

PERAN ENZIM KREATIN KINASE SEBAGAI MARKER DALAM PENYEMBUHAN LUKA

Dr. Saryono, SKp.,MKes.

Jurusan Keperawatan, FKIK Unsoed Purwokerto
Jl. Dr Soeparno, Karangwangkal, Purwokerto,
telp 08122752061, email: sarbiokim@gmail.com

Abstract

Wound is a discontinuity network conditions due to trauma. Creatine kinase (CK) system contains creatine kinase isoenzyme and creatine transporter that important for providing energy in muscles. The creatine kinase enzyme in muscle exudate can come out with varying number according to the level of muscle damage. The increase CK enzyme activity is proportional to the characteristic of wound conditions. Inflammatory and proliferative phase of wound healing are characterized by elevated levels of CK-BB. During 10-15 days of wound healing, there is an increase in uMtCK, which correlates with the elimination of apoptotic cells and cell matrix remodeling.

Keywords: creatine kinase, wound healing, biomarkers

Abstrak

Luka merupakan suatu kondisi diskontinuitas jaringan akibat trauma. Sistem kreatin kinase (CK) mengandung isoenzim kreatin kinase dan transporter kreatin yang penting untuk menyediakan energi di dalam otot. Enzim kreatin kinase di dalam otot dapat keluar bersama eksudat dengan jumlah bervariasi sesuai tingkat kerusakan otot. Peningkatan konsentrasi enzim CK sebanding dengan karakteristik kondisi luka. Proses inflamasi dan fase proliferasi pada penyembuhan luka dikarakteristikkan dengan peningkatan kadar CK-BB. Selama 10-15 hari penyembuhan luka, ada peningkatan uMtCK, yang berkorelasi dengan eliminasi sel yang apoptosis dan remodeling matriks sel.

Kata kunci: kreatin kinase, penyembuhan luka, biomarker

Pendahuluan

Luka merupakan suatu kondisi diskontinuitas jaringan akibat trauma fisik maupun kimiawi. Penyembuhan luka merupakan masalah kesehatan yang umum dijumpai oleh perawat. Luka yang tidak segera sembuh dapat menyebabkan disabilitas, menurunkan kualitas hidup dan memerlukan biaya yang mahal. Tidak hanya biaya terkait penyembuhan lukanya saja, melainkan biaya tidak langsung seperti kehilangan penghasilan, depresi dan dampaknya terhadap teman dan keluarganya (Martin JM, Zenilman JM and Lazarus GS. 2010).

Luka dapat ditimbulkan akibat paparan zat kimia, trauma fisik/mechanik, paparan benda panas, listrik maupun keganasan. Kondisi luka juga berkembang dari yang paling ringan seperti goresan, luka yang lebar dan dalam hingga terjadi nekrosis. Iskemia jaringan, penekanan pada luka dan pro-oksidan ikut berkontribusi dalam memperberat kondisi luka. Umumnya perawatan luka ditujukan hanya berorientasi pada karakteristik pada permukaan luka tanpa

mempertimbangkan kondisi molekuler dan seluler luka. Luas luka, kedalaman luka, jumlah sekresi, pus, jumlah granulasi, dan adanya jaringan nekrosis merupakan indikator-indikator yang sering diamati pada saat melakukan perawatan luka. Namun indikator ini tidak akan terjadi tanpa perubahan molekuler maupun seluler jaringan luka yang mendahuluinya (Eming SA, Krieg T and Davidson JM., 2007).

Sistem kreatin kinase (CK) mengandung isoenzim kreatin kinase dan transporter kreatin. Sistem ini penting untuk menyediakan energi di dalam otot sebagai sumber energi dalam melakukan aktivitas otot (Schlattner *et al.*, 2002). Penelitian ini bertujuan untuk mencari indikator biokimiawi untuk menilai perkembangan jaringan luka saat proses penyembuhan.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan sistematik review. Artikel didapat dari database elektronik seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar yang dipublikasi dari tahun 2000 hingga 2014. Kata kunci yang

digunakan adalah: enzim kreatin kinase atau kreatin fosfokinase dan penyembuhan luka. Kriteria inklusinya berupa jurnal berbahasa Inggris, diterbitkan dari tahun 2000 hingga 2014. Ditemukan 7 artikel yang memenuhi kriteria inklusi.

Hasil dan Pembahasan

Enzim kreatin kinase (CK) atau dengan nama lain kreatin fosfokinase (CPK) merupakan enzim yang berfungsi untuk mengkatalis fosforilasi kreatin. Enzim CK merupakan suatu molekul dimerik yang terdiri dari sepasang monomer berbeda yang disebut M (Muscle = berkaitan dengan otot), dan B (Brain = berkaitan dengan otak). Kombinasi kedua sub unit menghasilkan tiga isoenzim kreatin kinase yang berbedayaitu CK1 (CK-BB), CK2 (CK-MB), dan CK3 (CK-MM). Enzim CK mengkatalis mengkatalis transfosforilasi secara reversible antara ATP dan fosfokreatin. Terdapat dua isoenzim oktamerik mitokondria yaitu sMtCK (sarkomerik) dan uMtCK (ubiquitous) (Schlattner *et al.*, 2002).

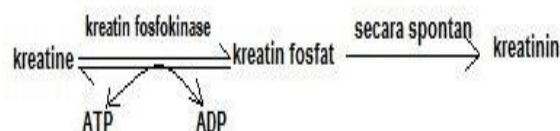
Distribusi isoenzim CK relatif spesifik pada jaringan. Sumber jaringan utama CK adalah otak dan otot polos (BB), otot jantung (MB dan MM), dan otot rangka (MM). Enzim CK3 dan sMtCK ditemukan di otot skelet, sedangkan CK1 dan uMtCK banyak ditemukan di otak, otot polos dan jaringan lain. Injuri pada jaringan otak dapat meningkatkan aktivitas CK-BB dalam cairan otak, tetapi jarang meningkatkan aktivitas CK serum total. Enzim CK-MM dan CK-BB sama sekali tidak relevan untuk mendeteksi nekrosis pada otot jantung. Enzim CK-MB mempunyai konsentrasi yang tinggi di otot jantung, tetapi sedikit di otot skelet. Enzim CK-MM mayoritas terdapat pada otot skelet dan sedikit di otot jantung. Enzim ini akan meningkat aktivitasnya seiring dengan peningkatan aktivitas CK total (Zemtsov A, 2007).

Otot menggunakan kreatin fosfat untuk menyimpan ikatan energi tinggi. Kreatin berasal dari arginine dan glisin di dalam ginjal dan terbentuk guanidinoasetat yang termetilasi (menggunakan S-adenosil

metionin) di dalam hepar untuk membentuk kreatin. Enzim CPK mengkatalis secara reversible pemindahan fosfat berenergi tinggi dari adenosine tri fosfat menjadi kreatin, membentuk kreatin fosfat dan adenosine difosfat. Kreatin fosfat merupakan molekul yang tidak stabil dan secara spontan berubah menjadi kreatinin, yang diekskresikan melalui urin. Produksi kreatinin secara spontan terjadi secara konstan dan proporsional sesuai dengan massa otot tubuh (Murray *et al.*, 2000).

Jumlah ATP yang banyak tidak cocok sebagai energi simpanan karena banyak reaksi yang dapat teraktivasi maupun terhambat oleh adanya ATP khususnya untuk menghasilkan energi. Oleh karena itu, sel otot melakukan penyimpanan fosfat berenergi tinggi dalam bentuk kreatin fosfat. Ketika tubuh membutuhkan energi, kreatin fosfat akan mendonorkan fosfatnya ke ADP untuk menghasilkan ATP sebagai sumber kontraksi otot.

Sintesis kreatin dimulai di ginjal dan diselesaikan di hepar. Kombinasi glisin dengan arginine membentuk guanidoasetat. Guanidoasetat kemudian dipindahkan ke hepar, yang akan dimetilasi oleh S-adenosil methionine untuk membentuk kreatin. Kreatin yang terbentuk kemudian dilepaskan dari hepar dan dibawa ke jaringan lain terutama otot skelet, jantung dan otak melalui aliran darah. Kreatin ini akan bereaksi dengan ATP untuk membentuk senyawa berenergi tinggi kreatin fosfat. Reaksi ini dikatalis oleh kreatin fosfokinase (CPK=CK). Dengan demikian sel dapat menggunakan kreatin fosfat untuk menghasilkan ATP (Murray *et al.*, 2000).



Gambar 1. Fungsi Kreatin fosfokinasi (CPK) di dalam otot (Modifikasi dari Murray *et al.*, 2000)

Kreatin fosfat berperan sebagai simpanan kecil fosfat berenergi tinggi yang dapat menghasilkan ATP dari ADP. Energi ini penting dan dibutuhkan pada saat aktivitas otot. Kreatin fosfat merupakan senyawa yang tidak stabil, secara spontan dalam jumlah kecil secara irreversible berubah menjadi kreatinin seiring dengan pemakaian energi. Kreatinin tidak dapat dimetabolisme lanjut dan diekskresikan melalui urin. Jumlah kreatinin yang diekskresikan melalui urin adalah tetap sesuai dengan massa otot tubuh. Oleh karena itu, kreatinin dapat digunakan sebagai indikator fungsi ekskresi ginjal. Kadar normal CK berkisar antara 20-200 U/L dengan konsentrasi yang berbeda-beda tergantung pada jenis jaringan dan peningkatan CK merupakan indikasi terjadinya kerusakan otot yang ditandai kemungkinan adanya perlukaan otot atau disebabkan pengobatan tertentu seperti obat golongan statin (Murray *et al.*, 2000).

Kadar kreatin fosfokinase serum meningkat pada kasus luka bakar dan pasien dengan nekrosis epidermal (Zemtsov A, 2007). Konsentrasi fosfokreatin dan aktivitas kreatin fosfokinase juga meningkat pada kasus psoriasis kulit dan maligna non melanoma dibandingkan dengan kulit normal. Fosfokreatin dan enzim kreatin fosfokinase terletak secara eksklusif di dalam epidermis dan di folikel rambut. Enzim kreatin fosfokinase dan fosfokreatin membantu melindungi kulit dari kerusakan oleh sinar ultraviolet. Kreatin fosfokinase MM merupakan isoenzim utama pada kulit normal. Aktivitas enzim CPK total meningkat pada psoriasis dan tumor kulit dan bukan diakibatkan oleh penurunan aktivitas enzim CPK sitosol (Zemtsov *et al.*, 1994). Pada kasus patah tulang dengan kerusakan jaringan otot yang berat juga akan meningkatkan kadar enzim CK serum.

CK-BB terlokalisir di dalam epitel kulit sehingga dalam luka jaringan di kulit terdeteksi adanya peningkatan 10 kali lebih CK-BB. Setelah perlukaan, jumlah CK-BB meningkat cepat dalam respon awal segera 12 jam setelah luka. Setelah 24 jam, aktivitas CK-BB sedikitnya meningkat 3 kali lebih

disbanding jaringan normal, kemudian menurun cepat mencapai normal setelah hari ke-7. Jumlah uMtCK cenderung konstan selama periode ini, tetapi meningkat dalam kadar yang bervariasi selama 10-15 hari setelah terjadi luka. CK-MM dan sMtCK ada tetapi tidak tampak selama fase awal penyembuhan luka (Schlattner *et al.*, 2002).

Kreatin kinase mempunyai waktu paruh sangat pendek, aktivitasnya meningkat cepat puncaknya pada 6-12 jam dan kembali normal dalam 24-48 jam setelah injuri otot akut (He *et al.*, 2008). Injuri otot yang persisten akan menyebabkan konsentrasi kreatin kinase tetap tinggi. Luka tusuk akibat jarum suntik maupun jarum infus dapat meningkatkan aktivitas CK 3-4 kali. Deteksi peningkatan aktivitas CK dalam serum berguna sebagai indikator injuri pada otot. Kadar enzim CK sebanding dengan derajat kerusakan jaringan dan seiring dengan proses penyembuhan luka, kadar enzim CK akan menurun. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Minematsu *et al.*, (2010) menyatakan bahwa kadar CK dalam eksudat merupakan biomarker yang lebih sensitif dibanding CK serum untuk mengetahui derajat injuri jaringan otot bagian dalam (jaringan subkutan).

Kesimpulan

Tingkat kerusakan jaringan otot pada luka dapat bervariasi sehingga akan menyebabkan keluarnya enzim spesifik yang bekerja di dalam sel otot. Penyembuhan luka merupakan proses yang kompleks yang melibatkan proses inflamasi, pembentukan jaringan baru dan remodeling jaringan. Enzim kreatin kinase di dalam otot dapat keluar bersama eksudat dengan jumlah bervariasi sesuai tingkat kerusakan otot. Peningkatan konsentrasi enzim CK sebanding dengan karakteristik kondisi luka. Proses inflamasi dan fase proliferasi pada penyembuhan luka dikarakteristikan dengan peningkatan kadar CK-BB. Selama 10-15 hari penyembuhan luka, ada peningkatan uMtCK, yang berkorelasi dengan eliminasi sel yang apoptosis dan remodeling matriks sel.

Daftar Pustaka

- Eming SA, Krieg T and Davidson JM. 2007. Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology* (2007) 127, 514–525.
- He L, Li G, Feng X, Shi H, Chang D, Ye K, Wang S. Effect of energy compound on skeletal muscle strain injury and regeneration in rats. *Ind Health*. 2008 Oct;46(5):506-12.
- Martin JM, Zenilman JM and Lazarus GS. 2010. Molecular Microbiology: New Dimensions for Cutaneous Biology and Wound Healing. *Journal of Investigative Dermatology*;130, 38–48.
- Minematsu T, Nakagami G, Sari Y, Akase T, Sugama J, Nagase T, Sanada H. Candidate biomarkers for deep tissue damage from molecular biological and biochemical aspects. *Journal of Tissue Viability, Volume 19, Issue 2, May 2010, Pages 77-83*.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA and Rodwell VW. 2000. Harper's Illustrated Biochemistry, Twenty-Sixth Edition Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York.
- Schlattner U, Möckli N, Speer O, Werner S, Wallimann T. Creatine kinase and creatine transporter in normal, wounded, and diseased skin. *J Invest Dermatol*. 2002 Mar;118(3):416-23.
- Zemtsov A, Cameron GS, Bradley CA, Montalvo-Lugo V, Mattioli F. Identification and activity of cytosol creatine phosphokinase enzymes in normal and diseased skin. *Am J Med Sci*. 1994 Dec;308(6):365-9.
- Zemtsov A. 2007. Skin phosphocreatine. *Skin Res Technol*;13(2):115-8.