormal In: *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins. pp.15-22.
- Hardy MA, 1989. The biology of scar formation. *Physical therapy*. 69(12): 1014-1024
- Hayden MS, Gosh S. 2004. Signaling to NF-kB. *Genes Develop.* 18:2195-2204
- Herndon D, 2012. total burn care. 4th ed. WB Saunders: London
- Herndon, D. N. 2007. Total burn care. Edinburgh, Saunders Elsevier.
- Horton JW. Free radicals and lipid peroxidation mediated injury in burn trauma: the role of antioxidant therapy. *Toxicology* 2003;189:75-88.
- Hosokawa S, Koseki H, Nagashima M, et al. Title efficacy of phosphodiesterase 5 inhibitor on distant burn-induced muscle autophagy, microcirculation, and survival rate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;304:E922-33.
- Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* (2013) 13:260-8. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70001-X
- Huang JS, wang YH, Ling Ty, Chuang SS, Johnson FE and Huang SS, 2002. Synthetic TGF beta antagonist accelerates wound healing and reduces scarring. *FASEB J.* 16: 1269-1270.
- Hume, D.A., 2015. The many alternative faces of macrophage activation. *Frontiers in immunology*, 6, p.370.

- Hunt TK KD, Thakral KK, 1984. Cellular control of repair. In Soft and Hard tissue repair, Biological and clinical aspects. Edited by Hunt TK Heppensall RB, Pines E, Rovee D. New York Praeger.3-19
- Huppa JB, Davis MM: The interdisciplinary science of T-cell recognition. *Advances in Immunology* 119:1–50, 2013.
- Huse M, Quann EJ, Davis MM: Shouts, whispers and the kiss of death: directional secretion in T cells. *Nature Immunology* 9:1105–1111, 2008.
- Imuro Y and Brenner A, 2007. Matrix Metalloproteinase Gene Delivery for Liver Fibrosis. *Pharmaceutical research*. 25 (2) :
- Iredale JP, 2007. Models of liver fibrosis : exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *Clin Invest*. 117:539-548.
- Italiani, P. & Boraschi, D., 2015. New insights into tissue macrophages: from their origin to the development of memory. *Immune network*, 15(4), pp.167-176.
- Italiani, P. & Boraschi, D., 2014. From monocytes to M1/

M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. *Frontiers in immunology*, 5, 514.

- Jenkins MK, Moon JJ: The role of naïve T cell precursor frequency and recruitment in dictating immune response magnitude. *Journal of Immunology* 188:4135–4140, 2012.
- Jerne NK: The natural-selection theory of antibody formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 41: 849–857, 1955.
- Jones CB, Sane DC and Herrington DM, 2003. Matrix metalloproteinases: A review of their structure and role in acute coronary sundrome. *Cardiovascular Research*. 59 : 812-823.
- Juelke, K. & Romagnani, C., 2016. Differentiation of human innate lymphoid cells (ILCs). *Current opinion in immunology*, 38, pp.75-85.
- Juncquiera, Carlos L. 1997. *Histologi dasar*, edisi 8. Jakarta EGC.106-107
- Kang DH & Johnson RJ2008.Vascular endotelial growth factor:

a new player in the pathogenesis of renal fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hyperten.* 12:48-49.

Kenneth, M. & Casey, W., 2017. *Janeway's immunobiology.* Garland Science.

Kisseleva T & Brenner D A, 2008. Fibrogenesis mechanism. Department of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA 92093-0602.

Klein, M.B., 1997. Thermal, chemical, and electrical injuries In: Grabb and Smith's Plastic Surgery. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins. 132-148

Kohno H, Suzuki R, Yasui Y, Hosokawa M, Mysashita K, Tanaka T. 2004. Pomegranate seed oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Sci.* 95(6):481-486

Kucan John. 1994. Thermal Burns: Resuscitation and Initial Management. In: Cohen M, editor. *Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery.* Boston: Little, Brown and Company. 396-406.

Kumar V, Abbas AK & Pausto N. 2005 *Tissue renewal and repair: regeneration, healing and fibrosis.* Philadelphia, Elsevier Saunders. 87-118.

LaLonde, C., Knox, J., Daryani, R., Zhu, D., Demling, R.H. and Neumann, M., 1991. Topical flurbiprofen decreases burn wound-induced hypermetabolism and systemic lipid peroxidation. *Surgery*, 109(5), pp.645-651.

Lama VN & Phan SH, 2006. The extrapulmonary origin of fibroblasts: stem/progenitor cell and beyond. *Proc Am Thorac Soc.* 3: 373-376.

Lanier, L.L., 2005. NK cell recognition. *Annu. Rev. Immunol.*, 23, pp.225-274.

Larjava H, Salo T, Haapasalmi K, Kramer RH, Heino J. 1993. Expression of integrins and basement membrane components by wound keratinocytes. *J Clin Invest* 92:1425-1435.

Lawrence John C. 1996. Burns and Scalds: Aetiology and Prevention. In: Settle John, editor. *Burns Management.* New York: Churchill Livingstone. 3-25.

Lawrence, T. and Natoli, G., 2011. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. *Nature reviews immunology*, 11(11), p.750.

Leask A and Abraham DJ, 2004. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J* 18: 816 – 827.

Ley, K., Pramod, A.B., Croft, M., Ravichandran, K.S. & Ting, J.P., 2016. How mouse macrophages sense what is going on. *Frontiers in immunology*, 7, p.204.

Liao W, Lin JX, Leonard WJ: Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy. *Immunity* 38:13–25, 2013.

Lin E, Calvano SE, Lowry SF. 2000. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*. 127: 117-6

Litman GW, Rast JP, Fugmann SD: The origins of vertebrate adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology* 10:543–553, 2010.

Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of

pathophysiology and treatment. *Lancet*. (2014) 384:1455–

Lorent P.H., Longater T.M., 2000. Wound: Biology, Pathology, and Management, in Norton A.J., Barie S.P, Randall R. et al *Surgery Basic Science and Clinical Evidence*. Second Edition, Springer-Verlag New York. 191 – 208.

Lund, L.R., Romer, J., Bugge, T.H., Nielsen, B.S., Frandsen, T.L., Degen, J.L., Stephens, R.W., Dano, K. 1999. Functional overlap between two classes of matrix-degrading proteases in wound healing. *EMBO J*. 18: 4645-4656.

Madden JW, Peacock EE Jr. 1968. Studies on the biology of collagen during wound healing. I. Rate of collagen synthesis and deposition in cutaneous wounds of the rat. *Surgery* 64: 288-294.

Martin P. 1997. Wound healing: aiming for perfect skin regeneration. *Science*, 276: 75-81.

Martinez, F.O., Sica, A., Mantovani, A. and Locati, M. 2008. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci*, 13(1), pp.453-461.

McClain SA, Simon M, Jones E, Nandi A, Gailit JO, Tonnesen MG, Newman D, Clark RA. 1996. Mesenchymal cell activation is the rate-limiting step of granulation tissue induction. *Am J Pathol* 149: 1257-1270

McGrath, Eady RA, Pope FM, 2004. Anatomy and organization of human skin in Burn T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (Eds) *Rook's Textbook of dermatology*, 7th Edition. Blackwell. 1 (7): 3.1-3.384

Merad, M., Sathe, P., Helft, J., Miller, J. and Mortha, A., 2013. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annual review of immunology*, 31, pp.563-604.

Mildner, A. and Jung, S., 2014. Development and function of dendritic cell subsets. *Immunity*, 40(5), pp.642-656.

Moenadjat Y, 2001. Luka bakar, Pengetahuan Klinis Praktis. Jakarta. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: 1-24.

Moenadjat, Y. 2009. Luka bakar: masalah dan tatalaksana. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Monaco J.L, Lawrence T. 2003. Acute Wound Healing an Overview. *Clin. Plastic Surg.* (30): 1 -12. USA

Moore KW, de Wall Malefyt R, Coffman RL and O'Garra A, 2001. Interleukin-10 and interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 19: 683-765.

Muraille, E., Leo, O. and Moser, M., 2014. TH1/TH2 paradigm extended: macrophage polarization as an unappreciated pathogen-driven escape mechanism? *Frontiers in immunology*, 5, p.603.

Murray RZ, West ZE, Cowin AJ and Farrugia BL: Development and use of biomaterials as wound healing therapies. *Burns Trauma*. 7(2)2019.

Murray, C. & Hospenthal, D.R. 2008. "Burn Wound Infections". <http://emedicine.medscape.com/article/213595-overview> (Accessed 02 Oktober 2018).

Murray, P.J. and Wynn, T.A., 2011. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature reviews immunology*, 11(11), p.723.

Nabavian R, Garner W. 2006. Normal Wound healing in Sood R & Achauer B M (eds) Burn Surgery, Philadelphia. 27-49

Nagase H, Woessner J.F., 1999. Matrix Metalloproteinases, J. Biol.Chem. 274 (31): 491-494

Nair D. 2010. Microbiology in Burns. Dalam: Sarabashi S (Ed). Principle and Practice of Burn Care. 1 st edition. New Delhi. Jaypee Brothers Medical Publisher. Hlm. 79-100.

Nathan, C., 2002. Points of control in inflammation. Nature, 420(6917), p.846.

Neely, C.J., 2013. Cellular Mechanisms of Immune Dysfunction Following Severe Burn Injury.

Nisanci, M., Eski, M., Sahin, I., Ilgan, S. and Isik, S., 2010. Saving the zone of stasis in burns with activated protein C: an experimental study in rats. Burns, 36(3), pp.397-402.

Noer MS, 2006. Penanganan luka bakar akut .in Noer MS (eds) Penanganan luka

Nordenfelt, P. and Tapper, H., 2011. Phagosome dynamics

during phagocytosis by neutrophils. Journal of leukocyte biology, 90(2), pp.271-284.

O'Kane S, Ferguson MW.1997. Transforming growth factor beta s and wound healing. Int J Biochem Cell Biol 29:63-78

Oskeritzian CA. Mast cells and wound healing. Adv Wound Care (New Rochelle) 2012;1:23-8.

Ottrock ZK, Mahfous RA, Makarem JA, Shamseddine AI, 2007. Understanding the biology of angiogenesis review of the most important molecular mechanism. Blood Cells Mol Dis. 32-40.

Ovington L.G.,2000. Overview of Matrix Metalloproteinase Modulation and growth Factor protection in Wound Healing. Wound Repair Regem. 9 (1): 50-8.

Paladini RD, Takahashi K, Bravo NS, Coulombe PA. 1996. Onset of re-epithelialization after skin injury correlates with a reorganization of keratin filaments in wound edge keratinocytes: defining a potential role for keratin 16.J Cell Biol 132:381-397

Palanasamy D, Syamala, Kannan E, Bhojraj S, 2007. Protective and therapeutic effect of the Indian medicinal plant *pterocarpus santalinus* on D-galactosamine-induced liver damage. *Traditional Med.* 2 (20) : 51-57.

Parihar A, Parihar MS, Milner S, Bhat S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. *Burns* 2008;34:6-17.

Parks, W.C., Wilson, C.L., Lopez-Boado, Y.S., 2004. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat.Rev. Immunol.* 4,617-629

Patel, J.C., Mollitt, D.L. and Tepas, J.J., 2000. Infectious complications in critically injured children. *Journal of pediatric surgery*, 35(8), pp.1174-1178.

Peck, M., *Epidemiology of burn injuries globally.* 2011

Perdanakusuma DS, 1998. *Skin Grafting.* Airlangga University Press, Surabaya. 1-30

Perdanakusuma DS, 2006. *Penanganan Parut Hipertopi dan Keloid.* Airlangga University Press, Surabaya. 13-29.

Perdanakusuma DS, 2003. Pengaruh kadar melanin terhadap terjadinya akumulasi kolagen pada keloid, Disertasi. Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga, Surabaya.

Pereira TSD, 2012. Development of animal model for studying deep second degree thermal burns. *J. Biomed. Biotech.* 1-7.

Pham TN, Cancio LC, Gibran NS; American Burn Association. American Burn Association practice guidelines burn shock resuscitation. *J Burn Care Res* 2008;29:257-66.

Pillay, J., den Braber, I., Vrisekoop, N., Kwast, L.M., de Boer, R.J., Borghans, J.A., Tesselaar, K. & Koenderman, L., 2010. In vivo labeling with $2H_2O$ reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood*, 116(4), pp.625-627.

Porta, C., Riboldi, E., Ippolito, A. and Sica, A., 2015, August. Molecular and epigenetic basis of macrophage polarized activation. In *Seminars in immunology* (Vol. 27, No. 4, pp. 237-248). Academic Press.

Porter C, Herndon DN, Børsheim E, et al. Uncoupled skeletal muscle mitochondria contribute to hypermetabolism in

severely burned adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;307:E462-7.

Porter C, Herndon DN, Sidossis LS, Børsheim E. The impact of severe burns on skeletal muscle mitochondrial function. *Burns* 2013;39:1039-47.

Prathiba V., Gupta P.D., 2000. Cutaneous Wound Healing: Significance of Proteoglycans In Scar Formation. *Current Science*. 78 (6): 1- 5.

Press B, 1997. Thermal, Electrical, and Chemical Injuries. In Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM, editors. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 161-89.

Puente, X.S., Sanchez,L.M., Overall, C.M.,Lopez-otin, C. 2003. Human and mouse proteases: a comparative genomic approach. *Nat. Rev. Genet*.4,544-558

Ravat F, Payre J, Peslages P, Fontaine M, Sens N. Burn: an inflammatory process. *Pathol Biol (Paris)* 2011;59:e63-72.

Reddy, G. A. K., B. Priyanka, C. H. S. Saranya, & C. K. A. Kumar.

2012. Wound Healing Potential of Indian Medicinal Plants. *International Journal of Pharmacy Review & Research*, 2, pp. 75-78.

Reeves HL and Friedman SL.2002.. Activation of HSC- A key issue in liver fibrosis. *Bioscience*. 7: 808-826.

Roberts AB, Heine UI, Flanders KC, Sporn MB 1990. Transforming growth factor beta Major role in regulation of extracellular matrix. *Annals of New York Academy of Sciences*. 580 : 225

Robson M.C. 2003. Cytokine Manipulation Of The Wound. *Clin. Plastic Surgery* (30) : 57-65

Robson, M.C., 1979. Bacterial control in the burn wound. *Clinics in plastic surgery*, 6(4), pp.515-522.

Rochman Y, Spolski R, Leonard WJ: New insights into the regulation of T cells by γc family cytokines. *Nature Reviews Immunology* 9:169-173, 2009.

Rojas Y, Finnerty CC, Radhakrishnan RS, Herndon DN. Burns: an update on current pharmacotherapy. *Expert Opin*

Pharmacother 2012;13:2485-94.

Rowan, M.P., Cancio, L.C., Elster, E.A., Burmeister, D.M., Rose, L.F., Natesan, S., Chan, R.K., Christy, R.J. and Chung, K.K., 2015. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Critical care*, 19(1), p.243.

Sammer D, 2004. Tissue injury and repair, skin structure. In Brown DL, Bonschel GH. Ed. Michigan Manual of Plastic Surgery. Philadelphia

Santos FX, Arroyo C, García I, et al. Role of mast cells in the pathogenesis of postburn inflammatory response: reactive oxygen species as mast cell stimulators. *Burns* 2000;26:145-7.

Sarabahi S, 2010. Anatomi of the skin in Sarabahi S Ed. :Principles and Practice of Burn Care. JAYPEE. New Delhi. 18-24

Sastroamidjojo S, 1997. Obat asli Indonesia : 77-79.

Satpathy, A.T., Wu, X., Albring, J.C. and Murphy, K.M., 2012. Re (de) fining the dendritic cell lineage. *Nature*

immunology, 13(12), p.1145.

Scheithauer M, Riechelmann H. 2003. Review part 1: Basic mechanism of cutaneous wound healing . *Laryngorhinotologie*. 82: 31-35

Scheithauer M, Riechelmann H. 2003. Review part II: Disorder in cutaneous wound healing . *Laryngorhinotologie*. 82: 36-39

Schultz, G. S. 2012. The physiology of wound bed preparation. In *Surgical Wound Healing and Management* (pp. 8-24). CRC Press.

Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns* 2003;29:1-14.

Sehirli O, Sener E, Sener G, Cetinel S, Erzik C, Yeğen BC. Ghrelin improves burn-induced multiple organ injury by depressing neutrophil infiltration and the release of pro-inflammatory cytokines. *Peptides* 2008;29:1231-40.

Shehan, H. and Peter, D., 2004. ABC of burns Pathophysiology and types of burns. *British Medical Journal*, pp.1427-9.

Shortman, K., Sathe, P., Vremec, D., Naik, S. and O'Keeffe, M., 2013. Plasmacytoid dendritic cell development. In *Advances in immunology* (Vol. 120, pp. 105-126). Academic Press.

Sica, A. and Mantovani, A., 2012. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *The Journal of clinical investigation*, 122(3), pp.787-795.

Silverstein AM: Cellular versus humoral immunology: a centurylong dispute. *Nature Immunology* 4:425-428, 2003.

Singer AJ, Clark RA. 1999. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 341: 738-746.

Sompayrac, L.M., 2019. How the immune system works. Wiley-Blackwell.

Sonnenberg, G.F. and Artis, D., 2015. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. *Nature medicine*, 21(7), p.698.

Soussi S, Dépret F, Benyamina M, Legrand M. Early hemodynamic

management of critically ill burn patients. *Anesthesiology*. (2018) 129:583-9. doi: 10.1097/ALN.0000000000002314

Swiecki, M. and Colonna, M., 2015. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nature Reviews Immunology*, 15(8), p.471.

Tan, J.Q., Zhang, H.H., Lei, Z.J., Ren, P., Deng, C., Li, X.Y. and Chen, S.Z., 2013. The roles of autophagy and apoptosis in burn wound progression in rats. *Burns*, 39(8), pp.1551-1556.

Thulabandu V, Chen D and Atit RP: Dermal fibroblast in cutaneous development and healing. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 7(e307)2018.

Tomasek J.J, Gabianni G., Hinz B. et al. 2002. Review: Myofibroblasts and mechano-reulation of connective tissue remodeling. *J.Moleccular cell Biol*. 3 : 349 - 363.

Travis J: On the origins of the immune system. *Science* 324: 580-582, 2009.

Trojanowska M, LeRoy EC, Eckes B, Krieg T. 1999. Pathogenesis

of fibrosis : Type 1 collagen and the skin. *J .Mol. Med.* 76 : 266 - 274.

Tsuda, Y., Takahashi, H., Kobayashi, M., Hanafusa, T., Herndon, D.N. and Suzuki, F., 2004. Three different neutrophil subsets exhibited in mice with different susceptibilities to infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Immunity*, 21(2), pp.215-226.

Ushio-Fukai M, 2007. VEGF Signaling through NADPH oxidase-derived ROS. *Antioxid Redox Signal.* 9: 731 - 739

Vaalamo M, 2000. Matrix Metalloproteinases and their inhibitors in normal and aberrant wound repair. Academic Dissertation. Department of Dermatology and Venereology, Helsinki University Central Hospital. Helsinki

van Duin D, Strassle PD, DiBiase LM, Lachiewicz AM, Rutala WA, Eitas T, et al. Timeline of health care-associated infections and pathogens after burn injuries. *Am J Infect Control.* (2016) 44:1511–6. doi: 10.1016/j.ajic.2016.07.027

Vartak A, 2010. Pathophysiology of burn, in Sarabahi S Ed. :Principles and Practice of Burn Care. JAYPEE. New Delhi.

42-50

Vaughn L, Beckel N. Severe burn injury, burn shock, and smoke inhalation injury in small animals. Part 1: burn classification and pathophysiology. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2012;22:179–86.

Verrechia F, Nauviel A. 2007. Transforming growth factor - β and Fibrosis. *World J gastroenterol.* 22: 3056 - 3062.

Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M., Walzer, T. and Ugolini, S., 2008. Functions of natural killer cells. *Nature immunology*, 9(5), p.503.

Walker, J.A., Barlow, J.L. and McKenzie, A.N., 2013. Innate lymphoid cells—how did we miss them? *Nature reviews immunology*, 13(2), p.75.

Wang S, Huang Q, Guo J, et al. Local thermal injury induces general endothelial cell contraction through p38 MAP kinase activation. *APMIS* 2014;122:832–41.

Wang, J. & Kubes, P., 2016. A reservoir of mature cavity macrophages that can rapidly invade visceral organs to

affect tissue repair. *Cell*, 165(3), pp.668-678.

Ward, CG. 1992. Infection in burn patients in Raylah, LTA, *Critical Care of the Burned Patient*. First Edition. Cambridge University Press, Cambridge. Pp 120-133.

Wasiatmaja SM, 2002. Anatomi kulit dalam Djuanda A, Ilmu penyakit kulit, ed 3. Fakultas kedokteran universitas Indonesia. 3-6

Weels RG, 2000. Fibrogenesis V. TGF- β Signaling pathways. *Am.J.Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 279: 845 - 850.

Welch MP, Odland GF, Clark RA. 1990. Temporal relationships of F-actin bundle formation, collagen and fibronectin matrix assembly, and fibronectin receptor expression to wound contraction. *J Cell Biol* 110:133-145.

Werner S & Grose R, 2003. Regulation of wound healing by growth factor and cytokines. *Physiol Rev* 83: 835 - 870.

Williams FN, Herndon DN, Jeschke MG. The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response. *Clin Plast Surg* 2009;36:583-96.

Williams, F.N., Herndon, D.N., Hawkins, H.K., Lee, J.O., Cox, R.A., Kulp, G.A., Finnerty, C.C., Chinkes, D.L. & Jeschke, M.G., 2009. The leading causes of death after burn injury in a single pediatric burn center. *Critical care*, 13(6), p.R183.

Willis MS, Carlson DL, Dimaio JM, et al. Macrophage migration inhibitory factor mediates late cardiac dysfunction after burn injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H795-804.

Wynn, 2008. Cellular and molecular mechanism of fibrosis. *J Pathol*. 214 : 199-210.

Xiao, W., Mindrinos, M. N., Seok, J., Cuschieri, J., Cuenca, A. G., Gao, H. & Bankey, P. E. 2011. A genomic storm in critically injured humans. *Journal of Experimental Medicine*, 208(13), 2581-2590.

Young, D.M. 2006. Burn and Electrical Injury. In Mathes (eds) *Plastic Surgery 2nd edition*, Philadelphia. 830- 853

Yu W. Naim JO. Lanzafame RJ. 1994. Expression of growth factors in early wound healing in rat skin. *15:281-289*

Zang Q, Maass DL, White J, Horton JW. Cardiac mitochondrial damage and loss of ROS defense after burn injury: the beneficial effects of antioxidant therapy. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 102:103–12.

Zhang J, Sio SW, Mochhala S, Bhatia M. Role of hydrogen sulfide in severe burn injury-induced inflammation in mice. *Mol Med* 2010;16:417–24.

INDEKS

A

Absorpsi
Acinetobacter
Adaptive immunity
Airway
Analgesia
Angiogenesis
Antibodi
Antimikroba
Apoptosis
Arakidonad
Autocoids
Autokrin
Avaskuler

B

Bakteri
Bakterisidal
Breathing

C

Circulation

D

Degranulasi
Dendritic
Dermis
Diferensiasi
Disability

E

Edema
Efferocytosis
Eksudat
Elastin
Endotel
Epidermis
Eritema
Eskar
Exposure

F

Fagosit
 Fagositosis
 Fagosom
 Fibroblas
Flowcytometry
 Fosfolipid
Glucocorticoid
 Granula
 Granulasi
 Granzim
Growth factor

H

Haemofilus
 Hemodinamik
 Heparin
 Hiperemia
 Hiperglikemia
 Hiperinsulinemia
 Hiperkatabolik
 Hipermetabolisme
 Hipertrofi
 Hiperventilasi

Hipoksia

Hipotensi

Hipoventilasi

Histamin

Histiosit

Homeostasis

Humoral

I

Immunoglobulin
 Imunitas
 Immunologi
 Infeksi
 Inflamasi
Innate immunity
 Insulin
 Integrin
 Intensif
 Interleukin

J

Jamur

K

Katabolisme
 Keloid
 Kemotaksis
 Keratinosit
 Koagulasi
 Kolagen
 Komplemen
 Komplikasi
 Komprehensif
 Kupffer

L

Langerhans
 Ligan
 Lipolysis
 Lisosom
 Listeria
Log roll

M

Makrofag
 Matriks ekstraseluler
 Mikroorganisme

Molekul

Monosit

Morbiditas

Mortalitas

*Mycobacteria**Myddosome*

Myosin

N

Nekrosis
 Neutrofil

O

Opioid
 Oportunistik
 Oponin
 Organisme

P

Parasit
 Patofisiologi
 Patogen
 Peptida
 Perforin

Perfusi
Plasmacytoid
Platelet
Pneumokok
Polarisasi
Poten
Progenitor
Prognosis
Proliferasi
Prostaglandin
Pseudomonas

R

Radiasi
Regenerasi
Rehabilitasi
Remodeling
Reseptor
Resusitasi
Retinoic acid

S

S. aureus
Sel

Selectin
Sepsis
Sirkulasi
Sitokin
Sitoplasma
Stasis
Steroid
Syok
*Systemic inflammatory
response syndrome (SIRS)*

T

Transkripsi
Trombosit

V

Vasodilatasi
Vasokonstriksi
Virus

Z

Zymogen