

PENYEMBUHAN DENGAN PERBAIKAN, SCAR DAN FIBROSIS

dr. Mieke Marindawati, SpPA



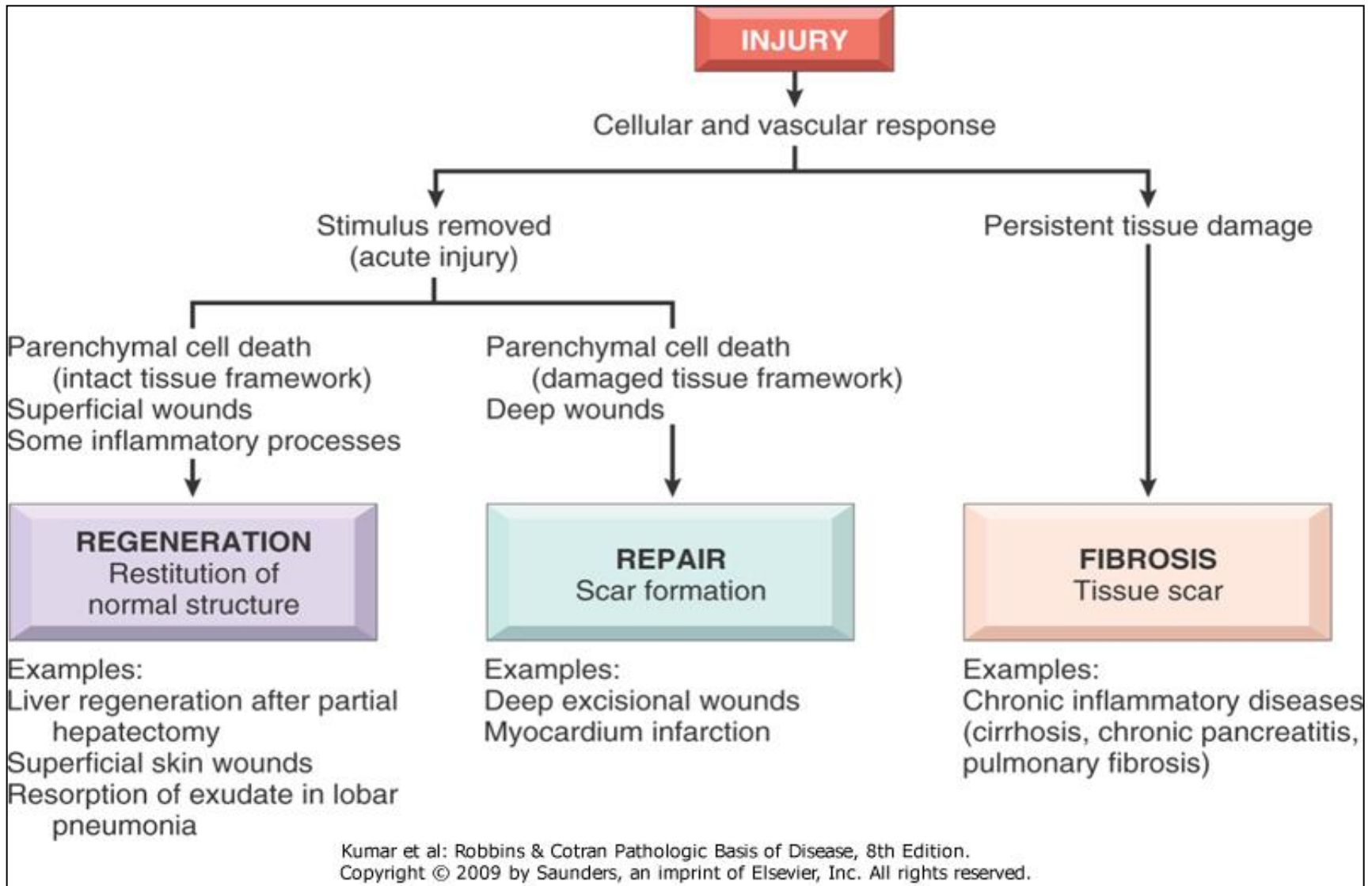
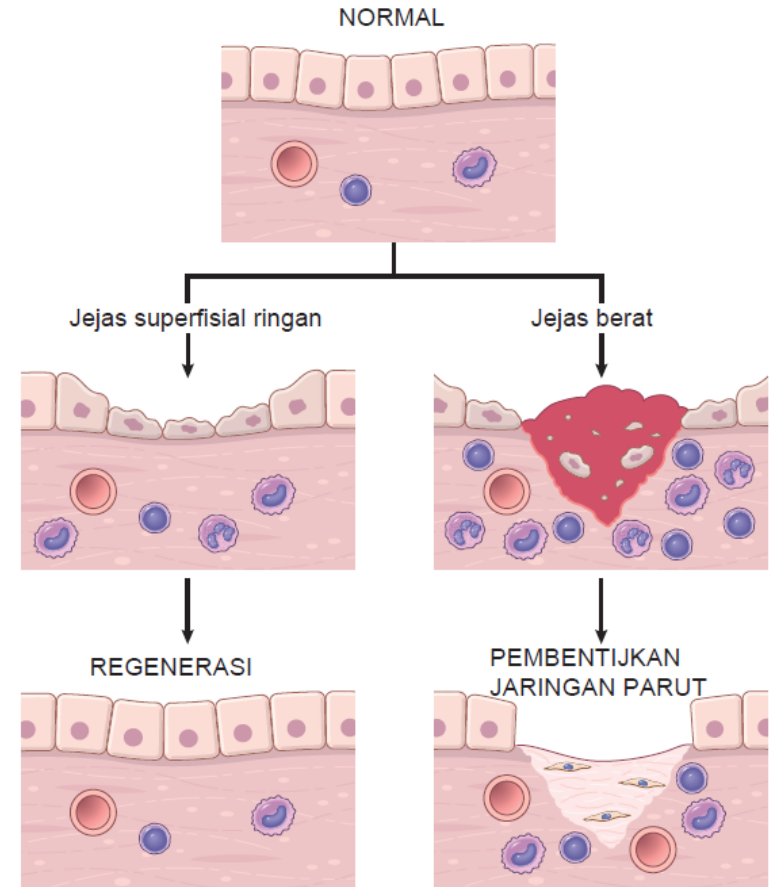


Figure 3-26 Repair, regeneration, and fibrosis after injury and inflammation.

PEMULIHAN JARINGAN

- Pemulihan, disebut juga penyembuhan, merupakan upaya **restorasi arsitektur jaringan** dan **fungsi** setelah suatu jejas.
- Terjadi melalui dua jenis reaksi:
 - Regenerasi jaringan yang cedera dan
 - Pembentukan jaringan parut melalui pengendapan jaringan ikat.

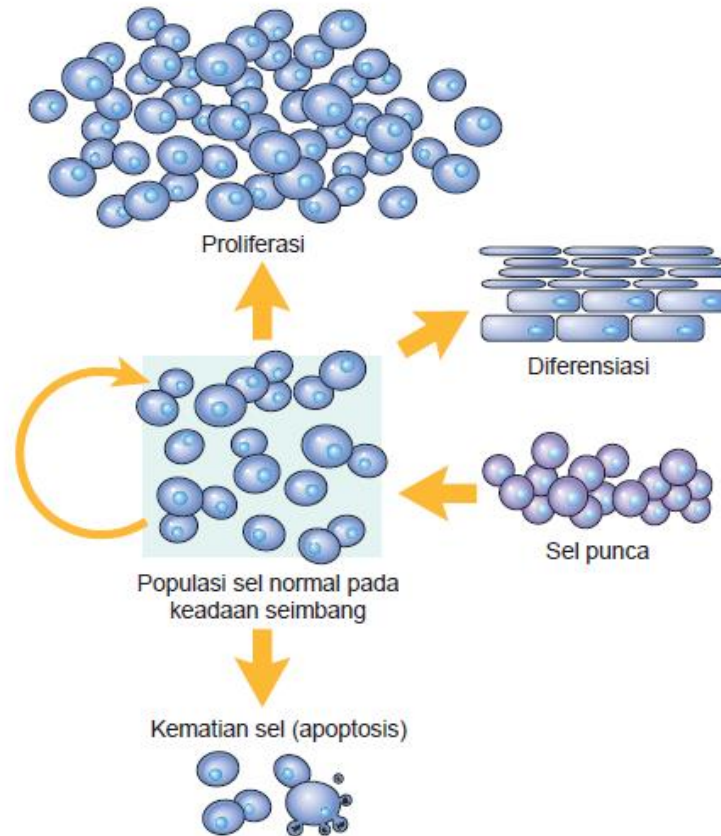


Gambar 2-24 Mekanisme pemulihan jaringan: regenerasi dan pembentukan jaringan parut. Setelah suatu jejas ringan, yang merusak epitel tetapi tidak mengenai jaringan di bawahnya, resolusi terjadi melalui regenerasi, tetapi apabila jejas berat dan mengakibatkan kerusakan jaringan ikat, pemulihan terjadi dengan pembentukan jaringan parut

REGENERASI

- Kemampuan mengganti sel yang rusak dan kembali menjadi normal.
- Regenerasi terjadi melalui **proliferasi sel residu** (tidak kena jejas) yang tetap mempunyai kapasitas untuk membelah, dan pergantian melalui sel punca.
- Hal ini merupakan respons khas terhadap jejas pada epitel yang membelah dengan cepat di kulit dan usus, dan beberapa organ parenkim, yaitu hati.
- Regenerasi sel dan jaringan cedera melibatkan proliferasi sel, yang diatur oleh **faktor pertumbuhan** dan sangat bergantung pada **integritas matriks ekstrasel**.

PENGATURAN POPULASI SEL



Gambar 2-25 Mekanisme mengatur populasi sel. Jumlah sel dapat diubah melalui peningkatan atau penurunan input sel punca, kematian sel oleh apoptosis, atau perubahan kecepatan proliferasi atau diferensiasi (Dimodifikasi dari McCarthy NJ, et al: Apoptosis in the development of the immune system: growth factors, clonal selection and bcl-2. Cancer Metastasis Rev 11:157, 1992)

Hal yang perlu dicermati

- Regenerasi ekstensif atau hiperplasia kompensatori hanya dapat terjadi apabila kerangka ***jaringan ikat residu masih utuh strukturnya***.
Contoh: Post reseksi bedah.

Sebaliknya....

- *Apabila seluruh jaringan telah rusak akibat infeksi atau inflamasi, maka **regenerasi tidak lengkap** dan akan diikuti **pembentukan jaringan parut***.
Contoh: abses hati, mengakibatkan pembentukan jaringan parut walaupun sel hati yang tersisa mempunyai kemampuan untuk regenerasi

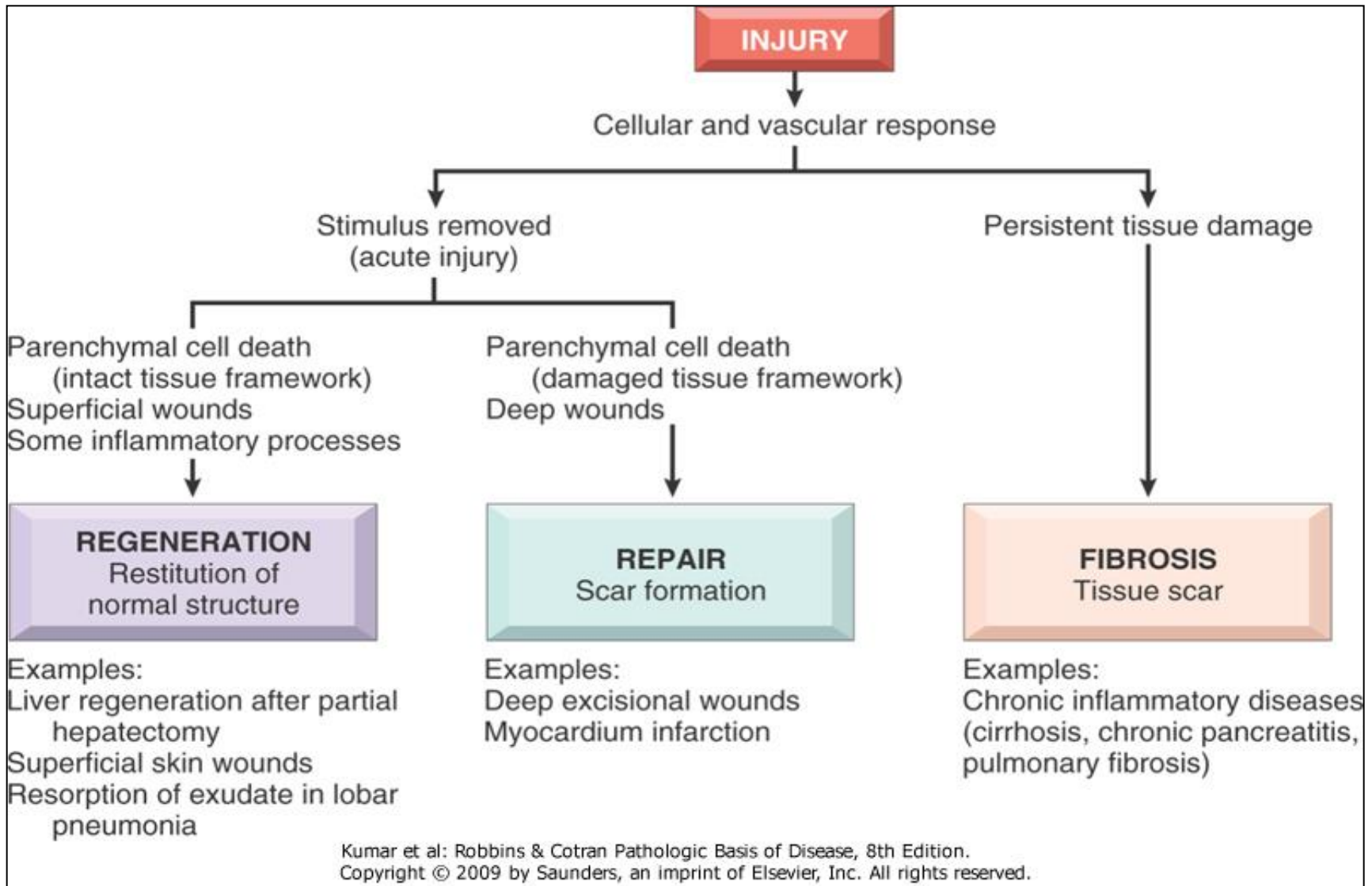


Figure 3-26 Repair, regeneration, and fibrosis after injury and inflammation.

JARINGAN PARUT

- Terjadi apabila jaringan tidak mampu melakukan regenerasi
- atau jaringan penunjang mengalami kerusakan berat.
- Walaupun jaringan parut tidak dapat melakukan fungsi sel parenkim yang telah hilang, tetapi dapat memberikan stabilitas struktur semula.
- Istilah *fibrosis* sering dipakai untuk menjelaskan deposisi ekstensif di paru, hati, ginjal, dan organ lain sebagai akibat radang kronik, atau di miokardium setelah nekrosis ekstensif (infark).
- Apabila fibrosis terjadi pada suatu rongga berisi cairan eksudat, hal tersebut disebut organisasi (seperti organisasi pada pneumonia di paru).

PROSES PENYEMBUHAN DENGAN PENIMBUNAN JAR.IKAT

- **Inflamasi**
- **Angiogenesis**
- **Migrasi & proliferasi fibroblast**
- **Formasi scar**
- **Maturasi dan remodelling (jaringan parut)**

FAKTOR PERTUMBUHAN

Tabel 2-9 Faktor Pertumbuhan yang Berperan pada Regenerasi dan Pemulihan Jaringan

Faktor Pertumbuhan	Sumber	Fungsi
Faktor pertumbuhan epidermal (EGF)	Makrofag yang teraktifkan, kelenjar liur, keratinosit, dan berbagai sel lain	Mitogenik untuk keratinosit dan fibroblas; menstimulasi migrasi keratinosit; menstimulasi pembentukan jaringan granulasi
Faktor pertumbuhan transformasi- α (TGF- α) makrofag yang	diteraktifkan, keratinosit, berbagai sel lain	Menstimulasi proliferasi hepatosit dan berbagai sel epitel lain
Faktor pertumbuhan hepatosit (HGF) (<i>scaffer factor</i>)	Fibroblas, sel stroma di hati, sel endotel	Meningkatkan proliferasi hepatosit dan berbagai sel epitel lain; meningkatkan
Faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) Sel mesenkim		meningkatkan motilitas sel Menstimulasi proliferasi sel endotel; meningkatkan permeabilitas vaskular
Faktor pertumbuhan asal trombosit (PDGF)	Trombosit, makrofag, sel endotel, sel otot polos, keratinosit	Kemotaksis untuk neutrofil, makrofag, fibroblas, dan sel lain; mengaktifkan proliferasi fibroblas, endotel, dan sel lain, menstimulasi sintesa protein ECM
Faktor pertumbuhan fibroblas (FGFs), termasuk (FGF-1) asam dan (FGF-2) basa	Makrofag, sel mast, sel endotel, berbagai sel lain	Kemotaksis dan mitogenik untuk fibroblas; menstimulasi angiogenesis dan sintesa protein ECM
Faktor pertumbuhan transformasi- β (TGF- β)	Trombosit, limfosit T, makrofag, sel endotel, keratinosit, sel otot polos, fibroblas	Kemotaksis untuk leukosit dan fibroblas; menstimulasi sintesa protein ECM, menekan radang akut.
Faktor pertumbuhan keratinosit (KGF)	Fibroblas	Menstimulasi migrasi, proliferasi dan diferensiasi keratinosit

Interaksi Matriks Ekstraselular dan Sel Matriks

- **Extracellular Matrix (ECM)** : kompleks makromolekul yang mengalami remodeling secara dinamis dan konstan yang disintesis secara lokal dan menyusun bagian penting pada setiap jaringan.
- Peranan ECM :
 1. Penyokong mekanis untuk sel berlabuh dan bermigrasi
 2. Pengendalian pertumbuhan sel (sinyal melalui reseptor integrin)
 3. Pemeliharaan diferensiasi sel
 4. Scaffolding (dasar) untuk pembaharuan jaringan → **membran basalis (BM) atau stroma**
 5. Pembentukan lingkungan mikrojaringan → BM sebagai boundary
 6. Penyimpanan dan penyajian molekul pengatur → FGF dan HGF disimpan di BM

Bentuk Extracellular Matrix (ECM) :

a) Matriks Interstisial

- Ruang antar sel dalam jaringan ikat, antara epitel, struktur pembuluh darah, otot polos
- Sintesis : sel mesenkim (fibroblas)
- Membentuk gel amorf 3 dimensi
- Penyusun : kolagen fibril dan nonfibril, elastin, fibonektin, proteoglikan, hyaluronan

a) Membran basalis

- Letak : di bawah epitel
- Sintesis : epitel di atasnya dan sel mesenkim di bawahnya
- Membentuk anyaman
- Penyusun utama : kolagen nonfibril (tipe IV), laminin, heparin sulfat, proteoglikan

Komponen Extracellular Matrix (ECM) :

a) **Protein struktural fibrosa**

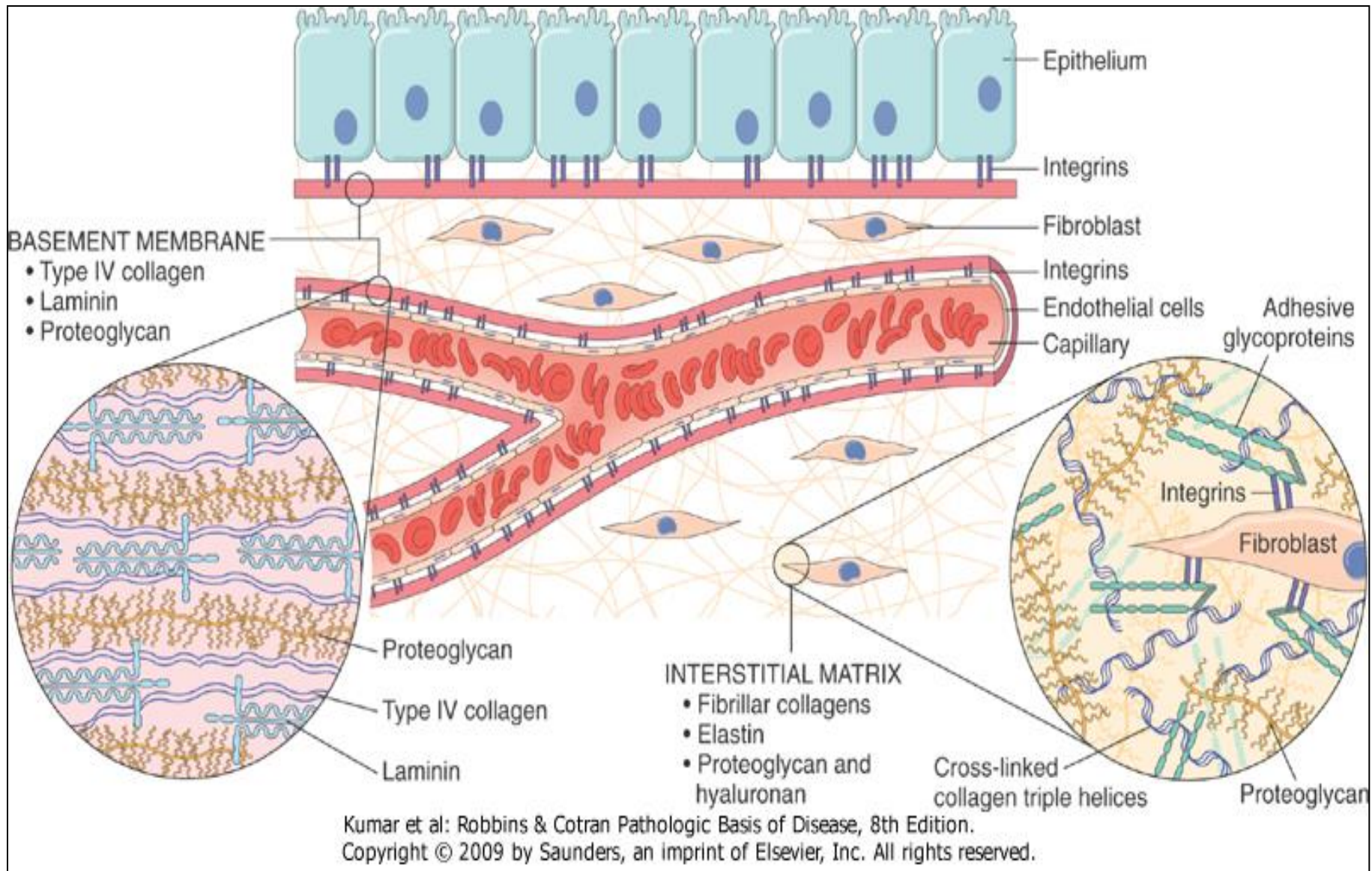
- Kolagen dan elastin
- Memberikan kekuatan regangan dan rekoil

a) **Glikoprotein adhesif**

- Melekatkan unsur matriks satu dengan lainnya dan melekatkannya ke sel

a) **Proteoglikan dan hyaluronan**

- Menyediakan daya pegas dan pelumasan



KOLAGEN

- Merupakan protein struktural fibrosa
- Memberikan kekuatan regang, membentuk rangka ekstraselular
- *The Most common protein in animal world*
- 27 tipe kolagen dikode dari 41 gen dalam 14 kromosom
- Susunan : 3 rantai peptida yang teranyam dalam pilin rangkap 3
- Terdapat glisin di posisis rantai ketiga → berjaln erat
- Tipe kolagen fibril : I, II, III, V, IX → struktur fibrilar ekstrasel
- Tipe nonfibril : IV → komponen BM
- Vitamin C digunakan untuk proses hidroksilasi prokolagen
- Defek genetik pada produksi kolagen : Ehlers-Danlos syndrome dan osteogenesis imperfecta

ELASTIN, FIBRILIN & SERAT ELASTIN

- Merupakan protein struktural fibrosa
- Memberikan kemampuan rekoil (mengerut kembali) dan kembali ke struktur dasar setelah tekanan fisik
- Terdapat pada : pembuluh darah yang besar, uterus, kulit, dan ligamentum
- **Morfologi serat elastin** : elastin pada daerah sentral, dikelilingi jaringan glikoprotein fibrilin menyerupai jaring
- Memerlukan glisin disetiap posisi ketiga
- Defek sintesis fibrilin → abnormalitas serat elastin pada **Marfan syndrome** (kelainan tulang dan kelemahan dinding aorta)
-

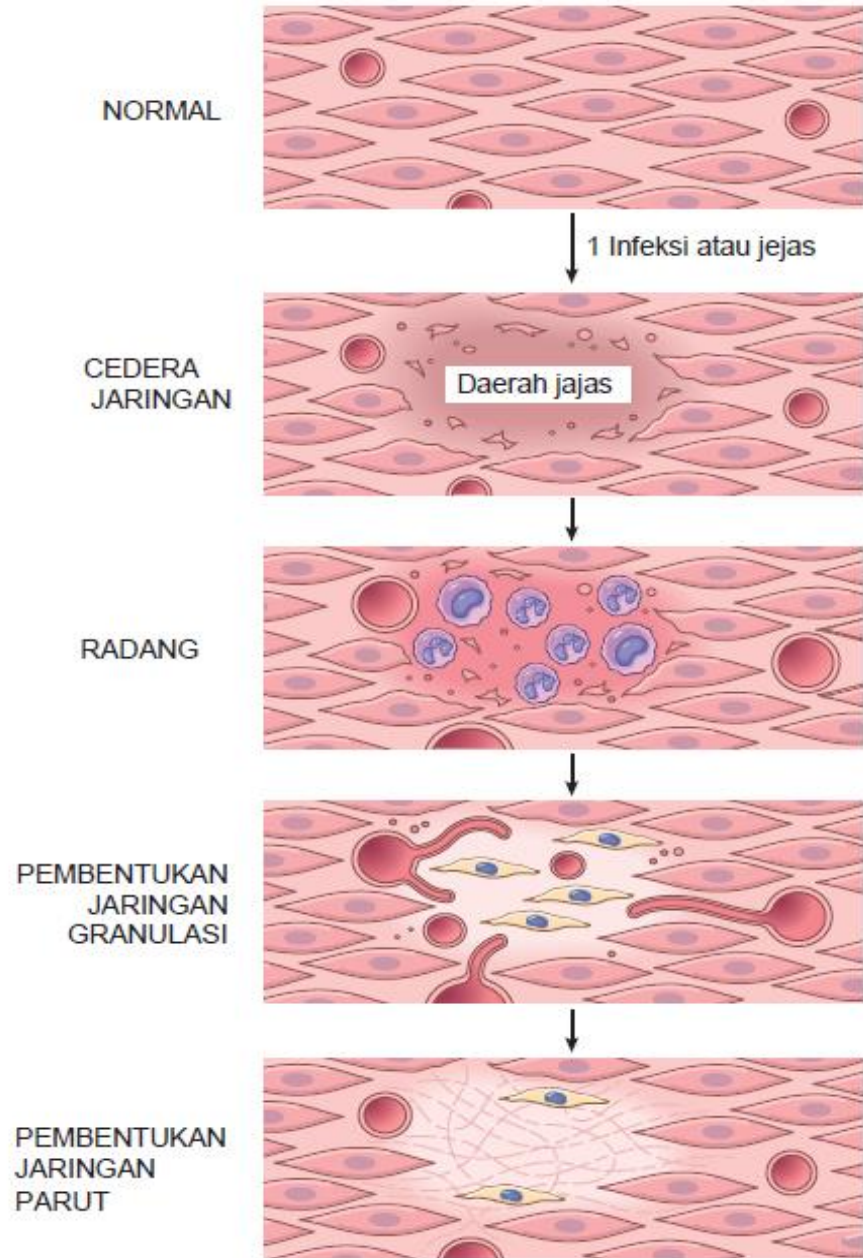
SEL PROTEIN ADHESI

- Disebut CAMs (cell adhesion molecules)
- Klasifikasi : **Ig famili CAMs, Caderin, integrin, selektin**
- Fungsi : reseptor transmembran, kadang disimpan di sitoplasma
- Dapat berikatan dengan molekul yang sama (**homotypic interaction**) ataupun berbeda (**heterotypic interaction**)

INTEGRIN

- Terikat dengan ECM protein seperti **fibronektin, laminin** dan **osteopontin** dan berinteraksi dgn sitoskeleton → hubungan antara sel-ECM dan sel-protein adhesiv membentuk kontak sel-sel
- Menghubungkan permukaan sel dengan sitoskeleton melalui ikatan ke filamen aktin dan intermediat → mekanisme transmisi kekuatan mekanik dan aktivasi transduksi sinyal intraselular sebagai responnya

JARINGAN PARUT



ANGIOGENESIS

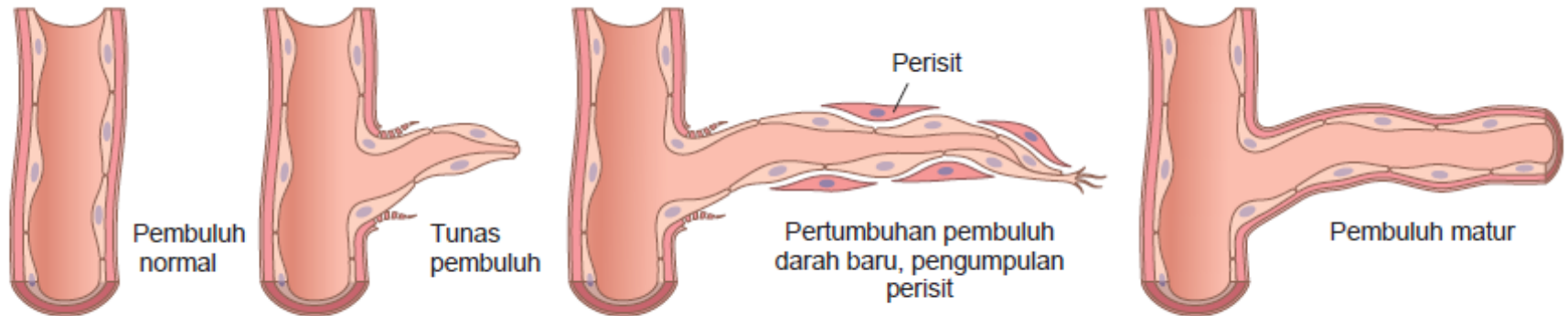
→ Proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang ada, terutama vena.

Proses dasar yg menyebabkan reaksi fisiologis

- Penyembuhan luka
- Regenerasi
- Pembentukan kolateral vaskularisasi jar. iskemik
- Vaskularisasi patologis pada tumor
- Terapi untuk meningkatkan/mencegah proses proses
misal: aterosklerosis, mengacaukan pertumbuhan tumor, menghentikan PD patologis pada retinopathy diabetikum.

Banyak faktor pertumbuhan berperan pada proses angiogenesis; yang terpenting ialah **VEGF** dan faktor pertumbuhan dasar fibroblas (**FGF-2**).

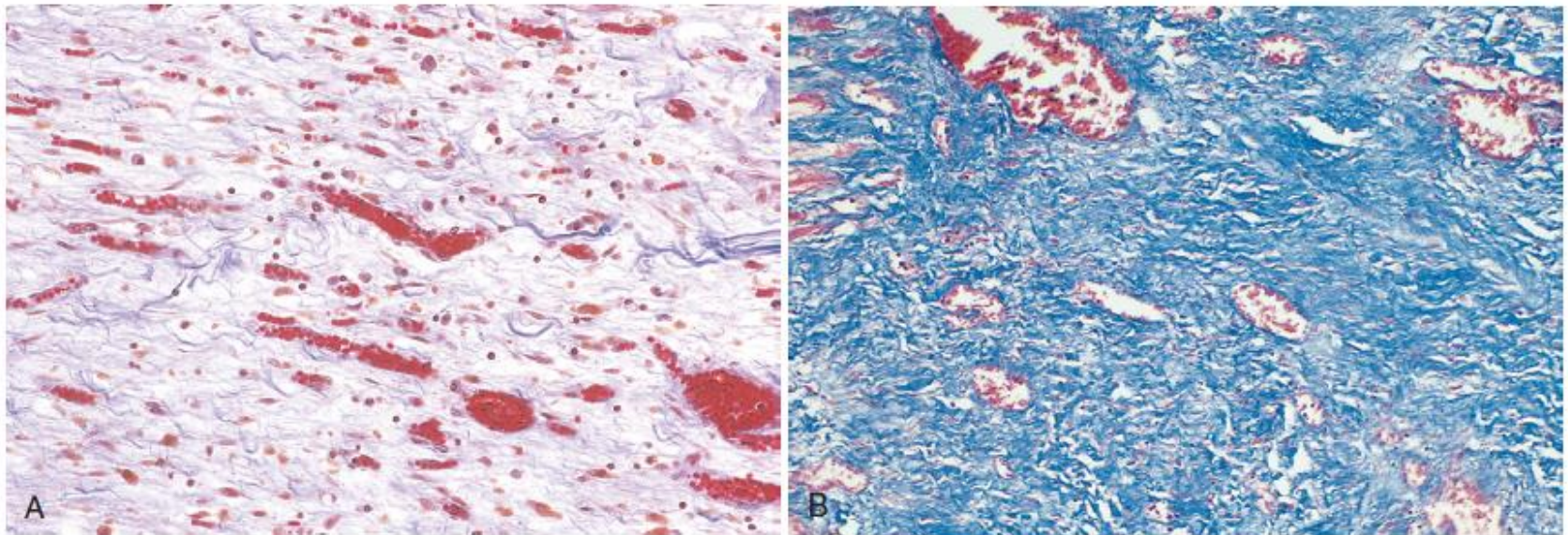
MEKANISME ANGIOGENESIS



Gambar 2-3 | Mekanisme angiogenesis. Pada pemulihan jaringan, angiogenesis terjadi terutama karena faktor pertumbuhan dorongan pertumbuhan—sisa endotel, pertumbuhan pembuluh baru, dan pengumpulan perisit untuk membentuk pembuluh darah baru.

- Vasodilatasi = respons dr NO & VEGF
- Degradasi proteolitik membran basal
- Migrasi sel endotel menuju jejas
- Proliferasi sel endotel
- Maturasi sel endotel (rekrutmen sel periendotel)
- Supresi proliferasi endotel, migrasi serta deposisi membrane basalis.

GAMBARAN HISTOLOGIK



Gambar 2-30 A, Jaringan granulasi menunjukkan beberapa pembuluh darah, edema, dan ECM yang renggang dengan beberapa sel radang. Kolagen berwarna biru dengan pulasan trikrom; kolagen matur terbatas dijumpai di sini. B, Pulasan trikrom jaringan parut matur, menunjukkan kolagen padat dengan hanya beberapa rongga pembuluh darah. ECM, matriks ekstraseluler.

FAKTOR PERTUMBUHAN DAN RESEPTOR DALAM ANGIOGENESIS

VEGF

- Faktor paling penting : VEGF
- Disekresi oleh sel mesenkim dan sel stromal
- Menstimulasi migrasi dan proliferasi endotel → inisiasi pertumbuhan kapiler.
- Reseptor : VEGFR-2 (reseptor tyrosine kinase)
- Mekanisme : notch pathway

FGF

- FGF terdiri atas 20 macam
- Diproduksi oleh berbagai sel.
- Peran dalam angiogenesis:
 - Proliferasi dan migrasi sel endotel
 - Migrasi makrofag dan fibroblast menuju jejas
 - Migrasi sel epitel menutup luka di epidermis

Angiopoietin Ang1 Ang2

- Peran maturasi pembuluh darah
- Pengerahan perisit dan otot polos serta pengendapan jaringan ikat.

PROTEIN EXTRASELULER SEBAGAI REGULATOR ANGIOGENESIS

- Komponen utama dr angiogenesis : motilitas + migrasi langsung dr sel endotel, yg membutuhkan saluran pemb. Darah baru
- Proses ini dikontrol oleh protein :
 - Integrins → penting utk pembentukan pemb. Darah baru
 - Protein matriselular → membuat matrix sel tidak stabil → memicu angiogenesis
 - Proteinase → remodelling jaringan

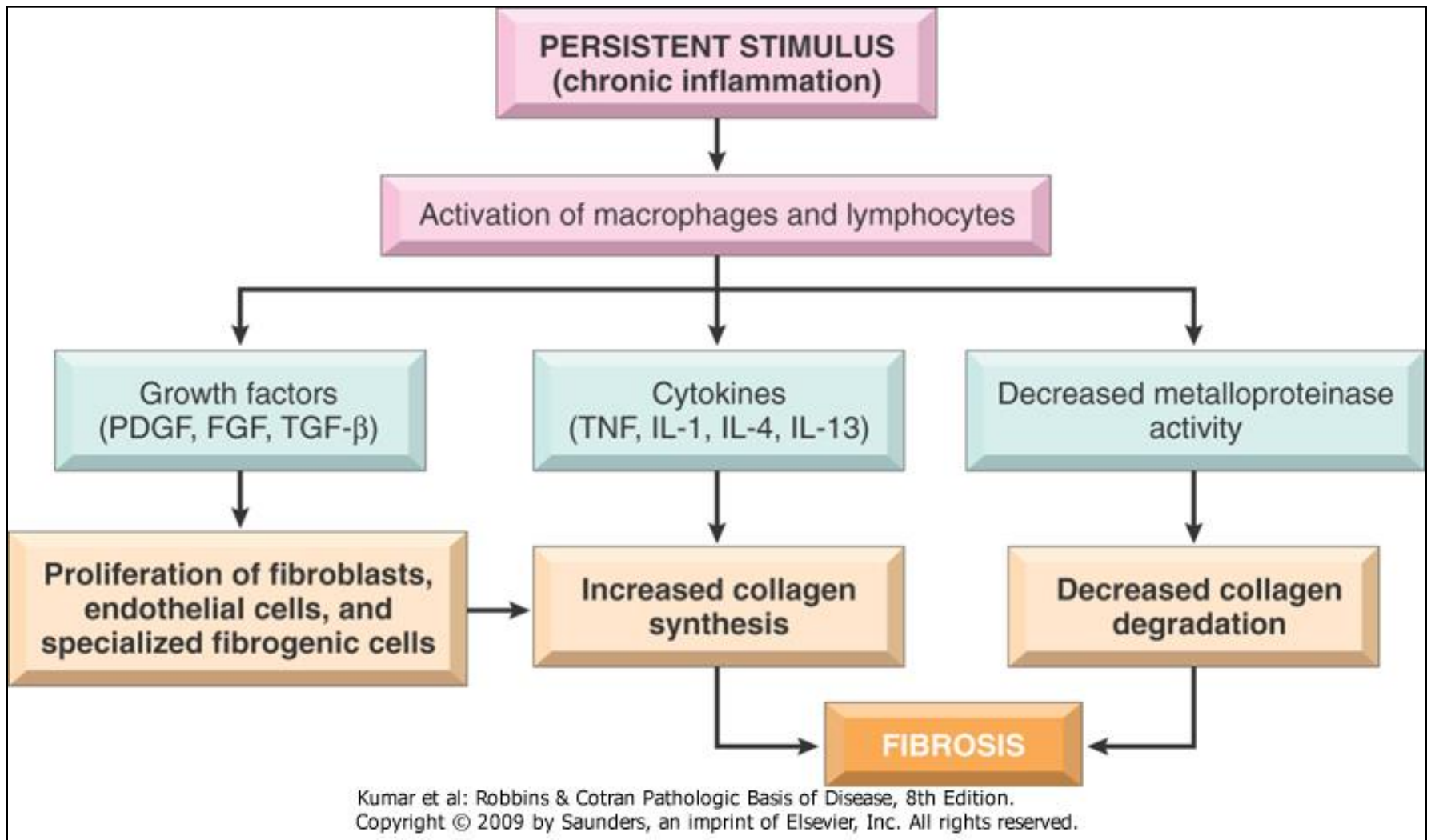


Figure 3-25 Development of fibrosis in chronic inflammation. The persistent stimulus of chronic inflammation activates macrophages and lymphocytes, leading to the production of growth factors and cytokines, which increase the synthesis of collagen. Deposition of collagen is enhanced by decreased activity of metalloproteinases.

REMODELING JARINGAN IKAT

- Setelah sintesa dan deposisi → proses perubahan dan penyesuaian bentuk.
- Hasil akhir penyembuhan → keseimbangan sintesa dan degradasi protein ECM.
- Degradasi kolagen dan ECM oleh *matrix metalloproteinases* (MMPs)
→ diproduksi oleh fibroblas, makrofag, neutrofil, sel sinovial, dan beberapa sel epithelial
- Sekresi MMPs diinduksi oleh GF
- *Inhibitors of metalloproteinases* (TIMPs) mencegah aksi tidak terkontrol dari MMPs
- Selama proses pembentukan jaringan parut
→ MMPs diaktifkan utk remodeling ECM yg dideposit, dan kemudian aktivitasnyaakan dihentikan oleh TIMPs.

PEMULIHAN TENSILE STRENGTH

- Akumulasi kolagen bergantung pada meningkatnya sintesis kolagen dan menurunnya degradasinya.
- Kekuatan jaringan luka meningkat secara cepat dalam 4 minggu berikutnya, melambat 3 bulan setelah luka awal, dan mencapai plateau pada 70-80% kekuatan awal.
- Pemulihan kekuatan tensil ini terjadi akibat berlebihnya sintesis kolagen dibanding degradasinya pada 2 bulan pertama masa penyembuhan.

FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PENYEMBUHAN LUKA

Faktor sistemik

- Nutrisi → defisiensi protein & vit C menghambat sintesis kolagen
- Status metabolik → DM → mikroangiopati
- Sirkulasi → aterosklerosis
- Hormonal → glukokortikoid → menghambat sintesis kolagen

Faktor lokal

- Infeksi
→ memperpanjang proses radang, potensi menambah luas tempat cedera.
- Faktor mekanik (tekanan/torsi)
- Benda asing (fragmen besi, kaca, dll)
- Ukuran
- Lokasi
- Tipe luka, pada sel labil/stabil/permanen
→ restorasi lengkap/tidak
- Aberasi pertumbuhan sel dan produksi ECM
→ akumulasi kolagen >> → keloid

ASPEK PATOLOGIK DARI PENYEMBUHAN

- Komplikasi pada penyembuhan luka dapat berasal dari ketidaknormalan pada komponen dasar proses perbaikan
- Kerusakan ini dibagi menjadi 3 kategori :
 1. Deficient scar formation
 2. Excessive formation of the repair components
 3. Formation of contractures
- Tidak cukup baiknya bentuk jaringan granulasi atau pembentukan jaringan ikat dapat membuat 2 bentuk komplikasi :
 - Luka membuka kembali → pada luka op & tekanan abdominal meningkat
 - Ulserasi → vaskularisasi tidak adekuat
- Kontraksi pada ukuran luka adalah bagian penting pada proses penyembuhan luka
- Besarnya proses ini meningkatkan terjadinya kontraktur & deformitas luka.



Figure 3-24 Wound contracture. Severe contracture of a wound after deep burn injury. (From Aarabi S et al: Hypertrophic scar formation following burns and trauma: new approaches to treatment. PLOS Med 4:e234, 2007.)

Kumar et al: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition.
Copyright © 2009 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. All rights reserved.

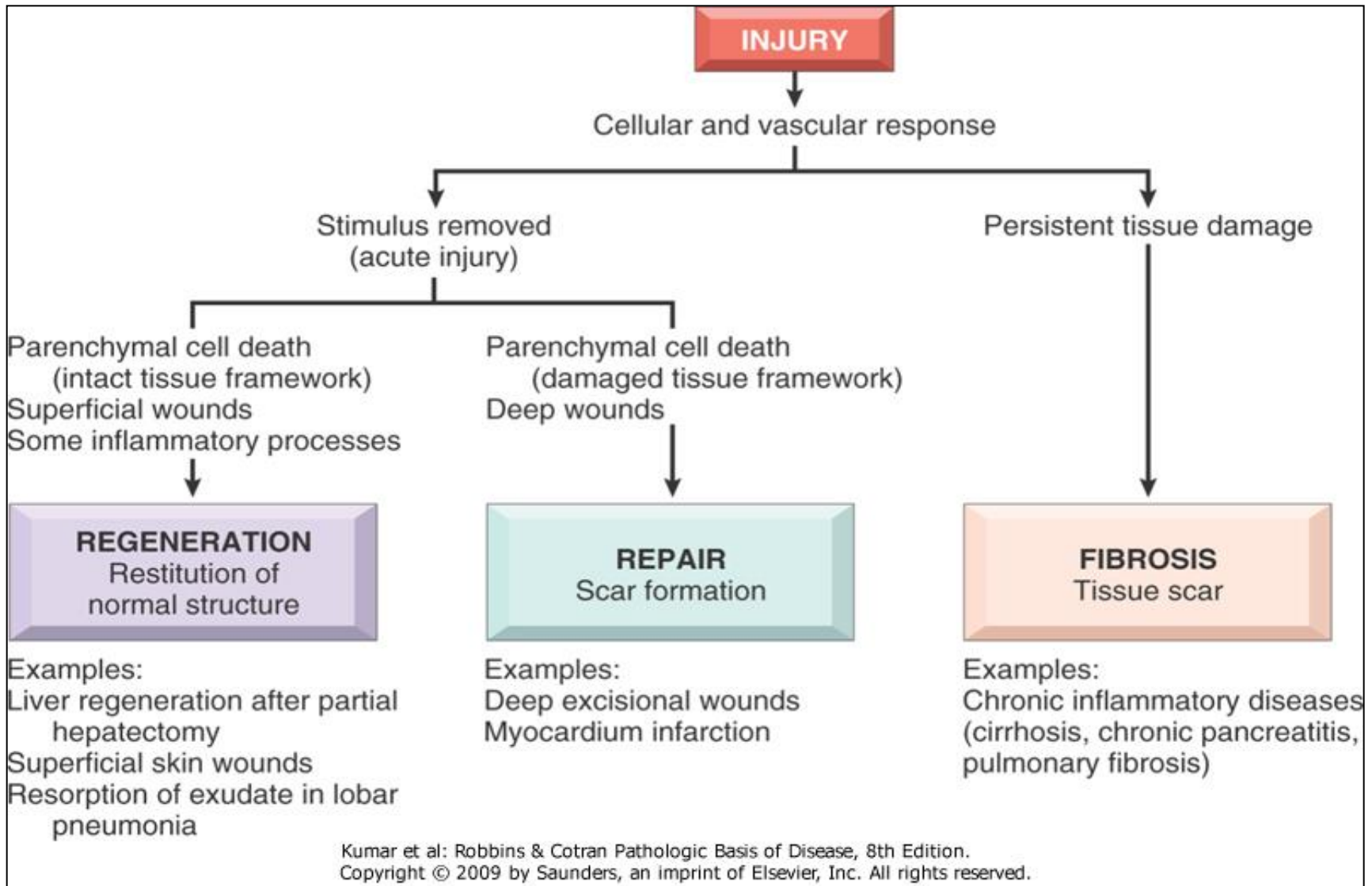


Figure 3-26 Repair, regeneration, and fibrosis after injury and inflammation.

FIBROSIS

- Deposit terlalu banyak kolagen dan komponen ekstraselular matrik lainnya
- Fibrosis kebanyakan mengidentifikasikan deposit kolagen pada penyakit kronis
- Jejas yang ditimbulkan oleh infeksi, reaksi autoimun, trauma menyebabkan disfungsi organ & kegagalan organ

- Pada fibrosis paru & ginjal → miofibroblast sumber utama kolagen
- Pada sirosis hepatis → sel stelata sumber utama kolagen
- Studi terakhir menunjukkan pentingnya fungsi osteopontin (OPN) pada penyembuhan luka dan fibrosis
- OPN secara kuat diekspresikan pada fibrosis jantung, paru, hepar, ginjal, dan jaringan lainnya
- Data terakhir menunjukkan bahwa OPN adalah mediator diferensiasi miofibroblas yang disebabkan oleh TGF- β
- Kelainan fibrotik terdapat pada berbagai penyakit, seperti:
 - Sirosis hepatis
 - Penyakit fibrosis pada paru (fibrosis paru idiopatik, pneumoconiosis, drug-radiation induced pulmonary fibrosis)
 - Pankreatitis kronik
 - Glomerulonefritis
 - Perikarditis konstriktif

PENYEMBUHAN LUKA DI KULIT

- Penyembuhan luka di kulit melalui 3 tahap:
 - **Inflamasi**
 - Adhesi dan agregasi platelet → clot pada permukaan luka → inflamasi
 - **Proliferasi**
 - Pembentukan jaringan granulasi, proliferasi dan migrasi dari sel jaringan ikat, dan re-epitelisasi permukaan luka
 - **Maturasi**
 - Deposisi matriks ekstraselular, remodeling jaringan dan kontraksi luka

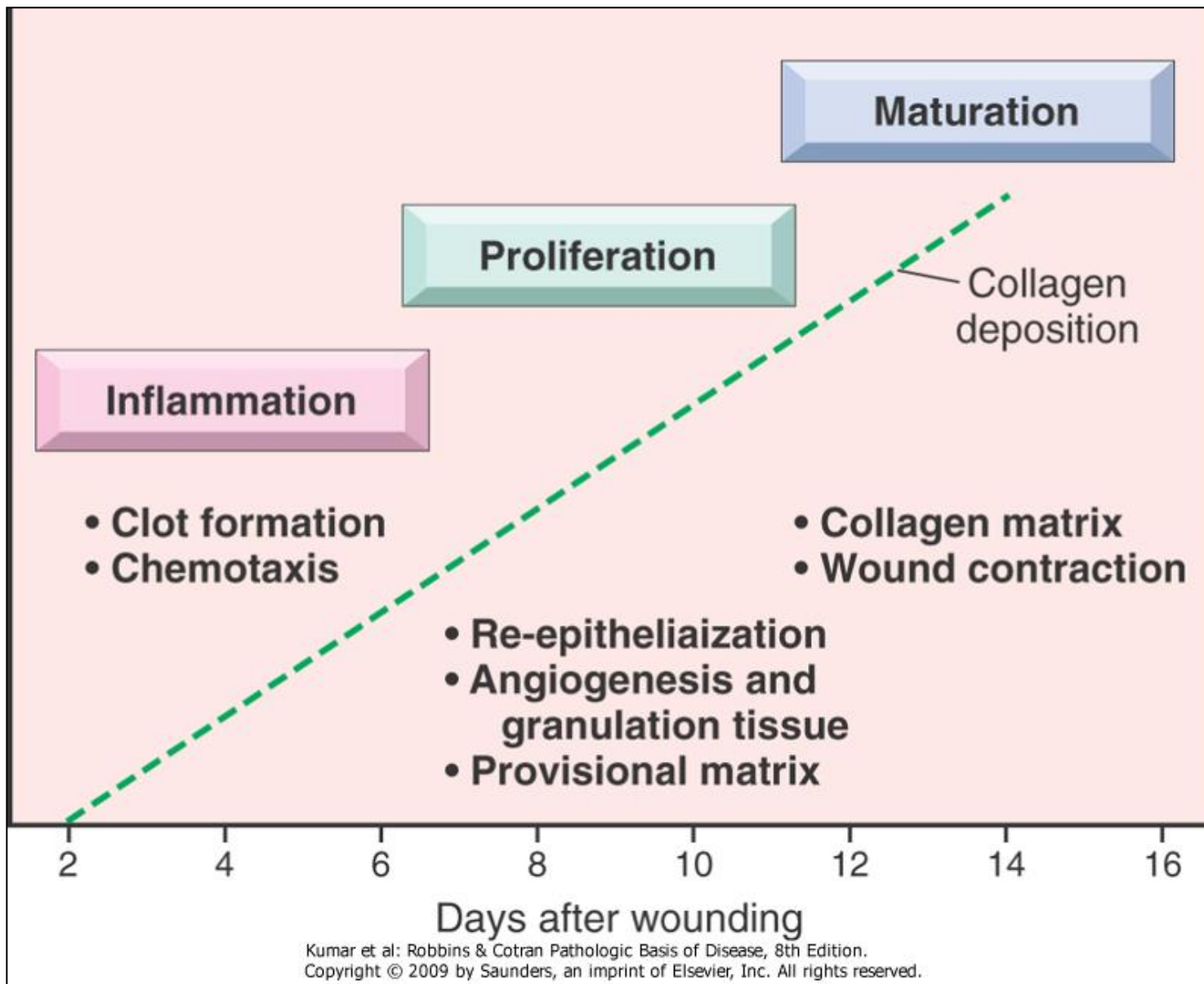


Figure 3-18 Phases of cutaneous wound healing: inflammation, proliferation, and maturation (see text for details). (Modified from Broughton G et al: The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 117:12S-34S, 2006.)

- Perbaikan jaringan di kulit ada 2 tipe:
 1. *Healing by primary union/first intention*
 - Pada insisi bedah yang tidak terinfeksi
 - Re-epitelialisasi terjadi dengan terbentuknya jaringan parut yang tipis
 2. *Healing by second union/second intention*
 - Luka eksisi dengan defek yang luas
 - Melibatkan reaksi radang yang lebih intens, terbentuknya jaringan granulasi yang banyak, deposisi kolagen ekstensif → jaringan parut yang berkonraksi

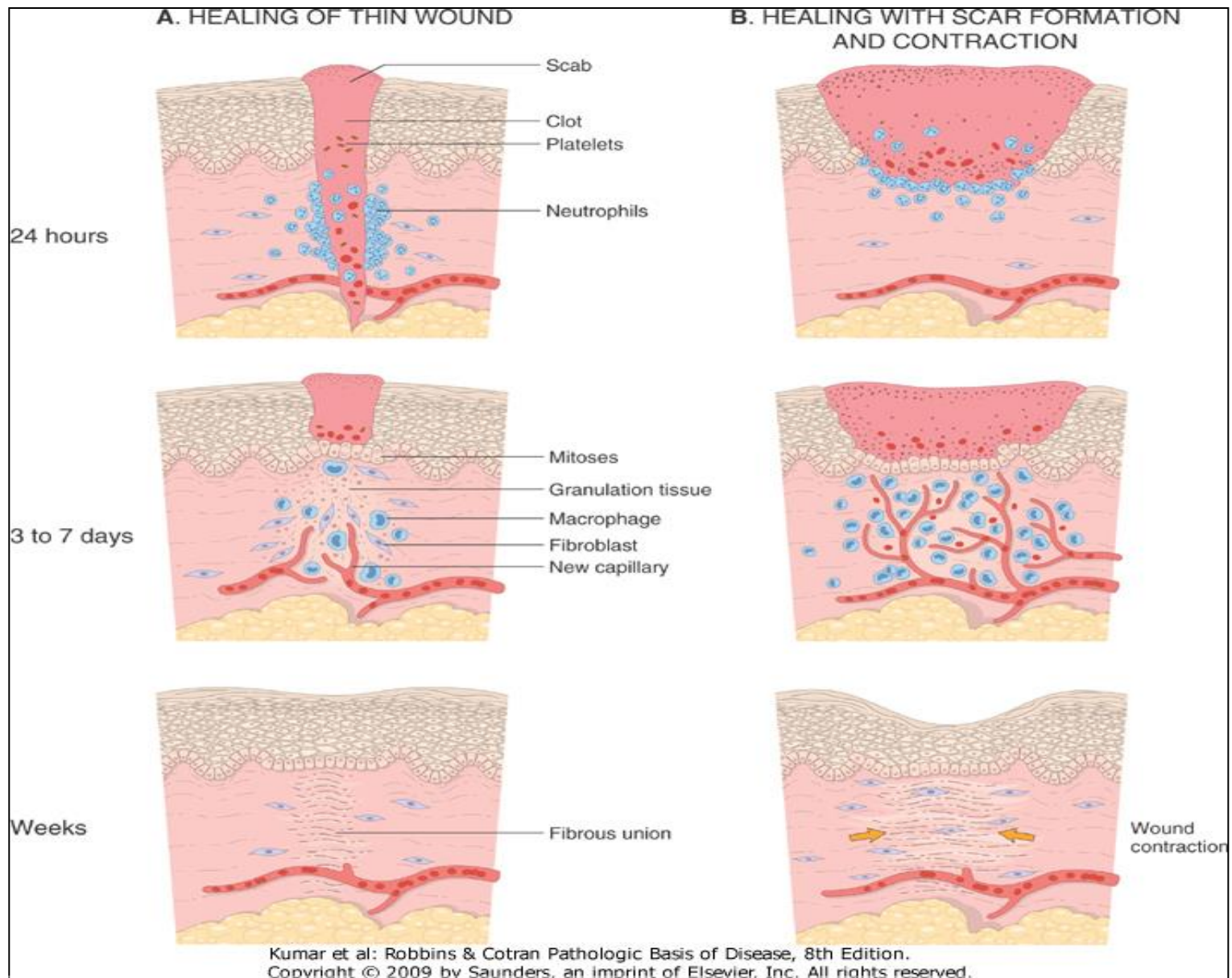


Figure 3-19 Wound healing and scar formation. A, Healing of wound that caused little loss of tissue: note the small amount of granulation tissue, and formation of a thin scar with minimal contraction. B, Healing of large wound: note large amounts of granulation tissue and scar tissue, and wound contraction.

- Urutan kejadian pada penyembuhan luka di kulit adalah:
 - Pembentukan *blood clot*
 - Pembentukan jaringan granulasi
 - Proliferasi sel dan deposisi kolagen
 - Pembentukan jaringan parut
 - Kontraksi luka
 - Remodeling jaringan ikat
 - Pemulihan *tensile strength*

PEMBENTUKAN BEKUAN DARAH

- Luka → jalur koagulasi → bekuan darah di permukaan luka
- Bekuan → SDM, fibrin, fibronektin, komponen komplemen
- Bekuan darah:
 - Menghentikan pendarahan
 - Pondasi untuk sel² yang bermigrasi (yang diakibatkan oleh adanya GF, sitokin dan kemokin)
- VEGF → permeabilitas vaskular ↑ → edema
- Dalam 24 jam pertama → neutrofil → enzim proteolitik yang membersihkan debris dan bakteri

PEMBENTUKAN JARINGAN GRANULASI

- Dalam 24-72 jam → sel fibroblas dan sel endotel berproliferasi → jaringan granulasi
- Gambaran histologi:
 - Angiogenesis
 - Proliferasi fibroblas
 - PD baru ini rapuh → edema
- Luasnya jar granulasi bergantung pada luasnya luka dan intensitas inflamasi yang terjadi
- Dalam 5-7 hari → jar.granulasi menutup luka dan neovaskularisasi sempurna

PROLIFERASI SEL DAN DEPOSISI KOLAGEN

- Dalam 48-96 jam, sel neutrofil digantikan oleh makrofag:
 - Perbaiki jaringan
 - Membersihkan debris ekstraselular
 - Promosi angiogenesis
 - Deposisi matriks ekstraselular
- Migrasi fibroblas ke tempat luka → oleh kemokin, TNF, PDGF, TGF- β , FGF
- Serat kolagen awalnya dalam posisi vertikal
- 24-48 jam → sel epitel bergerak dari tepi luka sepanjang sisi luka dari dermis, sambil meletakkan komponen membran basal.
- Makrofag → stimulasi fibroblas menghasilkan FGF-7 dan IL-6 → memperkuat proliferasi dan migrasi keratinosit
- Serat kolagen → lebih banyak dan menjembatani insisi
- Awalnya matriks terdiri → serat kolagen tipe 3, fibrin dan fibronektin → digantikan oleh kolagen tipe 1
- TGF- β merupakan agen fibrogenik terpenting
- Epidermis kembali pada ketebalan semula dan tdp keratin pada permukaannya

Growth Factors and Cytokines Affecting Various Steps in Wound Healing

Monocyte chemotaxis	Chemokines, TNF, PDGF, FGF, TGF- β
Fibroblast migration/replication	PDGF, EGF, FGF, TGF- β , TNF, IL-1
Keratinocyte replication	HB-EGF, FGF-7, HGF
Angiogenesis	VEGF, angiopoietins, FGF
Collagen synthesis	TGF- β , PDGF
Collagenase secretion	PDGF, FGF, TNF; TGF- β inhibits

HB-EGF, heparin-binding EGF; IL-1, interleukin 1; TNF, tumor necrosis factor; other abbreviations as given in Table 3-1 .

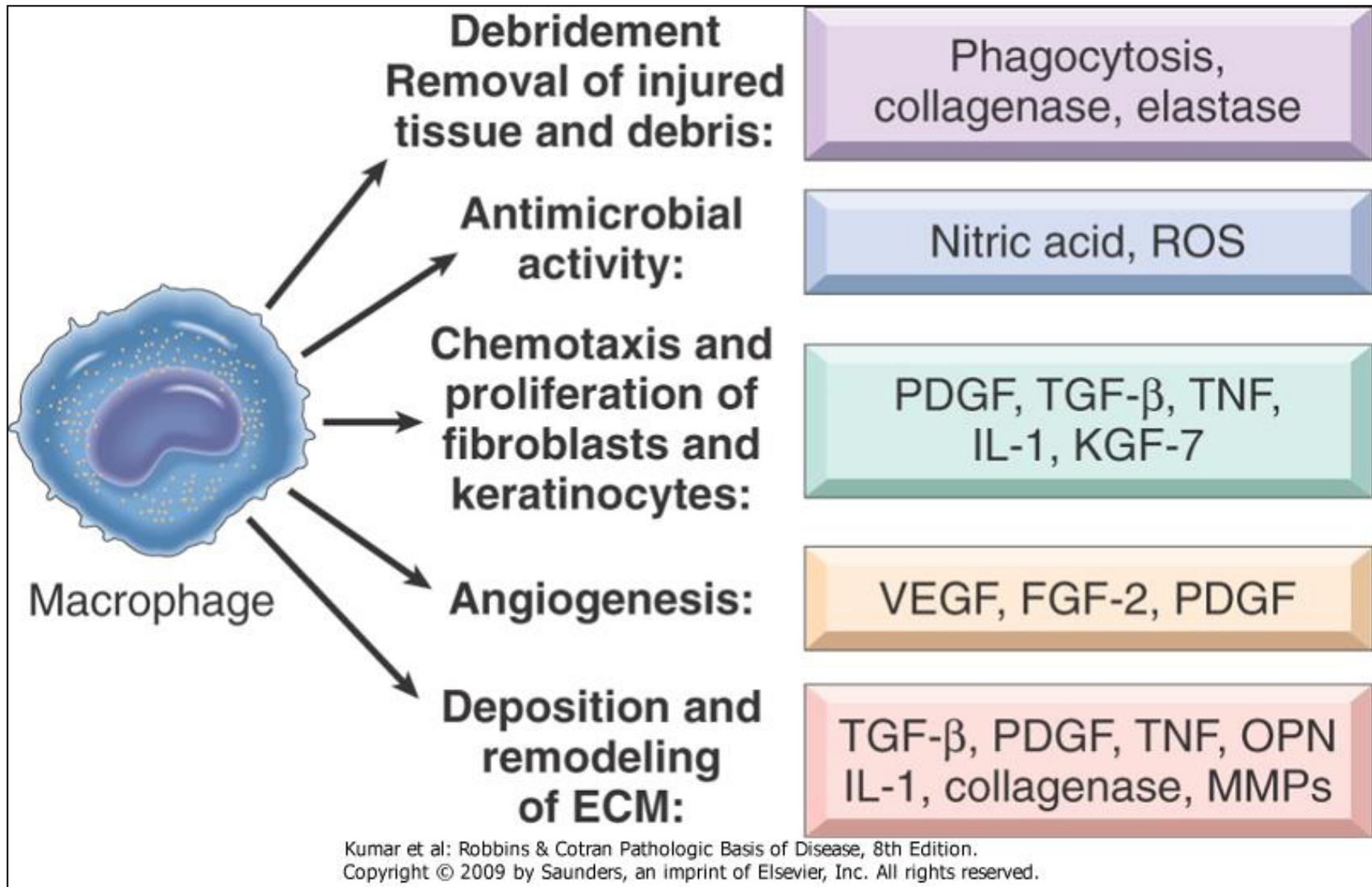


Figure 3-22 Multiple roles of macrophages in wound healing. Macrophages participate in wound debridement, have antimicrobial activity, stimulate chemotaxis and the activation of inflammatory cells and fibroblasts, promote angiogenesis, and stimulate matrix remodeling and synthesis. ROS, reactive oxygen species.

- Infiltrat leukosit dan edema menghilang di minggu kedua → akumulasi kolagen ↑ dan regresi vaskular → jaringan parut yang pucat dan avaskular
- Pada akhir bulan pertama, jaringan parut terdiri dari jaringan ikat aselular, tanpa infiltrat radang, tertutup oleh epidermis yang intak.

KONTRAKSI LUKA

- Biasanya terjadi pada luka yang besar
- Dimulai dengan formasi jaringan miofibroblas → ekspresi vimentin dan α -aktin dari otot → kontraksi
- Miofibroblas dibentuk dari fibroblas jaringan melalui efek PDGF, TGF- β , dan FGF-2 yang dilepaskan oleh makrofag pada tempat luka



Figure 3-20 Healing of skin ulcers. A, Pressure ulcer of the skin, commonly found in diabetic patients. The histologic slides show: B, a skin ulcer with a large gap between the edges of the lesion; C, a thin layer of epidermal re-epithelialization and extensive granulation tissue formation in the dermis; and D, continuing re-epithelialization of the epidermis and wound contraction. (Courtesy of Z. Argenyi, MD, University of Washington, Seattle, WA.)

TERIMA KASIH

