

## PERAN MONOSIT (MAKROFAG) PADA PROSES ANGIOGENESIS DAN FIBROSIS

Barnabas Bonardo Hana Christina, Cindy Fransisca, Keshia Kristin,  
Caroline , Janti Sudiono

Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti

### Abstrak

Monosit akan masuk kedalam jaringan dan menjadi makrofag ketika terjadi peradangan. Makrofag sering hanya dihubungkan dengan fungsinya melakukan fagositosis benda-benda asing. Namun makrofag memiliki fungsi lain yaitu angiogenesis dan fibrosis. Pada proses angiogenesis makrofag akan mensekresikan tumor necrosis factor-alfa (TNF- $\alpha$ ), vascular endothelial growth factor (VEGF), angiogenin, urokinase dan platelet derived growth factor (PDGF) yang akan menginduksi terbentuknya pembuluh darah baru. Pada proses fibrosis makrofag akan mensekresikan fibroblast growth factor, platelet derived growth factor (PDGF) dan TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta) yang akan merangsang fibroblas menghasilkan kolagen dan elastin.

**Kata kunci:** Monosit, makrofag, angiogenesis, fibrosis

### Pendahuluan

Monosit adalah sel radang kronis yang bentuk intinya masuk dalam mononuklear. Jenis sel agranulosit ini berjumlah sekitar 3-8% dari seluruh leukosit. Sel ini merupakan sel yang terbesar di antara sel leukosit karena diameternya sekitar 12-15 $\mu$ m. Bentuk intinya dapat berbentuk oval, seperti tapal kuda atau tampak seakan-akan terlipat-lipat. Butir-butir khromatinnya lebih halus dan tersebar rata dibandingkan butir khromatin limfosit. Pada sediaan biasa sulit menemukan nukleolus. Sitoplasma monosit tampak berwarna biru abu-abu. Dalam jaringan monosit berubah menjadi sel makrofag atau sel-sel lain yang diklasifikasikan sebagai sel fagositik. (Subowo,2009)

Proses peradangan kronis dalam rongga mulut menyebabkan pertumbuhan proliferaif. Salah satu komponen radang kronis adalah monosit sebagai sumber dari makrofag. Monosit merupakan bentuk leukosit (sel darah putih) yang berbeda dari granulosit karena susunan morfologi intinya dan sifat sitoplasmanya yang relatif agranular. Pada peradangan akut, monosit pada waktu yang kira-kira sama dengan neutrofil mulai bermigrasi tetapi jumlahnya lebih sedikit dan dengan kecepatan yang lambat. Sel yang sama, jika berada di dalam darah disebut monosit, jika terdapat dalam eksudat disebut makrofag. Sistem monosit-makrofag (dikenal juga dengan istilah retikuloendotelial) berfungsi penting untuk membersihkan darah, limfe dan ruang-ruang interstisial dari benda asing, dengan demikian merupakan fungsi pertahanan yang penting. Tidak hanya itu, makrofag juga melepas faktor pertumbuhan dan substansi lain yang mengawali dan mempercepat pembentukan jaringan granulasi pada luka bersama fibroblas, memproduksi *growth factor* yang berperan pada re-epitelisasi dan pembentukan kapiler baru (angiogenesis).(Price SA dan Wilson LM, 2006)

Mobilisasi dan stimulasi fibroblas dikendalikan oleh banyak faktor pertumbuhan. Stimulasi fibroblas menyebabkan terjadinya fibrosis. Fibrosis atau pembentukan jaringan parut, menambah kerangka jaringan granulasi pada pembuluh darah baru dan matriks ekstraselular (ECM) longgar yang berkembang dini pada tempat pemulihan. Salah satu sumber dari berbagai faktor ini adalah endotel teraktivasi. Namun, dan mungkin yang lebih penting adalah faktor pertumbuhan yang juga dihasilkan oleh sel radang. Secara khusus, makrofag merupakan unsur sel penting pada jaringan granulasi yang selain membersihkan debris ekstrasel dan fibrin pada tempat jejas, makrofag juga

mengelaborasi suatu mediator pejamu yang menginduksi proliferasi fibroblas dan produksi ECM<sup>8</sup>. (Kumar dkk, 2007)

Proliferasi sel selama penyembuhan dikendalikan oleh beberapa faktor antara lain: sitokin (terutama IL-1 dan TGF beta), fibrin (bersumber dari protein plasma), fibronektin (bersumber dari plasma dan fibroblas), vitamin C (bersumber dari plasma), estrogen (bersumber dari plasma dan ovarium), hormon pertumbuhan (bersumber dari plasma dan hipofisis), khalon (bersumber dari leukosit, sel epidermis), faktor pertumbuhan epidermis (bersumber dari jaringan kelenjar multipel) dan faktor pertumbuhan fibroblas yang bersumber dari makrofag yang memberi efek merangsang sel fibroblast dan sel endotel<sup>9</sup>. (Chandrasoma P dan Taylor CR, 2006)

Angiogenesis adalah pembentukan pembuluh darah baru yang sangat penting dalam pertumbuhan normal. Pada pertumbuhan neoplastik, pembentukan pembuluh darah baru berperan dalam pertumbuhan dan metastasis sel-sel neoplastik. Makrofag diketahui berperan dalam menginduksi angiogenesis dengan cara mensekresikan beberapa faktor: *tumor necrosis factor-alfa* (TNF- $\alpha$ ), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), angiogenin dan urokinase. (Rouby H, 2010)

Makrofag tersebar secara luas dalam tubuh manusia. Makrofag berperan dalam proses peradangan sebagai reaksi tubuh terhadap benda asing atau mikroba. Pada pertumbuhan neoplastik, makrofag ditemukan pada ruang ekstraselular. Makrofag yang berada pada ruang ekstraselular ini dikenal dengan *tumor-associated macrophages* (TAMs). Bertahun-tahun telah diketahui bahwa TAMs adalah komponen selular utama dari kanker pada manusia. Namun, masih sulit untuk dipahami bagaimana proses dan mekanismenya. (Rouby H, 2010)

Peran monosit/makrofag ternyata tidak hanya terbatas pada fagositosis benda-benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Namun monosit/makrofag ternyata menjadi kunci pada proses fibrosis dan angiogenesis. Fibrosis penting agar jaringan dapat pulih dan bertahan terhadap lingkungan luar tubuh. Angiogenesis juga penting karena tanpa adanya pembuluh darah baru nutrisi tidak dapat diperoleh oleh jaringan sehingga jaringan akan mengalami kematian. Lebih jauh lagi, ternyata monosit/makrofag turut berperan dalam perkembangan dan metastasis sel kanker melalui induksi fibrosis dan angiogenesis. Oleh karena itu, penting untuk mencari tahu lebih lanjut mengenai mekanisme terkait.

## Studi Pustaka

Monosit adalah sel berusia pendek yang dibentuk pada sumsum tulang *hematopoietic stem cells* dan bersirkulasi di dalam pembuluh darah perifer. Pada manusia monosit berjumlah 5-8% dari seluruh jumlah leukosit. Dalam kondisi terinflamasi, monosit bermigrasi ke jaringan dan berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik. (Nucera dkk, 2010)

Monosit tidak lama berada dalam peredaran darah, karena sel-sel ini harus segera keluar. Monosit mampu mengadakan gerakan dengan jalan membentuk pseudopodia sehingga bermigrasi menembus kapiler untuk masuk ke dalam jaringan pengikat. Dalam jaringan pengikat monosit berubah menjadi sel makrofag atau sel-sel lain yang diklasifikasikan sebagai sel fagositik. Di dalam jaringan makrofag masih mempunyai kemampuan membelah diri. Selain berfungsi fagositosis sel makrofag dapat berperan menyampaikan antigen kepada limfosit untuk bekerja sama dalam sistem imun. (Subowo, 2009)

Makrofag dapat hidup lama, mempunyai beberapa granul dan melepaskan berbagai bahan. Bahan tersebut antara lain lisozim, komplemen, interferon dan sitokin yang semuanya memberikan kontribusi dalam pertahanan non-spesifik dan spesifik. (Bratawidjaja K, 2001)

Makrofag memfagositosis patogen, sel-sel mati dan beberapa komponen dalam matriks ekstraselular. Makrofag juga berfungsi untuk meregulasi homeostasis organ dan *remodelling*. Selama regenerasi atau penyembuhan jaringan, makrofag menstimulasi angiogenesis dan memfasilitasi remodeling jaringan dengan mensekresi protease dan *growth factors*. Makrofag pada jaringan dapat diidentifikasi dengan ekspresi dari beberapa marker, pada manusia markernya adalah CD68. Mayoritas makrofag terdapat pada area perivaskular daerah penyembuhan luka. (Nucera dkk, 2010)

Angiogenesis atau neovaskularisasi merupakan pembentukan kapiler baru dari pembuluh darah yang sudah ada. Angiogenesis merupakan komponen reaksi peradangan dan proses perbaikan yang penting, dimana juga terjadi selama proses pertumbuhan fisiologis dan embriogenesis. Sedangkan pembentukan pembuluh darah baru dari angioblast disebut sebagai *vasculogenesis*. (Sunderkotter,1994)

Pembentukan pembuluh darah yang baru membutuhkan pertumbuhan pembuluh darah yang telah ada dan fusi dari pembuluh-pembuluh tersebut, yang disebut proses anastomosis vascular. Pada zona subventrikular, makrofag berkumpul membentuk pleksus vaskular subventrikular. Setelah pleksus ini terbentuk, jumlah makrofag pada area tersebut akan menurun. Diketahui bahwa makrofag membantu pembentukan pembuluh darah baru berkaitan dengan sekresi VEGF (*vaskular endothelial growth factor*) yang akan menginduksi angiogenesis. (Nucera dkk, 2010)

Pada manusia, luka umumnya memprovokasi reaksi inflamasi yang selanjutnya diikuti oleh proses perbaikan. Masuknya makrofag merupakan bagian dari reaksi inflamasi. Dua pengamatan yang melihat peran langsung dari makrofag di angiogenesis inflamasi dan sementara menunjukkan korelasi yang ditemukan antara sintesis DNA oleh sel endotel dan munculnya sel mononuklear selama kontak dermatitis. Makrofag yang diperoleh dari luka dapat menginduksi neovaskularisasi dalam berbagai tes angiogenesis. Dengan demikian, aktivitas angiogenik dari makrofag dikaitkan dengan aktivitas sekretori dan membutuhkan stimulasi. (Sunderkotter,1994)

Makrofag menginduksi angiogenesis tidak hanya pada jaringan yang mengalami inflamasi saja namun juga pada jaringan yang mengalami tumor. Pada awalnya, angiogenesis tumor diinduksi oleh sel tumor sendiri. Namun, makrofag juga muncul untuk terlibat dalam vaskularisasi dan pertumbuhan tumor. Jaringan neoplastik menunjukkan adanya aktivitas angiogenik *in vivo* dan *in vitro* apabila terdapat makrofag. Polverini dan Leibovich menunjukkan bahwa isolasi makrofag dari tumor memang mampu menginduksi neovaskularisasi. Dengan demikian, vaskularisasi tumor tampaknya diinduksi atau dipengaruhi oleh makrofag. Kemunculan makrofag pada tempat pertumbuhan neoplastik merupakan bagian dari reaksi inflamasi yang biasanya dipicu oleh pertumbuhan tumor pada awalnya. (Sunderkotter,1994)

Makrofag diketahui berperan dalam menginduksi angiogenesis dengan cara mensekresikan beberapa faktor: *tumor necrosis factor-alfa* (TNF- $\alpha$ ), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), angiogenin, urokinase dan *platelet derived growth factor* (PDGF). Pada penelitian yang dilakukan (Rouby,2010) didapatkan hasil bahwa jumlah makrofag yang banyak diikuti dengan jumlah angiogenesis yang juga meningkat.

Penelitian lebih lanjut telah mengidentifikasi adanya makrofag sebagai regulator penting dari fibrosis. Seperti halnya miofibroblas, sel-sel ini berasal dari salah satu populasi jaringan seperti sel kupffer atau berpindah dari sumsum tulang. Patogenesis dari fibrosis diatur ketat oleh populasi makrofag yang menimbulkan aktivitas fungsional yang unik sepanjang fase inisiasi, pemeliharaan dan fase fibrosis. (Wynn dan Barron, 2010)

Makrofag hampir selalu ditemukan di dekat kolagen yang diproduksi miofibroblas dan ada bukti kuat bahwa interaksi ini bersifat resiprokal. HSCs (*hepatic stellate cells*) yang teraktivasi menarik dan merangsang makrofag dengan kemokin multipel dan *macrophages colony stimulating factor* (M-CSF) dan makrofag memproduksi mediator

pro-fibrotik yang secara langsung mengaktifkan fibroblas, termasuk mengubah faktor pertumbuhan TGF- $\beta$ 1 dan *platelet derived growth factor* (PDGF).

TGF- $\beta$ 1 dikenal sebagai penginduksi fibrosis yang penting di berbagai jaringan dan organ. TGF- $\beta$ 1 mendukung perkembangan fibrosis dengan cara mendorong HSCs untuk berdiferensiasi menjadi miofibroblas, meningkatkan ekspresi *tissue inhibitors of matrix metalloprotease* (TIMPs) yang menghalangi degradasi matriksekstraseluler dan secara langsung mendukung terjadinya sintesis dari *interstitial fibrillar collagens*.

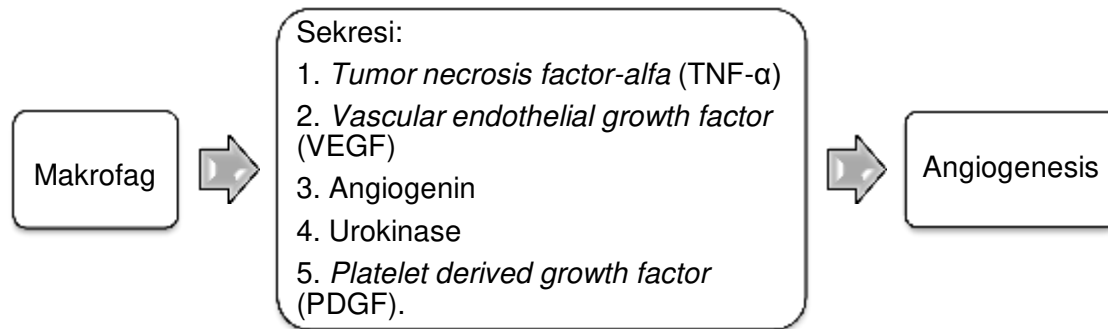
PDGF juga berperan sebagai sebuah sinyal profibrotik dengan menstimulasi proliferasi kolagen penghasil HSCs yang teraktivasi. Meskipun berbagai jenis sel menghasilkan kedua mediator tersebut, beberapa studi telah mengidentifikasi makrofag sebagai sumber terpenting dari TGF- $\beta$ 1 dan PDGF pada fibrosis. (Wynn dan Barron, 2010)

Secara klasik, makrofag digambarkan sebagai sel yang memfagositosis (menelan kemudian mencerna) debris selular dan patogen. Aktivitas tersebut merupakan kunci yang penting untuk fibrogenesis. Namun, apakah fagositosis mempercepat atau memperlambat proses fibrosis tergantung pada tipe sel-sel mati yang sedang ditelan dan disingkirkan. Trauma jaringan menyebabkan kerusakan sel parenkim seperti hepatosit, untuk menjalani apoptosis atau nekrosis sel yang mati. Makrofag biasanya menekan peradangan ketika memfagositosis sel yang mengalami apoptosis dan mendukung inflamasi selama menyingkirkan sel-sel nekrotik. Karena pada umumnya, mencerna hepatosit mati dan sel-sel yang mati karena nekrosis dapat meningkatkan sekresi TGF- $\beta$ 1. Dalam hal ini, aktivitas makrofag merupakan profibrotik. Fagositosis oleh makrofag juga dapat membantu dalam regresi/kemunduran atau resolusi dari fibrosis. Kemunduran misalnya terjadi pada pembersihan miofibroblas apoptosis, hepatosit dan debris selular karena hal ini mengeliminasi rangsang yang menginduksi TGF- $\beta$ 1 dan faktor profibrotik lainnya. Makrofag yang tergantung pada respon proinflamasi terhadap sel-sel nekrotik, dengan cara yang sama memiliki kedua potensi baik pro dan anti fibrotik: pertama dengan melibatkan sel-sel inflamasi yang menstimulasi aktivitas fibroblas dan deposisi matriks ekstraseluler, dan kemudian mengakhiri inflamasi dengan membersihkan debris jaringan, termasuk sel-sel inflamasi yang telah mati. (Wynn dan Barron, 2010)

## Pembahasan

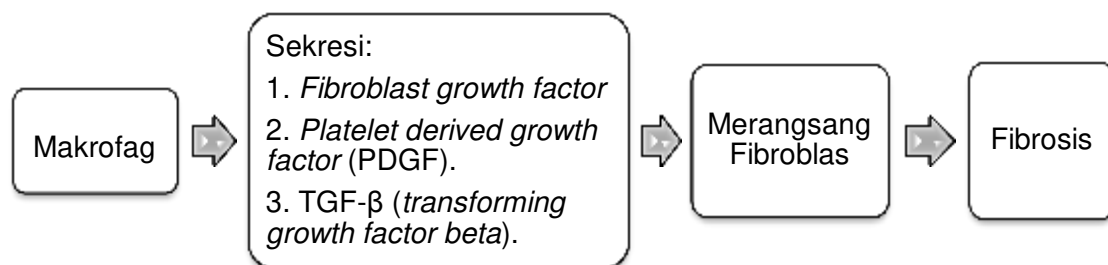
Monosit yang jika masuk ke dalam jaringan berubah menjadi makrofag memang pada awalnya dikenal dengan fungsi utamanya yaitu fagositosis. Namun seiring perkembangan ilmu pengetahuan, makrofag ternyata diketahui menjalankan fungsi lain yaitu angiogenesis, fibrosis, APC (*antigen presenting cell*) dan *tissue destruction*.

Pada angiogenesis (gambar 1), makrofag menginduksi terbentuknya pembuluh darah baru dengan cara mensekresikan *tumor necrosis factor-alfa* (TNF- $\alpha$ ), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), angiogenin, urokinase dan *platelet derived growth factor* (PDGF). Faktor ini akan ditangkap oleh pembuluh darah yang telah lebih dulu ada sebagai suatu sinyal untuk membentuk suatu cabang pembuluh darah yang baru. Jika angiogenesis tidak terjadi, maka jaringan akan kekurangan nutrisi sehingga tidak dapat berkembang bahkan dapat mati. Namun, hal ini ternyata bukan hanya terjadi secara fisiologis namun dapat juga menjadi suatu reaksi yang patologis. Pada lesi neoplastik misalnya. Pada awalnya memang angiogenesis tumor diinduksi oleh sel tumornya sendiri. Namun, makrofag akan muncul dan terlibat juga pada angiogenesis. Jika sel-sel tumor berhasil membangun pembuluh darah yang baru, kemungkinan untuk bertumbuh dan melakukan metastasis akan lebih besar. Itulah mengapa saat ini dapat ditemukan pengobatan neoplastik dengan memanfaatkan zat-zat yang bersifat antiangiogenesis. Dengan harapan sel-sel tumor terhambat suplai nutrisinya sehingga tidak dapat berkembang.



Gambar 1. Makrofag-angiogenesis

Pada proses fibrosis, makrofag bekerja dengan cara mensekresikan faktor yang akan merangsang pembentukan kolagen dan elastin oleh fibroblas. Faktor tersebut adalah *fibroblast growth factor*, *platelet derived growth factor* (PDGF) dan yang utama adalah  $TGF-\beta$  (*transforming growth factor beta*). Faktor-faktor ini akan ditangkap oleh sel fibroblas sebagai suatu tanda untuk memproduksi kolagen dan elastin. Hal ini sesuai dengan prinsip: makrofag hampir selalu ditemukan di dekat kolagen yang diproduksi miofibroblas (Thomas dan Luke ,2010).



Gambar 2. Makrofag-fibrosis

Proses fagositosis yang dilakukan makrofag juga berkaitan dengan percepatan proses fibrosis. Percepatan fibrosis terjadi saat memfagosit sel-sel yang mati akibat proses non-fisiologis (nekrosis) karena pada umumnya, mencerna sel-sel mati dapat meningkatkan sekresi  $TGF-\beta 1$  (Thomas dan luke, 2010).

### Kesimpulan

Makrofag dapat menjadi kunci pada proses angiogenesis dan fibrosis. Angiogenesis penting bagi pertumbuhan sel normal (fisiologis) namun dapat menjadi masalah jika berkaitan dengan sel tumor (patologis). Fibrosis juga penting bagi pertahanan hidup jaringan namun menjadi tidak menguntungkan jika berkaitan dengan sel tumor (pada fibroma misalnya). Mekanisme makrofag menginduksi angiogenesis dan fibrosis ini penting untuk diketahui atau dipahami untuk dapat menghentikan proses tersebut jika tidak menguntungkan bagi tubuh.

**Daftar Pustaka**

- Bratawidjaja K. *Imunologi Dasar*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2001.
- Chandrasoma P, Taylor CR. *Patologi Anatomi*. Penerjemah: Soedoko R, Mandra L, Sadikin V. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran. 2006.
- Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Buku Ajar Patologi*. Penerjemah: Prasetyo A, Pendit B, Prilliono T. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran. 2007.
- Nucera S, Biziato D, Palma MD. 2010. *The Interplay Between Macrophages and Angiogenesis in Development Tissue Injury and Regeneration*. *Int. j. dev. Biol.* 55:495-503.
- Price SA, Wilson LM. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Penerjemah: Anugerah, Peter. Jakarta: EGC Penerbit Buku Kedokteran. 2006.
- Rouby H Dalia. 2010. *Association of Macrophages With Angiogenesis in Oral Verrucous and Squamous Cell Carcinomas*. *Journal Oral Pathology Med*, vol 39: 559-564.
- Subowo. *Histologi Umum*. Jakarta: CV Sagung Seto. 2009.
- Sunderkotter C, Steinbrink K, Goebeler M, Bhardwaj R, Sorg C. 1994. *Macrophages and Angiogenesis*. *J of Leukocyte Bio.* 55, 410-417.
- Wynn T, Barron L. *Macrophages: Master Regulators of Inflammation and Fibrosis*. *Semin Liver Dis.* 2010.