

Mekanisme Pertahanan Tubuh Manusia

Buku ini berisi informasi yang sangat membantu pembaca baik pelajar, mahasiswa ataupun segenap pembaca untuk memahami mekanisme pertahanan tubuh manusia. Mekanisme ini amat penting guna memastikan eksistensi manusia. Mekanisme pertahanan tubuh merupakan lini pertahanan terdepan dalam menghadapi berbagai serangan mikroorganisme dan berbagai cedera dan kerusakan jaringan tubuh. Pemahaman akan mekanisme pertahanan tubuh menjadi penting dipahami guna optimalisasi kesehatan manusia.

Tentang Penulis

dr. Rachmat Hidayat, M.Sc memulai karir di dunia pendidikan sebagai dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya sejak tahun 2012 yang telah menyelesaikan studi S1 Pendidikan Dokter (2005-2009) dan Profesi Dokter (2009-2011) di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dan menyelesaikan pendidikan S2 IKD Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (2012-2014). Beliau telah memiliki 25 Hak Paten yang telah diakui oleh Kementerian Hukum dan HAM Indonesia, terkait pengembangan modalitas terapi baru dalam bidang kedokteran dengan memanfaatkan teknologi dan bahan alam. Penulis juga memiliki lebih dari 150 publikasi di jurnal internasional Bereputasi terkait penelitian biomolecular dan herbal medicine dan juga sudah memiliki buku ajar 18 buah.



Tentang Penulis

dr. Patricia Wulandari, Sp.KJ menyelesaikan studi pendidikan S1 Pendidikan Dokter (2005-2009) dan Profesi Dokter (2009-2011). Penulis melanjutkan pendidikan Spesialis Kedokteran Jiwa di Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada 2013-2017. Saat ini penulis aktif meneliti dan telah menghasilkan lebih dari 50 publikasi di Jurnal Internasional dan juga sudah memiliki buku ajar 10 buah. Beliau merupakan founder dan komite ilmiah dari CMHC-Sains and Research Center

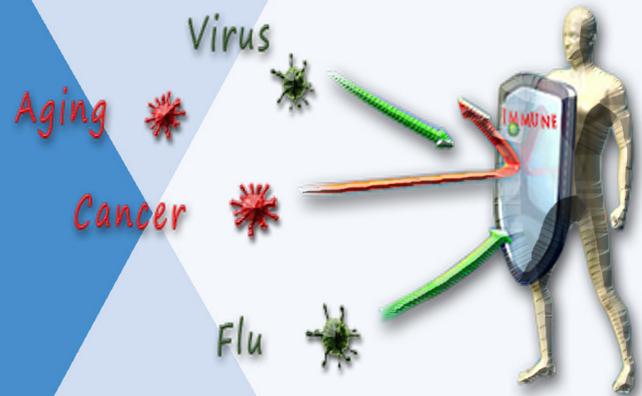


CV. Hanif Medisiana
Jl Sirna Raga no 99,
Kel. 3 Ilir, Kec. Ilir Timur III,
Palembang, Sumatera Selatan



Mekanisme Pertahanan Tubuh Manusia

Mekanisme Pertahanan Tubuh Manusia



dr. Rachmat Hidayat, M.Sc
dr. Patricia Wulandari, Sp.KJ

Mekanisme Pertahanan Tubuh Manusia

Rachmat Hidayat

Patricia Wulandari

Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang,
Sumatera Selatan, HP 081949581088, Email:

hippocrates@medicalcoaching.page

Mekanisme Pertahanan Tubuh Manusia

Penulis

Rachmat Hidayat
Patricia Wulandari

ISBN: 978-623-97681-9-5

Hak Penerbit pada CV Hanif Medisiana Palembang
Anggota IKAPI (No. 021/SMS/21)

Editor

Erik Extriada

Cover Desain

Juna Sendri

Cetakan Perdana, Juli 2022

14,8 x 21

X, 141 hlm

Layout

Tim Produksi Hanif Medisiana

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014

Tentang Hak Cipta

Pasal 113

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).

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).

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).

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).

Kata Pengantar

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah, penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanawata'ala yang telah memberikan limpahan Rahmat dan Hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan ini. Penulis berharap penulisan buku ajar ini dapat membantu mahasiswa kedokteran dan kesehatan serta pelajar dalam memahami terkait konsep dan pemahaman biologis dan fisiologis tubuh. Penulis berharap juga buku ini dapat bermanfaat bagi pembaca secara luas. Dalam penulisan buku ini, penulis menyadari bahwa materi buku ini masih jauh dari harapan dan kesempurnaan, namun penulis telah berusaha semaksimal mungkin untuk dapat menyelesaikan buku ini dengan sebaik-baiknya.

Palembang, Juli 2022

Penulis

SINOPSIS

Buku ini berisi informasi yang sangat membantu pembaca baik pelajar, mahasiswa ataupun segenap pembaca untuk memahami mekanisme pertahanan tubuh manusia. Mekanisme ini amat penting guna memastikan eksistensi manusia. Mekanisme pertahanan tubuh merupakan lini pertahanan terdepan dalam menghadapi berbagai serangan mikroorganisme dan berbagai cedera dan kerusakan jaringan tubuh. Pemahaman akan mekanisme pertahanan tubuh menjadi penting dipahami guna optimalisasi kesehatan manusia.

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	4
Daftar Isi	6
Pendahuluan	7
Inflamasi dan Penyembuhan Luka	9
Mekanisme Pertahanan Manusia	10
Lini Pertahanan Pertama: Sawar Fisik, Kimia, dan Biokimia dan Mikrobioma Normal	14
Penghalang Fisik dan Mekanik	14
Hambatan Biokimia	16
Mikrobioma Normal	19
Lini Pertahanan Kedua: Inflamasi	23
Respon Vaskular	25
Sistem Protein Plasma	32
Sistem Komplemen	37
Sistem Pembekuan	43
Sistem Kinin	45
Kontrol dan Interaksi Sistem Protein Plasma	46
Mediator Seluler Inflamasi	49
Reseptor Seluler	51
Produk Seluler	59
Sitokin	62
Kemokin	67
Sel Mast dan Basofil	68

Degranulasi	70
Sintesis Mediator	73
Nutrisi & Penyakit.....	75
Asam Lemak Esensial dan Inflamasi.....	75
Endotelium	78
Trombosit	79
Fagosit.....	81
Neutrofil.....	81
Eosinofil.....	82
Basofil	83
Sel Dendritik.....	83
Monosit dan Makrofag	84
Fagositosis	87
Aktivasi Makrofag	96
Sel Pembunuh Alami dan Limfosit	98
Manifestasi Inflamasi Lokal.....	98
Manifestasi Sistemik Inflamasi Akut	101
Demam	101
Leukositosis.....	102
Sintesis Protein Plasma.....	102
Inflamasi Kronis.....	105
Penyembuhan Luka	109
Fase I: Inflamasi	113
Fase II: Proliferasi dan Pembentukan Jaringan Baru (Rekonstruksi).....	114

Fase III: Remodeling dan Maturasi	118
Penyembuhan Luka Disfungsional	119
Disfungsi selama Respon Inflamasi	119
Disfungsi selama Fase Rekonstruksi	
Penyembuhan	123
Perakitan Matriks Kolagen yang Terganggu.....	123
Gangguan Epitelisasi	126
Kontraksi Terganggu	127
Gangguan pada Luka	129
Pediatri: Imunitas Bawaan pada Bayi Baru Lahir....	129
Penuaan: Kekebalan Bawaan pada Populasi	
Orang Dewasa yang Lebih Tua.....	131
Ringkasan	133

Inflamasi dan Penyembuhan Luka

Setiap hari orang terpapar lingkungan yang mengandung berbagai macam zat beracun dan mikroorganisme yang berpotensi menular dan menyebabkan penyakit. Tanpa sistem perlindungan yang efisien, sebagian besar individu akan menyerah pada bahaya ini sejak dini. Sistem itu terdiri dari beberapa lapisan yang saling melengkapi dan saling bergantung. Lapisan luar epitel khusus, termasuk kulit dan permukaan mukosa, relatif tahan terhadap sebagian besar bahaya lingkungan dan tahan terhadap infeksi mikroorganisme penyebab penyakit. Jika penghalang epitel rusak, respon lokal dan sistemik yang sangat efisien (**inflamasi**) dimobilisasi untuk membatasi tingkat kerusakan, melindungi terhadap infeksi, dan memulai perbaikan jaringan yang rusak. Penghalang epitel alami dan inflamasi memberikan resistensi dan perlindungan bawaan, yang biasa disebut sebagai **kekebalan bawaan**, juga dikenal sebagai **alami** atau **kekebalan asli**. Inflamasi yang terkait dengan infeksi biasanya memulai proses adaptif yang menghasilkan kekebalan jangka panjang dan sangat efektif terhadap mikroorganisme yang menginfeksi, yang disebut sebagai **imunitas adaptif**, juga dikenal sebagai **didapat** atau

imunitas spesifik. Kekebalan adaptif relatif lambat untuk berkembang tetapi memiliki memori dan lebih cepat menargetkan dan membasmi infeksi kedua dengan mikroorganisme penyebab penyakit tertentu.

Meskipun inflamasi dan imunitas adaptif memberikan perlindungan, baik penyimpangan genetik atau didapat dalam proses ini dapat menyebabkan penyakit. Berkurangnya kekebalan bawaan atau adaptif dapat menyebabkan penurunan resistensi yang kritis terhadap infeksi. Inflamasi yang berlebihan atau kekebalan adaptif dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan atau organ normal. Keduanya dapat menyebabkan penyakit yang parah dan berpotensi fatal. Banyak mikroorganisme yang menyebabkan penyakit telah mengembangkan metode untuk melewati sistem perlindungan kita. Setiap bagian buku ini dirancang untuk memberikan gambaran umum mekanisme pertahanan tubuh manusia. Beberapa komponen secara langsung berpartisipasi dalam respons protektif, sedangkan yang lain dirancang untuk membatasi tingkat respons.

Mekanisme Pertahanan Manusia

Imunitas bawaan mencakup dua garis pertahanan: hambatan alami dan inflamasi (Tabel 1). **Hambatan**

alami meliputi fisik, mekanik, dan biokimia pada permukaan tubuh dan sudah ada sejak lahir untuk mencegah kerusakan oleh zat di lingkungan dan mencegah infeksi oleh mikroorganisme patogen. Jika penghalang permukaan dilanggar, garis pertahanan kedua, **respons inflamasi**, diaktifkan untuk melindungi tubuh dari cedera lebih lanjut, mencegah infeksi pada jaringan yang terluka, dan meningkatkan penyembuhan. Respon inflamasi adalah aktivasi cepat proses biokimia dan seluler yang relatif tidak spesifik, dengan respons serupa yang dimulai terhadap berbagai penyebab kerusakan jaringan.

TABEL 1

TINJAUAN PERTAHANAN MANUSIA

KARAKTERIS TIK	IMUNITAS BAWAAN		IMUNITAS ADAPTIF (DIDAPAT)
	HAMBATAN	RESPON INFLAMASI	
Tingkat pertahanan	Lini pertama pertahanan melawan infeksi dan cedera jaringan	Lini pertahanan kedua; terjadi sebagai respons terhadap cedera	Lini pertahanan ketiga; dimulai ketika imunitas bawaan memberi sinyal pada sel

		jaringan atau infeksi	kekebalan adaptif
Waktu pertahanan	Konstan	Respons segera	Jeda antara paparan primer terhadap antigen dan respon maksimal; segera melawan paparan sekunder antigen
Spesifisitas	Spesifik	Spesifik luas	Respon sangat spesifik terhadap “antigen”
Sel	Sel epitel	Sel mast, granulosit (neutrofil, eosinofil, basofil), monosit/ makrofag, sel natural killer (NK), platelet, sel endotel	Limfosit T, limfosit B, makrofag, sel dendritik

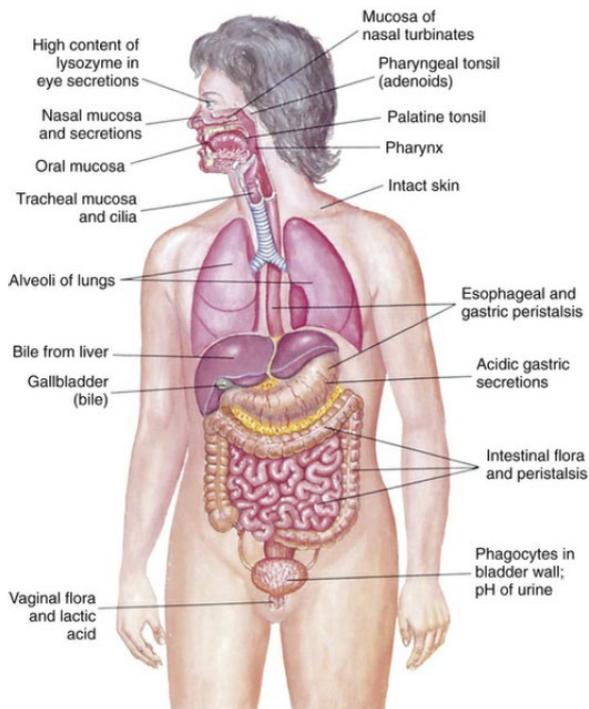
Memori	Tidak ada memori yang terlibat	Tidak ada memori yang terlibat	Memori imunologi spesifik oleh limfosit T dan B
Peptida	Defensin, cathelicidins, koletin, laktoferin, toksin bakteri	Komplemen, faktor pembekuan, kinin	Antibodi, komplemen
Proteksi	Proteksi meliputi hambatan anatomis (mis. kulit dan membran mukosa), sel dan molekul sekretori atau sitokin (mis. lisozim, pH rendah dari abdomen dan urin), dan aktivitas siliar	Proteksi meliputi respon vaskular, komponen seluler (mis. sel mast, neutrofil, makrofag), molekul sekretori atau sitokin dan aktivasi sistem protein plasma	Proteksi meliputi limfosit T dan B teraktivasi, sitokin, dan antibodi

Lini Pertahanan Pertama: Sawar Fisik, Kimia, dan Biokimia dan Mikrobioma Normal

Penghalang Fisik dan Mekanik

Penghalang fisik yang melindungi terhadap kerusakan dan infeksi terdiri dari sel-sel epitel yang terkait erat termasuk kulit dan lembaran membran yang melapisi saluran pencernaan, genitourinari, dan pernapasan (Gbr. 1). Sel-sel epitel mukosa adalah sambungan yang sangat saling berhubungan yang melarang masuknya mikroorganisme ke dalam jaringan di bawahnya. Pergantian normal sel-sel di situs ini serta mekanisme untuk "mencuci" permukaan secara mekanis dapat menghilangkan banyak mikroorganisme menular dan mencegah tempat tinggal mereka di permukaan epitel. Misalnya, pengelupasan rutin dan penggantian sel kulit mati juga menghilangkan bakteri yang menempel. Pembersihan mekanis permukaan termasuk muntah dan buang air kecil. Sel goblet saluran pernafasan atas menghasilkan mukus yang melapisi permukaan epitel dan menjebak mikroorganisme yang dikeluarkan oleh silia mirip

rambut yang secara mekanis menggerakkan mukus ke atas untuk dikeluarkan melalui batuk atau bersin. Selain itu, suhu rendah pada kulit dan pH rendah pada kulit dan perut umumnya menghambat mikroorganisme, yang sebagian besar lebih menyukai suhu mendekati 37°C ($98,6^{\circ}\text{F}$) dan pH mendekati netral untuk pertumbuhan yang lebih efisien.



GAMBAR 1 Penghalang Tertutup. Saluran pencernaan, pernapasan, dan genitourinari dan kulit membentuk penghalang tertutup antara internal organ dan lingkungan. (Dari Grimes DE: *Infectious diseases*, St Louis, 1991, Mosby.)

Hambatan Biokimia

Permukaan epitel juga memberikan hambatan biokimia dengan mensintesis dan mensekresi zat yang dimaksudkan untuk menjebak atau menghancurkan mikroorganisme (**bahan kimia yang berasal dari epitel**). Lendir, keringat (atau keringat), air liur, air mata, dan kotoran telinga adalah contoh sekresi biokimia yang dapat menjebak dan membunuh mikroorganisme penyebab penyakit potensial. Kelenjar sebaceous di kulit mengeluarkan asam lemak antibakteri dan antijamur dan asam laktat. Keringat, air mata, dan air liur mengandung enzim (lisozim) yang menyerang dinding sel bakteri gram positif. Sekresi kelenjar ini menghasilkan permukaan kulit yang asam (pH 3 hingga 5), yang merupakan lingkungan yang tidak ramah bagi sebagian besar bakteri.

Sel epitel mengeluarkan susunan protein kompleks yang menghancurkan patogen potensial. **Peptida antimikroba** dengan berat molekul kecil umumnya merupakan polipeptida bermuatan positif yang terdiri

dari sekitar 15 hingga 95 asam amino dan dapat dibagi menjadi dua kelas—kathelicidin dan defensin—berdasarkan struktur kimia tiga dimensinya. Kedua kelas berada dalam konsentrasi lokal yang sangat tinggi dan beracun bagi beberapa bakteri, jamur, dan virus. **Cathelicidins-heliks** memiliki bentuk linier, dan hanya satu yang saat ini diketahui berfungsi pada manusia. Sebaliknya, sekitar 50 defensin yang berbeda telah diidentifikasi sejauh ini. Semuanya adalah struktur -sheet berantai tiga. Molekul **defensin** mengandung 3 intrachain ikatan disulfida dan dapat dibagi lagi menjadi α (setidaknya 6 diidentifikasi pada manusia) dan jenis β (setidaknya 10 diidentifikasi, tetapi mungkin sampai 40 molekul yang berbeda), tergantung pada bagaimana residu sistein yang terhubung selama pembentukan dari ikatan disulfida. α -defensin sering membutuhkan aktivasi oleh enzim proteolitik, sedangkan β -defensin disintesis dalam bentuk aktif. Bakteri memiliki membran sel bebas kolesterol, yang memungkinkan cathelicidins masuk ke dalam dan mengganggu membran mereka. Mengingat kesamaan dalam muatan kimianya, defensin dapat membunuh bakteri dengan cara yang sama. Bahan kimia yang sama ini juga dapat berkontribusi pada cara perlindungan lain karena mereka juga diproduksi oleh monosit, makrofag, dan

neutrofil, yang merupakan komponen dari respon inflamasi. Cathelicidin disimpan dalam neutrofil, sel mast, dan berbagai sel epitel. α -defensins sangat kaya akan butiran neutrofil dan dapat berkontribusi pada pembunuhan bakteri oleh sel-sel tersebut. Mereka juga ditemukan di sel Paneth yang melapisi usus kecil, di mana mereka melindungi terhadap berbagai mikroorganisme penyebab penyakit. β -defensin ditemukan di sel epitel yang melapisi saluran pernapasan, saluran kemih, dan usus, serta di kulit. Selain sifat antibakteri, α -defensins juga dapat membantu melindungi permukaan epitel dari infeksi human immunodeficiency virus (HIV). Kedua kelas peptida antimikroba juga dapat mengaktifkan sel-sel imunitas bawaan dan adaptif.

Paru-paru juga memproduksi dan mensekresi keluarga glikoprotein, **kolektor**, yang meliputi protein surfaktan A sampai D dan lektin pengikat mannose. Collectin bereaksi dengan afinitas yang berbeda terhadap karbohidrat dan lipid pada permukaan beragam mikroorganisme patogen. Pengikatan kolektor memfasilitasi pengenalan mikroorganisme oleh makrofag, meningkatkan perlekatan makrofag, fagositosis, dan pembunuhan. **Mannose-binding lectin (MBL)** mengenali gula yang biasa ditemukan pada

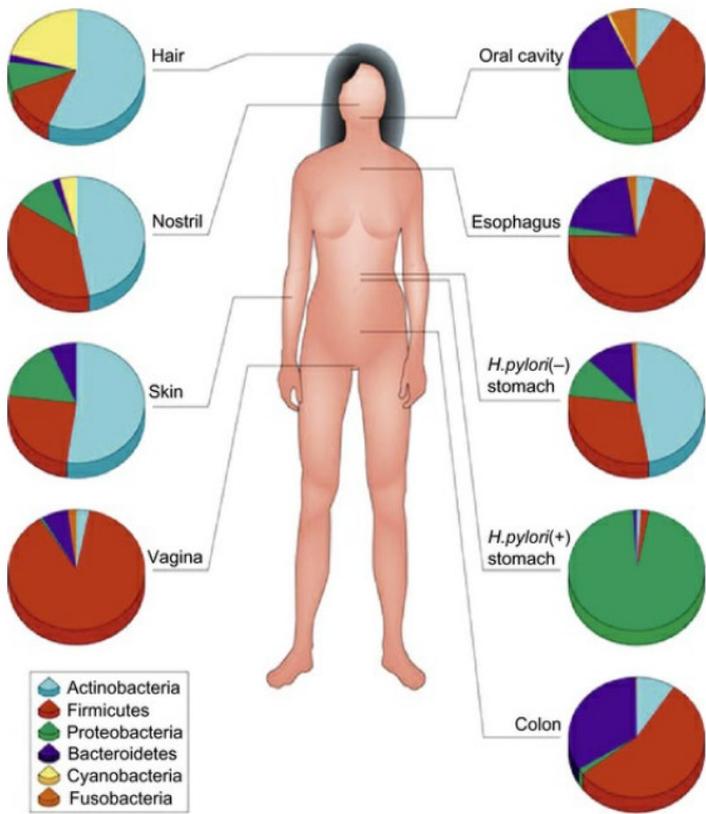
permukaan mikroba dan merupakan aktivator yang kuat dari sistem protein plasma (pelengkap) yang mengakibatkan kerusakan bakteri atau peningkatan pengenalan oleh makrofag.

Antimikroba epitel lainnya termasuk molekul mirip resistin, protein yang menginduksi bakterisida/permeabilitas, dan lektin antimikroba. **Molekul seperti** resistin ditemukan di sel goblet usus, di mana ia tampaknya melindungi terhadap infeksi cacing. **Protein Bactericidal/permeability-inducing (BPI)** disimpan dalam neutrofil dan epitel usus. Protein BPI secara spesifik bereaksi dengan lipopolisakarida pada permukaan bakteri gram negatif, mengakibatkan bakteri lisis. **Lektin antimikroba** adalah karbohidrat yang ditemukan di epitel usus dan memiliki aktivitas melawan bakteri gram positif.

Mikrobioma Normal

Permukaan tubuh dikolonisasi oleh spektrum mikroorganisme, **mikrobioma normal**. Setiap permukaan, termasuk kulit dan selaput lendir mata, saluran pencernaan bagian atas dan bawah, uretra, dan vagina, dikolonisasi oleh kombinasi bakteri dan jamur yang unik pada lokasi dan individu tertentu (Gbr. 2). Mikroorganisme dalam mikrobioma biasanya tidak

menyebabkan penyakit, meskipun beberapa bersifat oportunistik karena dapat menyebabkan penyakit jika integritas permukaan tubuh terganggu atau sistem kekebalan atau inflamasi individu rusak. Hubungan mikrobioma dengan manusia disebut sebagai *komensal* (menguntungkan satu organisme tanpa mempengaruhi yang lain); namun, hubungannya mungkin lebih *mutualistik* (untuk keuntungan kedua organisme). Menggunakan usus besar sebagai contoh, saat lahir usus bagian bawah relatif steril tetapi kolonisasi dengan bakteri dimulai dengan cepat, dengan jumlah, keragaman, dan konsentrasi meningkat secara progresif selama tahun pertama kehidupan. Untuk kepentingan manusia, banyak dari mikroorganisme ini membantu mencerna asam lemak, polisakarida besar, dan zat makanan lainnya; menghasilkan biotin dan vitamin K; dan membantu dalam penyerapan ion, seperti kalsium, besi, dan magnesium.



GAMBAR 2 Mikrobioma Manusia. Komposisi tingkat filum mikrobiota manusia yang bervariasi di setiap lokasi. (Dari Cho I, Blaser MJ: *Nat Rev Genet* 13:260–270, 2012.)

Bakteri ini berkontribusi pada perlindungan bawaan tubuh manusia terhadap mikroorganisme patogen di usus besar. Mereka bersaing dengan patogen untuk

nutrisi dan memblokir perlekatan pada epitel. Anggota mikrobioma normal juga menghasilkan bahan kimia (amonia, fenol, indoles, dan bahan beracun lainnya) dan protein beracun (*bakteriosin*) yang menghambat kolonisasi oleh mikroorganisme patogen. Pengobatan jangka panjang dengan spektrum antibiotik luas dapat mengubah mikrobioma usus normal, menurunkan aktivitas protektifnya, dan menyebabkan pertumbuhan berlebih dari mikroorganisme patogen oportunistik, seperti ragi *Candida albicans* atau bakteri *Clostridium difficile* (pertumbuhan berlebih dapat menyebabkan kolitis pseudomembran, infeksi). dari usus besar). Selain itu, mikrobioma usus yang normal membantu melatih sistem imun adaptif dengan menginduksi pertumbuhan jaringan limfoid terkait usus (tempat sel-sel sistem imun adaptif berada) dan pengembangan sistem imun adaptif lokal dan sistemik.

Bakteri *Lactobacillus* adalah konstituen utama dari mikrobioma vagina normal pada wanita sehat: setidaknya 22 spesies berbeda *Lactobacillus* yang telah diidentifikasi dalam mikrobioma vagina, dengan 4 di antaranya diwakili secara dominan. Mikroorganisme ini menghasilkan berbagai bahan kimia (misalnya, hidrogen peroksida, asam laktat, bakteriosin) yang membantu mencegah infeksi vagina dan saluran kemih oleh bakteri

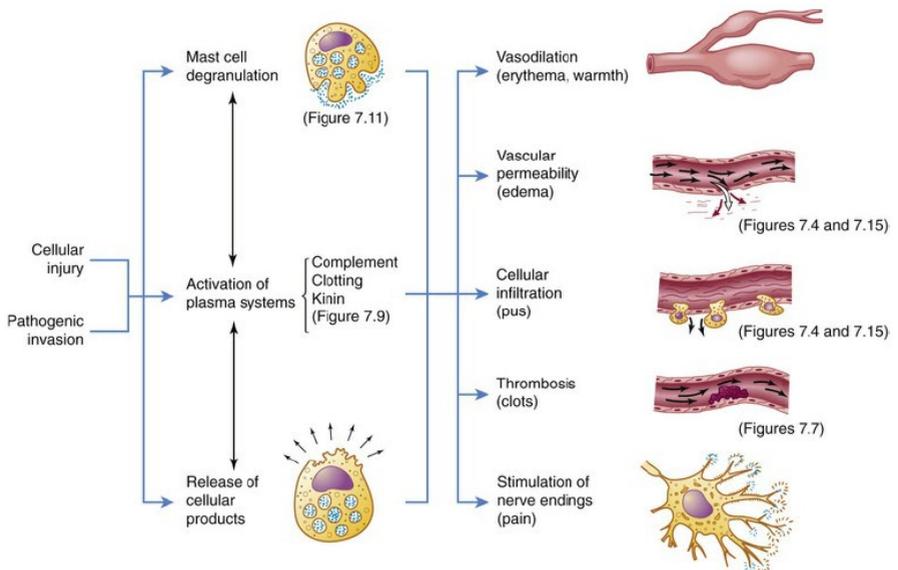
dan ragi lain. Pengobatan antibiotik jangka panjang dapat mengurangi kolonisasi *Lactobacillus* dan meningkatkan risiko infeksi urologi atau vagina, seperti vaginosis.

Mikroorganisme oportunistik biasanya dikendalikan oleh sistem kekebalan bawaan dan adaptif dan berkontribusi pada pertahanan tubuh manusia. Misalnya, *Pseudomonas aeruginosa* adalah anggota mikrobioma normal kulit dan menghasilkan racun yang melindungi terhadap infeksi stafilokokus dan bakteri lainnya. Namun, luka bakar yang parah membahayakan integritas kulit dan dapat menyebabkan infeksi pseudomonal sistemik yang mengancam jiwa.

Lini Pertahanan Kedua: Inflamasi

Sementara hambatan fisik dan kimia dari sistem kekebalan bawaan relatif statis, **inflamasi** diprogram untuk merespons kerusakan sel atau jaringan, apakah jaringan yang rusak itu septik (terkontaminasi dengan mikroorganisme) atau steril. **Respon inflamasi** adalah inisiasi cepat dan saling interaksi antara sistem humoral (larut dalam darah) dan seluler yang dirancang untuk membatasi tingkat kerusakan jaringan, menghancurkan mikroorganisme menular, memulai respon imun adaptif, dan memulai proses penyembuhan (Gambar.7.3).

Respon inflamasi (1) terjadi pada jaringan dengan suplai darah (vaskularisasi); (2) diaktifkan dengan cepat (dalam hitungan detik) setelah kerusakan terjadi; (3) tergantung pada aktivitas *komponen seluler dan kimia*, termasuk protein plasma; dan (4) tidak *spesifik*, artinya terjadi dengan cara yang kurang lebih sama terlepas dari jenis stimulusnya atau apakah paparan terhadap stimulus yang sama telah terjadi di masa lalu.

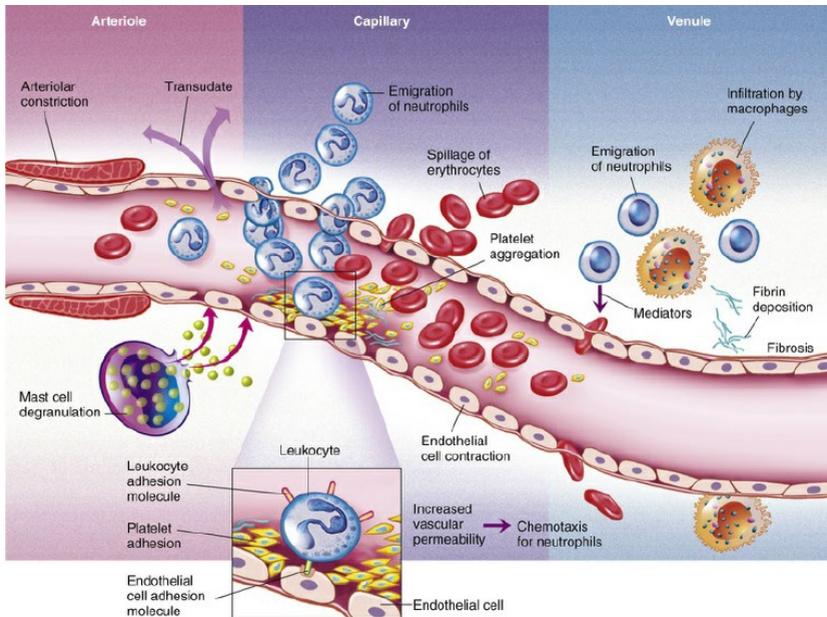


GAMBAR 3 Respon Inflamasi Akut. Inflamasi biasanya diprakarsai oleh cedera seluler, yang mengakibatkan degranulasi sel mast, aktivasi tiga sistem plasma, dan pelepasan subseluler komponen dari sel yang rusak. Sistem ini saling bergantung, sehingga induksi satu

(misalnya, degranulasi sel mast) dapat mengakibatkan aktivasi dua lainnya. Hasilnya adalah perkembangan mikroskopis perubahan di tempat yang meradang, serta klinis yang khas manifestasinya. Angka-angka gambar mengacu pada orang-orang di mana informasi yang lebih rinci dapat ditemukan pada bagian dari respon.

Respon Vaskular

Hampir semua cedera pada jaringan vaskularisasi akan mengaktifkan inflamasi. Cedera dapat terjadi karena berbagai penyebab termasuk infeksi atau nekrosis (misalnya, trauma, kekurangan oksigen [iskemia], kekurangan nutrisi, defek genetik atau kekebalan, cedera kimia, benda asing, suhu ekstrem, radiasi pengion). Gejala klasik inflamasi akut termasuk *kemerahan* (eritema), *panas*, *pembengkakan* (edema), dan *nyeri*. Tetrad ini mewakili "tanda utama inflamasi" dan diidentifikasi pada abad pertama oleh seorang penulis Romawi, Celsus. Tanda kelima ditambahkan kemudian: *hilangnya fungsi*. Secara mikroskopis, perubahan inflamasi dapat dilihat pada tingkat vaskular (Gbr. 4). Tiga perubahan karakteristik dalam mikrosirkulasi (arteriol, kapiler, dan venula) di dekat lokasi cedera adalah sebagai berikut:



GAMBAR 4 Urutan Kejadian dalam Respon Inflamasi Akut.

1. Vasodilatasi (peningkatan ukuran pembuluh darah) menyebabkan kecepatan darah lebih lambat dan meningkatkan aliran darah ke tempat yang terluka.
2. Peningkatan permeabilitas pembuluh darah (pembuluh darah menjadi keropos akibat kontraksi sel endotel) dan kebocoran cairan keluar pembuluh darah (eksudasi) menyebabkan pembengkakan (edema) pada tempat cedera; saat

plasma bergerak keluar, darah dalam mikrosirkulasi menjadi lebih kental dan mengalir lebih lambat, dan peningkatan aliran darah dan peningkatan konsentrasi sel darah merah di tempat inflamasi menyebabkan peningkatan kemerahan (eritema) dan kehangatan lokal.

3. Sel darah putih menempel pada dinding bagian dalam pembuluh darah, dan mereka bermigrasi melalui sambungan yang membesar antara sel-sel endotel yang melapisi pembuluh darah ke jaringan sekitarnya (diapedesis).

Efek inflamasi terlihat dalam hitungan detik. Pertama, arteriol di dekat tempat infeksi atau cedera menyempit sebentar. Vasodilatasi kemudian menyebabkan kecepatan darah lebih lambat dan meningkatkan aliran darah lokal ke tempat cedera. Peningkatan aliran dan permeabilitas kapiler mengakibatkan kebocoran plasma dari pembuluh darah, menyebabkan edema pada jaringan sekitarnya. Saat plasma bergerak keluar, darah yang tersisa di mikrosirkulasi mengalir lebih lambat dan menjadi lebih kental. Peningkatan aliran darah dan peningkatan konsentrasi sel darah merah di tempat inflamasi menyebabkan peningkatan lokal kehangatan

dan kemerahan. Leukosit menempel pada dinding pembuluh darah. Pada saat yang sama, mediator biokimia (misalnya, histamin, bradikinin, leukotrien, prostaglandin) merangsang sel-sel endotel yang melapisi kapiler dan venula untuk menarik kembali, menciptakan ruang di persimpangan antara sel, memungkinkan leukosit dan plasma untuk memasuki jaringan sekitarnya (intercellular junctions).

Setiap perubahan karakteristik yang terkait dengan inflamasi adalah akibat langsung dari aktivitas dan interaksi sejumlah bahan kimia dan komponen seluler yang ditemukan dalam darah dan jaringan. Perubahan vaskular mengantarkan leukosit (terutama neutrofil), protein plasma, dan mediator biokimia lainnya ke tempat cedera di mana mereka bekerja bersama.

Manfaat inflamasi meliputi:

1. Pencegahan infeksi dan kerusakan lebih lanjut dengan mengkontaminasi mikroorganisme melalui masuknya cairan untuk mengencerkan racun yang dihasilkan oleh bakteri dan dilepaskan dari sel-sel yang sekarat, masuknya dan aktivasi sistem protein plasma yang membantu menghancurkan dan mengandung bakteri (misalnya, sistem komplemen, sistem pembekuan), dan

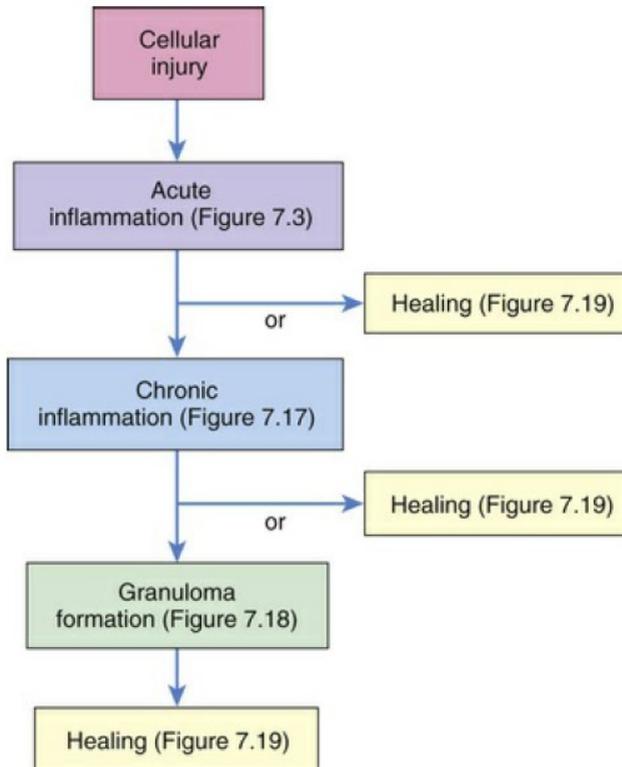
masuknya sel (misalnya, neutrofil, makrofag) yang "memakan" dan menghancurkan puing-puing seluler dan agen infeksi.

2. Pembatasan dan kontrol proses inflamasi melalui masuknya sistem protein plasma (misalnya, sistem pembekuan), enzim plasma, dan sel (misalnya, eosinofil) yang mencegah respon inflamasi menyebar ke area jaringan yang sehat.
3. Interaksi dengan komponen sistem imun adaptif untuk memperoleh respons yang lebih spesifik terhadap patogen yang mencemari melalui masuknya makrofag dan limfosit.
4. Persiapan area cedera untuk penyembuhan melalui pembuangan produk bakteri, sel mati, dan produk inflamasi lainnya (misalnya, melalui saluran melalui epitel atau drainase oleh pembuluh limfatik) dan inisiasi mekanisme penyembuhan dan perbaikan.

Cairan ekstrasvaskular dan debris yang menumpuk di tempat yang meradang dikeluarkan oleh pembuluh limfatik. Proses ini juga memfasilitasi pengembangan imunitas adaptif karena antigen mikroba dalam cairan

limfatik melewati kelenjar getah bening, di mana mereka mengaktifkan limfosit B dan T. Pembuluh limfatik dapat mengalami inflamasi sekunder. Limfangitis pembuluh limfa dan limfadenitis kelenjar getah bening, yang menjadi hiperplastik, membesar dan sering kali terasa nyeri.

Inflamasi dan perbaikan dapat dibagi menjadi beberapa fase (Gbr. 5). Karakteristik respon inflamasi awal (yaitu, akut) berbeda dari respon selanjutnya (yaitu, kronis), dan setiap fase melibatkan mediator biokimia yang berbeda dan sel yang berfungsi bersama. Respon inflamasi akut berlangsung singkat; yaitu, berlanjut hanya sampai ancaman langsung terhadap tuan rumah dihilangkan. Ini biasanya memakan waktu 8 hingga 10 hari dari awal hingga penyembuhan. (Mekanisme cedera seluler dijelaskan dalam Bab 2.)

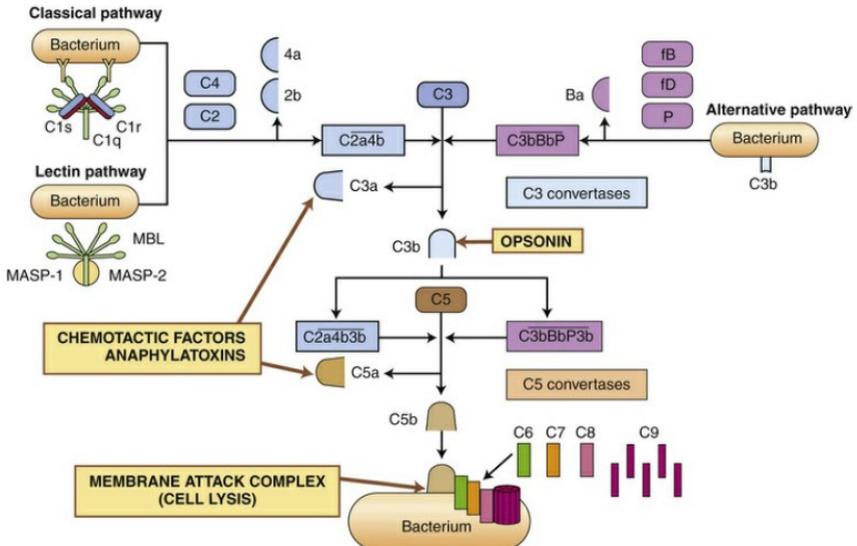


GAMBAR 5 Fase Inflamasi. Cedera seluler menyebabkan inflamasi akut dan dapat mengakibatkan resolusi dan penyembuhan situs cedera atau dapat berkembang menjadi inflamasi kronis. Inflamasi kronis pada gilirannya dapat menyebabkan penyembuhan atau berkembang menjadi granuloma. Langkah terakhir dari proses inflamasi biasanya penyembuhan dan rekonstruksi jaringan yang rusak. Angka-angka gambar mengacu pada orang-orang di mana informasi lebih rinci tentang bagian dari proses dapat ditemukan.

Sistem Protein Plasma

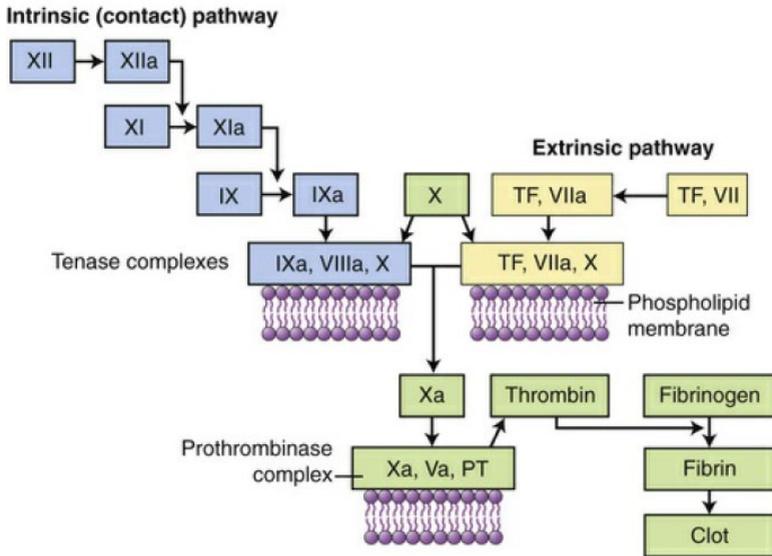
Tiga kunci **sistem protein plasma** penting untuk respon inflamasi yang efektif. Ini adalah sistem komplemen, sistem pembekuan, dan sistem kinin (Gambar 6, 7, dan 8). Meskipun setiap sistem memiliki peran unik dalam inflamasi, mereka juga memiliki banyak kesamaan. Setiap sistem terdiri dari beberapa protein dalam darah. Untuk mencegah aktivasi dalam situasi yang tidak perlu, setiap protein biasanya dalam bentuk tidak aktif. Beberapa protein adalah enzim yang beredar dalam bentuk tidak aktif sebagai **proenzim**. Setiap sistem mengandung beberapa protein yang dapat diaktifkan pada awal inflamasi. Aktivasi komponen pertama dari suatu sistem menghasilkan aktivasi berurutan dari komponen lain, yang mengarah ke fungsi biologis yang membantu melindungi individu. Aktivasi berurutan ini disebut sebagai *kaskade*. Jadi, kita mengacu pada kaskade komplemen, kaskade pembekuan, atau kaskade kinin. Dalam beberapa kasus, aktivasi protein mungkin mengharuskannya dipotong secara enzimatik menjadi dua bagian atau fragmen dengan ukuran berbeda. Biasanya fragmen yang lebih besar melanjutkan kaskade dengan mengaktifkan komponen berikutnya, dan fragmen yang lebih kecil sering kali memiliki aktivitas biologis yang kuat untuk memicu

inflamasi.



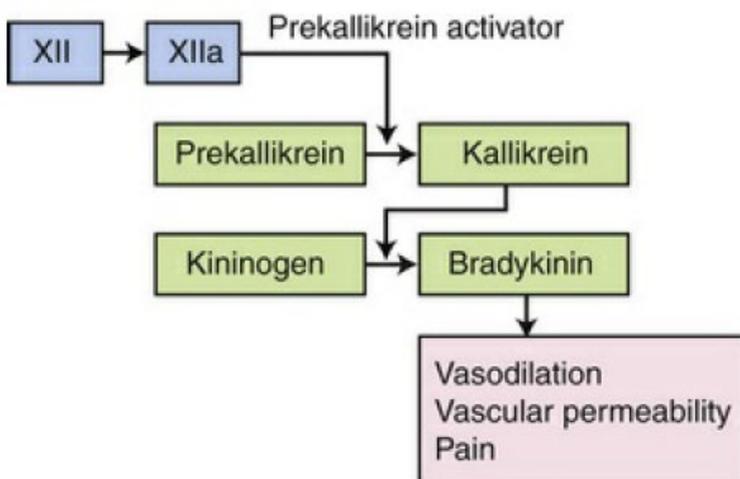
GAMBAR 6 Jalur Aktivasi Kaskade Pelengkap. Sistem komplemen diaktifkan oleh tiga jalur: jalur klasik, jalur lektin, dan jalur alternatif. Selama aktivasi, banyak komponen komplemen dipecah menjadi fragmen (2b, 4a, Ba, C3a, dan C5a). Fragmen yang lebih kecil sering memiliki aktivitas biologis yang kuat dan dapat berfungsi sebagai faktor kemotaktik dan anafilatoksin teraktivasi yang lebih besar. Fragmen biasanya diubah menjadi enzim aktif (ditunjukkan dengan bilah di atas nama) dan membentuk kompleks dengan komponen tambahan dalam kaskade. Jalur klasik biasanya diaktifkan oleh kompleks antigen-antibodi melalui komponen C1, yang terdiri dari C1q dan dua molekul C1r dan C1s. Seperti yang ditunjukkan, C1q harus secara bersamaan mengikat

dua molekul antibodi (ditunjukkan oleh struktur berbentuk Y). Jalur lektin diaktifkan oleh mannose-binding lectin (*MBL*), yang mengikat dua pola molekul terkait patogen yang kaya mannose pada permukaan bakteri. *MBL* mengandung dua enzim terkait, *MASP-1* dan *MASP-2*, dan berfungsi dengan cara yang mirip dengan *C1*. *C1* dan *MBL* masing-masing mengaktifkan komponen komplemen *C4* dan *C2*. Jalur alternatif diaktifkan oleh banyak agen, seperti polisakarida bakteri, yang mengikat dan menstabilkan *C3b*, yang dihasilkan oleh pemecahan normal *C3* dalam darah. *C3b* membentuk tempat pengikatan faktor B (*fB*), yang diaktifkan oleh faktor D (*fD*) menjadi *Bb* dan fragmen kecil *Ba*. Properdin (*P*) membantu menstabilkan kompleks. Setiap jalur menghasilkan konvertase *C3* dan *C5*, yang merupakan kompleks aktif enzim yang masing-masing mengaktifkan *C3* dan *C5*. *C3b* yang dihasilkan oleh *C3* convertase dapat berfungsi sebagai opsonin. *C5b* memulai kumpulan kompleks serangan membran (*MAC*), yang menghasilkan beberapa molekul *C9* yang membentuk pori di membran bakteri.



GAMBAR 7 Kaskade Koagulasi. Pembekuan diaktifkan melalui dua jalur: jalur intrinsik (kontak) dan jalur ekstrinsik. Jalur intrinsik diprakarsai oleh aktivasi faktor Hageman (*XII*) menjadi XIIa (faktor yang diaktifkan adalah enzim dan ditunjukkan dengan huruf kecil *a*). Aktivasi berurutan komponen jalur intrinsik lainnya menghasilkan pembentukan kompleks IXa, VIIIa, dan X. Jalur ekstrinsik diaktifkan oleh paparan faktor jaringan (*TF*) selama kerusakan jaringan. Kompleks TF dengan faktor VII, yang diaktifkan (*VIIa*) dan membentuk kompleks dengan faktor X (*TF, VIIa, X*). Kompleks jalur intrinsik dan ekstrinsik keduanya bergantung pada kalsium, terbentuk pada membran fosfolipid yang kaya akan fosfatidilserin, dan memiliki aktivitas "tenase" (dapat mengaktifkan faktor X menjadi Xa). Faktor X memulai jalur umum di mana

kompleks Xa dengan Va dan protrombin (*PT*), dengan kalsium dan membrane fosfolipid, untuk membentuk protrombinase aktif (mengaktifkan protrombin menjadi trombin). Trombin adalah enzim yang memotong fibrinogen dengan berat molekul tinggi menjadi molekul fibrin. Fibrin berpolimerisasi untuk membentuk gumpalan.



GAMBAR 8 Kaskade Plasma Kinin. Jalur kinin diaktifkan oleh faktor XIIa dari sistem pembekuan, yang berfungsi sebagai enzim (aktivator prekallikrein) untuk mengubah prekallikrein menjadi kalikrein. Kallikrein yang aktif secara enzimatik mengubah kininogen menjadi bradikinin.

Sistem Komplemen

Sistem **komplemen** terdiri dari beberapa protein plasma (kadang-kadang disebut *komponen komplemen*) yang bersama-sama merupakan sekitar 10% dari total protein serum yang beredar. Aktivasi sistem komplemen menghasilkan beberapa faktor yang dapat menghancurkan patogen secara langsung dan dapat mengaktifkan atau berkolaborasi dengan komponen lain dari respon imun bawaan dan adaptif. Faktor-faktor yang dihasilkan selama aktivasi sistem komplemen adalah salah satu pertahanan tubuh yang paling kuat, terutama melawan infeksi bakteri.

Aktivasi sistem komplemen dapat dicapai dalam tiga jalur berbeda, yang semuanya berkumpul di jalur komponen ketiga (C3):

1. **Jalur klasik:** diaktifkan oleh protein sistem imun adaptif (antibodi) yang terikat pada target spesifiknya (antigen)
2. **Jalur lektin:** diaktifkan oleh karbohidrat bakteri yang mengandung mannose
3. **Jalur alternatif:** diaktifkan oleh bakteri gram negatif dan polisakarida dinding sel jamur

Rute utama dimana **kaskade komplemen** dapat diaktifkan ditunjukkan pada Gambar 6.

Aktivasi *jalur klasik* dimulai dengan aktivasi protein komplemen C1 dan didahului dengan pembentukan kompleks antara antigen dan antibodi untuk membentuk **kompleks antigen-antibodi (kompleks imun)**. Antigen mungkin merupakan komponen kimia unik dari permukaan bakteri atau mikroorganisme lainnya. Kebanyakan patogen mengekspresikan banyak antigen; oleh karena itu, beberapa antibodi biasanya terikat dalam kompleks. Komponen pertama dari kaskade komplemen klasik, C1, memiliki enam situs yang dapat berikatan dengan antibodi, dan aktivasi yang efisien dari kaskade komplemen biasanya memerlukan pengikatan C1 secara bersamaan ke setidaknya dua molekul antibodi. Kompleks yang dibentuk oleh ikatan komplemen antigen-antibodi ditunjukkan pada Gambar 6. C1 adalah kompleks makromolekul yang terdiri dari C1q dan dua molekul masing-masing C1r dan C1s. Perubahan konformasi pada C1 menghasilkan molekul yang aktif secara enzimatik yang substratnya adalah C4 dan C2. Kompleks yang dihasilkan dari interaksi C1, C4, dan C2 menggunakan C3 sebagai substrat, menghasilkan produksi C3a dan C3b. Kompleks yang memiliki C3 sebagai substrat umumnya disebut sebagai **C3 convertase**. Penambahan C3b ke kompleks mengubah spesifisitas substrat menjadi C5,

menghasilkan konversi C5 menjadi C5a dan C5b. Kompleks yang memiliki C5 sebagai substrat umumnya disebut **C5 convertase**. Jadi aktivasi C1 memulai aktivasi enzimatik sekuensial dari semua komponen lain dari jalur klasik, yang pada akhirnya menghasilkan aktivasi C5. Jalur klasik juga dapat diaktifkan pada tingkat yang lebih rendah oleh molekul biologis selain antibodi, termasuk heparin (molekul bermuatan yang mencegah pembekuan), asam deoksiribonukleat (DNA) atau asam ribonukleat (RNA), dan protein C-reaktif, yang meningkat dalam darah selama inflamasi.

Bahkan dalam kondisi normal sejumlah kecil C3 yang bersirkulasi secara spontan dipecah menjadi C3b dan C3a oleh sejumlah enzim alami dalam darah. Tingkat aktivasi spontan C3 umumnya sangat rendah, dan C3b siap dinaktivasi oleh protein regulator komplemen dalam darah (misalnya, faktor H dan faktor I). Namun, bahan yang dihasilkan oleh beberapa mikroorganisme menular (misalnya, lipopolisakarida [endotoksin] pada permukaan bakteri, karbohidrat dinding sel ragi [zymosans]) dapat mengikat C3b yang diproduksi secara alami dan melindunginya dari inaktivasi. Ini akan memulai aktivasi *jalur komplemen alternatif*. C3b yang terikat pada produk bakteri dapat bereaksi dengan komponen lain yang terjadi secara normal, faktor B.

Kompleks C3b dan faktor B dikenali oleh suatu enzim, faktor D, yang mengaktifkan faktor B, menghasilkan faktor Bb. Kompleks C3b/Bb yang dihasilkan sangat tidak stabil kecuali jika berikatan dengan properdin (P). Kompleks C3b/Bb/P adalah konvertase C3 yang menghasilkan C3b lebih lanjut, menghasilkan kompleks C3b/Bb/P/C3b yang merupakan konvertase C5, yang mengaktifkan C5.

Jalur *lektin* mirip dengan jalur klasik tetapi tidak bergantung pada antibodi. Ini diaktifkan oleh protein plasma yang disebut *mannose-binding lectin (MBL)*. MBL mirip dengan C1q dan mengikat polisakarida bakteri yang mengandung karbohidrat mannose dan mengaktifkan komplemen melalui dua protease serin terkait MBL (MASP-1 dan MASP-2) yang menggantikan C1r dan C1s dan mengaktifkan C4 dan C2 untuk membuat C3 convertase. Dengan demikian, agen infeksius yang tidak mengaktifkan jalur alternatif mungkin rentan untuk melengkapinya melalui jalur lektin.

Setelah aktivasi C5, kaskade berlanjut melalui komponen terminal C6, C7, C8, dan C9. Komponen C5b hingga C9 berkumpul untuk membentuk komplekskompleks (*serangan membran*, atau *MAC*) yang mampu menciptakan pori-pori di membran sel dan

memungkinkan masuknya air dan ion dan pada akhirnya dapat mengakibatkan **lisis sel**.

Hasil terpenting dari aktivasi komplemen adalah produksi fragmen selama aktivasi C4, C2, C3, dan C5. Fragmen C4a, C2b, C3a, dan C5a merupakan molekul larut dan berbobot rendah yang berkontribusi dalam cara lain untuk respon inflamasi. C2b mempengaruhi otot polos, menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular. C3a dan C5a, dan sampai batas tertentu C4a, adalah **anafilatoksin**; yaitu, mereka yang menginduksi cepat **degranulasi sel mast yang** (pelepasan isi granular) dan pelepasan histamin (lihat Gambar 12), menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. C5a adalah faktor kemotaksis utama untuk neutrofil. C3a kira-kira 100 kali lebih kuat dalam aktivitas kemotaktik dan anafilaksis. **Faktor kemotaktik** adalah zat biokimia yang menarik leukosit ke lokasi inflamasi.

Fungsi ganda dari faktor kemotaktik dan anafilatoksin tidak diperlukan secara bersamaan atau pada tingkat yang sama. Aktivitas anafilatoksik diperlukan pada awal inflamasi dan terjadi di dekat tempat inflamasi untuk menginduksi degranulasi sel mast lokal dan untuk meningkatkan jumlah mediator terlarut yang tersedia untuk meningkatkan

permeabilitas vaskular dan vasodilatasi. Aktivitas kemotaktik, di sisi lain, diperlukan untuk periode yang lebih lama dan terjadi di bagian distal tempat inflamasi untuk menarik leukosit dari sirkulasi. Oleh karena itu bermanfaat untuk respon inflamasi yang efektif untuk membatasi kisaran aktivitas anafilaksis sementara memungkinkan aktivitas kemotaktik yang luas. Sebuah enzim plasma, sebuah **carboxypeptidase**, menghilangkan arginin terminal pada peptida C3a dan C5a, sehingga menghasilkan "C3a des Arg" dan "C5a des Arg," masing-masing, yang tidak aktif sebagai anafilatoksin tetapi mempertahankan aktivitas kemotaktik. Dengan demikian aktivitas kemotaktik dipertahankan, sementara tidak menginduksi degranulasi sel mast distal yang akan menghasilkan pembesaran yang cukup besar dari respon inflamasi yang merugikan jaringan sehat di sekitarnya.

C3b melekat pada permukaan mikroorganisme patogen dan berfungsi sebagai opsonin yang efisien. **Opsonin** adalah molekul yang "menandai" mikroorganisme untuk dihancurkan oleh sel-sel sistem inflamasi (terutama neutrofil dan makrofag). C3b pada permukaan sel juga dapat dipecah oleh beberapa enzim dalam darah menjadi fragmen tidak aktif (misalnya, iC3b), yang mempertahankan aktivitas opsonik.

Singkatnya, kaskade komplemen dapat diaktifkan oleh setidaknya tiga cara yang berbeda, dan produknya memiliki empat fungsi: (1) aktivitas anafilaksis yang mengakibatkan degranulasi sel mast (C3a, C3b), (2) kemotaksis leukosit (C5a), (3) opsonisasi (C3b), dan (4) lisis sel (C5b-C9, MAC).

Sistem Pembekuan

Sistem pembekuan (koagulasi) adalah sekelompok protein plasma yang, ketika diaktifkan secara berurutan, membentuk bekuan darah di tempat yang terluka atau meradang. Bekuan darah adalah jalinan untaian protein (fibrin) yang mengandung trombosit (penggagas seluler utama pembekuan) dan menjebak sel-sel lain, seperti eritrosit, fagosit, dan mikroorganisme. Ini (1) mencegah penyebaran infeksi ke jaringan yang berdekatan, (2) menjebak mikroorganisme dan benda asing di tempat inflamasi untuk dihilangkan oleh sel-sel infiltrasi (misalnya, neutrofil dan makrofag), (3) membentuk gumpalan yang menghentikan pendarahan, dan (4) menyediakan kerangka kerja untuk perbaikan dan penyembuhan di masa depan. Substansi utama dalam jalinan protein tidak larut yang disebut *fibrin* ini adalah yang merupakan produk akhir dari **kaskade koagulasi**.

Sistem pembekuan dapat diaktifkan oleh banyak zat yang dilepaskan selama cedera jaringan dan infeksi, termasuk kolagen, proteinase, kalikrein, dan plasmin, serta oleh produk bakteri seperti endotoksin. Seperti kaskade komplemen, kaskade koagulasi dapat diaktifkan melalui jalur konvergen yang berbeda (lihat Gambar 7). Jalur faktor jaringan (ekstrinsik) diaktifkan oleh faktor jaringan (TF) (juga disebut *tromboplastin jaringan*) yang dilepaskan oleh sel-sel endotel yang rusak di pembuluh darah dan bereaksi dengan faktor VII (VIIa) yang diaktifkan. Jalur intrinsik (kontak) diaktifkan ketika dinding pembuluh darah rusak dan **faktor Hageman (faktor XII)** dalam plasma kontak dengan zat subendotel yang bermuatan negatif. Jalur berkumpul di faktor X. Aktivasi faktor X memulai jalur umum yang mengarah ke aktivasi fibrin yang berpolimerisasi untuk membentuk bekuan fibrin.

Seperti halnya sistem komplemen, aktivasi sistem pembekuan menghasilkan fragmen protein yang meningkatkan respons inflamasi. Dua fibrinopeptida dengan berat molekul rendah, A dan B, dilepaskan dari fibrinogen ketika fibrin diproduksi. Kedua fibrinopeptida (terutama fibrinopeptida B) adalah kemotaktik untuk neutrofil dan meningkatkan permeabilitas pembuluh

darah sel endotel dengan meningkatkan efek bradikinin (terbentuk dari sistem kinin).

Sistem Kinin

Sistem protein plasma ketiga, **sistem kinin**, meningkatkan inflamasi dalam beberapa cara. Produk utama dari sistem kinin adalah **bradikinin**, yang menyebabkan pelebaran pembuluh darah, bekerja dengan prostaglandin untuk merangsang ujung saraf dan menginduksi rasa sakit, menyebabkan kontraksi sel otot polos, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, dan dapat meningkatkan kemotaksis leukosit (lihat Gambar 3). Bradikinin menginduksi kontraksi otot polos lebih lambat daripada histamin dan, bersama dengan prostaglandin seri E, mungkin bertanggung jawab untuk retraksi sel endotel dan peningkatan permeabilitas vaskular pada fase inflamasi selanjutnya (retraksi sel endotel ditunjukkan pada Gambar. 4 dan 16).

Sistem kinin diaktifkan oleh stimulasi **kaskade kinin plasma** (lihat Gambar 8). Konversi prekallikrein plasma menjadi kalikrein diinduksi oleh *aktivator prekallikrein*, yang identik dengan faktor XIIa (produk yang dihasilkan dari aktivasi faktor Hageman —faktor XII) dari kaskade pembekuan. Kallikrein kemudian mengubah kininogen

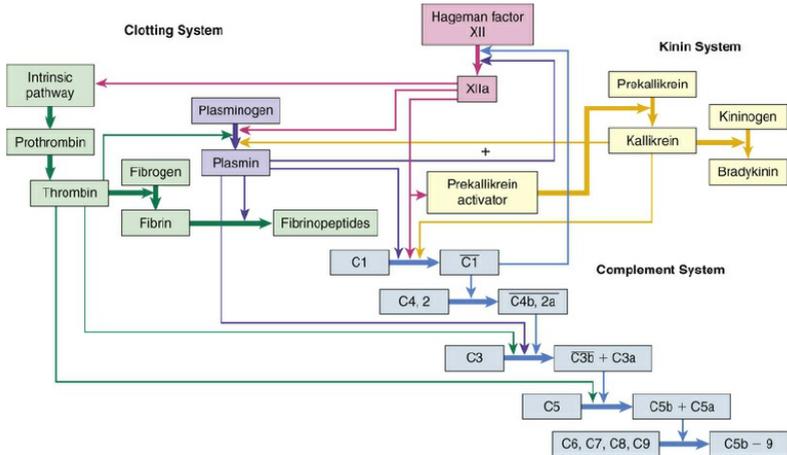
menjadi bradikinin. Meskipun kaskade kinin plasma merupakan salah satu jalur yang mengarah pada produksi bradikinin, kallikrein jaringan dalam air liur, keringat, air mata, urin, dan feses menyediakan sumber lain untuk mediator inflamasi ini. Kallikrein jaringan ini mengubah kininogen serum menjadi kallidin, juga dikenal sebagai *Lys-bradikinin*, yang dapat diubah menjadi bradikinin oleh aminopeptidase plasma. Untuk membatasi luasnya inflamasi, kinin dengan cepat didegradasi oleh **kininase yang** enzim ada dalam plasma dan jaringan.

Kontrol dan Interaksi Sistem Protein Plasma

Ketiga sistem protein plasma sangat interaktif sehingga aktivasi satu sistem menghasilkan produksi sejumlah besar zat aktif biologis yang sangat kuat yang selanjutnya mengaktifkan sistem lain (Gbr. 9). Kontrol yang sangat ketat dari proses ini sangat penting karena dua alasan:

1. Proses inflamasi sangat penting untuk kelangsungan hidup individu; dengan demikian, aktivasi yang efisien harus dijamin terlepas dari penyebab cedera jaringan.
2. Mediator biokimia yang dihasilkan selama proses ini sangat kuat dan berpotensi merugikan

individu, dan tindakannya harus dibatasi secara ketat pada jaringan yang terluka atau terinfeksi.



GAMBAR 9 Interaksi antara Sistem Komplemen, Pembekuan, dan Kinin. Panah berwarna tebal menunjukkan aktivasi faktor dalam suatu sistem. Panah berwarna tipis menunjukkan interaksi antar sistem.

Berbagai mekanisme tersedia untuk *mengaktifkan* atau *menonaktifkan (mengatur)* sistem protein plasma ini. Misalnya, plasma yang memasuki jaringan selama inflamasi (edema) mengandung enzim yang menghancurkan mediator inflamasi. **Carboxypeptidase** menonaktifkan aktivitas anafilaksis C3a dan C5a, dan kininase mendegradasi kinin. **Histaminase**

mendegradasi histamin dan kallikrein dan menurunkan respon inflamasi.

Pembentukan bekuan darah juga mengaktifkan **sistem fibrinolitik** yang dirancang untuk membatasi ukuran bekuan dan mengeluarkan bekuan setelah perdarahan berhenti. Trombin mengaktifkan **plasminogen** dalam darah untuk membentuk enzim plasmin. Aktivitas utama **plasmin** adalah mendegradasi polimer fibrin dalam bekuan. Namun, plasmin juga dapat mengaktifkan kaskade komplemen melalui komponen C1, C3, dan C5 dan kaskade kinin dengan mengaktifkan faktor XII dan memproduksi aktivator prekallikrein. Aktivasi faktor Hageman memiliki empat efek yang mempengaruhi ketiga sistem protein plasma:

1. Aktivasi kaskade pembekuan melalui faktor XI
2. Kontrol pembekuan melalui konversi proaktivator plasminogen menjadi aktivator plasminogen, menghasilkan generasi plasmin
3. Aktivasi sistem kinin dengan mengaktifkan faktor Hageman (aktivator prekallikrein)
4. Aktivasi C1 dalam kaskade komplemen

Aktivitas plasmin sendiri juga diatur karena disintesis sebagai proenzim, plasminogen. Plasminogen diubah menjadi plasmin oleh beberapa faktor, termasuk

aktivator plasminogen yang dihasilkan dari sistem kalikrein, trombin yang dihasilkan dari sistem pembekuan, faktor bakteri seperti streptokinase yang dihasilkan oleh streptokokus hemolitik, aktivator plasminogen yang dihasilkan oleh sel endotel, dan beberapa enzim seluler yang dilepaskan selama penghancuran jaringan.

Contoh lain dari regulator umum adalah **inhibitor C1-esterase (C1-inh)**. C1-inh menghambat aktivasi komplemen melalui reaktivitas dengan C1 (jalur klasik), MASP-2 (jalur lektin), dan C3b (jalur alternatif). Ini juga merupakan penghambat utama komponen jalur pembekuan dan kinin (misalnya, kalikrein, XIIa). Defek genetik pada C1-inh (defisiensi C1-inh) menyebabkan **angioedema herediter**, yang merupakan edema yang dapat sembuh sendiri pada lapisan kulit dan mukosa akibat stres, penyakit, atau trauma relatif kecil atau tidak terlihat. Penyakit ini ditandai dengan hiperaktivasi ketiga sistem protein plasma, meskipun produksi bradikinin yang berlebihan tampaknya menjadi penyebab utama peningkatan permeabilitas vaskular.

Mediator Seluler Inflamasi

Inflamasi adalah proses di jaringan pembuluh darah; dengan demikian, komponen seluler ditemukan dalam

darah dan jaringan di sekitar pembuluh darah. Pembuluh darah dilapisi dengan sel endotel, yang dalam kondisi normal secara aktif mempertahankan aliran darah normal. Selama inflamasi, endotel vaskular menjadi koordinator utama pembekuan darah dan jalur sel dan cairan ke dalam jaringan. Jaringan yang dekat dengan pembuluh darah mengandung sel mast, yang mungkin merupakan aktivator inflamasi yang paling penting, dan sel dendritik, yang menghubungkan respon imun bawaan dan adaptif. Darah mengandung campuran sel yang kompleks (lihat Gambar 7.4). Sel darah dibagi menjadi eritrosit (sel darah merah), trombosit, dan leukosit (sel darah putih). Eritrosit membawa oksigen ke jaringan, dan trombosit adalah fragmen sel kecil yang terlibat dalam pembekuan darah. Leukosit dibagi lagi menjadi **granulosit** (mengandung banyak granula sitoplasma berisi enzim), monosit, dan limfosit. Granulosit adalah leukosit yang paling umum dan diklasifikasikan berdasarkan jenis pewarnaan yang diperlukan untuk memvisualisasikan granulanya (basofil, eosinofil, dan neutrofil). Monosit dalam darah adalah prekursor makrofag yang ditemukan di jaringan. Berbagai bentuk limfosit berpartisipasi dalam bawaan (misalnya, sel pembunuh alami [NK]) dan respon imun adaptif (sel B dan T).

Sel-sel dari sistem imun bawaan dan didapat direkrut dan diaktifkan oleh mediator biokimia yang diproduksi di lokasi kerusakan sel. Molekul-molekul ini berasal dari sel yang hancur atau rusak, mikroba yang mengkontaminasi, aktivasi sistem protein plasma, atau sekresi oleh sel lain dari sistem imun bawaan atau didapat. Aktivasi dapat mengakibatkan sel memperoleh fungsi penting untuk respon inflamasi atau induksi pelepasan produk seluler tambahan yang meningkatkan inflamasi, atau keduanya. Sel-sel inflamasi dan sistem protein ini, bersama dengan zat yang dihasilkannya, bertindak di lokasi cedera jaringan untuk membatasi tingkat kerusakan, membunuh mikroorganisme, dan menghilangkan puing-puing "pertempuran" dalam persiapan untuk penyembuhan: regenerasi atau perbaikan jaringan (prosesnya dikenal sebagai *resolusi*).

Reseptor Seluler

Sel dari imunitas bawaan dan adaptif harus mengenali dan merespon lingkungan mereka, apakah produk dari sel yang rusak atau mikroorganisme patogen potensial. Setiap sel memiliki reseptor pada permukaan sel yang secara khusus mengikat zat terlarut (ligan) yang dihasilkan selama kerusakan jaringan atau infeksi. Pengikatan ligan ke reseptornya menghasilkan aktivasi

jalur sinyal intraseluler dan aktivasi sel. Seperti yang akan dibahas dalam Bab 8, limfosit B dan T dari sistem imun adaptif telah mengembangkan reseptor permukaan (yaitu, reseptor sel-T, atau TCR, dan reseptor sel-B, atau BCR) yang mengikat spektrum antigen yang besar. Sel-sel yang terlibat dalam resistensi bawaan telah mengembangkan serangkaian reseptor berbeda yang mengenali susunan molekul spesifik yang jauh lebih terbatas. Ini disebut sebagai **reseptor pengenalan pola (PRR)**, dan mereka mengenali "pola" molekuler pada agen infeksi atau produknya (**patogen terkait pola molekul, atau PAMP**), atau produk kerusakan seluler (nekrosis atau apoptosis; **pola kerusakan terkait molekul, atau DAMPs**). PRRs umumnya ditemukan pada sel-sel pada antarmuka pejamu dan lingkungan (yaitu, kulit, saluran pernapasan, saluran pencernaan, saluran genitourinari), di mana mereka memantau produk kerusakan sel dan mikroorganisme yang berpotensi menular. Meskipun sebagian besar PRR berada di permukaan sel, beberapa disekresikan atau intraseluler. Contoh dari PRR yang disekresikan adalah lektin pengikat mannose dari jalur lektin aktivasi komplemen. PRR seluler termasuk reseptor seperti Toll, reseptor

komplemen (CR), reseptor pemulung, reseptor glukan, dan reseptor mannose.

Pada manusia, setidaknya 11 **reseptor seperti Toll (TLR) yang berbeda** telah dijelaskan, 10 di antaranya berfungsi. Mereka diekspresikan pada permukaan banyak sel yang memiliki kontak langsung dan awal dengan mikroorganisme patogen potensial. Ini termasuk sel epitel mukosa, sel mast, neutrofil, makrofag, sel dendritik, dan beberapa subpopulasi limfosit. (Sel dendritik ditemukan di kulit, mukosa, dan jaringan limfoid, di mana mereka telah berkembang dari sel Langerhans dan berfungsi sebagai inisiator respons imun adaptif yang sangat terspesialisasi.) TLR mengenali berbagai macam PAMP yang terletak di dinding atau permukaan sel mikroorganisme (misalnya, lipopolisakarida bakteri [LPS], peptidoglikan, lipoprotein, ragi zymosan, protein mantel virus), struktur permukaan lain (misalnya, flagelin bakteri), atau asam nukleat mikroba (misalnya, DNA bakteri, RNA untai ganda virus). Beberapa TLR mengenali faktor inang yang dihasilkan oleh sel yang “tertekan” atau rusak (misalnya, produk pemecahan protein matriks ekstraseluler, kromatin). Interaksi antara PAMPs dan TLRs, dengan kolaborasi reseptor seluler lainnya (misalnya, CD14), dapat mengakibatkan aktivasi sel dan pelepasan produk

terlarut (misalnya, sitokin) yang meningkatkan resistensi lokal terhadap mikroorganisme patogen. TLRs juga merupakan salah satu jembatan antara resistensi bawaan dan respon imun adaptif melalui induksi sitokin yang meningkatkan respon limfosit terhadap antigen asing pada patogen. Polimorfisme genetik di TLRs dapat menjelaskan beberapa perbedaan yang diamati antara resistensi individu dan kerentanan terhadap infeksi. Informasi tentang masing-masing TLR yang ditemukan pada manusia ditunjukkan pada Tabel 2.

TABEL 2

SUMBER SELULER DAN TARGET MIKROBA UNTUK SETIAP TOLL-LIKE RECEPTOR (TLR)

RESEPTOR	POLA EKSPRESI SELULER	PENGENALAN PAMP
TLR1	Permukaan sel (di mana-mana): neutrofil, monosit/makrofag, sel dendritik, sel T, sel B, sel NK	Jamur, bakteri, virus; membentuk heterodimer dengan TLR2 (pengenalan TLR2)

TLR2	Permukaan sel: neutrofil, monosit/makrofag, sel dendritik	Jamur (zymosan ragi), bakteri (gram-positif bakteri peptidoglikan, lipoprotein), virus (lipoprotein)
TLR 3	Intraseluler: monosit/makrofag, sel dendritic, sel T, sel NK, sel epitel	RNA rantai ganda yang dihasilkan oleh banyak virus
TLR 4	Permukaan sel: granulosit, monosit/makrofag, sel dendritic, sel T, sel B, sel epitel	Bakteri (terutama bakteri gram negatif LPS, asam lipoteikoat), virus (RSV F protein, hepatitis C)
TLR 5	Permukaan sel: granulosit, monosit/makrofag, sel dendritic, sel NK, sel epitel	Bakteri (flagellin); membentuk heterodimer dengan TLR 4
TLR 6	Permukaan sel: monosit/makrofag, sel dendritic, sel B, sel NK	Jamur, bakteri, virus; membentuk

		heterodimer dengan TLR 2(pengenalan TLR 2)
TLR 7	Intraseluler: monosit/makrofag, sel dendritic, sel B	Ligand alami yang tidak pasti; RNA virus rantai tunggal
TLR 8	Permukaan sel: monosit/makrofag, sel dendritic, sel NK	Ligand alami yang tidak pasti; bisa mengikat PAMPS jamur atau RNA virus rantai tunggal
TLR 9	Intraseluler: monosit/makrofag, sel dendritic, sel B	Bakteri (DNA tidak termetilasi [CpG dinukleotida])
TLR 10	Permukaan sel: monosit/makrofag, sel dendritic, sel B	Ligand alami yang tidak pasti; bisa membentuk heterodimer dengan TLR 2

TLR 11	Gen TLR11 tidak mengkode protein yang panjangnya penuh pada manusia	Respon imun tidak diketahui
--------	---	-----------------------------

DNA, Deoxyribonucleic acid; *LPS*, lipopolisakarida; *NK*, pembunuh alami; *PAMP*, pola molekuler terkait patogen; *RNA*, asam ribonukleat; *RSV*, virus syncytial pernapasan.

Reseptor komplemen ditemukan pada banyak sel respon imun bawaan dan adaptif (misalnya, granulosit, monosit/makrofag, limfosit, sel mast, eritrosit, trombosit), serta beberapa sel epitel. Mereka mengenali beberapa fragmen yang dihasilkan melalui aktivasi sistem komplemen. Di bawah berbagai kondisi normal dan terkait penyakit, kompleks imun antibodi, antigen, dan komplemen terbentuk dalam darah dan dikeluarkan oleh sel yang mengekspresikan reseptor komplemen permukaan-1 (CR1), yang berikatan dengan produk penguraian C4b, C3b, dan C3b. (misalnya, iC3b). CR2 ditemukan pada limfosit B, serta sel dendritik dan beberapa sel epitel, dan mengenali produk penguraian C3b (khususnya iC3b). CR2 tampaknya memfasilitasi fungsi sel B dan produksi antibodi. Baik CR3 dan CR4 adalah integrin yang terutama mengenali produk penguraian C3b (khususnya iC3b). CR3 (integrin M β 2, juga disebut CD11b/CD18) memfasilitasi fagositosis

oleh neutrofil dan monosit/makrofag. CR4 ($\alpha X\beta 2$, juga disebut CD11c/CD18) ditemukan terutama pada trombosit. (**Integrin** adalah reseptor permukaan sel yang memiliki peran dalam adhesi dan perlekatan sel dan memediasi sinyal intraseluler dalam matriks ekstraseluler [lihat Gambar 17].)

Reseptor scavenger terutama diekspresikan pada makrofag dan memfasilitasi pengenalan dan fagositosis bakteri patogen, serta sel yang rusak dan perubahan lipoprotein larut yang berhubungan dengan kerusakan pembuluh darah (misalnya high-density lipoprotein [HDL], acetylated low-density lipoprotein [LDL], LDL teroksidasi). Lebih dari delapan reseptor telah diidentifikasi. Beberapa reseptor pemulung (misalnya, SR PSOX) mengenali membran sel fosfolipid fosfatidilserin (PS). PS biasanya diasingkan pada permukaan sitoplasma membran sel, tetapi dieksternalisasi di bawah berbagai kondisi yang sangat terbatas, termasuk penuaan eritrosit dan apoptosis seluler. Dengan demikian, makrofag, melalui reseptor ini, dapat mengidentifikasi dan membuang sel darah merah tua dan sel yang mengalami apoptosis. Reseptor pemulung penting lainnya adalah CD14, yang mengenali kompleks protein pengikat LPS dan LPS. Protein pengikat LPS diregulasi selama inflamasi oleh sitokin

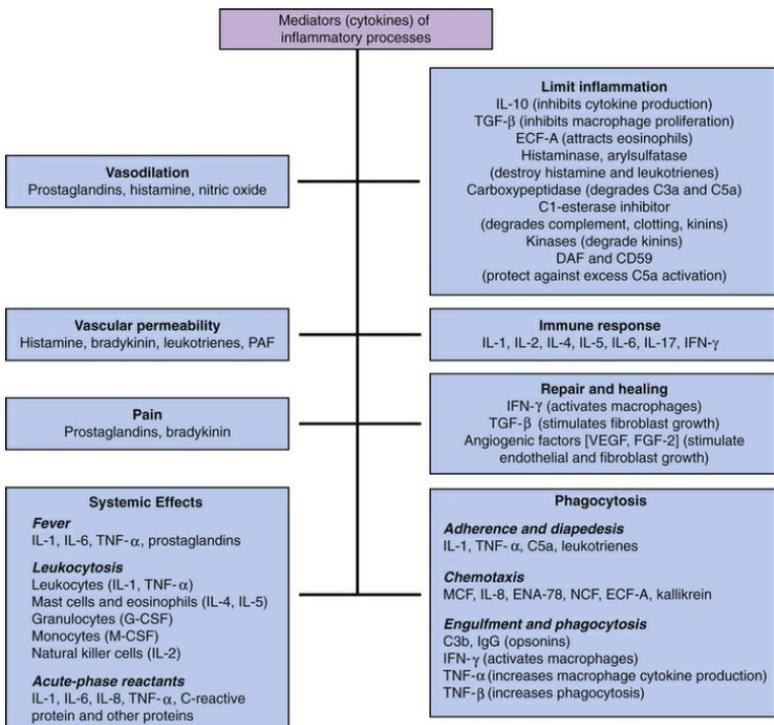
interleukin-6 (IL-6) dan IL-1 dan membantu menghilangkan bakteri LPS (endotoksin) dari sirkulasi.

Reseptor seperti NOD (NLRs) adalah reseptor sitoplasma yang mengenali produk mikroba dan sel yang rusak. Setidaknya 22 NLR telah diidentifikasi pada manusia. NOD-1 dan NOD-2 adalah sitoplasma dan mengenali fragmen peptidoglikan dari bakteri intraseluler dan memulai produksi mediator proinflamasi, seperti faktor nekrosis tumor (TNF) dan IL-6. Beberapa NLR berasosiasi dengan kompleks multiprotein intraseluler yang disebut **inflammasom**. Inflammasom terutama mengikat molekul terkait stres seluler, sejenis DAMP, dan melalui aktivasi caspases-1 mengontrol aktivasi dan sekresi sitokin inflamasi, seperti IL-1 β .

Produk Seluler

Untuk memperoleh respon inflamasi (atau imun adaptif) yang efektif, diperlukan komunikasi dan kerjasama antar sel. **Sitokin** merupakan keluarga besar molekul pensinyalan antar sel yang larut dengan berat molekul kecil yang disekresikan, berikatan dengan reseptor membran sel spesifik, dan mengatur imunitas bawaan atau adaptif (Gbr. 10). Sitokin dapat bersifat *proinflamasi* atau *antiinflamasi*, tergantung pada apakah

cenderung menginduksi atau menghambat respons inflamasi. Molekul-molekul ini biasanya berdifusi dalam jarak pendek, tetapi beberapa efek terjadi dalam jarak jauh, seperti induksi sistemik demam oleh beberapa sitokin (yaitu, pirogen endogen) yang diproduksi di tempat inflamasi. Pengikatan sitokin ke sel target sering menginduksi sintesis produk seluler tambahan. Misalnya, pengikatan sitokin TNF- α ke sel dapat mengakibatkan sintesis dan pelepasan IL-1.



GAMBAR 10 Mediator Utama Inflamasi. *C3b*, Fragmen besar yang dihasilkan dari komponen pelengkap C3; *C5a*, fragmen kecil yang dihasilkan dari komponen pelengkap C5; *ECF-A*, faktor kemotaktik eosinofil dari anafilaksis; *ENA*, penarik neutrofil epitel-dermoid; *FGF*, fibroblast faktor pertumbuhan; *G-CSF*, faktor perangsang koloni granulosit; *IFN*, interferon; *IgG*, imunoglobulin G (kelas antibodi dominan dalam darah); *IL*, interleukin; *MCF*, faktor kemotaksis monosit; *M-CSF*, faktor perangsang koloni monosit; *NCF*, faktor kemotaksis neutrofil; *PAF*, faktor pengaktif trombosit; *TGF*, faktor pertumbuhan sel T; *TNF*, tumor faktor nekrosis; *VEGF*, faktor pertumbuhan endotel vaskular.

Tindakan kemokin dan sitokin bersifat *pleiotropik*, menunjukkan bahwa molekul yang sama mungkin memiliki berbagai macam aktivitas biologis yang berbeda tergantung pada sel target tertentu yang diikatnya. Selain itu, molekul yang sama dapat diproduksi oleh spektrum sel yang besar, banyak di antaranya bukan bagian dari inflamasi atau sistem kekebalan. Molekul-molekul ini mungkin *sinergis*, sehingga aktivitas gabungannya melebihi jumlah aktivitas masing-masing, atau memiliki sifat *antagonis* yang menyebabkan mereka saling menghambat.

Sejumlah besar sitokin telah dijelaskan dan diklasifikasikan ke dalam beberapa famili. Istilah limfokin dan monokin masing-masing mengacu pada sitokin yang disekresikan dari limfosit atau monosit, meskipun sitokin disekresikan oleh berbagai jenis sel. **Kemokin** adalah anggota dari keluarga sitokin khusus yang bersifat kemotaktik dan terutama menarik leukosit ke tempat inflamasi. Kemokin disintesis oleh banyak jenis sel, termasuk makrofag, fibroblas, dan sel endotel, sebagai respons terhadap sitokin proinflamasi, seperti TNF- α . Sampai saat ini, lebih dari 50 kemokin manusia yang berbeda telah dijelaskan. Contohnya termasuk yang terutama menarik makrofag (misalnya, protein kemotaktik monosit/makrofag [MCP-1, MCP-2, dan MCP-3], protein inflamasi makrofag [MIP-1 α dan MIP-1 β] atau neutrofil (misalnya, IL 8).

Sitokin

Mayoritas sitokin penting diklasifikasikan sebagai interleukin atau interferon. Sitokin kritis lainnya, bagaimanapun, tidak diklasifikasikan sebagai baik. Banyak dari sitokin-sitokin yang sama ini diproduksi oleh sel-sel sistem imun didapat sebagai respons terhadap antigen spesifik.

Interleukin (ILS) adalah pembawa biokimia yang dihasilkan didominasi oleh makrofag dan limfosit dalam menanggapi rangsangan dari PRRS atau dengan sitokin lain. Lebih dari 30 interleukin telah diidentifikasi. Efeknya antara lain sebagai berikut:

1. Perubahan ekspresi molekul adhesi pada banyak jenis sel
2. Daya tarik leukosit ke tempat inflamasi (kemotaksis)
3. Induksi proliferasi dan pematangan leukosit di sumsum tulang
4. Peningkatan atau supresi umum inflamasi
5. Mediasi perkembangan respon imun yang didapat

Dua interleukin proinflamasi utama adalah **IL-1 dan IL-6, yang** bekerja sama erat dengan sitokin lain, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). **Interleukin-1 (IL-1)** diproduksi dalam dua bentuk (IL-1 α dan IL 1 β) terutama oleh makrofag. IL-1 mengaktifkan monosit, makrofag lain, dan limfosit, sehingga meningkatkan imunitas bawaan dan didapat, dan bertindak sebagai faktor pertumbuhan bagi banyak sel.²⁰Ini memiliki beberapa efek pada neutrofil, termasuk induksi proliferasi (menghasilkan peningkatan jumlah neutrofil yang

bersirkulasi), daya tarik ke tempat inflamasi (kemotaksis), dan peningkatan respirasi seluler dan aktivitas enzim lisosom (kedua efek mengakibatkan peningkatan pembunuhan sel bakteri). IL-1 adalah pirogen endogen (yaitu, sitokin penyebab demam) yang bereaksi dengan reseptor pada sel-sel hipotalamus dan mempengaruhi termostat tubuh, mengakibatkan demam.

Interleukin-6 (IL-6) diproduksi oleh makrofag, limfosit, fibroblas, dan sel lainnya. IL-6 secara langsung menginduksi hepatosit (sel hati) untuk menghasilkan banyak protein yang dibutuhkan dalam inflamasi (reaktan fase akut). IL-6 juga merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel darah di sumsum tulang dan pertumbuhan fibroblas (diperlukan untuk penyembuhan luka).

Meskipun tidak diklasifikasikan sebagai interleukin, **tumor necrosis factor alpha (TNF- α)** disekresikan oleh makrofag dan sel lain (misalnya, sel mast) sebagai respons terhadap pengenalan PAMP oleh TLR. Makrofag mensekresi TNF- α sebagai respons terhadap pengenalan PAMP oleh TLR. TNF- α awalnya disintesis sebagai protein berlabuh membran, yang dipecah menjadi bentuk larut oleh protease terkait membran, TNF converting enzyme (TACE). TNF- α terlarut menginduksi

banyak efek proinflamasi, termasuk peningkatan sel endotel **molekul adhesi** ekspresi dan induksi produksi kemokin oleh sel endotel dan makrofag. Ketika disekresikan dalam jumlah besar, TNF- α memiliki efek sistemik juga:

1. Menginduksi demam dengan bertindak sebagai pirogen endogen
2. Menyebabkan peningkatan sintesis protein serum proinflamasi oleh hati
3. Menyebabkan pengecilan otot (cachexia) dan trombosis intravaskular sebagai konsekuensi dari produksi berkepanjangan dalam kasus infeksi berat atau kanker
4. Mungkin bertanggung jawab atas kematian akibat syok yang disebabkan oleh infeksi bakteri gram negatif

Beberapa sitokin bersifat antiinflamasi dan mengurangi respons inflamasi. Yang paling penting adalah IL-10 dan transforming growth factor-beta (TGF- β). **Interleukin-10 (IL-10)** terutama diproduksi oleh limfosit dan menekan pertumbuhan limfosit lain dan produksi sitokin proinflamasi oleh makrofag, yang menyebabkan penurunan regulasi inflamasi dan respon imun adaptif. **Transforming growth factor**, termasuk

transforming growth factor-beta (TGF- β), diproduksi oleh banyak jenis sel sebagai respons terhadap inflamasi dan menginduksi pembelahan sel dan diferensiasi jenis sel lain, seperti sel darah yang belum matang.

Interferon (IFNs) adalah anggota dari keluarga protein dengan berat molekul rendah yang terutama melindungi terhadap infeksi virus dan memodulasi respon inflamasi. (Mekanisme infeksi virus dijelaskan dalam Bab 10.) Interferon tipe I (terutama IFN- α , IFN) diproduksi dan dilepaskan oleh sel yang terinfeksi virus sebagai respons terhadap RNA untai ganda virus dan PAMP virus lainnya. IFN tipe I tidak membunuh virus secara langsung tetapi disekresikan dari sel yang terinfeksi virus, menempel pada reseptor pada sel tetangga, dan, jika sel tetangga tidak terinfeksi, merangsang produksi berbagai protein antivirus yang akan mengganggu transkripsi asam nukleat virus atau dengan replikasi virus. Interferon adalah spesies spesifik, artinya interferon manusia hanya efektif pada manusia; namun, sitokin ini tidak spesifik terhadap virus, artinya sitokin ini efektif melawan hampir semua virus.

Interferon tipe II (IFN- γ) diproduksi terutama oleh limfosit; ini mengaktifkan makrofag, menghasilkan

peningkatan kapasitas untuk membunuh agen infeksi (termasuk virus dan bakteri), dan meningkatkan perkembangan respon imun yang didapat terhadap virus.

Kemokin

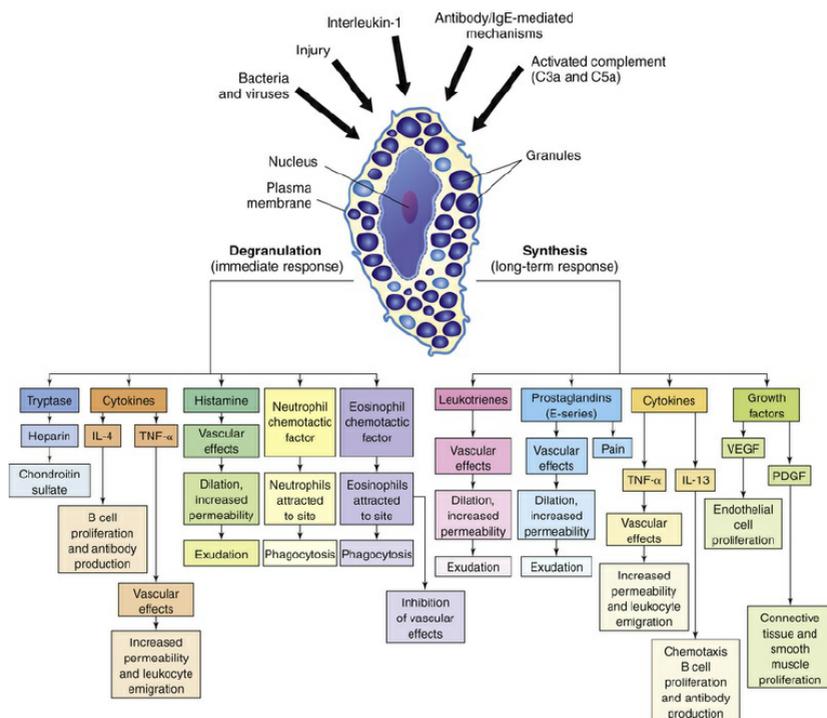
Kemokin adalah anggota keluarga peptida dengan berat molekul rendah (8 hingga 10 kDa) yang berfungsi terutama untuk menginduksi kemotaksis leukosit. Respon ini dapat ditimbulkan baik oleh kemokin terlarut atau oleh kemokin yang terikat pada karbohidrat glikosaminoglikan ekstraseluler. Kemokin dapat disintesis oleh beberapa jenis sel, termasuk makrofag, fibroblas, dan sel endotel, sebagai respons terhadap sitokin proinflamasi. Makrofag dapat dirangsang untuk memproduksi kemokin dengan mengenali mikroorganisme infeksi atau α -defensin (keduanya melalui TLR4). Sampai saat ini, lebih dari 40 kemokin manusia yang berbeda telah dijelaskan, sebagian besar diklasifikasikan sebagai kemokin CC (β -kemokin) atau kemokin CXC (-kemokin), tergantung pada susunan asam amino sistein di protein. Susunan asam amino ini juga menentukan sel target mana yang akan merespons kemokin yang diberikan. Kemokin CC terutama mempengaruhi monosit, limfosit, dan eosinofil,

sedangkan kemokin CXC umumnya mempengaruhi neutrofil. Contoh kemokin CC termasuk RANTES (diatur pada aktivasi, T normal diekspresikan dan disekresikan), protein kemotaktik monosit/makrofag (MCP-1, MCP-2, dan MCP-3), dan protein inflamasi makrofag (MIP-1 α dan MIP 1 β). Kemokin CXC termasuk IL-8 dan penarik neutrofil epitel-dermoid (ENA-78).

Sel Mast dan Basofil

Sel mast mungkin merupakan aktivator seluler yang paling penting dari respon inflamasi. **Sel mast**, pertama kali dijelaskan oleh Paul Ehrlich pada tahun 1877, adalah kantong granular seluler yang terletak di jaringan ikat longgar yang dekat dengan pembuluh darah dekat permukaan luar tubuh (yaitu, di kulit dan melapisi saluran pencernaan dan pernapasan) (Gbr. 11). **Basofil** ditemukan dalam darah dan mungkin berfungsi dengan cara yang sama seperti sel mast jaringan. Sejumlah besar rangsangan mengaktifkan sel mast untuk melepaskan penginduksi inflamasi yang kuat dan larut. Ini dilepaskan oleh (1) *degranulasi* (pelepasan isi granula sel mast) dan (2) *sintesis* (produksi baru dan pelepasan mediator sebagai respons terhadap stimulus). Penyebab khas aktivasi sel mast meliputi (1) cedera fisik (misalnya, panas, trauma mekanis, sinar ultraviolet, dan sinar-x),

(2) agen kimia (misalnya, racun, racun ular dan lebah, enzim proteolitik, dan peptida antimikroba), (3) sarana imunologi (misalnya, anafilatoksin yang dilepaskan selama aktivasi komponen komplemen atau jenis antibodi tertentu [misalnya, imunoglobulin E (IgE)] yang diproduksi oleh sel-sel dari respons imun adaptif), dan (4) aktivasi TLRs oleh bakteri dan virus. Bahan kimia yang larut dan sangat kuat dari sel mast bertanggung jawab atas efeknya pada inflamasi. Sel mast juga terlibat dalam memulai banyak respons alergi.



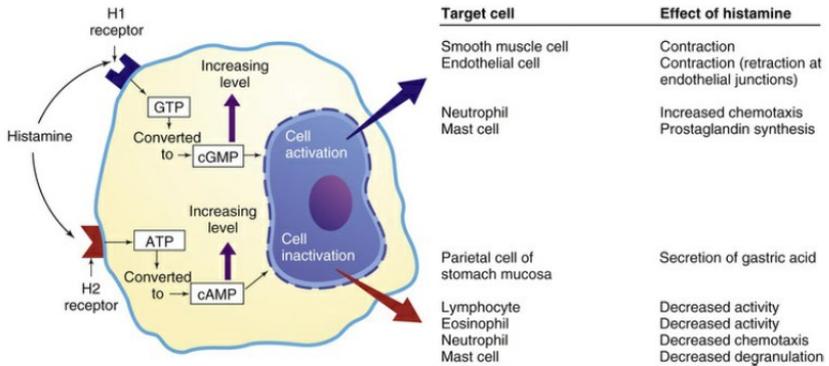
GAMBAR 11 Pengaruh Degranulasi (kiri) dan Sintesis (kanan) oleh Sel Mast. Penggambaran sel mast jaringan menunjukkan butiran bernoda gelap di sitoplasma. IGE, Imunoglobulin E; IL-4, interleukin-4; IL-13, interleukin-13; PDGF, faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit; TNF- α , tumor necrosis factor-alpha; VEGF, faktor pertumbuhan endotel vaskular.

Degranulasi

Sebagai respons terhadap stimulus, mediator biokimia dalam granula sel mast, termasuk histamin, faktor kemotaktik (misalnya, faktor kemotaksis neutrofil, **faktor kemotaktik eosinofil dari anafilaksis** atau **ECF-A**), dan sitokin (misalnya, TNF- α , IL-4), dilepaskan dalam hitungan detik dan segera memberikan efeknya (lihat Gambar 11).

Histamin adalah molekul dengan berat molekul kecil dengan efek kuat pada banyak sel lain, terutama yang mengontrol sirkulasi. Histamin, bersama dengan serotonin (ditemukan di banyak sel, tetapi bukan sel mast manusia), disebut *amina vasoaktif*. Histamin menyebabkan konstriksi otot polos yang cepat dan sementara dan pelebaran vena pascakapiler, yang keduanya mengakibatkan peningkatan aliran darah ke dalam mikrosirkulasi. Histamin juga menyebabkan

peningkatan permeabilitas vaskular akibat retraksi sel endotel yang melapisi kapiler dan peningkatan perlekatan leukosit ke endotel (lihat Gambar 4). Efek farmakologis histamin sebagian ditentukan oleh reseptor histamin pada sel target seseorang. Dua reseptor histamin utama adalah reseptor H1 dan H2 (Gambar 12), dan dua reseptor lainnya, H3 dan H4, telah dijelaskan. Pengikatan histamin ke *reseptor H1* pada dasarnya bersifat proinflamasi; yaitu, mempromosikan inflamasi. Di sisi lain, mengikat *reseptor H2* umumnya antiinflamasi karena mengakibatkan penekanan fungsi leukosit. Reseptor H1 terdapat pada sel otot polos, terutama pada bronkus, dan menyebabkan otot polos bronkus berkontraksi (bronkokonstriksi) bila dirangsang. Kedua jenis reseptor didistribusikan di antara banyak sel yang berbeda dan sering hadir pada sel yang sama dan dapat bertindak secara antagonis. Misalnya, neutrofil mengekspresikan kedua jenis reseptor, dengan stimulasi reseptor H1 menghasilkan peningkatan kemotaksis neutrofil, dan stimulasi H2 menghasilkan penghambatan. Reseptor H2 terutama berlimpah pada sel parietal mukosa lambung dan menginduksi sekresi asam lambung sebagai bagian dari fisiologi normal lambung.

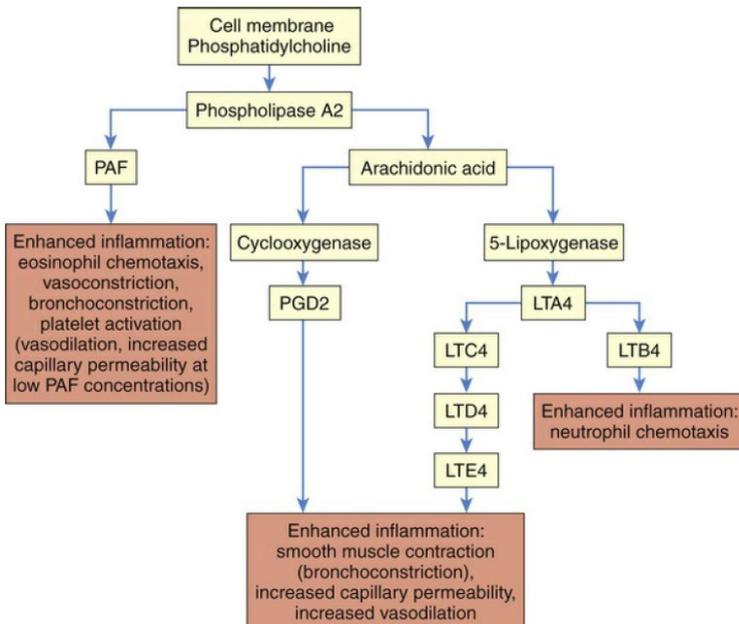


GAMBAR 12 Pengaruh Histamin melalui Reseptor H1 dan H2. Efek bergantung pada (1) kepadatan dan afinitas reseptor H1 atau H2 pada sel target, dan (2) identitas sel target. *ATP*, Adenosin trifosfat; *cAMP*, adenosin monofosfat siklik; *cGMP*, siklik guanosin monofosfat; *GTP*, guanosin trifosfat.

Granula sel mast juga mengandung faktor kemotaksis, dua di antaranya adalah **faktor kemotaksis neutrofil (NCF)** dan **faktor kemotaksis eosinofil anafilaksis (ECF-A)**. **Kemotaksis** adalah gerakan terarah sel sepanjang gradien kimia yang dibentuk oleh faktor kemotaksis (lihat Gambar 4). Neutrofil (tertarik oleh NCF) adalah leukosit utama yang bekerja selama fase awal inflamasi akut, dan eosinofil (tertarik oleh ECF-A) memiliki beberapa fungsi dalam proses inflamasi.

Sintesis Mediator

Sel mast yang teraktivasi memulai sintesis mediator inflamasi lainnya, termasuk yang berasal dari lipid membran plasma (leukotrien, prostaglandin, faktor pengaktif trombosit), sitokin (TNF- α , berbagai interleukin), dan faktor yang merangsang pertumbuhan sel dan angiogenesis. **Leukotrien** (juga dikenal sebagai **zat anafilaksis yang bereaksi lambat [SRS-A]**) adalah produk asam arakidonat, yang dilepaskan dari membran sel mast oleh fosfolipase intraseluler yang bekerja pada fosfolipid membran (Gbr. 13). Leukotrien adalah lipid asam yang mengandung sulfur yang diproduksi oleh *lipoksigenase* yang menghasilkan efek yang mirip dengan histamin: kontraksi otot polos, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan mungkin kemotaksis neutrofil dan eosinofil. Leukotrien tampaknya penting pada tahap selanjutnya dari respons inflamasi karena mereka merangsang respons yang lebih lambat dan lebih lama daripada histamin.



GAMBAR 13 Produksi Zat Vasoaktif Lipid oleh Sel Mast. **LTA4, LTC4, LTD4, LTE4, LTB4**, Berbagai molekul leukotrien; **PAF**, faktor pengaktif trombosit; **PGD2**, prostaglandin D2.

Prostaglandin adalah asam lemak tak jenuh rantai panjang yang dihasilkan dari asam arakidonat oleh aksi enzim *siklooksigenase* (COX) dan diklasifikasikan ke dalam kelompok (E, D, A, F, dan B) menurut strukturnya. Prostaglandin E₁ dan E₂ menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan

kontraksi otot polos, yang tampaknya bekerja langsung pada venula pascakapiler. Mereka dapat menghambat beberapa aspek inflamasi dengan menekan pelepasan histamin dari sel mast dan pelepasan enzim lisosom (enzim yang bertanggung jawab untuk membunuh dan mencerna mikroorganisme) dari neutrofil. Peningkatan atau penekanan respon inflamasi mungkin berhubungan dengan konsentrasi prostaglandin. Siklooksigenase ada dalam dua bentuk berbeda: COX-1 ditemukan di sebagian besar jaringan dan COX-2 dikaitkan dengan inflamasi. Aspirin dan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) lainnya menghambat COX-1 dan COX-2, menghalangi sintesis prostaglandin seri E, tetapi penghambatan COX-1 menyebabkan komplikasi, seperti toksisitas gastrointestinal. Inhibitor COX-2 selektif sekarang tersedia. Asam lemak bebas makanan juga meningkatkan efek antiinflamasi.

Nutrisi & Penyakit

Asam Lemak Esensial dan Inflamasi

Baik asam lemak tak jenuh ganda omega-3 dan omega-6 adalah asam lemak esensial yang hanya tersedia dalam makanan. Mereka sangat penting karena proses fisiologis manusia tidak dapat menambahkan ikatan rangkap yang diperlukan ke rantai karbon. Asam lemak

omega-6 terkandung dalam minyak nabati, dan sebagian besar adalah asam linolenat. Asam lemak esensial omega-3, yang sebagian besar merupakan asam alfa-linolenat, ditemukan dalam sayuran berdaun hijau, kenari, biji rami, dan minyak canola. Produk metabolisme asam alfa-linolenat adalah asam eicosapentaenoic (EPA) dan asam docosahexaenoic (DHA), dan sumber terkaya dari asam ini adalah minyak ikan air dingin laut dalam. Baik asam lemak omega-3 dan omega-6 menggunakan enzim yang sama untuk menghasilkan produk metabolisme mereka, dan mereka bersaing untuk enzim ini, delta-5-desaturase. *Delta-5-desaturase* mengubah EPA menjadi prostaglandin antiinflamasi (PG) dari seri PGE₃. Asam lemak omega-6 dihomogamma-linolenic acid (DGLA) dapat diubah menjadi PGantiinflamasi₁ atau asam arakidonat (AA), prekursor PGinflamasi₂ dan leukotrien. Konversi DGLA menjadi PG₁ tidak memerlukan enzim apapun, tetapi konversi DGLA menjadi AA membutuhkan enzim delta-6- dan delta-5- desaturase. Ketika diet tinggi asam lemak omega-3, sebagian besar delta-5-desaturase akan digunakan dalam jalur omega-3 dan produksi prostaglandin antiinflamasi. Sedikit delta-5- desaturase akan tersedia untuk mengubah DGLA menjadi asam arakidonat dan mediator inflamasi berikutnya. DGLA

akhirnya diubah menjadi PG antiinflamasi, dan, secara keseluruhan, inflamasi berkurang. Efek antiinflamasi yang dihasilkan dari asam lemak esensial omega-3 mengurangi risiko penyakit kardiovaskular, kanker, dan kondisi lain yang terkait dengan inflamasi. Asam lemak omega-3 telah terbukti menurunkan konsentrasi trigliserida darah; menurunkan produksi chemoattractants, faktor pertumbuhan, dan molekul adhesi; darah rendah; meningkatkan produksi oksida nitrat, relaksasi endotel, dan kepatuhan vaskular; mengurangi trombosis dan disritmia jantung; dan menstabilkan atau membalikkan plak aterosklerotik. Diet orang Amerika cenderung tinggi asam lemak jenuh dan omega-6 dan kekurangan asam lemak omega-3, dengan rasio diperkirakan sekitar 15 : 1. Diet gaya Mediterania memiliki lebih banyak biji-bijian, ikan, minyak zaitun, buah-buahan segar, dan sayuran, dan rasio asam lemak omega-6 hingga omega-3 yang lebih seimbang diperkirakan sekitar (3–4):1. Meningkatkan asam lemak omega-3 dalam makanan dapat secara signifikan meningkatkan kesehatan dan mengurangi risiko penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit lain yang terkait dengan inflamasi kronis.

Platelet-activating factor (PAF) diproduksi dengan menghilangkan asam lemak dari membran plasma fosfolipid fosfatidilkolin oleh fosfolipase A₂. Meskipun sel mast merupakan sumber utama PAF, molekul ini juga dapat diproduksi selama inflamasi oleh neutrofil, monosit, sel endotel, dan trombosit. Aktivitas biologis PAF hampir identik dengan leukotrien: menyebabkan retraksi sel endotel untuk meningkatkan permeabilitas vaskular, adhesi leukosit ke sel endotel, dan aktivasi trombosit.

Endotelium

Dinding pembuluh darah terdiri dari selapis sel endotel yang melekat pada matriks di bawahnya dari jaringan ikat yang mengandung berbagai protein, termasuk kolagen, fibronektin, dan laminin. Sel-sel yang bersirkulasi dan trombosit dan komponen sistem protein plasma secara terus-menerus menghubungkan **sel-sel endotel**, yang berkontribusi pada pengaturan aliran darah normal dengan mencegah aktivasi spontan trombosit dan anggota sistem pembekuan. **Nitric oxide (NO) yang** dihasilkan dari arginin dan prostasiklin (PGI₂) dari asam arakidonat mempertahankan aliran dan tekanan darah serta menghambat aktivasi trombosit. PGI₂ dan NO adalah sinergis. NO dilepaskan terus

menerus untuk mengendurkan otot polos vaskular dan menekan efek sitokin tingkat rendah, sehingga mempertahankan tonus vaskular. PGI₂ Produksi sangat bervariasi dan meningkat ketika regulasi tambahan diperlukan.

Kerusakan pada lapisan sel endotel pembuluh darah memperlihatkan matriks jaringan ikat subendotel, yang bersifat protrombogenik dan memulai aktivasi trombosit dan pembentukan bekuan (jalur pembekuan aktivasi kontak [intrinsik]). Mediator proinflamasi (misalnya histamin, prostasiklin, dan banyak lainnya) mempengaruhi endotel, mengakibatkan perlekatan leukosit ke permukaan pembuluh darah, invasi leukosit ke dalam jaringan, dan penghabisan plasma dari pembuluh darah.

Trombosit

Trombosit (platelet) adalah fragmen sitoplasma berinti yang terbentuk dari megakariosit. Mereka bersirkulasi dalam aliran darah sampai cedera vaskular terjadi, menghasilkan aktivasi trombosit. Trombosit dapat diaktifkan oleh banyak produk dari respon imun bawaan dan adaptif, termasuk kolagen, trombin, tromboksan, PAF, dan kompleks antigen-antibodi. Trombosit teraktivasi (1) memindahkan fosfatidilserin membran

plasma ke permukaan sel, yang menyediakan dasar untuk interaksi dengan komponen kaskade koagulasi untuk menghentikan perdarahan; (2) degranulasi untuk melepaskan mediator biokimia seperti serotonin (amina vasoaktif dengan efek vasoaktif seperti histamin); dan (3) mensintesis tromboksan A_2 (TXA_2) dari prostaglandin H_2 . Trombosit mengandung butiran alfa (α) dan butiran padat. *Granula alfa* umumnya mengandung polipeptida yang mempengaruhi inflamasi, termasuk protein koagulasi (misalnya, fibrinogen, faktor V), molekul adhesi terlarut (misalnya, faktor von Willebrand, vitronektin), faktor pertumbuhan yang mendorong penyembuhan luka (misalnya, faktor pertumbuhan yang diturunkan trombosit, epidermal). faktor pertumbuhan), protease inhibitor (misalnya, plasminogen activator inhibitor-1, α_2 -antiplasmin), dan molekul adhesi membran (misalnya, P-selectin, $IIb\beta_3$). *Granula padat* mengandung beberapa molekul kecil, termasuk adenosin difosfat (ADP), serotonin, kalsium, dan magnesium. TXA_2 adalah vasokonstriktor kuat dan penginduksi agregasi trombosit. Penggunaan aspirin dosis rendah yang berkepanjangan secara istimewa menekan produksi TXA_2 tanpa mengganggu produksi antiinflamasi PGI_2 oleh endotelium.

Fagosit

Peran utama sebagian besar granulosit (neutrofil, eosinofil, basofil) dan monosit/makrofag adalah **fagositosis**, proses di mana sel mencerna dan membuang sel yang rusak dan bahan asing, termasuk mikroorganisme.

Neutrofil

Neutrofil, atau **polymorphonuclear neutrophil** (PMN), adalah anggota dari seri granulositik sel darah putih dan diberi nama untuk pola pewarnaan karakteristik butirannya, serta nukleusnya yang berlobus banyak. Neutrofil adalah **fagosi utama** di situs inflamasi awal, tiba dalam waktu 6 sampai 12 jam setelah cedera awal, di mana mereka menelan bakteri (fagositosis), sel-sel mati, dan puing-puing seluler. Beberapa mediator inflamasi (misalnya, beberapa protein bakteri, fragmen komplemen C3a dan C5a, dan faktor kemotaksis neutrofil sel mast) secara spesifik menarik neutrofil dari sirkulasi dan mengaktifkannya. Makrofag dan limfosit, di sisi lain, memasuki situs kemudian, biasanya setelah 24 jam, dan secara bertahap menggantikan neutrofil.

Karena neutrofil adalah sel matang yang tidak mampu membelah dan peka terhadap lingkungan asam, neutrofil berumur pendek di tempat inflamasi dan

menjadi komponen eksudat purulen, atau *nanah*, yang dikeluarkan dari tubuh melalui epitel atau melalui limfatik. sistem. Peran utama neutrofil adalah menghilangkan debris pada lesi steril, seperti luka bakar, dan fagositosis bakteri pada lesi nonsteril.

Eosinofil

Populasi granulosit lainnya adalah **eosinofil**. Meskipun eosinofil hanya bersifat fagositosis ringan, mereka memiliki dua fungsi spesifik: (1) berfungsi sebagai pertahanan utama tubuh terhadap parasit dan (2) membantu mengatur mediator vaskular yang dilepaskan dari sel mast. Peran mereka dalam resistensi terhadap parasit terjadi dalam kolaborasi dengan antibodi spesifik yang dihasilkan oleh sistem imun adaptif.

Regulasi mediator inflamasi yang berasal dari sel mast sangat penting untuk mengontrol inflamasi. Respon inflamasi akut diperlukan hanya di daerah terbatas dan untuk waktu yang terbatas. Oleh karena itu, mekanisme kontrol diperlukan untuk mencegah mediator biokimia menimbulkan inflamasi lebih dari yang diperlukan. ECF-A sel mast menarik eosinofil ke tempat inflamasi. Granula lisosom eosinofil mengandung enzim yang mendegradasi molekul vasoaktif, sehingga mengontrol efek vaskular inflamasi.

Histaminase mendegradasi histamin, dan arilsulfatase B mendegradasi leukotrien.

Basofil

Basofil adalah granulosit lazim setidaknya dalam darah. Ini sangat mirip dengan sel mast dalam kandungan butirannya dan, sebagai tambahan, merupakan sumber penting dari sitokin IL-4, yang merupakan pengatur kunci dari respon imun adaptif. Meskipun sering dikaitkan dengan alergi dan asma, peran utamanya belum diketahui.

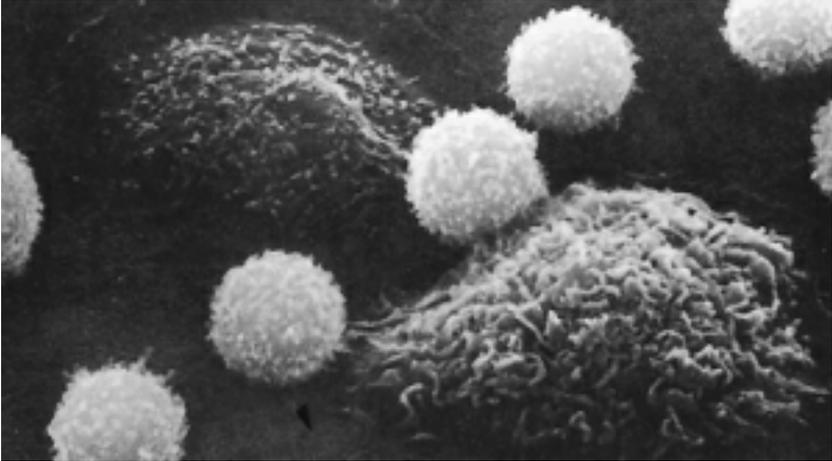
Sel Dendritik

Sel dendritik menyediakan salah satu hubungan utama antara respon imun bawaan dan didapat. Mereka adalah sel fagosit utama yang terletak di organ perifer dan kulit, di mana molekul yang dilepaskan dari agen infeksi ditemui, dikenali melalui PRR, dan diinternalisasi melalui fagositosis. Sel dendritik kemudian bermigrasi melalui pembuluh limfatik ke jaringan limfoid, seperti kelenjar getah bening, dan berinteraksi dengan limfosit T untuk menghasilkan respon imun yang didapat. Melalui produksi keluarga sitokin, mereka memandu perkembangan subset sel T (sel pembantu) yang

mengoordinasikan perkembangan sel B dan T fungsional.

Monosit dan Makrofag.

Monosit adalah sel darah normal terbesar (berdiameter 14 hingga 20 m) dan memiliki nukleus yang sering menjorok, atau berbentuk tapal kuda. Monosit diproduksi di sumsum tulang, memasuki sirkulasi, dan bermigrasi ke tempat inflamasi di mana mereka berkembang menjadi makrofag. Monosit juga tampaknya merupakan prekursor makrofag yang ditemukan di jaringan (makrofag jaringan), termasuk sel Kupffer di hati, makrofag alveolar di paru-paru, dan mikroglia di otak. **Makrofag** umumnya lebih besar (20 sampai 40 m) dan lebih aktif sebagai fagosit daripada prekursor monositiknya. Makrofag, terutama yang berada di jaringan, seringkali merupakan inisiator seluler penting dari respons inflamasi (Gbr. 14).



GAMBAR 14 Pemindaian Mikrograf Elektron Limfosit dan Makrofag. Limfosit kecil dan bulat; makrofag lebih besar dan bentuknya lebih tidak beraturan. (Dari Raven PH, Johnson GB: *Biology*, St Louis, 1992, Mosby.)

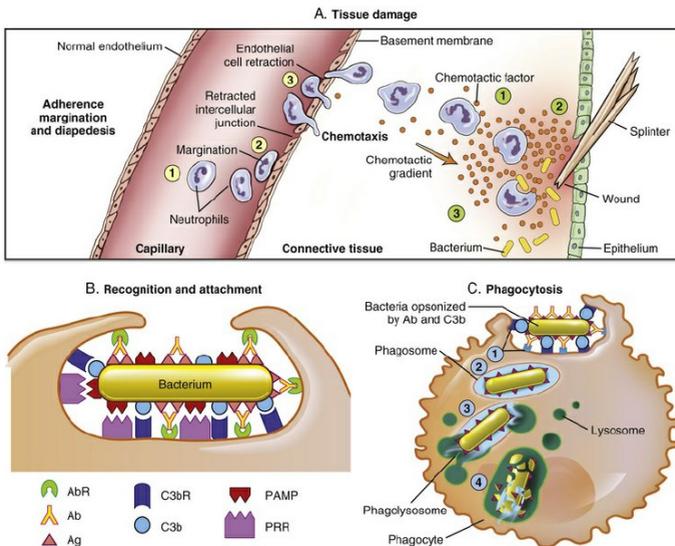
Makrofag turunan monosit dari sirkulasi dapat muncul di tempat inflamasi segera setelah 24 jam setelah infiltrasi neutrofil awal, tetapi biasanya tiba 3 hingga 7 hari kemudian. Neutrofil dan monosit/makrofag bekerja sama tetapi berbeda terutama dalam hal berikut:

1. *Kecepatan*: Neutrofil tiba di tempat cedera terlebih dahulu, sedangkan makrofag bergerak lebih lambat.

2. *Rentang hidup aktif*: Makrofag bertahan dan membelah di tempat inflamasi asam, sedangkan neutrofil tidak bisa.
3. *Faktor kemotaktik*: Neutrofil dan makrofag tidak tertarik oleh faktor yang sama, seperti faktor kemotaksis makrofag, yang dilepaskan oleh neutrofil.
4. *Content lisosom, atau vakuola pencernaan*: Neutrofil menghasilkan sejumlah besar spesies oksigen reaktif, myeloperoxidase, dan protein antimikroba dibandingkan dengan makrofag.
5. *Peran dalam respon imun*: Makrofag, tetapi bukan neutrofil, terlibat dalam aktivasi sistem imun adaptif.
6. *Peran dalam perbaikan luka*: Makrofag adalah sel utama yang menginfiltrasi jaringan pada luka, membuang sel dan debris seluler, meningkatkan angiogenesis, dan memproduksi sitokin dan faktor pertumbuhan yang menekan inflamasi lebih lanjut dan memulai penyembuhan dengan mempromosikan pembelahan sel epitel, mengaktifkan fibroblas, dan mempromosikan sintesis matriks ekstraseluler dan kolagen.

Fagositosis

Dua fagosit terpenting adalah neutrofil dan makrofag. Kedua sel tersebut bersirkulasi dalam darah dan pertama-tama harus meninggalkan sirkulasi dan bermigrasi ke tempat inflamasi sebelum memulai fagositosis (Gbr. 15). Dalam kondisi normal, sirkulasi di kapiler dan venula bergerak cepat dengan sel darah merah di aliran utama dan neutrofil dan leukosit lainnya cenderung mengalir lebih lambat di sepanjang perifer pembuluh. Banyak produk biokimia yang diproduksi awal pada tempat inflamasi (misalnya histamin, TNF- α , bradikinin, leukotrien, prostaglandin) berdifusi ke pembuluh darah dan mempengaruhi baik leukosit maupun sel endotel



GAMBAR 15 Proses Fagositosis. Proses yang menghasilkan fagositosis ditandai oleh tiga langkah yang saling terkait: kepatuhan dan diapedesis, invasi jaringan oleh kemotaksis, dan fagositosis. **A, Kerusakan jaringan. *Kepatuhan, marginasi, dan diapedesis:*** Fagosit utama dalam darah adalah neutrofil, yang biasanya bergerak bebas di dalam pembuluh (1). Pada tempat inflamasi, neutrofil secara progresif mengembangkan peningkatan perlekatan pada endotel, menyebabkan akumulasi di sepanjang dinding pembuluh darah (marginasi atau perkerasan) (2). Di tempat retraksi sel endotel, neutrofil keluar dari darah melalui diapedesis (3). ***Kemotaksis:*** Dalam jaringan, neutrofil mendeteksi faktor kemotaksis melalui gradien permukaan reseptor (1) dan bermigrasi menuju konsentrasi faktor yang lebih tinggi (2). Konsentrasi tinggi faktor kemotaksis di tempat inflamasi melumpuhkan neutrofil (3). **B, Pengakuan dan Keterikatan. *Reseptor dan ligan spesifik untuk pengenalan dan perlekatan.*** C. Fagositosis. (1) Mikroorganisme yang teropsonisasi dikenali dan berikatan dengan permukaan fagosit melalui reseptors spesifik. (2) Mikroorganisme ditelan ke dalam vakuola fagositik, atau fagosom. (3) Lisosom menyatu dengan fagosom, menghasilkan pembentukan fagolisosom. Selama proses ini mikroorganisme terkena produk dari lisosom, termasuk berbagai enzim dan produk dari shunt heksosa monofosfat (misalnya, H_2O_2). (4) Mikroorganisme dibunuh dan dicerna. *Ab*, Antibodi; *AbR*, reseptor antibodi;

Ag, antigen; C3b, pelengkap komponen C3b; C3bR, melengkapi reseptor C3b; PAMP, patogen pola molekuler terkait; PRR, reseptor pengenalan pola.

Kedua populasi sel merespon dengan mengekspresikan **molekul adhesi sel yang baru (CAMs)** pada permukaannya. CAM adalah keluarga protein transmembran yang menyediakan adhesi antara sel atau antara sel dan komponen matriks ekstraseluler (misalnya, fibronektin, kolagen, fibrinogen). CAM paling penting yang terkait dengan inflamasi vaskular adalah selektin dan integrin. **Selektin** adalah CAM yang mengikat ligan karbohidrat pada glikoprotein transmembran: Selektin E ditemukan pada sel endotel, Selektin L pada leukosit, dan Selektin P pada trombosit dan sel endotel. **Integrin** adalah protein yang terdiri dari rantai alfa (α) dan beta (β) yang terutama memberikan adhesi sel ke sel dengan mengikat ligan pada sel lain. Afinitas mereka untuk ligan tergantung pada perubahan konformasi molekul integrin. Perubahan timbal balik dalam molekul adhesi pada leukosit (dari integrin afinitas rendah ke integrin afinitas tinggi), serta trombosit, mendorong interaksi mereka dengan sel endotel. Perubahan awal molekul permukaan meningkatkan adhesi, atau kelengketan, antara leukosit

dan sel endotel, menyebabkan leukosit menempel lebih kuat ke dinding kapiler dan venula pascakapiler dalam proses yang disebut **marginasi**, atau **perkerasan** (lihat Gambar 15). Molekul adhesi trombosit, seperti molekul adhesi sel endotel (PCAMs), yang diekspresikan kemudian menyebabkan **diapedesis** atau emigrasi sel melalui sambungan endotel yang telah ditarik sebagai respons terhadap mediator yang sama. Leukosit mencerna membran basal dan bermigrasi ke jaringan sekitarnya.

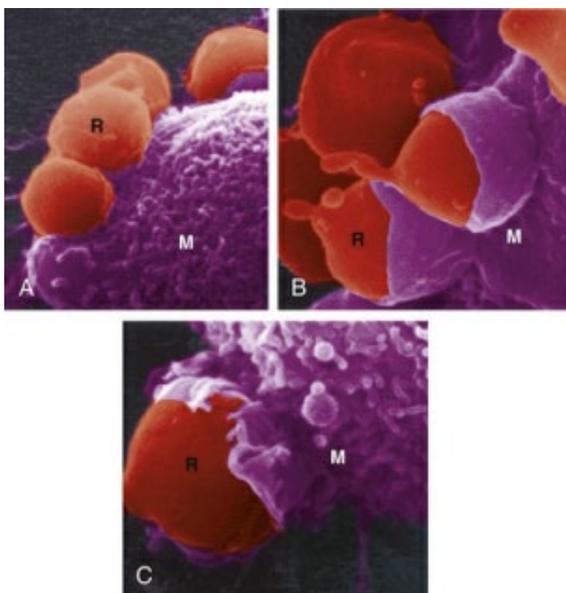
Selain itu, **sel-sel endotel** melepaskan NO, suatu gas yang dalam kondisi normal mempertahankan tonus vaskular. Inflamasi menginduksi sintase oksida nitrat endotel tambahan, meningkatkan jumlah produksi NO. Efek NO pada inflamasi termasuk vasodilatasi dengan menginduksi relaksasi otot polos vaskular, respon lokal dan berumur pendek, dan supresi fungsi sel mast serta adhesi dan agregasi platelet.

Begitu berada di dalam jaringan ikat di ruang perivaskular, leukosit bermigrasi ke tempat inflamasi melalui kemotaksis. Mereka mendeteksi faktor kemotaksis di lingkungan melalui kemoreseptor di beberapa lokasi pada membran plasma mereka dan bermigrasi ke arah konsentrasi tertinggi (lihat Gambar 15). Faktor kemotaktik utama meliputi banyak produk

bakteri, fragmen komplemen C3a dan C5a, kalikrein, aktivator plasminogen, produk degradasi fibrin (fibrinopeptida), dan kemokin, seperti IL-8. Eosinofil dan neutrofil juga menanggapi faktor kemotaktik yang dilepaskan dari sel mast (ECF-A, faktor kemotaksis neutrofil [NCF]). Monosit tertarik ke suatu faktor (faktor kemotaksis monosit) yang telah dilepaskan oleh neutrofil yang sudah berada di tempat cedera. Dan meskipun histamin itu sendiri tidak kemotaktik, itu dapat memfasilitasi efek kemotaktik dari faktor-faktor lain.

Setelah sel fagosit memasuki tempat inflamasi, proses fagositosis melibatkan empat langkah: (1) *opsonisasi* (*pengenalan* target dan *kepatuhan* fagosit terhadapnya); (2) *engulfment* (menelan atau endositosis) dan *pembentukan phagosome*; (3) *fusi fagosom* dengan butiran lisosom di dalam fagosit untuk membentuk fagolisosom; dan (4) *penghancuran* target (lihat Gambar 15, C). Sepanjang proses, baik bahan yang dicerna dan enzim pencernaan diisolasi dalam vesikel yang terikat membran. Isolasi melindungi fagosit itu sendiri dari efek berbahaya mikroorganisme, serta enzimnya sendiri. Kebanyakan fagosit dapat menjebak dan menelan bakteri menggunakan PRR dan PAMP seluler yang biasanya diekspresikan pada permukaan bakteri (lihat Gambar 15, B). Namun, proses itu lambat dan tidak

efisien. **Opsonisasi**, biasanya oleh antibodi atau komponen komplemen C3b, sangat meningkatkan pengenalan dan kepatuhan. Fagositosis sel darah merah diilustrasikan pada Gambar 16. Opsonin berfungsi sebagai “perekat” antara fagosit dan sel target karena reseptor pada fagosit spesifik untuk tempat pada opsonin (**reseptor Fc** untuk antibodi, **reseptor C3b** untuk C3b). Hal ini memungkinkan fagosit untuk mengikat target yang teropsonisasi dengan sangat erat ke permukaannya. Antibodi membentuk perlekatan yang lebih kuat, tetapi sinyal melalui reseptor C3b mengaktifkan proses fagositosis ke tingkat yang lebih besar.



GAMBAR 16 Tahapan Fagositosis. Mikrograf elektron pemindaian ini menunjukkan langkah-langkah progresif dalam fagositosis. A, Sel darah merah (R) menempel pada permukaan makrofag (M). B, Bagian dari membrane makrofag (M) mulai membungkus sel darah merah (R). C, Sel darah merah hampir seluruhnya ditelan oleh makrofag. (Dari King DW, Fenoglio CM, Lefwitch JH: *General pathology: principles and dynamics*, Philadelphia, 1983, Lea & Febiger.)

Meskipun respons inflamasi dianggap tidak spesifik, opsonin dan molekul pengenalan lainnya menambahkan tingkat spesifisitas pada fagositosis yang efisien. Antibodi pada permukaan bakteri diarahkan terhadap antigen yang sangat spesifik untuk mikroorganisme tertentu. Lapisan polisakarida bakteri dan jamur tertentu mengaktifkan jalur alternatif dan lektin dari aktivasi komplemen yang menghasilkan deposisi C3b.

Engulfment (endositosis) dilakukan oleh pseudopoda kecil yang memanjang dari membran plasma dan mengelilingi mikroorganisme yang melekat, membentuk vakuola fagositik intraseluler, atau **fagosom** (lihat Gambar 15 dan 16). Membran yang mengelilingi fagosom terdiri dari membran plasma terbalik. Lisosom berkumpul dan menyatu dengan fagosom, menciptakan **fagolisosom**. **Butiranlisosom primer** (*butiran*

azurophilic) mengandung berbagai molekul bakterisida, termasuk myeloperoxidase, lisozim, defensin, hidrolase asam, elastase, dan lain-lain. Kebanyakan fagosit juga mengandung **granul sekunder** (*spesifik*) dengan molekul yang bersifat bakterisida dan terlibat dalam remodeling jaringan sekitarnya, termasuk lisozim, kolagenase, laktoferin, dan protease lainnya. Penghancuran bakteri terjadi di dalam fagolisosom dan dilakukan oleh mekanisme yang bergantung pada oksigen dan tidak bergantung pada oksigen.

Mekanisme pembunuhan tergantung oksigen dihasilkan dari produksi spesies oksigen beracun. Fagositosis disertai dengan ledakan pengambilan oksigen oleh fagosit, disebut "ledakan pernapasan", yang dihasilkan dari pergeseran sebagian besar metabolisme glukosa sel ke **pirau heksosa-monofosfat**. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) yang dihasilkan karena pergeseran ini digunakan oleh enzim terkait membran, NADPH oksidase, untuk menghasilkan superoksida, zat antara oksigen reaktif yang diubah menjadi hidrogen peroksida dan spesies oksigen reaktif lainnya. Banyak spesies oksigen reaktif secara langsung beracun bagi mikroorganisme. Hidrogen peroksida juga dapat berkolaborasi dengan enzim lisosom *mieloperoksidase* dan anion halida (Cl⁻ dan Br⁻) untuk

membentuk asam, seperti asam hipoklorit (HClO) dan hypobromous (HBrO). Asam ini mungkin membunuh bakteri dan jamur dengan menambahkan Cl⁻ atau Br⁻ ke permukaan sel-sel ini.

Mekanisme pembunuhan mikroba yang tergantung oksigen tidak meliputi (1) pH asam (3,5 hingga 4,0) fagolisosom yang disebabkan oleh produksi asam laktat; (2) protein kationik, seperti defensin dan cathelicidins, yang mengikat dan merusak membran sel; (3) serangan enzimatik dinding sel mikroorganisme oleh lisozim dan enzim lainnya; dan (4) penghambatan pertumbuhan bakteri oleh laktoferin yang mengikat besi.

Ketika fagosit mati di tempat inflamasi, fagosit sering lisis (terbuka) dan melepaskan isi sitoplasmanya ke dalam jaringan. Meskipun produk lisosom yang dilepaskan dapat berkontribusi terhadap inflamasi dengan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, menarik monosit tambahan, dan mengaktifkan sistem komplemen dan kinin, mereka juga dapat meningkatkan kerusakan jaringan yang terkait dengan inflamasi. Misalnya, isi granula primer neutrofil (misalnya, lisozim, hidrolase, protease netral) dan granula sekunder (misalnya, lisozim, kolagenase, gelatinase) dapat mencerna matriks jaringan ikat. Efek merusak dari banyak enzim dan molekul oksigen reaktif

dirilis oleh sekarat fagosit diminimalkan oleh inhibitor alami yang ditemukan dalam darah, seperti superoksida dismutase (istirahat turun superoksida), katalase (memecah hidrogen peroksida), dan antiproteinases **α_1 antitripsin** dan **α_2 -macroglobulin** (baik yang dihasilkan oleh hati). Defisiensi yang diturunkan dari α_1 -antitripsin sering mengakibatkan kerusakan paru-paru kronis dan emfisema akibat inflamasi.

Aktivasi Makrofag

Beberapa bakteri resisten terhadap pembunuhan oleh granulosit dan bahkan dapat bertahan hidup di dalam makrofag. Mikroorganisme seperti *Mycobacterium tuberculosis* (tuberkulosis), *Mycobacterium leprae* (lepra), *Salmonella typhi* (demam tifoid), *Brucella abortus* (brucellosis), dan *Listeria monocytogenes* (listeriosis) dapat tetap dorman atau bahkan berkembang biak di dalam fagolisosom makrofag.

Aktivitas bakterisida makrofag dapat meningkat secara nyata dengan aktivasi. Aktivasi makrofag menghasilkan dua subpopulasi sel. *Makrofag M1* diaktifkan melalui TLRs oleh zat yang ditemukan di tempat inflamasi (misalnya, produk mikroba, endotoksin, atau interferon- γ [IFN- γ]) dan menghasilkan NO dan sitokin, melepaskan butiran lisosom, dan

memiliki kapasitas membunuh bakteri yang lebih besar. *Makrofag M2* diaktifkan oleh sitokin yang diproduksi oleh subset limfosit T dari sistem imun adaptif (misalnya, IL-4, IL-13) dan terutama terlibat dalam penyembuhan dan perbaikan. Makrofag yang teraktivasi telah meningkatkan (1) aktivitas fagositosis, (2) ukuran, (3) mengacak-acak membran plasma untuk meningkatkan luas permukaan, (4) metabolisme glukosa, dan (5) jumlah lisosom. makrofag aktif juga faktor mensekresikan yang merangsang pertumbuhan, diferensiasi, dan aktivasi sel inflamasi lainnya serta kontrol inisiasi proses penyembuhan. Ini termasuk faktor perangsang koloni granulosit (G-CSF), IFN- γ , IL-1 β , faktor angiogenik, faktor pengaktif fibroblas, dan faktor pertumbuhan yang mendorong regenerasi jaringan yang rusak. Makrofag juga merupakan sel utama yang menginfiltrasi luka untuk menghilangkan debris seluler dan memulai proses regeneratif. Dalam beberapa kasus, aktivasi makrofag yang tidak memadai dihasilkan dari defek pada respon imun adaptif dan defisit dalam produksi sitokin yang sesuai. Misalnya, suatu bentuk kusta yang disebut *lepromatous leprosy* ditandai dengan kelangsungan hidup di fagosit *M. leprae yang* bakteri dalam fagolisosom makrofag. Pada individu dengan kusta lepromatosa, sel-sel sistem imun adaptif

telah gagal mensekresi sitokin yang diperlukan untuk mengubah makrofag menjadi sel pembunuh yang sangat efisien.

Sel Pembunuh Alami dan Limfosit

Fungsi utama **sel pembunuh alami (NK)** adalah pengenalan dan penghapusan sel yang terinfeksi virus, meskipun mereka juga agak efektif untuk menghilangkan sel abnormal lainnya, khususnya sel kanker. Sel NK tampaknya lebih efisien dalam peran ini ketika mereka menghadapi sel-sel abnormal dalam sistem peredaran darah dibandingkan dengan di dalam jaringan. Seiring dengan TLR, sel NK memiliki reseptor penghambat dan pengaktif tambahan yang memungkinkan diferensiasi antara sel yang terinfeksi atau tumor dan sel normal. Jika sel NK berikatan dengan sel target melalui pengaktifan reseptor, ia menghasilkan beberapa sitokin dan molekul toksik yang dapat membunuh target. Sel NK dan limfosit, yang merupakan sel utama dari respon imun adaptif.

Manifestasi Inflamasi Lokal

Sel-sel dan sistem protein plasma yang dijelaskan sebelumnya berinteraksi untuk menghasilkan semua karakteristik inflamasi, baik lokal maupun sistemik,

serta menentukan durasi inflamasi, baik akut maupun kronis. Inflamasi lokal menyertai semua jenis cedera seluler dan jaringan, apakah terinfeksi atau steril, dari fraktur atau ketegangan sistem muskuloskeletal hingga luka bakar, dan bertanggung jawab untuk memulai penyembuhan.

Semua manifestasi *lokal* dari inflamasi akut (yaitu, pembengkakan, nyeri, panas, dan kemerahan) hasil dari perubahan vaskular dan kebocoran komponen sirkulasi berikutnya ke dalam jaringan. **Panas** dan **kemerahan** adalah hasil dari vasodilatasi dan peningkatan aliran darah melalui tempat yang terluka. **Pembengkakan** terjadi saat eksudat (cairan dan sel) terakumulasi. Pembengkakan biasanya disertai dengan **rasa sakit yang** disebabkan oleh tekanan yang diberikan oleh akumulasi eksudat, serta adanya mediator biokimia yang larut seperti prostaglandin dan bradikinin. Hilangnya fungsi pada tingkat sel, jaringan, atau organ dikaitkan dengan manifestasi ini.

Komposisi **eksudat** bervariasi, tergantung pada tahap respon inflamasi dan, sampai batas tertentu, stimulus yang merugikan. Pada inflamasi awal atau ringan, eksudatnya encer (**serosa**) dengan sedikit protein plasma atau leukosit. Contoh eksudat serosa adalah cairan dalam lepuh. Pada inflamasi yang lebih parah atau

lanjut, eksudat mungkin kental dan menggumpal (**eksudat fibrinous**), seperti di paru-paru individu dengan pneumonia. Jika sejumlah besar leukosit menumpuk, seperti pada infeksi bakteri persisten, eksudat terdiri dari nanah dan disebut **eksudat purulen (bernanah)**. Eksudat purulen merupakan karakteristik lesi ber dinding (**kista** atau **abses**). Jika terjadi perdarahan, eksudat diisi dengan eritrosit dan digambarkan sebagai **eksudat hemoragik**.

Meskipun manifestasi inflamasi lokal dapat mempengaruhi semua jaringan yang ter vaskularisasi, lesi bervariasi tergantung pada organ atau jaringan yang terlibat. Lesi akibat kematian sel yang luas (nekrosis), misalnya, berbeda pada jaringan miokard (otot jantung), otak, dan hati (hati). Kematian sel akibat infark miokard (kekurangan oksigen yang disebabkan oleh penghentian aliran darah) menyebabkan respons yang menghasilkan penggantian jaringan mati dengan bekas luka fibrin. Cedera yang sama pada jaringan otak lebih mungkin menghasilkan pembentukan abses yang diisi dengan jaringan nekrotik. Penghancuran jaringan hati merangsang pertumbuhan kembali, atau regenerasi, sel sel hati.

Manifestasi Sistemik Inflamasi Akut

Tiga perubahan *sistemik* utama yang terkait dengan respons inflamasi akut adalah demam, leukositosis (peningkatan sementara kadar leukosit yang bersirkulasi), dan sintesis protein plasma (peningkatan kadar protein plasma yang bersirkulasi).

Demam

Demam merupakan respon sistemik awal, yang sebagian diinduksi oleh sitokin spesifik, misalnya, IL-1 yang dilepaskan dari neutrofil dan makrofag. Sitokin penyebab demam ini dikenal sebagai **pirogen endogen** untuk membedakannya daridihasilkan patogen *pirogen eksogen yang*. Pirogen bekerja langsung pada hipotalamus, bagian otak yang mengontrol termostat tubuh. Pelepasan pirogen endogen oleh sel inflamasi terjadi setelah fagositosis, setelah terpapar endotoksin bakteri, atau setelah terpapar kompleks antigen-antibodi.

Respons demam dapat bermanfaat karena mikroorganisme yang menyebabkan beberapa kondisi (misalnya, yang menyebabkan sifilis atau uretritis gonokokal) sangat sensitif terhadap sedikit peningkatan suhu tubuh. Di sisi lain, demam mungkin memiliki

beberapa efek samping yang berbahaya karena dapat meningkatkan kerentanan seseorang terhadap efek endotoksin yang terkait dengan infeksi bakteri gram negatif.

Leukositosis

Leukositosis adalah peningkatan jumlah sel darah putih yang bersirkulasi (lebih besar dari $11.000/mL^3$ pada orang dewasa). Selama banyak infeksi, leukositosis dapat disertai dengan *pergeseran ke kiri* dalam rasio neutrofil imatur dan matur, sehingga bentuk neutrofil yang lebih imatur, seperti sel pita, metamielosit, dan kadang-kadang mielosit, hadir dalam proporsi yang relatif lebih besar daripada proporsi normal. Produksi leukosit imatur meningkat terutama dari proliferasi dan pelepasan prekursor granulosit dan monosit di sumsum tulang, yang dirangsang oleh beberapa produk inflamasi, termasuk produk komplemen C3a dan G-CSF.

Sintesis Protein Plasma

Sintesis banyak protein plasma, sebagian besar produk hati, meningkat selama inflamasi. Protein ini, yang dapat bersifat proinflamasi atau antiinflamasi, disebut sebagai **reaktan fase akut** (Tabel 3). Reaktan fase akut mencapai

tingkat sirkulasi maksimal dalam 10 sampai 40 jam setelah infeksi awal. IL-1 secara tidak langsung bertanggung jawab untuk sintesis reaktan fase akut melalui induksi IL-6, yang secara langsung merangsang sel hati untuk mensintesis sebagian besar reaktan fase akut.

TABEL 3

KADAR REAKTAN FASE AKUT YANG BERSIRKULASI SELAMA INFLAMASI

FUNGSI	MENINGKAT	MENURUN
Komponen koagulasi	Fibrinogen Prothrombin Factor VIII Plasminogen	Tidak ada
Protease inhibitor	α_1 -antitripsin α_1 - Antichymotrypsin	Inter- α - antitrypsin
Protein transpor	Haptoglobin Hemopeksin Ceruloplasmin Feritin	Transferrin

Komponen Komplemen	C1S, C2, C3, C4, C5, C9, faktor B, C1 inhibitor	Properdin
Protein lainnya	α_1 -Acid glikoprotein Fibronektin Serum amiloid A (SAA) C-reactive protein (CRP)	Albumin Prealbumin α_1 -Lipoprotein β -Lipoprotein

Tes laboratorium umum untuk mengukur tingkat inflamasi reaktan fase akut. Misalnya, peningkatan kadar reaktan fase akut dalam darah, terutama fibrinogen, dikaitkan dengan peningkatan adhesi di antara eritrosit dan peningkatan yang sesuai dalam laju sedimentasi. Perubahan protein plasma mungkin menyebabkan peningkatan pembentukan rouleaux eritrosit (penumpukan eritrosit, seperti dalam tumpukan koin) dan dengan demikian meningkatkan laju sedimentasi. Meskipun peningkatan sedimentasi eritrosit merupakan reaksi nonspesifik, hal ini dianggap sebagai indikator yang baik untuk respon inflamasi akut. Gejala lain dari inflamasi akut termasuk mengantuk (mengantuk), malaise (perasaan tidak

nyaman atau sakit secara umum), anoreksia (kurang nafsu makan), dan nyeri otot.

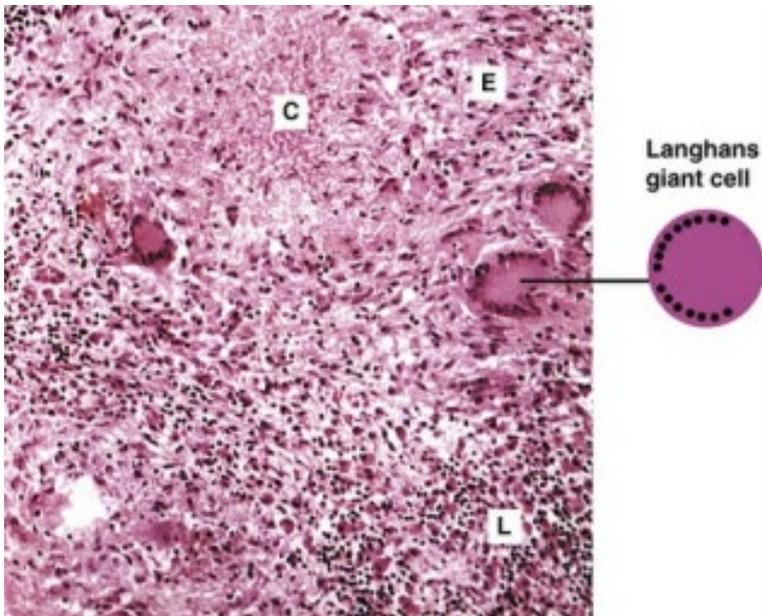
Inflamasi Kronis

Secara dangkal, perbedaan antara inflamasi akut dan kronis hanyalah salah satu durasinya, di mana inflamasi kronis berlangsung selama 2 minggu atau lebih tanpa memandang penyebabnya. Perbedaan karakteristik histologis dan mekanistik juga mungkin ada. Inflamasi kronis kadang-kadang didahului oleh respon inflamasi akut yang tidak berhasil. Misalnya, jika kontaminasi bakteri atau benda asing (misalnya, kotoran, serpihan kayu, kaca) bertahan pada luka traumatis, respons akut dapat diperpanjang lebih dari 2 minggu. Pembentukan nanah, supurasi (cairan purulen), dan penyembuhan luka yang tidak lengkap dapat menjadi ciri jenis inflamasi kronis ini. Inflamasi biasanya menjadi kronis karena adanya infeksi, antibodi, atau benda asing di dalam luka. Inflamasi kronis ditandai dengan persistensi banyak proses inflamasi akut. Selain itu, adanya sejumlah besar degranulasi dan kematian neutrophil, aktivasi limfosit, dan aktivasi fibroblast secara bersamaan menghasilkan pelepasan mediator yang menginduksi infiltrasi lebih

banyak limfosit dan monosit/makrofag dan awal penyembuhan luka dan perbaikan jaringan.

Inflamasi kronis dapat terjadi juga sebagai proses yang berbeda tanpa banyak inflamasi akut sebelumnya. Beberapa mikroorganisme (misalnya, mikobakteri yang menyebabkan tuberkulosis) memiliki dinding sel dengan kandungan lipid dan lilin yang sangat tinggi, membuatnya relatif tidak sensitif terhadap degradasi oleh fagosit dan oleh karena itu relatif resisten terhadap pembersihan dalam respon inflamasi akut. Mikroorganisme lain, seperti yang menyebabkan kusta, sifilis, dan brucellosis, dapat bertahan hidup di dalam makrofag dan dengan demikian juga menghindari pembersihan oleh respon inflamasi akut. Mikroorganisme lain menghasilkan racun yang merusak jaringan dan menyebabkan inflamasi terus-menerus bahkan setelah mikroorganisme itu dibunuh. Akhirnya, bahan kimia, partikulat, atau iritasi fisik (misalnya, debu yang dihirup, serpihan kayu, dan bahan jahitan) juga dapat menyebabkan respons inflamasi yang berkepanjangan. Inflamasi kronis ditandai dengan infiltrasi padat limfosit dan makrofag. Jika makrofag tidak mampu membatasi kerusakan jaringan atau infeksi, tubuh berusaha untuk menutup dan

mengisolasi area yang terinfeksi, sehingga membentuk **granuloma** (Gbr. 18). Granuloma dapat terbentuk jika neutrofil dan makrofag tidak dapat menghancurkan mikroorganisme selama respon inflamasi akut. Misalnya, infeksi yang disebabkan oleh beberapa bakteri (*Listeria* sp., *Brucella* sp.), jamur (histoplasmosis, coccidioidomycosis), dan parasit (leishmaniasis, schistosomiasis, toksoplasmosis) dapat menyebabkan pembentukan granuloma. Kompleks antigen-antibodi yang besar seperti yang terdapat pada artritis reumatoid juga dapat menyebabkan pembentukan struktur ini. TNF- α terutama mendorong pembentukan granuloma. Beberapa makrofag berdiferensiasi menjadibesar **sel epiteloid**, sel yang tidak mampu memfagosit bakteri besar tetapi mampu mengambil puing-puing dan partikel kecil lainnya. Makrofag lain bergabung menjadi selberinti banyak **raksasa**, yang merupakan fagosit aktif yang dapat menelan partikel yang sangat besar—lebih besar daripada yang dapat ditelan oleh satu makrofag. Kedua jenis sel khusus ini membentuk pusat granuloma, yang dikelilingi oleh dinding limfosit. Granuloma itu sendiri juga sering terbungkus oleh deposit fibrosa kolagen dan dapat menjadi tulang rawan atau mungkin terkalsifikasi oleh deposit kalsium karbonat dan kalsium fosfat.



GAMBAR 18 Granuloma Tuberkulosis. Area sentral dari nekrosis kaseosa amorf (C) dikelilingi oleh zona limfosit (L) dan sel epiteloid yang membesar (E). Makrofag yang teraktivasi sering menyatu untuk membentuk sel berinti banyak (sel raksasa Langhans). Pada tuberkuloid granuloma, inti sel raksasa bergerak ke tepi sel dalam formasi seperti tapal kuda.

Granuloma klasik yang berhubungan dengan tuberkulosis dicirikan oleh dinding sel epiteloid yang mengelilingi pusat protein seperti keju yang berasal dari jaringan mati dan membusuk dan mikobakteri.

Pembusukan sel dalam granuloma menghasilkan pelepasan asam dan isi enzim lisosom dari fagosit yang mati. Dalam lingkungan yang tidak ramah ini, puing-puing seluler dipecah dan cairan bening mungkin tertinggal. Akhirnya cairan ini berdifusi keluar dan meninggalkan struktur berongga, berdinding tebal yang telah menggantikan jaringan normal dan mengurangi fungsi organ.

Penyembuhan Luka

Kesimpulan dari inflamasi adalah penyembuhan dan perbaikan. Hasil penyembuhan yang paling menguntungkan adalah **regenerasi jaringan** (penggantian jaringan yang rusak dengan jaringan sehat, seperti yang terjadi di epitel kulit dan usus, dan di beberapa organ, seperti hati) dengan kembalinya struktur dan fungsi normal secara lengkap (Gbr. 19). Restorasi ini disebut **resolusi**, dapat memakan waktu hingga 2 tahun, dan produksi lokal IL-10 tampaknya memainkan peran penting. Penyelesaian mungkin tidak mungkin jika terdapat kerusakan yang luas, jaringan tidak mampu beregenerasi, infeksi menyebabkan pembentukan abses atau granuloma, atau fibrin tetap ada pada lesi. Dalam kasus tersebut, perbaikan terjadi alih-alih resolusi. **Perbaikan** adalah penggantian

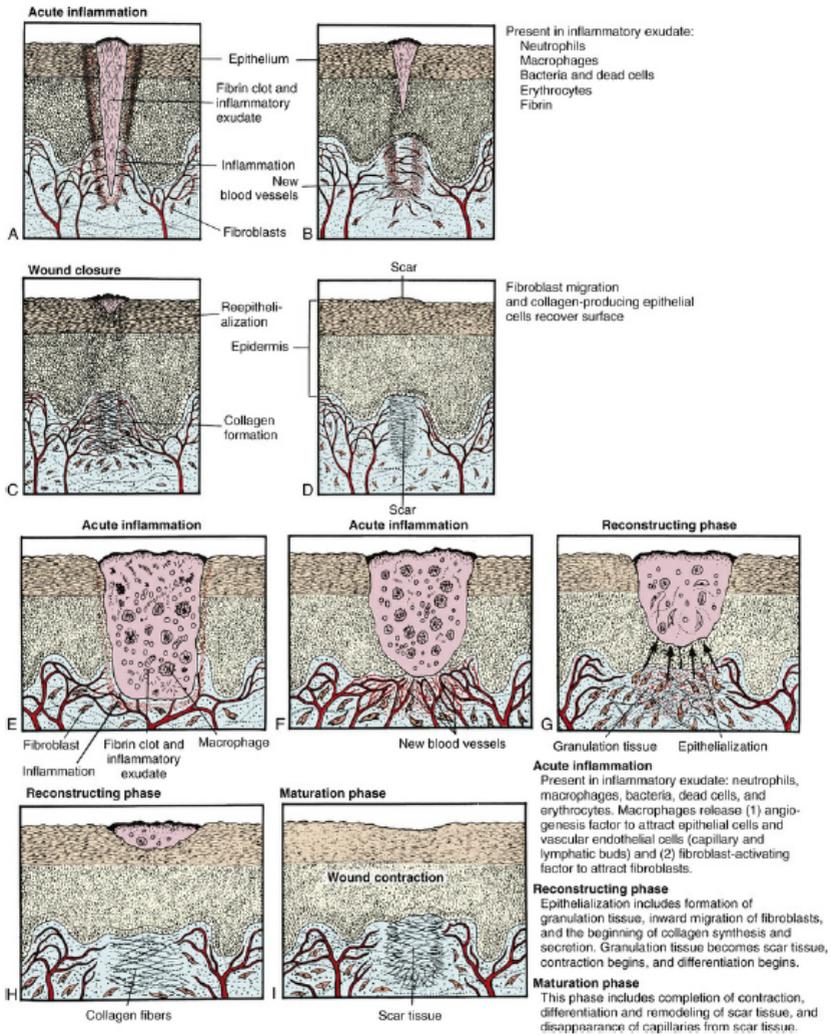
jaringan yang rusak dengan jaringan parut. **Jaringan parut** terutama terdiri dari kolagen yang mengisi lesi dan mengembalikan kekuatan tetapi tidak dapat menjalankan fungsi fisiologis jaringan yang rusak, yang mengakibatkan hilangnya fungsi.

Penyembuhan luka melibatkan proses yang (1) mengisi, (2) menutup, dan (3) mengecilkan luka. Karakteristik penyembuhan ini bervariasi dalam kepentingan dan durasi di antara berbagai jenis luka. Sayatan bersih, seperti potongan kertas atau luka bedah yang dijahit, sembuh terutama melalui proses sintesis kolagen. Karena jenis luka ini memiliki kehilangan jaringan yang minimal dan aposisi tepi luka yang rapat, sangat sedikit penyegelan (**epitelisasi**) dan penyusutan (**kontraksi**) yang diperlukan. Luka yang sembuh dalam kondisi kehilangan jaringan minimal dikatakan sembuh dengan **niat primer** (lihat Gambar 19).

Luka lain tidak sembuh dengan mudah. Penyembuhan luka terbuka, seperti luka tekan stadium IV (luka baring), membutuhkan banyak penggantian jaringan sehingga epitelisasi, pembentukan parut, dan kontraksi memakan waktu lebih lama dan penyembuhan terjadi melalui **intensi sekunder** (lihat Gambar 19). Penyembuhan dengan niat primer atau

sekunder dapat terjadi pada tingkat yang berbeda untuk berbagai jenis cedera jaringan.

Luka epidermis yang sembuh dengan niat sekunder dan lesi internal yang tidak dijahit tidak sepenuhnya pulih dengan penyembuhan. Paling-paling, jaringan yang diperbaiki mendapatkan kembali 80% dari kekuatan tarik aslinya. Hanya sel epitel, hati (hati), dan sumsum tulang yang mampu melakukan regenerasi mitosis lengkap dari jaringan normal yang dikenal sebagai *hiperplasia kompensasi*. Pada jaringan ikat fibrosa, seperti sendi dan ligamen, penyembuhan normal menghasilkan penggantian jaringan asli dengan jaringan baru yang tidak memiliki struktur atau fungsi yang sama persis seperti aslinya. Beberapa jaringan sembuh tanpa penggantian sel. Misalnya, kerusakan akibat infark miokard sembuh dengan bekas luka yang terdiri dari jaringan fibrosa daripada dengan otot jantung. Penyembuhan luka terjadi dalam tiga fase yang tumpang tindih: inflamasi, proliferasi dan pembentukan jaringan baru, serta remodeling dan maturasi.



GAMBAR 19 Perbaikan Luka dengan Intensi Primer atau Sekunder. A–D, Penyembuhan dengan intensi primer. E–I, Penyembuhan dengan intensi sekunder.

Fase I: Inflamasi

Fase awal penyembuhan luka, transisi dari inflamasi akut ke penyembuhan, segera dimulai. **Fase inflamasi** meliputi koagulasi dan infiltrasi sel-sel yang berpartisipasi dalam penyembuhan luka, termasuk trombosit, neutrofil, dan makrofag. Jaring fibrin dari bekuan darah bertindak sebagai perancah untuk sel-sel yang berpartisipasi dalam penyembuhan. Trombosit berkontribusi pada pembentukan bekuan dan, saat mereka mengalami degranulasi, melepaskan faktor pertumbuhan yang memulai proliferasi sel yang tidak rusak. Neutrofil dan makrofag membersihkan luka dari debris (fibrin dari bekuan darah terlarut, mikroorganisme, eritrosit, dan sel jaringan mati). Pembersihan lesi ini, yang juga melibatkan pelarutan bekuan fibrin (atau koreng) oleh enzim fibrinolitik, disebut **debridement**. Setelah debridement, debris yang tersisa dikeringkan oleh pembuluh darah dan limfatik, dan dilatasi vaskular dan permeabilitas yang terkait dengan inflamasi dibalik, sehingga mempersiapkan lesi untuk regenerasi atau perbaikan.

Fase II: Proliferasi dan Pembentukan Jaringan Baru (Rekonstruksi)

Fase proliferasi dimulai 3 sampai 4 hari setelah cedera dan berlanjut selama 2 minggu. Luka disegel dan bekuan fibrin digantikan oleh jaringan normal atau jaringan parut selama fase ini. **Fase proliferasi** ditandai dengan invasi makrofag dari gumpalan melarutkan dan rekrutmen dan proliferasi fibroblast (sel jaringan ikat), diikuti oleh sintesis fibroblast kolagen, epitelisasi, kontraksi luka, dan diferensiasi sel. Makrofag mengeluarkan berbagai mediator biokimia yang mempromosikan penyembuhan, termasuk berikut:

1. **Transformasi faktor pertumbuhan-beta (TGF- β)** merangsang fibroblast memasuki lesi untuk mensintesis dan mensekresi kolagen prekursor prokolagen.
2. **Faktor angiogenesis**, seperti vascular endothelial growth factor (VEGF) dan fibroblast growth factor-2 (FGF-2), merangsang sel endotel pembuluh darah untuk membentuk capillary buds yang tumbuh ke dalam lesi; penurunan pH dan penurunan tekanan oksigen luka juga meningkatkan angiogenesis.
3. **Matrix metalloproteinases (MMPs)** mendegradasi dan merombak protein matriks

ekstraseluler (misalnya, kolagen dan fibrin) di tempat cedera.

Jaringan granulasi tumbuh ke dalam luka dari jaringan ikat sehat di sekitarnya dan terdiri dari sel-sel invasif, pembuluh limfatik baru, dan kapiler baru yang berasal dari kapiler di jaringan sekitarnya, memberikan jaringan granulasi tampilan granular merah. Tunas kapiler tumbuh dari sel-sel endotel pembuluh darah di sekitar luka dan meluas ke daerah debridement. Loop terbentuk ketika kapiler muda bergabung (*anastomose*). Loop lebih rapuh dan permeabel daripada pembuluh dewasa, mengakibatkan kebocoran eritrosit dan neutrofil. Eritrosit difagositosis oleh makrofag, dan neutrofil membantu debridemen lebih lanjut dari lesi inflamasi. Banyak kapiler baru berdiferensiasi menjadi pembuluh darah yang lebih besar saat perbaikan berlanjut, mendorong masuknya nutrisi dan pembuangan sisa metabolisme. Pembuluh limfatik baru juga tumbuh ke dalam jaringan granulasi dengan proses yang sama.

Penyembuhan luka harus dilindungi selama proses ini. Epitelisasi adalah proses di mana sel-sel epitel tumbuh ke dalam luka dari jaringan sehat di sekitarnya. Sel-sel epitel bermigrasi di bawah bekuan atau keropeng

menggunakan MMPs untuk mengurai kolagen. Migrasi sel epitel menghubungkan sel serupa dari semua sisi luka dan menutupnya. Sel-sel epitel tetap aktif, mengalami diferensiasi untuk menimbulkan berbagai lapisan epidermis. Epitelisasi luka kulit dapat dipercepat jika luka tetap lembab, mencegah bekuan fibrin menjadi keropeng.

Fibroblas adalah sel penting selama penyembuhan karena mereka mengeluarkan kolagen dan protein jaringan ikat lainnya. Fibroblas dirangsang oleh TGF- β yang diturunkan makrofag untuk berproliferasi, memasuki lesi, dan menyimpan protein jaringan ikat di area yang telah didebridement sekitar 6 hari setelah fibroblas memasuki lesi. **Kolagen** adalah protein yang paling melimpah di dalam tubuh. Ini mengandung konsentrasi tinggi asam amino glisin, prolin, dan lisin, banyak di antaranya dimodifikasi secara enzimatik. Modifikasi prolin dan lisin membutuhkan beberapa kofaktor yang mutlak diperlukan untuk polimerisasi dan fungsi kolagen yang tepat. Ini termasuk zat besi, asam askorbat (vitamin C), dan molekul oksigen (O_2); tidak adanya salah satu dari hasil ini dalam penyembuhan luka terganggu.

Kolagen yang belum matang (yaitu, prokolagen) disekresikan oleh fibroblas sebagai kompleks tiga rantai

polipeptida yang dihubungkan silang oleh ikatan intermolekuler. Prokolagen diubah menjadi kolagen matur dengan penghilangan proteolitik dari sekuens polipeptida kecil di kedua ujung trimer. Saat penyembuhan berlangsung, molekul kolagen dihubungkan silang oleh ikatan kovalen intramolekul untuk membentuk fibril kolagen yang selanjutnya dihubungkan silang untuk membentuk serat kolagen. Proses perakitan matriks kolagen lengkap memakan waktu beberapa bulan karena kolagen awalnya disimpan secara acak tetapi kemudian dimodelkan ulang dengan pembubaran berulang (oleh MMPs) dan perakitan kembali. Selama periode remodeling ini, serat kolagen berorientasi sepanjang garis tekanan mekanis; cross-linking lebih lanjut menambah kekuatan pada matriks kolagen akhir.

Kontraksi luka merupakan proses akhir dari rekonstruksi jaringan baru. Hal ini diperlukan untuk penutupan semua luka, tetapi terutama yang sembuh dengan intensi sekunder. Kontraksi terlihat 6 sampai 12 hari setelah cedera dan dapat menyebabkan pergerakan tepi luka ke dalam sekitar 0,5 mm/hari pada penyembuhan normal. Dalam jaringan granulasi, TGF- β menginduksi beberapa fibroblas untuk bertransisi menjadi **miofibroblas**, sel khusus yang bertanggung

jawab untuk kontraksi luka. Miofibroblas memiliki ciri-ciri sel otot polos dan fibroblas. Mereka tampak secara mikroskopis mirip dengan fibroblas tetapi berbeda dalam sitoplasma mereka yang mengandung bundel serabut paralel mirip dengan yang ditemukan di sel otot polos. Kontraksi luka terjadi sebagai perpanjangan dari membran plasma miofibroblas membangun hubungan antara sel-sel tetangga, kontraksi serabut mereka, dan memberikan tegangan pada sel-sel tetangga sementara menahan diri ke dasar luka.

Fase III: Remodeling dan Maturasi

Remodelling dan maturasi jaringan dimulai beberapa minggu setelah cedera dan biasanya selesai dalam waktu 2 tahun. Selama fase ini, ada kelanjutan dari diferensiasi seluler, pembentukan bekas luka, dan remodeling bekas luka. Fibroblas adalah sel utama dari remodeling jaringan dengan deposisi kolagen ke dalam matriks yang terorganisir. Regenerasi jaringan dan kontraksi luka berlanjut pada remodeling dan **fase maturasi**—fase untuk memulihkan struktur jaringan normal yang dapat bertahan selama bertahun-tahun. Untuk luka yang sembuh dengan jaringan parut, jaringan parut dirombak dan kapiler menghilang, meninggalkan bekas luka avaskular. Dalam 2 sampai 3

minggu setelah pematangan dimulai, jaringan parut telah memperoleh sekitar dua pertiga dari kekuatan maksimalnya.

Penyembuhan Luka Disfungsional

Penyembuhan luka disfungsional dan gangguan epitelisasi dapat terjadi selama fase proses penyembuhan. Penyebab penyembuhan luka disfungsional termasuk iskemia; pendarahan yang berlebihan; deposisi fibrin yang berlebihan; gangguan predisposisi, seperti diabetes mellitus; kegemukan; infeksi luka; nutrisi yang tidak memadai; penggunaan beberapa macam obat; dan asap tembakau.

Disfungsi selama Respon Inflamasi

Kekurangan oksigen (iskemik) rentan terhadap kematian sel dan infeksi, yang memperpanjang inflamasi dan menunda penyembuhan. *Iskemia* mengurangi produksi energi dan merusak sintesis kolagen dan kekuatan regangan jaringan ikat yang beregenerasi.

Penyembuhan dapat diperpanjang jika perdarahan tidak dihentikan selama inflamasi akut. *Perdarahan* di area yang rusak menunda penyembuhan karena beberapa alasan. Awalnya sel darah berlebih yang

menumpuk di tempat cedera harus dibersihkan—suatu proses yang membutuhkan waktu tambahan. Pembentukan bekuan meningkatkan jumlah ruang yang harus diisi oleh jaringan granulasi dan berfungsi sebagai penghalang mekanis terhadap difusi oksigen. *Hipovolemia*—penurunan volume darah—menghambat inflamasi. Respon fisiologis terhadap hipovolemia adalah penyempitan pembuluh darah daripada pelebaran yang diperlukan untuk mengantarkan sel-sel inflamasi ke tempat cedera. Sejumlah besar fibrin yang disimpan selama perdarahan juga akhirnya harus direabsorpsi untuk mencegah terjadinya *pembentukan perleketaan fibrosa*. **Adhesi** yang terbentuk di rongga pleura, perikardial, atau rongga perut, dapat mengikat organ bersama-sama oleh pita fibrosa dan mendistorsi atau mencekik organ yang terkena.

Akumulasi darah juga berfungsi sebagai media kultur yang sangat baik untuk bakteri, mempromosikan infeksi lanjutan dan memperpanjang inflamasi dengan meningkatkan pembentukan eksudat purulen. Infeksi yang berkepanjangan dapat meningkatkan *pembentukan bekas luka yang berlebihan* atau bahkan mencegah penyembuhan sepenuhnya. Infeksi luka yang berlanjut, yang disebut *sepsis luka*, dapat diobati secara klinis dengan beberapa cara. Yang paling penting adalah

debridement jaringan nekrotik dan benda asing. Pembuangan ini dilakukan baik melalui operasi atau melalui penggunaan pembalut penyerap. Irigasi luka dan terapi antibiotik juga dapat membantu dalam memerangi infeksi lanjutan.

Nutrisi yang optimal penting selama semua fase penyembuhan karena kebutuhan metabolik meningkat. Nutrisi yang paling penting untuk penyembuhan adalah glukosa, oksigen, dan asam amino. Leukosit membutuhkan glukosa untuk memproduksi adenosin trifosfat (5'-ATP) yang dibutuhkan untuk kemosistaksis, fagositosis, pembunuhan antar sel, dan inisiasi penyembuhan; oleh karena itu, luka penderita diabetes yang menerima insulin tidak adekuat akan sembuh dengan buruk. Orang dengan diabetes juga berisiko mengalami luka iskemik karena mereka cenderung memiliki penyakit pembuluh darah kecil yang merusak mikrosirkulasi dan hemoglobin yang diubah (terglikosilasi), yang memiliki afinitas yang meningkat terhadap oksigen dan dengan demikian tidak mudah melepaskan oksigen ke jaringan. Pengiriman oksigen juga terganggu oleh keadaan hipoksemia karena jaringan iskemik rentan terhadap infeksi. *Hipoproteinemia* memperpanjang inflamasi karena penurunan terkait asam amino yang tersedia

merupakan hambatan proliferasi fibroblas dan sintesis kolagen. Nutrisi lain, termasuk zat besi, seng, mangan, tembaga, dan vitamin A dan C, juga diperlukan sebagai kofaktor untuk sintesis kolagen. Malnutrisi meningkatkan risiko infeksi luka, menunda penyembuhan, dan mengurangi kekuatan tarikan luka.

Obat-obatan, termasuk agen antineoplastik (antikanker), obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), dan steroid, menunda penyembuhan luka. Agen antineoplastik memperlambat pembelahan sel dan menghambat angiogenesis. Meskipun NSAID menghambat produksi prostaglandin dan menekan inflamasi akut dan menghilangkan rasa sakit, mereka juga dapat menunda penyembuhan luka, terutama pembentukan tulang, dan dapat berkontribusi pada pembentukan jaringan parut yang berlebihan. Steroid antiinflamasi mencegah makrofag bermigrasi ke tempat cedera dan menghambat pelepasan kolagenase dan aktivator plasminogen. Steroid juga menghambat migrasi fibroblas ke dalam luka selama fase proliferasi dan menunda epitelisasi. Agen beracun dalam asap tembakau (yaitu, nikotin, karbon monoksida, dan hidrogen sianida) menunda penyembuhan luka dan meningkatkan risiko infeksi luka.

Disfungsi selama Fase Rekonstruksi Penyembuhan

Tiga proses penting yang terjadi selama **fase rekonstruktif** adalah perakitan dan remodeling matriks kolagen, epitelisasi dasar luka, dan kontraksi luka. Penyembuhan luka disfungsi dapat terjadi akibat gangguan dari salah satu proses ini.

Perakitan Matriks Kolagen yang Terganggu

Sejumlah faktor dapat mengganggu produksi kolagen dalam jaringan penyembuhan, sebagian besar adalah nutrisi. Scurvy, misalnya, adalah suatu kondisi yang disebabkan oleh kekurangan asam askorbat, salah satu kofaktor yang diperlukan untuk modifikasi asam amino yang diperlukan untuk perakitan matriks kolagen yang tepat. Komplikasi scurvy adalah pembentukan matriks kolagen yang buruk dan, oleh karena itu, sangat mengganggu penyembuhan luka. Nutrisi lain, termasuk besi, tembaga, dan kalsium, memainkan peran tambahan dalam reaksi enzimatik yang diperlukan untuk modifikasi dan perakitan kolagen. Biasanya, bagaimanapun, sejumlah kecil zat ini diperlukan sehingga defisiensi tidak signifikan secara klinis. Secara nutrisi, asupan protein yang tepat juga penting untuk sintesis kolagen. Asam amino metionin yang ditemukan dalam protein diubah menjadi sistein, yang perannya

dalam sintesis kolagen ada dua: (1) berfungsi sebagai kofaktor penting dalam reaksi enzimatik yang diperlukan untuk sintesis kolagen; dan (2) mengandung belerang, yang berkontribusi pada pembentukan ikatan kovalen yang kuat pada fibril kolagen yang berikatan silang.

Sintesis *kolagen disfungsional* mungkin melibatkan produksi kolagen yang berlebihan, menyebabkan "penyembuhan berlebihan", yang mengarah ke bekas luka hipertrofik atau keloid. Bekas luka hipertrofik muncul tetapi tetap dalam batas asli luka dan cenderung mengecil seiring waktu (Gbr. 20, A). Sebuah **keloid** adalah bekas luka mengangkat yang melampaui batas-batas asli dari luka, Menginvasi jaringan di sekitarnya, dan kemungkinan untuk kambuh setelah operasi pengangkatan (Gambar.20, B). Kecenderungan familial untuk pembentukan keloid telah diamati, dengan insiden yang lebih besar pada orang kulit hitam daripada kulit putih.



GAMBAR 20 Bekas Luka Hipertrofik dan Pembentukan Bekas Luka Keloid. Bekas luka hipertrofik (A) dan bekas luka keloid (B) yang disebabkan oleh sintesis kolagen yang berlebihan di tempat jahitan. (A dari Flint PW et al: *Cummings otolaryngology: head & neck surgery*, ed 6, Philadelphia, 2015, Mosby; B dari Damjanov I, Linder J: *patologi Anderson*, ed 10, St Louis, 1996, Mosby.)

Mirip dengan keloid, **bekas luka hipertrofik** juga muncul tetapi berbeda karena tetap berada dalam batas asli luka. Bekas luka hipertrofik cenderung mengalami kemunduran seiring waktu, sedangkan keloid tidak. Baik keloid dan bekas luka hipertrofik disebabkan oleh ketidakseimbangan antara sintesis kolagen dan degradasi kolagen di mana sintesis meningkat relatif terhadap degradasi. Meskipun mekanisme yang tepat dari ketidakseimbangan ini tidak diketahui, bukti terbaru menunjukkan bahwa fibroblas keloid memiliki tingkat apoptosis yang lebih rendah dan ketidakmampuan untuk menanggapi umpan balik supresi normal.

Gangguan Epitelisasi

Proses epitelisasi ditekan oleh steroid antiinflamasi, hipoksemia, dan defisiensi nutrisi. Steroid antiinflamasi menghambat produksi fagosit dari mediator biokimia yang diperlukan untuk epitelisasi, hipoksemia menghilangkan sel dari energi yang dibutuhkan untuk proses tersebut, dan seng makanan diperlukan untuk aktivitas MMP yang sangat penting untuk migrasi seluler.

Teknik perawatan luka juga dapat sangat mempengaruhi migrasi sel epitel. Luka luar yang

mengering atau sembuh dengan intensi sekunder sekunder sering kali secara klinis dilakukan debridement dan dilindungi dengan pembalut. Pembalut yang ideal adalah yang menyerap beberapa drainase tanpa dimasukkan ke dalam bekuan darah atau jaringan granulasi. Karena sel epitel harus bermigrasi melintasi luka selama penyembuhan, pembalut yang menghilangkan sel epitel sehat bersama dengan jaringan nekrotik memperpanjang epitelisasi. Banyak larutan yang secara tradisional telah digunakan untuk membersihkan atau mengairi luka sekarang diketahui merusak sel-sel baru yang rapuh di dasar luka. Normal saline adalah larutan paling tidak berbahaya yang dapat digunakan untuk membersihkan atau mengairi luka yang sedang sembuh terutama dengan epitelisasi. Larutan seperti povidone-iodine dan hidrogen peroksida mengering (pengeringan) dan, dengan demikian, menghambat daripada mempromosikan migrasi sel epitel.

Kontraksi Terganggu

Kontraksi luka yang berlebihan dapat menyebabkan deformitas atau **kontraktur**. Luka bakar sangat rentan terhadap perkembangan kontraktur. Kontraktur internal dapat terjadi juga, dan sering terjadi pada

sirosis hati. Secara internal, jaringan parut yang berkontraksi menyempitkan aliran darah yang dapat berkontribusi pada perkembangan hipertensi portal dan varises esofagus. Jenis lain dari deformitas kontraksi internal termasuk striktur duodenum yang disebabkan oleh penyembuhan disfungsi dari ulkus dan striktur esofagus yang disebabkan oleh luka bakar kimia.

Latihan posisi dan rentang gerak yang tepat, serta pembedahan, adalah salah satu cara fisik yang digunakan untuk mengatasi turunnya tegangan miofibroblas yang berlebihan yang mengakibatkan kontraktur. Penggunaan klinis metode farmakologis untuk mengontrol kontraktur luka sebagian besar masih eksperimental, tetapi mencakup kontrol kontraksi miofibroblas dengan pemberian inhibitor sel otot polos seperti colchicine dan penghambatan perakitan matriks kolagen yang tepat dengan obat-obatan yang mencegah kolagen cross-linking atau aktivitas MMP. Perawatan terakhir ini didasarkan pada pengetahuan bahwa pengikatan miofibroblas ke kolagen dapat "mengunci" sel yang berkontraksi ke posisinya.

Gangguan pada Luka

Akhirnya, komplikasi potensial dalam penyembuhan luka yang dijahit tertutup adalah **dehiscence**, di mana luka tertarik pada garis jahitan. Insiden dehiscence terbesar terjadi 5 sampai 12 hari setelah penjahitan, secara paradoks pada saat sintesis kolagen mencapai puncaknya. Sekitar 50% dari kejadian dehiscence berhubungan dengan sepsis luka, meskipun dehiscence juga dapat terjadi ketika jahitan putus akibat regangan yang berlebihan. Obesitas meningkatkan risiko kerusakan jahitan karena jaringan adiposa sulit untuk dijahit. Dehiscence luka biasanya ditandai dengan peningkatan drainase serosa dari luka. Selain itu, pasien mungkin melaporkan perasaan bahwa "ada sesuatu yang berjalan." Perhatian bedah segera diperlukan.

Pediatri: Imunitas Bawaan pada Bayi Baru Lahir

Neonatus umumnya mengalami depresi sementara inflamasi dan fungsi kekebalannya karena mereka dilahirkan dari lingkungan yang steril. Misalnya, neutrofil dan mungkin monosit mungkin tidak mampu melakukan kemotaksis yang efisien. Respon yang tidak memadai terhadap faktor kemotaksis tampaknya disebabkan oleh kurangnya fluiditas pada membran

plasma fagosit sehingga pembentukan dan migrasi pseudopoda terganggu. Neonatus rentan terhadap infeksi yang berhubungan dengan defek kemotaksis, termasuk abses kulit yang disebabkan oleh stafilokokus dan kandidiasis kulit. Selanjutnya, neutrofil pada neonatus yang tertekan oleh infeksi in utero atau insufisiensi pernapasan telah mengurangi respons oksidatif dan bakteri. (Defek fagositosis didapat, yang mungkin disebabkan oleh berbagai infeksi, gangguan metabolisme, defisiensi nutrisi, atau obat-obatan.)

Neonatus juga sebagian mengalami defisiensi komplemen, terutama komponen jalur alternatif. Mereka cenderung memiliki defisiensi faktor B yang relatif dan berkembang menjadi sepsis dan meningitis yang parah dan berat ketika terinfeksi bakteri yang tidak memiliki antibodi ibu yang ditransfer. Kadar lektin pengikat mannose yang rendah meningkatkan risiko sepsis yang didapat di rumah sakit pada neonatus. Neonatus juga mungkin kekurangan beberapa kolektin dan protein seperti kolektin. Hal ini terutama berlaku untuk neonatus prematur. Beberapa bayi prematur dengan sindrom gangguan pernapasan kekurangan setidaknya satu kolektin, yang memberikan pertahanan bawaan terhadap infeksi saluran pernapasan.

Penuaan: Kekebalan Bawaan pada Populasi Orang Dewasa yang Lebih Tua

Populasi orang dewasa yang lebih tua juga berisiko mengalami gangguan inflamasi dan penyembuhan luka. Dalam beberapa kasus, gangguan penyembuhan tidak secara langsung berhubungan dengan penuaan secara umum tetapi dapat dikaitkan dengan penyakit kronis, seperti penyakit kardiovaskular atau diabetes mellitus. Penuaan juga mengubah lingkungan mikro jaringan dan fungsi makrofag dengan perubahan neoangiogenesis dan fibrosis penyembuhan luka. Selain itu, banyak orang dewasa yang lebih tua memerlukan obat-obatan seperti steroid anti inflamasi yang dapat mengganggu proses penyembuhan. Orang dewasa yang lebih tua telah meningkatkan kerentanan terhadap infeksi bakteri pada paru-paru, saluran kemih, dan kulit. Karena gangguan sensasi atau mobilitas dan perubahan fisiologis pada kulit, orang dewasa yang lebih tua berada pada peningkatan risiko untuk mempertahankan berbagai luka. Dengan penuaan, lemak subkutan hilang, mengurangi lapisan perlindungan. Serabut kolagen menjadi lebih tebal dan persentase tertentu dari elastin hilang, yang selanjutnya berkontribusi pada hilangnya perlindungan. Kemampuan regeneratif kulit dipertahankan dengan

penuaan, tetapi epidermis mengalami perubahan terkait usia yang mencakup atrofi kapiler yang mendasarinya. Penurunan perfusi konsekuen membuat orang dewasa yang lebih tua lebih rentan daripada orang yang lebih muda terhadap efek buruk hipoksia di dasar luka. Selain itu, fibroblas yang menua mungkin memiliki tingkat proliferasi yang lebih lambat, dan oleh karena itu penyembuhan luka menjadi lemah. Imunosenescence mempengaruhi sistem imun bawaan dan adaptif, membatasi respons terhadap infeksi dan vaksin. Beberapa komponen seluler dari resistensi bawaan kurang jumlahnya (misalnya, makrofag alveolar) atau memiliki aktivitas yang berkurang (misalnya, kemotaksis neutrofil, degranulasi, dan fagositosis). Salah satu penjelasan untuk aktivitas seluler inflamasi yang berkurang ini adalah penurunan ekspresi dan fungsi beberapa, jika tidak semua, terkait usia. Perubahan pada sel T dan sel NK juga terjadi. Tingkat sitokin proinflamasi (misalnya, IL-6, TNF- α , dan IL-1 β) meningkat dengan penuaan dan dapat berkontribusi pada penyakit sistemik.

Ringkasan

Mekanisme Pertahanan Manusia

1. Ada tiga lapisan pertahanan manusia: penghalang; kekebalan bawaan, yang meliputi respons inflamasi; dan imunitas adaptif (didapat).

Garis Pertahanan Pertama: Fisik, Mekanik, Penghalang Biokimia, dan Mikrobioma Normal

1. Penghalang fisik dan mekanik adalah garis pertahanan pertama yang mencegah kerusakan pada individu dan mencegah invasi oleh patogen; ini termasuk kulit dan selaput lendir.
2. Peptida antibakteri dalam sekresi lendir, keringat, air liur, air mata, dan sekresi lainnya memberikan penghalang biokimiawi terhadap mikroorganisme patogen.
3. Flora bakteri normal memberikan perlindungan dengan melepaskan bahan kimia yang mencegah kolonisasi oleh patogen.

Garis Pertahanan Kedua: Inflamasi

1. Inflamasi adalah respons protektif yang cepat dan tidak spesifik terhadap cedera seluler dari

sebab apa pun. Hal ini dapat terjadi hanya pada jaringan vaskularisasi.

2. Ciri-ciri makroskopik inflamasi adalah kemerahan, bengkak, panas, nyeri, dan hilangnya fungsi jaringan yang meradang.
3. Ciri mikroskopis inflamasi adalah akumulasi cairan dan sel-sel di tempat inflamasi.
4. Inflamasi di mediasi oleh tiga sistem protein plasma utama: sistem komplemen, sistem pembekuan, dan sistem kinin. Komponen dari ketiga sistem tersebut adalah serangkaian protein tidak aktif yang diaktifkan secara berurutan.
5. Sistem komplemen dapat diaktifkan oleh reaksi antigen-antibodi (melalui jalur klasik) atau oleh produk lain, terutama polisakarida bakteri (melalui jalur lektin atau jalur alternatif), yang menghasilkan produksi fragmen yang aktif secara biologis dan penghancuran sel.
6. Produk sistem komplemen yang paling poten secara biologis adalah C3b (opsonin), C3a (anaphylatoxin), dan C5a (anaphylatoxin, faktor kemotaksis).

7. Sistem pembekuan menghentikan perdarahan, melokalisasi mikroorganisme, dan menyediakan jaringan untuk perbaikan dan penyembuhan.
8. Bradikinin adalah produk terpenting dari sistem kinin dan menyebabkan permeabilitas pembuluh darah, kontraksi otot polos, dan nyeri.
9. Berbagai jenis sel terlibat dalam proses inflamasi termasuk sel mast, sel endotel, trombosit, fagosit (neutrofil, eosinofil, monosit dan makrofag, sel dendritik), sel natural killer (NK), dan limfosit.
10. Sebagian besar sel mengekspresikan reseptor pengenalan pola membran plasma (PRR) yang mengenali molekul yang dihasilkan oleh mikroorganisme infeksius (pola molekul terkait patogen, atau PAMP), atau produk kerusakan seluler (pola molekul terkait kerusakan, atau DAMP).
11. Sel-sel sistem kekebalan bawaan mengeluarkan banyak mediator biokimia (sitokin) yang bertanggung jawab untuk mengaktifkan sel-sel lain; sitokin ini termasuk interleukin, kemokin, interferon, dan molekul lainnya.

12. Sitokin proinflamasi yang paling penting adalah IL-1, IL-6, dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α).
13. Interferon diproduksi oleh sel yang terinfeksi virus. Setelah dilepaskan dari sel yang terinfeksi, interferon dapat merangsang sel sehat di sekitarnya untuk menghasilkan zat yang mencegah infeksi virus.
14. Kemokin disintesis oleh sejumlah sel yang berbeda dan menginduksi kemo-taksis leukosit.
15. Aktivator paling penting dari respon inflamasi adalah sel mast, yang memulai inflamasi dengan melepaskan mediator biokimia (histamin, faktor kemo-taktik) dari granula sitoplasma yang telah terbentuk sebelumnya dan mensintesis mediator lain (prostaglandin, leukotrien) sebagai respons terhadap stimulus.
16. Histamin adalah amina vasoaktif utama yang dilepaskan dari sel mast. Ini menyebabkan pelebaran kapiler dan retraksi sel endotel yang melapisi kapiler, yang meningkatkan permeabilitas pembuluh darah.
17. Sel-sel endotel yang melapisi sistem peredaran darah (endotel vaskular) secara normal mengatur komponen-komponen sirkulasi dari

sistem inflamasi dan mempertahankan aliran darah normal dengan mencegah aktivasi spontan trombosit dan anggota sistem pembekuan.

18. Selama inflamasi, endotelium mengekspresikan reseptor yang membantu leukosit meninggalkan pembuluh darah dan menarik kembali untuk memungkinkan cairan masuk ke jaringan.
19. Trombosit berinteraksi dengan kaskade koagulasi untuk menghentikan pendarahan dan melepaskan sejumlah mediator yang meningkatkan dan mengontrol inflamasi.
20. Neutrofil polimorfonuklear (PMN), sel fagositik yang dominan pada respon inflamasi awal, keluar dari sirkulasi melalui diapedesis melalui sambungan sel endotel yang retraksi dan bergerak ke tempat inflamasi melalui kemotaksis.
21. Eosinofil melepaskan produk yang mengontrol respon inflamasi dan merupakan sel utama yang membunuh organisme parasit.
22. Makrofag, sel fagositik yang dominan pada respon inflamasi lanjut, sangat fagosit, responsif terhadap sitokin, dan mendorong penyembuhan luka.

23. Sel dendritik menghubungkan sistem imun bawaan dan didapat dengan mengumpulkan antigen di tempat inflamasi dan mengangkutnya ke tempat, seperti kelenjar getah bening, tempat sel B dan T imunokompeten berada.
24. Fagositosis adalah proses seluler multistep untuk menghilangkan patogen dan puing-puing asing. Langkah-langkahnya meliputi pengenalan dan perlekatan, engulfment, pembentukan fagosom dan fagolisosom, dan penghancuran patogen atau debris asing. Sel fagosit menelan mikroorganisme dan memasukkannya ke dalam vakuola fagositik (fagolisosom), di mana produk toksik (terutama metabolit oksigen) dan enzim lisosom degradatif membunuh dan mencerna mikroorganisme.
25. Oponin, seperti antibodi dan komponen komplemen C3b, melapisi mikroorganisme dan membuatnya lebih rentan terhadap fagositosis dengan mengikatnya lebih erat ke fagosit.

Manifestasi Inflamasi Lokal

1. Manifestasi lokal inflamasi merupakan akibat dari perubahan vaskular yang berhubungan dengan proses inflamasi, termasuk vasodilatasi

dan peningkatan permeabilitas kapiler. Gejalanya meliputi kemerahan, panas, bengkak, dan nyeri.

Manifestasi Sistemik Inflamasi Akut

1. Efek sistemik utama dari inflamasi adalah demam dan peningkatan kadar leukosit yang bersirkulasi (leukositosis) dan protein plasma (reaktan fase akut).

Inflamasi Kronis

1. Inflamasi kronis dapat merupakan lanjutan dari inflamasi akut yang berlangsung selama 2 minggu atau lebih. Ini juga dapat terjadi sebagai proses yang berbeda tanpa banyak inflamasi akut sebelumnya.
2. Inflamasi kronis ditandai dengan infiltrasi padat limfosit dan makrofag. Tubuh dapat menutup dan mengisolasi infeksi untuk melindungi terhadap kerusakan jaringan dengan pembentukan granuloma.

Penyembuhan Luka

1. Resolusi (regenerasi) adalah kembalinya jaringan ke struktur dan fungsi yang hampir normal.

Perbaikan adalah penyembuhan dengan pembentukan jaringan parut.

2. Jaringan yang rusak berlanjut ke resolusi (pemulihan struktur dan fungsi jaringan asli) jika sedikit jaringan yang hilang atau jaringan yang cedera mampu beregenerasi. Ini disebut penyembuhan dengan niat utama.
3. Jaringan yang mengalami kerusakan yang luas atau yang tidak mampu beregenerasi akan sembuh melalui proses perbaikan, yang mengakibatkan pembentukan jaringan parut. Ini disebut penyembuhan dengan niat sekunder.
4. Penyelesaian dan perbaikan terjadi dalam dua fase terpisah: fase rekonstruktif di mana luka mulai sembuh dan fase maturasi di mana luka yang sembuh mengalami remodelling.
5. Penyembuhan luka disfungsi dapat berhubungan dengan iskemia, perdarahan yang berlebihan, deposisi fibrin yang berlebihan, gangguan predisposisi (seperti diabetes mellitus), infeksi luka, nutrisi yang tidak memadai, banyak obat, atau sintesis kolagen yang berubah.
6. Dehiscence adalah gangguan di mana luka tertarik pada garis jahitan.

7. Kontraktur adalah kelainan bentuk yang disebabkan oleh pemendekan kolagen yang berlebihan pada jaringan parut.

Pediatri: Imunitas Bawaan pada Bayi Baru Lahir

1. Neonatus sering mengalami depresi fungsi inflamasi sementara, terutama kemotaksis neutrofil dan aktivitas jalur komplemen alternatif.

Penuaan: Kekebalan Bawaan pada Populasi Orang Dewasa yang Lebih Tua

1. Orang dewasa yang lebih tua berisiko mengalami gangguan penyembuhan luka, biasanya karena penyakit kronis.
2. Perubahan pada sistem imun bawaan dan adaptif terjadi seiring dengan penuaan dan memengaruhi respons terhadap inflamasi, infeksi, dan vaksinasi.