



## **SYSTEMATIC RIVIEW : POLARISASI MAKROFAG PADA ULKUS DIABETIKUM**

**Margareta Pratiwi<sup>1\*</sup>, Ermi Girsang<sup>2</sup>, Ali Napiah<sup>3</sup>**

<sup>1,2,3</sup> Universitas Prima Indonesia

Email : margareta.pratiwi88@gmail.com

085266696097

### **ABSTRAK**

Luka diabetik ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi dan disfungsi seluler yang konsisten dengan peningkatan kadar spesies oksigen reaktif (ROS). Gangguan penyembuhan luka merupakan salah satu komplikasi diabetes yang parah. Makrofag memiliki peran penting dalam penyembuhan luka. Pada luka yang berbeda, makrofag diklasifikasikan menjadi dua fenotipe: makrofag yang diaktifkan secara klasik dan diaktifkan secara alternative makrofag. Disregulasi fenotip makrofag menyebabkan gangguan penyembuhan luka yang parah pada diabetes. Makrofag adalah salah satu partisipan kunci dalam penyembuhan luka dan terus berlanjut memberikan perubahan fungsional pada lokasi luka sejak cedera. Secara ekstensif proses polarisasi makrofag dan modulasinya modifikasi epigenetik. Data dari model diabetes pra-klinis dan klinis mempunyai hubungan hiperglikemia yang menyebabkan perubahan ekspresi gen sehingga meningkatkan kejadian diabetes. Hiperglikemia dan stres oksidatif menjadikan lingkungan yang rentan terhadap perubahan kode epigenetic yang dimanifestasikan sebagai gen inflamasi yang berubah ekspresi. Berbagai modulasi epigenetik itu mungkin berkontribusi terhadap disregulasi polarisasi makrofag yang mengakibatkan penyembuhan luka tertunda.

Kata Kunci : Luka diabetes, Polarisasi makrofag, Jalur sinyal, Penyembuhan luka

### **ABSTRACT**

*Diabetic wounds are characterized by increased proinflammatory cytokines and cellular dysfunction consistent with increased levels of reactive oxygen species (ROS). Impaired wound healing is one of the serious complications of diabetes. Macrophages have an important role in wound healing. In different wounds, macrophages are classified into two phenotypes: classically activated macrophages and alternatively activated macrophages. Dysregulation of macrophage phenotype leads to severe impaired wound healing in diabetes. Macrophages are one of the key participants in wound healing and continue to provide functional changes to the wound site since injury. Extensive process of macrophage polarization and modulation of epigenetic modifications. Data from pre-clinical and clinical diabetes models show a relationship between hyperglycemia which causes changes in gene expression, thereby increasing the incidence of diabetes. Hyperglycemia and oxidative stress create an environment susceptible to changes in the epigenetic code manifested as altered expression of inflammatory genes. These epigenetic modulations may contribute to dysregulation of macrophage polarization resulting in delayed wound healing.*

*Keywords: Diabetic wounds, macrophage polarization, signaling pathways, wound healing*

## PENDAHULUAN

Diabetes menyebabkan keadaan hiperglikemia sekunder akibat seluler resistensi insulin dan defisiensi insulin. Tinggi glukosa darah telah terbukti mempengaruhi makrofag polarisasi in vitro dan in vivo dalam beberapa penelitian dan menyoroti pentingnya kontrol glukosa darah dalam pasien-pasien ini. Pada kelompok yang sama menemukan bahwa makrofag M1 berkurang ekspresi matriks metalloproteinases 1 (MMP1) dan peningkatan ekspresi sitokin pro-inflamasi, TNF a dan keduanya mengganggu migrasi keratinosit dan dengan demikian menunda penyembuhan luka (Louiselle et al., 2021).

Polarisasi makrofag mengacu pada perkiraan aktivasi makrofag pada titik tertentu dalam ruang dan waktu. Istilah polarisasi digunakan hampir secara eksklusif di sini namun sama samarnya dengan istilah polarisasi istilah aktivasi. Dengan demikian, tujuan utama biologi makrofag adalah untuk mendefinisikan makrofag secara molekuler polarisasi dan secara paralel menghubungkan jalur spesifik yang ditimbulkan dalam polarisasi ke fisiologis spesifik dan proses patologis. Saat ini, bidang makrofag telah mencapai konsensus parsial untuk pengelompokan luas fenotip aktivasi

makrofag. Makrofag M1 muncul di lingkungan inflamasi yang didominasi oleh *Toll-like receptor* (TLR) dan pensinyalan interferon dan umumnya berhubungan dengan kekebalan terhadap bakteri dan intraseluler patogen. Makrofag M2 ditemukan di lingkungan yang didominasi oleh respons TH 2 seperti asma, dan alergi. Penggunaan istilah M1 dan M2 masih kontroversial karena kurangnya kriteria yang ditentukan secara ketat untuk menilai fenotipe. Polarisasi umumnya menangkap garis besar aktivitas makrofag (Murray, 2017).

Polarisasi makrofag telah menjadi bidang yang menarik perhatian selama lima sampai 10 tahun terakhir. Polarisasi makrofag mempengaruhi penyembuhan khususnya pada penyembuhan luka yang tidak teratur seperti penyembuhan luka diabetes yang sedang berkembang karena potensinya untuk dikembangkan terapi baru untuk mengobati kondisi yang mahal dan melemahkan ini. Oleh karena itu faktor lingkungan dan intrinsik yang terkait dengan penyembuhan luka kronik pada DM2 karena hanya pada saat kita dapat memahami proses penyakitnya, dapatkah kita memulainya mengembangkan pengobatan (Louiselle et al., 2021).

Sindrom metabolik berbasis diabetes secara bertahap menjadi penyakit kronis yang signifikan yang mempengaruhi kesehatan manusia. Gangguan penyembuhan luka merupakan komplikasi utama diabetes (Zhang et al., 2018). Luka diabetes kronis dapat bertahan selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun sering kambuh, menyebabkan penurunan kualitas hidup dan kematian fungsi kulit dan mukosa (Rice et al., 2014). Patogenesis diabetes luka itu rumit dan melibatkan banyak jalur yang berbeda. Hal ini secara tradisional dikaitkan dengan hiperglikemik lokal lingkungan, akumulasi produk akhir glikasi lanjut (AGE), cedera stres oksidatif dan peradangan kronis. Namun, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa makrofag berperan peran penting dalam penyembuhan luka diabetes (Koh & DiPietro, 2011). Makrofag Polarisation erat kaitannya dengan peradangan dan luka penyembuhan. Respon inflamasi di mana makrofag berpartisipasi sangat penting dalam terjadinya, perkembangan dan perbaikan luka diabetes (Barman & Koh, 2020). Polarisation makrofag ada dua sub tipe M1 dan M2 memiliki efek berbeda pada kejangkelan dan regresi peradangan luka (Yunna et al., 2020). Pada luka biasa penyembuhan, makrofag berubah dari tipe

M1 ke M2. Di sebaliknya pada luka diabetes transformasi M1 menjadi M2 makrofag terganggu, yang merupakan kelainan yang berhubungan dengan penurunan kolagen pada penutupan luka, angiogenesis dan pengendapan luka diabetes (Wu et al., 2022).

## **METODE**

Metode penelitian ini adalah dengan menggunakan metode systematic review yaitu sintesis dari studi literatur yang bersifat sistematis, jelas, menyeluruh, dengan mengidentifikasi, menganalisis, mengevaluasi melalui pengumpulan data-data yang sudah ada dengan metode pencarian eksplisit dan melibatkan proses telaah kritis dalam pemilihan literatur (Cooper et al., 2018). Studi ini menunjukkan ulasan naratif untuk menggambarkan literatur saat ini terkait pengaruh polarisasi makrofag pada ulkus diabetikum. Pencarian artikel dilakukan melalui lima database yaitu : PubMed, Science Direct, ProQuest, Springer Link dan Google Scholar. Terdapat kriteria inklusi dan eksklusi yang digunakan dalam sistematis review ini, yaitu : dapat diakses full-text, berbahasa Inggris, terdapat keterkaitan dengan rumusan masalah dengan keyword Polarisation Makrofag dan Ulkus Diabetikum. Untuk kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah : literatur berupa



editorial, letters to editors, laporan penelitian, review, buku, prosiding dan artikel non-penelitian. Artikel yang digunakan dalam systematic review ini dibatasi pada lima hasil dan tahun terakhir, yaitu 2018 – 2023. Keywords yang digunakan dalam sistematik review ini adalah macrophage polarization AND Diabetic Wound OR Signal Pathway AND Wound Healing.

## PEMBAHASAN

Makrofag banyak digunakan dalam tubuh untuk menjaga ostasis dan melawan patogen invasif sebagai sel efektor imun yang kuat dengan penting peran dalam homeostasis jaringan dan cedera. Makrofag adalah sel efektor imun kuat yang memainkan peran penting dalam homeostasis dan kerusakan jaringan. Plastisitas fungsional dan keragaman adalah salah satu ciri pembeda dari monosit- makrofag (Delavary et al., 2011).

Fungsi makrofag berubah secara dramatis seiring dengan perubahan lingkungan sekitar. Oleh karena itu, diaktifkan makrofag secara garis besar dapat dibagi menjadi dua kategori berdasarkan fungsinya: makrofag yang diaktifkan secara klasik mewakili keadaan aktivasi yang sangat pro-inflamasi, dan alternatif makrofag yang diaktifkan secara aktif mewakili anti-inflamasi dan pro-

keadaan aktivasi reparatif. Aktivasi sel tipe M1 adalah terutama oleh interferon- $\gamma$  yang disekresikan oleh sel T pembantu CD4+ (Th1), lipopolisakarida (LPS) bakteri Gram-negatif, granular faktor kolonisasi makrofag, dan dimediasi oleh tumor faktor nekrosis (TNF). Mereka diwujudkan sebagai peningkatan self-self- kemampuan presentasi antigen, fagositosis yang dimediasi komplementosis dan beberapa faktor pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-23 [10], oksida nitrat (NO) pelepasan dan ligan kemokin 9 (CXCL-9) dan CXCL- 10 produksi. Pelepasan antimikroba dan anti- faktor inflamasi tumor dapat memediasi oksigen reaktif spesies (ROS) yang menyebabkan kerusakan jaringan dan mengganggu regenerasi jaringan erasi dan penyembuhan luka (Ferrante & Leibovich, 2012).

Makrofag di lokasi perbaikan luka terdiri dari dua populasi yang keduanya berasal dari sumsum tulang yaitu yang pertama adalah makrofag jaringan 'residen' yang ada di jaringan selalu di bawah rangsangan yang sesuai, ia mampu memasuki siklus mitosis. Kulit normal mengandung makrofag residen di kepadatan rendah sekitar 1–2 per mm<sup>2</sup> telah menunjukkan peran kecil makrofag jaringan residen dalam beberapa proses



termasuk penyembuhan luka. Mereka menggunakan tikus yang bergantung pada makrofag model luka di mana makrofag jaringan residen habis menggunakan anti-CSF1R. Dalam model ini terjadi rekonstitusi seluler dalam waktu 7 hari dan tidak juga waktu proses penyembuhan luka efisiensi regenerasi jaringan juga tidak dipengaruhi oleh anti-CSF1R pengobatan (MacDonald et al., 2010).

Makrofag terlibat dalam hampir semua tahap luka penyembuhan. Setelah cedera kulit, monosit beragregasi dan berdiferensiasi menjadi berikatan dengan makrofag pada permukaan luka. Makrofag menginfiltrasi lokasi luka diaktifkan ke fenotip M1 ditandai oleh protein spesifik seperti CD86, nitrat yang dapat diinduksi oksida sintase (iNOS) dan TNF- $\alpha$  dan terutama menunjukkan sifat pro inflamasi. Mereka bisa melahap seluruh sel fragmen mikroorganisme, stroma dan trombosit, disekresikan mediator pro-inflamasi dan kemokin, dan merekrut lebih banyak monosit yang bersirkulasi untuk fagositosis, angiogenesis dan re-epitelisasi (Xu et al., 2020).

Makrofag M2 anti-inflamasi mengerahkan anti-inflasi dan meningkatkan angiogenesis dan kolagen deposisi untuk mencegah penyembuhan tertunda pada penderita

diabetes luka M1-berlebihan pada tahap awal tetapi menunjukkan M2- defisiensi pada tahap proliferasi selanjutnya, menunjukkan hal itu perubahan dalam aktivasi makrofag dapat berkontribusi terhadap gangguan penyembuhan luka diabetes. Strategi untuk membalikkan hal ini aktivasi abnormal dapat digunakan untuk meningkatkan efek penyembuhan luka dan proses penyembuhan. Oleh karena itu, mempromosikan makrofag migrasi, fagositosis dan polarisasi M2 sangat besar penting untuk mengatur lingkungan mikro kekebalan tubuh luka dan mempercepat penyembuhan luka. Misalnya, mengobati tikus penderita diabetes dengan asam docosaehaenoic secara tidak dapat meningkatkan penyembuhan ulkus dengan menstimulasi makrofag polarisasi menuju fenotip M2. Penemuan masa depan dapat dilakukan untuk mempelajari sebaran M1/M2 makrofag dan perubahan sitokin dalam penyembuhan luka dan pembentukan bekas luka. Polarisasi makrofag ke jenis anti-inflamasi tertunda secara signifikan membaik penyembuhan luka. Oleh karena itu, berbagai pendekatan untuk memodifikasi fenotipe makrofag dapat digunakan sebagai terapi mengobati luka kronis. Perkembangan ulkus kaki diabetik (DFU) sering terjadi akibat kelainan neurovaskuler pada ekstremitas



bawah sistem, mikrosirkulasi lokal dan metabolisme oksigen. Itu mekanisme spesifik DFU refraktori masih belum jelas. Di dalam penyelidikan terbaru, respon inflamasi yang berkepanjangan dan deregulasi fenotip makrofag telah dikaitkan memperlambat penyembuhan ulkus diabetikum. Pasien diabetes memiliki kadar glukosa tinggi, mengubah lingkungan mikro lokal ulkus dan iskemia lokal dan hipoksia. Makrofag adalah sel imun bawaan pusat dan merupakan sel multifungsi yang dapat mengatur proses yang berbeda dalam berbagai tahap luka penyembuhan. Pada ulkus diabetik, fenotipe selnya abnormal makrofag dan jumlah serta proporsi tipe M1 makrofag meningkat. Dalam sebuah penelitian tentang tukak kulit kronis luka pada tikus diabetes, kandungan inflamasinya tinggi faktor dalam luka menghambat transformasi M1 makrofag ke makrofag M2, sehingga berlebihan peradangan luka dan penyembuhan luka tertunda (Xu et al., 2020).

## KESIMPULAN

Fase penyembuhan luka biasanya berlangsung dengan cara yang dapat diprediksinya secara tepat waktu. Pada manusia, masalah penyembuhan luka bisa bermanifestasi sebagai tertunda atau berlebihan. Penyembuhan luka tertunda

dapat mengakibatkan luka kronis dan hasil penyembuhan luka yang berlebihan dalam bekas luka hipertrofik atau pembentukan bekas luka keloid. Bekas luka yang berlebihan untuk kawin ditandai dengan peningkatan deposisi ECM dan bekas luka vaskularisasi. Bekas luka yang berlebihan dapat menyebabkan cacat dan gangguan fungsi. Pada luka bakar misalnya, fungsi sendi dapat terganggu sangat terganggu karena bekas luka yang berlebihan. Banyak penelitian yang telah dilakukan telah dilakukan, terutama berfokus pada fibroblas dan TGF- $\beta$ , untuk menjelaskan proses penyembuhan luka, dan untuk menemukan pengobatan baru kemungkinan. Sayangnya, penelitian mengenai penyembuhan luka belum dilakukan membawa kemajuan besar dalam perawatan pasien. Hingga saat ini, fenotip makrofag belum dianggap berperan penting dalam hasil proses penyembuhan luka.

Karena peran fenotip makrofag telah disorot fibrosis dalam beberapa penelitian dan beberapa penelitian menggarisbawahi pentingnya makrofag dalam penyembuhan luka, minat terhadap makrofag fungsi dalam perbaikan luka meningkat. Berdasarkan penelitian yang disebutkan dalam makalah ini kami berhipotesis bahwa fase inflamasi

pada jaringan parut yang berlebihan berlangsung lama dan oleh karena itu lebih banyak makrofag yang tertarik ke dasar luka.

Itu

fenotipe makrofag yang baru tertarik pertama-tama akan lebih pro inflamasi (M1) dan akan beralih ke lebih pro-fibrotik (M2) fenotipe. Makrofag M2 selanjutnya bisa lebih aktif dalam jaringan parut yang berlebihan karena rangsangan yang lebih intens.

Karena makrofag memainkan peran penting dalam penyembuhan luka, intervensi fungsi makrofag pada beberapa kondisi patologis dapat mengurangi ulserasi dan luka kronis dan dapat mencegah bekas luka hipertrofik dan pembentukan keloid. Untuk intervensi, lebih banyak pengetahuan tentang peran makrofag dalam penyembuhan, terutama fenotip fungsionalnya (M1/M2) di fase yang berbeda dan dalam kondisi patologis yang berbeda pula diperlukan.

## DAFTAR PUSTAKA

Barman, P. K., & Koh, T. J. (2020). Macrophage Dysregulation and Impaired Skin Wound Healing in Diabetes. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(June), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00528>

Cooper, C., Booth, A., Varley-Campbell, J., Britten, N., & Garside, R. (2018). Defining the process to literature searching in systematic reviews: A literature review of guidance and

supporting studies. *BMC Medical Research Methodology*, 18(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0545-3>

Delavary, B. M., van der Veer, W. M., van Egmond, M., Niessen, F. B., & Beelen, R. H. J. (2011). Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology*, 216(7), 753–762. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.01.001>

Ferrante, C. J., & Leibovich, S. J. (2012). Regulation of Macrophage Polarization and Wound Healing. *Advances in Wound Care*, 1(1), 10–16. <https://doi.org/10.1089/wound.2011.0307>

Koh, T. J., & DiPietro, L. A. (2011). Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 13(July 2011). <https://doi.org/10.1017/S1462399411001943>

Louiselle, A. E., Niemiec, S. M., Zgheib, C., & Liechty, K. W. (2021). Macrophage polarization and diabetic wound healing. *Translational Research*, 236, 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.05.006>

MacDonald, K. P. A., Palmer, J. S., Cronau, S., Seppanen, E., Olver, S., Raffelt, N. C., Kuns, R., Pettit, A. R., Clouston, A., Wainwright, B., Branstetter, D., Smith, J., Paxton, R. J., Cerretti, D. P., Bonham, L., Hill, G. R., & Hume, D. A. (2010). An antibody against the colony-stimulating factor 1 receptor depletes the resident subset of monocytes and tissue- and tumor-associated macrophages but does not inhibit inflammation. *Blood*, 116(19), 3955–3963. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-266296>

Murray, P. J. (2017). Macrophage



- Polarization. *Annual Review of Physiology*, 79, 541–566.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034339>
- Rice, J. B., Desai, U., Cummings, A. K. G., Birnbaum, H. G., Skornicki, M., & Parsons, N. B. (2014). Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers. *Diabetes Care*, 37(3), 651–658. <https://doi.org/10.2337/dc13-2176>
- Wu, X., He, W., Mu, X., Liu, Y., Deng, J., Liu, Y., & Nie, X. (2022). *Macrophage polarization in diabetic wound healing*.
- Xu, X., Gu, S., Huang, X., Ren, J., Gu, Y., Wei, C., Lian, X., Li, H., Gao, Y., Jin, R., Gu, B., Zan, T., & Wang, Z. (2020). The role of macrophages in the formation of hypertrophic scars and keloids. *Burns and Trauma*, 8, 1–8. <https://doi.org/10.1093/BURNST/TKA A006>
- Yunna, C., Mengru, H., Lei, W., & Weidong, C. (2020). Macrophage M1/M2 polarization. *European Journal of Pharmacology*, 877(November 2019), 173090. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173090>
- Zhang, H., Nie, X., Shi, X., Zhao, J., Chen, Y., Yao, Q., Sun, C., & Yang, J. (2018). Regulatory mechanisms of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in diabetic cutaneous ulcers. *Frontiers in Pharmacology*, 9(OCT), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01114>