



## PERANAN MAKROFAG DALAM PENYEMBUHAN LUKA ORAL *THE ROLE OF MACROPHAGES IN ORAL WOUND HEALING*

Angelina Natalia Ricardo,<sup>1</sup> Desi Oktariana<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Program Studi S2 Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang  
(Email korespondensi : [angelinaricardo98@gmail.com](mailto:angelinaricardo98@gmail.com))

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** Penyembuhan luka merupakan proses penting yang bertujuan untuk mengembalikan integritas jaringan setelah cedera. Penyembuhan luka merupakan proses dinamis dan rumit yang dapat dipisahkan menjadi empat fase yang saling tumpang tindih seperti hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Fase inflamasi bertujuan untuk mencegah terjadinya infeksi luka dan menghilangkan jaringan nekrotik. Inflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan luka kronis menetap karena menghalangi luka untuk melanjutkan ke fase berikutnya. **Kesimpulan :** Makrofag berperan dalam transisi fase inflamasi-proliferasi yang merupakan tahapan penting dalam penyembuhan luka karena fase inflamasi yang berkepanjangan menyebabkan disregulasi diferensiasi dan aktivasi sel keratinosit sehingga memicu pembentukan jaringan parut yang berlebihan.

**Kata Kunci :** Inflamasi, Makrofag, Oral, Penyembuhan luka

### ABSTRACT

**Background :** Wound healing is an essential process that aims to restore tissue integrity after injury. Wound healing is a dynamic and complicated process that can be separated into four overlapping phases such as hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling. Inflammation phase is critical that aims to prevent wound infection and remove necrotic tissue. However, excessive inflammation can lead to the persistence of chronic wound because it preventing the wound from proceeding to next phases. **Kesimpulan:** Macrophages play important role in inflammation-proliferative phase transition, , which is an important stage in wound healing because the prolonged inflammatory phase causes dysregulation of differentiation and activation of keratinocyte cells, resulting in the formation of excessive scar tissue.

**Keywords :** Inflammation, Macrophage, Oral, Wound healing



## PENDAHULUAN

Istilah imunitas mengacu pada resistensi terhadap patogen dan substansi noninfeksius seperti tumor, alergi, dan autoimun. Berbagai sel, jaringan, dan molekul yang berperan dalam reaksi imun dikenal sebagai sistem imun, sedangkan respon dari berbagai sel, jaringan, dan molekul yang terjadi secara terkoordinasi terhadap patogen dan substansi noninfeksius disebut sebagai respon imun. Fungsi fisiologis dari sistem imun adalah untuk mencegah atau melawan infeksi, mencegah pertumbuhan tumor atau kanker, dan mendukung perbaikan jaringan yang rusak.<sup>1</sup>

Penyembuhan luka merupakan suatu proses dinamik dan rumit yang melibatkan kerjasama dari beberapa sel, faktor pertumbuhan, sitokin, dan matriks ekstraseluler yang berkontribusi dalam empat fase yang saling tumpang tindih yaitu fase hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodelling*.<sup>2,3</sup> Setiap fase harus terjadi secara tepat dan teratur. Fase inflamasi merupakan salah satu fase yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka. Pada fase ini, sel neutrofil dan makrofag berperan dalam mencegah terjadinya infeksi dengan cara membersihkan luka dari berbagai kotoran.<sup>2</sup>

Luka kronis terjadi saat adanya komplikasi pada proses penyembuhan luka akut yang menyebabkan proses penyembuhan luka terhambat dan sulit ditangani.<sup>4</sup> Fase inflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan terhambatnya proses penyembuhan luka dan menyebabkan luka kronis.<sup>2</sup> Transisi dari fase inflamasi ke proliferasi merupakan tahapan yang penting dalam penyembuhan luka, namun fase inflamasi yang berkepanjangan dapat

menyebabkan disregulasi diferensiasi dan aktivasi sel keratinosit dan seringkali dikaitkan dengan pembentukan jaringan parut yang berlebihan.<sup>5</sup> Artikel ini akan fokus membahas tentang peranan sel-sel inflamasi dalam proses penyembuhan luka rongga mulut.

## TINJAUAN PUSTAKA

### 1. Fase Penyembuhan Luka

Fase penyembuhan luka terdiri dari empat fase yang terjadi secara berurutan dan saling tumpang tindih, yaitu:<sup>5,6</sup>

#### a. Fase Hemostasis (0-beberapa jam pasca luka)

Saat luka, terjadi fase hemostasis yang bertujuan untuk mengurangi kehilangan darah yang dapat mengakibatkan hipoksia, peningkatan glikolisis, dan perubahan pH. Bekuan darah yang terbentuk akan mengisi dasar luka dan berfungsi sebagai matriks sementara yang berfungsi sebagai *scaffold* untuk migrasi sel. Sekitar 5-10 menit pasca konstiksi, pembuluh darah akan mengalami vasodilatasi, sehingga trombosit dan leukosit akan bermigrasi ke matriks sementara. Selanjutnya, trombosit mengalami degranulasi dan kaskade komplemen akan diaktifkan sehingga merangsang sel-sel inflamasi dan membunuh bakteri. Pada fase ini, berbagai sitokin, kemokin, dan faktor pertumbuhan dilepaskan ke dalam luka untuk memediasi mulainya fase inflamasi.<sup>5,6</sup>

#### b. Fase Inflamasi (1-3 hari pasca luka)

Fase inflamasi bertujuan untuk menghilangkan debris dari area luka dan mencegah infeksi.<sup>5</sup> Pada fase ini, sistem imun bawaan, neutrofil, dan monosit bermigrasi ke area luka. *Damage-associated molecular pattern* (DAMP) dan *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP) pada dasar luka menjadi pemicu *toll-like receptor* (TLR), RAGE,



dan *inflammasome signaling* mengarah ke kaskade sitokin dan kemokin yang dilepaskan oleh sel-sel residen yang menjadi pertanda dimulainya fase inflamasi beberapa jam pasca luka. Neutrofil, monosit, makrofag, sel mast, dan sel T memasuki dasar luka sebagai respons terhadap gradien kemokin dan mendorong respons imun terhadap patogen.

Kemokin akan menginduksi ekspresi molekul adhesi, misalnya *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM1), *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM1) dan *e-selectin* (SELE), pada sel endotel yang berperan dalam memediasi perlekatan neutrofil pada dinding pembuluh darah. Begitu berada di luar pembuluh darah, neutrofil terpapar pada gradien kemokin di dalam kulit dan bermigrasi menuju konsentrasi yang lebih tinggi, tempat di mana kemokin tersebut berada dilepaskan, yaitu lokasi luka. Patut dicatat bahwa semua leukosit, tidak hanya neutrofil, menggunakan mekanisme lokalisasi ini. Jika luka tidak terinfeksi, neutrofil biasanya bertahan selama 2-5 hari. Sel neutrofil melakukan fagositosis dan memproduksi sitokin, seperti TNF- $\alpha$ , *interleukin-1 $\beta$* , dan IL-6. Sekitar 3 hari pasca luka, monosit direkrut ke area kerja, tempat mereka berdiferensiasi menjadi makrofag dan mendukung penyembuhan. Makrofag berperan penting dalam memfasilitasi transisi fase inflamasi-proliferasi selama penyembuhan luka.<sup>6</sup>

### c. Fase Proliferasi (4-21 hari pasca luka)

Fase proliferasi terjadi beberapa jam hingga beberapa hari pasca luka. Pada fase ini, sel endotel, fibroblas, dan epitel bermigrasi ke dasar luka.<sup>6</sup> Fase proliferasi bertujuan untuk menutup luka dengan reepitelisasi, perbaikan jaringan

pembuluh darah, dan pembentukan jaringan granulasi.<sup>5</sup>

Selama beberapa jam hingga 1 hari pasca luka, sel keratinosit akan bermigrasi ke area tepi luka. Selanjutnya, sel keratinosit akan berproliferasi pada lapisan basal tepi luka dan sel induk epitel yang berasal dari folikel rambut atau kelenjar keringat mulai berproliferasi sekitar 2-3 hari pasca luka. Re-epitelisasi dapat dirangsang oleh berbagai sinyal terkait luka, misalnya nitrat oksida yang disintesis oleh makrofag, sitokin, dan faktor pertumbuhan, seperti epidermal growth factor (EGF), KGF, IGF-1, dan *nerve growth factor* (NGF) yang disekresikan oleh berbagai jenis sel pada luka.

Angiogenesis diinisiasi oleh faktor-faktor pertumbuhan, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *basic fibroblast growth factor* (bFGF) dan *serine protease thrombin* yang mengaktifasi sel-sel endotel pada pembuluh darah. Angiogenesis diperlukan untuk transportasi nutrisi dan oksigen yang diperlukan dalam proses penyembuhan luka. Selain angiogenesis, pada fase proliferasi matriks sementara yang dibentuk selama fase hemostasis akan digantikan oleh jaringan granulasi yang terdiri dari sejumlah besar fibroblas, granulosit, makrofag, pembuluh darah, dan bundel kolagen yang memperbaiki struktur dan fungsi kulit yang terluka. Fibroblas yang berperan dalam proses pembentukan jaringan granulasi bermigrasi dari dermis di area terdekat luka sebagai respon terhadap sitokin dan faktor pertumbuhan, seperti PDGF, TGF- $\beta$ , dan bFGF yang disintesis oleh platelet dan makrofag pada luka. Setelah bermigrasi ke matriks luka sementara, fibroblas berproliferasi dan menghasilkan proteinase, misalnya matriks



metalloproteinase (MMPs), untuk mendegradasi matriks sementara; sambil menyimpan kolagen dan komponen matriks ekstraseluler (ECM) lainnya, misalnya proteoglikan, asam hialuronat, glikosaminoglikan, dan fibronectin, untuk membentuk granulasi jaringan, yang mengisi celah luka dan menyediakan perancah untuk adhesi sel, migrasi, pertumbuhan dan diferensiasi selama perbaikan luka.<sup>5,6</sup>

#### **d. Fase Remodelling (21 hari-1 tahun pasca luka)**

Setelah luka ditutupi oleh jaringan epitelium yang baru dan keseimbangan mikroba tercapai maka inflamasi akan dipadamkan oleh sitokin anti-inflamasi. Makrofag beralih dari fenotip M1 proinflamasi ke fenotip M2 proresolusi dan mensekresi faktor pertumbuhan, matriks metalloproteinases (MMPs), dan penghambat jaringan metalloproteinases (TIMPs) untuk menstimulasi remodeling ECM yang dimediasi oleh fibroblast (*myo*). Fase remodeling dimulai pada akhir perkembangan jaringan granulasi. Pada fase ini, kolagen III yang diproduksi dengan cepat di ECM digantikan oleh kolagen I, yang memiliki kekuatan tarik lebih tinggi tetapi membutuhkan waktu lebih lama untuk disimpan. Jumlah pembuluh darah baru dan aliran darah menurun. Lingkungan avaskular dan aseluler yang matang terbentuk Fase remodeling terakhir dari penyembuhan luka ini mungkin memakan waktu berminggu-minggu hingga berbulan-bulan, sehingga jaringan parut akan hilang secara bertahap, meskipun jaringan tersebut mungkin hanya dapat mencapai maksimum 80% dari kekuatan tarik aslinya.<sup>5,6</sup>

## **2. Peranan Makrofag dalam Penyembuhan Luka**

Peradangan yang berlebihan dan berkepanjangan mengakibatkan

penyembuhan tertunda dan peningkatan pembentukan bekas luka. Saat terjadi luka, sel monosit keluar dari sirkulasi darah dan masuk ke area luka. Selanjutnya, sinyal lingkungan mikro lokal akan mengaktifasi makrofag yang berasal dari monosit dan makrofag yang tinggal dekat kapiler.

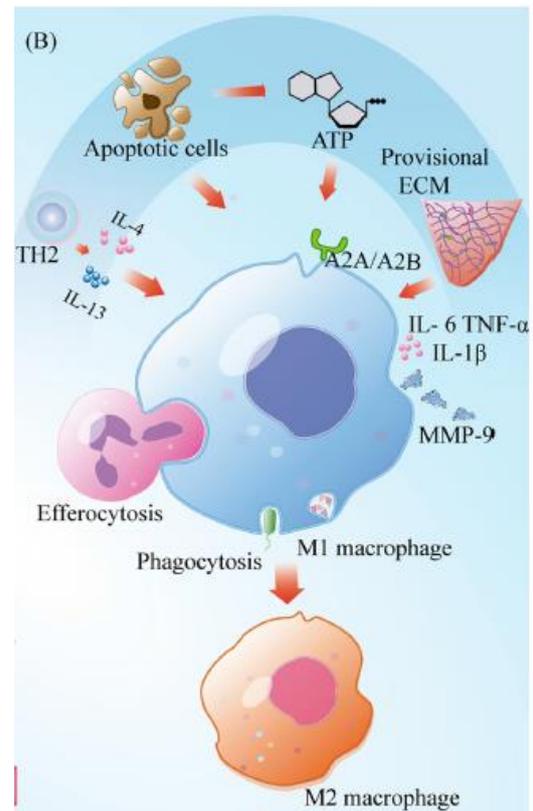
Setelah neutrofil terbentuk, monosit yang bersirkulasi dengan cepat memasuki jaringan sebagai respons terhadap sinyal cedera dan berubah menjadi makrofag setelah terpapar lingkungan mikro inflamasi lokal. Pada saat yang sama, sejumlah kecil makrofag yang tinggal di dekat kapiler kulit dengan cepat mengenali sinyal cedera dengan mengekspresikan reseptor penghasil purin dan mendorong rekrutmen sel inflamasi ke lokasi cedera. Meskipun makrofag terlibat dalam semua tahap perbaikan, fenotipe dan fungsinya diatur oleh lingkungan sekitar.<sup>3,5</sup>

*Pathogen-associated molecular pattern* (PAMP) yang diekspresikan oleh mikroba dan *Damage-associated molecular pattern* (DAMP) diproduksi selama stres seluler yang bersinergi dengan IFN- $\gamma$  yang berasal dari sel *natural killer* yang mempolarisasi makrofag menjadi makrofag yang diaktifkan secara klasik (M1 subset). IL-4 dan IL-13 mendorong pembentukan makrofag yang diaktifkan secara alternatif (subset M2), yang menekan inflamasi dan imunitas antitumor, meregulasi metabolisme glukosa, dan mendukung penyembuhan luka.

Pada fase awal penyembuhan luka, setelah terpapar sitokin proinflamasi, IFN, produk mikroba atau DAMP, monosit yang berinfiltrasi dan makrofag residen diaktifkan dan memperoleh fenotip pro-inflamasi M1. Selanjutnya, terjadi fagositosis mikroba, pembersihan sel mati, dan debris seluler, serta produksi

mediator pro-inflamasi, seperti IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), serta kemokin untuk merekrut leukosit tambahan. Setelah itu, makrofag fenotip reparatif M2 mengekspresikan mediator anti-inflamasi, seperti antagonis IL-1R, *decoy* reseptor IL-1 tipe II dan IL-10, dan faktor pertumbuhan, seperti TGF- $\beta$ , VEGF, dan IGF1 yang mendorong proliferasi fibroblas, sintesis matriks ekstraseluler, dan angiogenesis. Transisi makrofag M1 ke M2 merupakan fase yang sangat penting dalam penyelesaian fase inflamasi dan memberikan keseimbangan dalam proses penyembuhan luka. Sitokin anti-inflamasi seperti IL-10, glukokortikoid, prostaglandin, dan modulator metabolisme glukosa dan lipid juga dapat menginduksi fenotip yang menyerupai M2. Kegagalan transisi fenotip makrofag M1-M2 telah terlibat dalam patogenesis luka kronis.

Pada fase akhir penyembuhan luka, makrofag berperan dalam mengatur kandungan ECM dan *remodeling* melalui sekresi protease dan inhibitorynya, seperti matriks metalloproteinase (MMPs) dan inhibitor jaringan metalloproteinase (TIMPs). Menariknya, sebuah penelitian baru-baru ini mengungkapkan peran penting MMP-10 dalam mengatur aktivitas kolagenolitik makrofag M2 yang berperan perbaikan bekas luka.<sup>5</sup>



**Gambar 1.** Peranan makrofag dalam fase inflamasi luka : makrofag menghilangkan fragmen sel, patogen, dan sel apoptosis, serta menghasilkan sejumlah besar sitokin proinflamasi untuk merekrut sel imun. Polarisasi ke tipe M2 di bawah pengaruh sitokin TH2, sel apoptosis, nukleotida, dan basa ekstraseluler sementara.

## KESIMPULAN

Penyembuhan luka merupakan suatu proses yang rumit dan dinamis yang terdiri dari empat fase yang saling tumpang tindih yaitu hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan *remodeling*. Inflamasi merupakan salah satu fase penting dalam penyembuhan luka karena pada fase ini neutrofil dan makrofag direkrut ke area luka untuk membersihkan area luka dan mencegah terjadinya infeksi. Transisi dari fase inflamasi ke proliferasi merupakan tahapan yang penting dalam penyembuhan luka, namun fase inflamasi yang berkepanjangan dapat menyebabkan disregulasi diferensiasi dan



aktivasi sel keratinosit dan seringkali dikaitkan dengan pembentukan jaringan parut yang berlebihan.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Abbas AK, Andrew H L, Pillai S. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System 7th Ed.*; 2023.
2. Uchiyama T, Li X, Fujita - Nakajima K, et al. Differential Inflammatory Responses in the Healing of Oral Mucosa and Skin Wounds. *International Journal of Oral-Medical Sciences*. 2021;20(1):19-23. doi:10.5466/ijoms.20.19
3. Wang Z, Qi F, Luo H, Xu G, Wang D. Inflammatory Microenvironment of Skin Wounds. *Front Immunol*. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.789274
4. Sjuhada Oki A, Amalia N, Tantiana. Wound healing acceleration in inflammation phase of post-tooth extraction after aerobic and anaerobic exercise. *Sci Sports*. 2020;35(3):168.e1-168.e6. doi:10.1016/j.scispo.2019.06.001
5. Landén NX, Li D, Stähle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;73(20):3861-3885. doi:10.1007/s00018-016-2268-0
6. Waasdorp M, Krom BP, Bikker FJ, van Zuijlen PPM, Niessen FB, Gibbs S. The bigger picture: Why oral mucosa heals better than skin. *Biomolecules*. 2021;11(8). doi:10.3390/biom11081165