

LAPORAN KASUS

**PENGENALAN IMUNOTERAPI REGENERATIF MAKROFAG UNTUK
KARDIOMIOPATI TANPA OPSI PERAWATAN:
SEBUAH TEROBOSAN BARU TERAPI PASIEN
(INTRODUCTION TO MACROFAG REGENERATIVE IMMUNOTHERAPY FOR
CARDIOMIOPATY WITHOUT TREATMENT OPTIONS: A NEW BREAKTHROUGH
PATIENT THERAPY)**

Prihati Pujowaskito^{1,2} Terawan Agus Putranto^{3,4,5}

¹Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani

²Cardiologist di Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Subroto

³Menteri Kesehatan Republik Indonesia

⁴ Dokter di Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Subroto

⁵*The Indonesia Army Medical Sciences Institute (THIAMSI)*

Email korespondensi : pujowaskito@yahoo.com

ABSTRAK

Terapi imunoterapi memiliki peran menjanjikan dalam pengobatan pasien terbaru. Penerapan terapi sel untuk pengobatan penyakit kardiovaskular berpotensi mencapai tujuan terapi regenerasi kardiovaskular. Status terapi saat ini untuk kardiovaskular tidak memadai sehingga pengembangan alternatif yang aman dan efisien sangat diperlukan. Laporan kasus ini bertujuan membuktikan bahwa vaksin regeneratif makrofag dapat menjadi pilihan terapi untuk pasien kardiomiopati yang tidak memiliki pilihan terapi lain untuk perawatan. Metode dengan regeneratif makrofag dipilih berasal dari manusia yang dikembangkan menjadi vaksin untuk pasien kardiomiopati. Komponen darah monosit pasien dipisahkan dari komponen darah lain dan diberi perlakuan selama empat hari. Monosit diprogram menjadi regeneratif makrofag. Ekokardiografi transthorakal dilakukan sebelum imunoterapi dan satu bulan setelah imunoterapi untuk mendukung tampilan klinis pasien. Pemeriksaan elektrokardiografi, x-ray thorax, dan ekokardiografi dilakukan. Hasil elektrokardiografi sebelum dan sesudah terapi menunjukkan multipel ventrikel ekstrasistol. Hasil ekokardiografi sebelum terapi menunjukkan hipertrofi ventrikel kiri, disfungsi diastolik, dan ventrikel hipokinetik dengan

ejeksi fraksi yang rendah (44%). Hasil terapi vaksin regeneratif makrofag pada pasien menunjukkan terdapat perubahan bermakna pemeriksaan ekokardiografi yaitu hipertrofi ventrikel kiri, normokinetik, disfungsi diastolik, dan peningkatan ejeksi fraksi (56%). Imunoterapi vaksin regeneratif makrofag menghasilkan perubahan bermakna status klinis dan ekokardiografi.

Kata Kunci :, kardiomiopati, imunoterapi regeneratif makrofag

ABSTRACT

Immunotherapy therapy has a promising role in the treatment of the latest patients. The application of cell therapy for the treatment of cardiovascular disease has the potential to achieve the goals of cardiovascular regeneration therapy. The current therapeutic status for cardiovascular disease is inadequate so the development of safe and efficient alternatives is urgently needed. The case report aims to prove that the macrophage regenerative vaccine can be a therapeutic choice for cardiomyopathy patients who do not have other therapeutic options for treatment. The method with regenerative macrophages was chosen from humans which was developed into a vaccine for cardiomyopathy patients. The patient's monocytes blood component were separated from other blood components and treated for 4 days. Monocytes were programmed to regenerate macrophages. Transthoracic echocardiography was performed before and one month after immunotherapy to support the patient's clinical appearance. Electrocardiographic, thoracic x-ray and echocardiographic examinations were performed. Electrocardiographic results before and after therapy showed multiple extrasystole ventricles. Echocardiographic results before treatment showed left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, hypokinetic ventricles with low ejection fraction (44%). The results of macrophage regenerative vaccine therapy in patients showed significant changes in echocardiographic examination, namely left ventricular hypertrophy, normocynetics, diastolic dysfunction, and increased ejection fraction (56%). Macrophage regenerative vaccine immunotherapy produces significant changes in clinical and echocardiographic status.

Keywords: cardiomyopathy, macrophage regenerative immunotherapy

PENDAHULUAN

Berdasarkan data dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2013 sampai 2016, prevalensi dari penyakit kardiovaskular (penyakit

jantung koroner, gagal jantung, stroke, dan hipertensi) pada dewasa usia lebih dari 20 tahun adalah 48% dari 121,5 juta penderita pada tahun 2016. Prevalensi meningkat seiring dengan bertambahnya usia pada pria dan wanita. Penggunaan HCUP data untuk kardiomiopati pada 2014, terdapat 16.000 pasien rawat inap dengan kardiomiopati sebagai diagnosis utama dan 966.000 data dari NHLBI (*National Heart Lung and Blood Institute*) disponsori oleh *Chicago Heart Association Detection Project in Industry*, *ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study)*, dan *CHS (Cardiovascular Health Study)* penelitian kohort yang mengindikasikan bahwa insiden gagal jantung mendekati 21 per 1000 populasi usia di atas 65 tahun.¹

Nekrosis kardiomyosit merupakan pemicu dari aktivasi sistem kekebalan tubuh bawaan dan kaskade jalur inflamasi. Sistem kekebalan tubuh bawaan merupakan suatu jaringan kompleks molekular yang sangat peka terhadap perubahan sinyal-sinyal bahaya yang ditentukan selama nekrosis sel dan degradasi dari komponen matriks ekstraselular. Makrofag adalah bagian turunan dari respons sistem kekebalan tubuh bawaan dan menjadi subjek penelitian yang menarik dalam kondisi normal dan patologis. Makrofag dilengkapi dengan satu set reseptor pengenalan

patogen yang dapat mengaktifkan fagositosis patogen dan sekresi sitokin dan kemokin. Makrofag memunculkan antigen pada permukaan sel oleh kompleks histokompatibilitas utama II (MHC kelas II) dan berinteraksi secara erat dengan sistem imun adaptif. Monosit/makrofag adalah kunci utama dari respon inflamasi. Mereka memproduksi faktor pro-inflamasi dan anti-inflamasi yang menginisiasi penyerapan debris selular, regulasi dari granulasi pembentukan jaringan, dan neoangiogenesis. Makrofag menentukan proses remodeling dan proses penyembuhan setelah melalui infark miokardium melalui sekresi dari protease, faktor pertumbuhan dan pengaruh apoptosis kardiomyosit serta proliferasi.^{2,3,4,5}

Data tentang fungsi plastisitas monosit dan makrofag dalam infark miokard menguraikan peran potensial sel-sel ini sebagai target efektif untuk mengontrol proses peradangan, remodeling jantung, dan penyembuhan setelah kejadian koroner akut.^{3,4,5,6} Saat ini imunoterapi ditentukan sebagai metode terapi yang potensial salah satunya adalah imunoterapi regeneratif makrofag untuk pengobatan pasien kardiomiopati. Di Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat (RSPAD) Gatot Soebroto Jakarta, terdapat bagian yang disebut dengan "*Cell Cure*

Center". Para peneliti sedang memulai melakukan penelitian menggunakan vaksin regeneratif makrofag untuk mengobati kardiomiopati yang tidak memiliki pilihan terapi lain.

LAPORAN KASUS

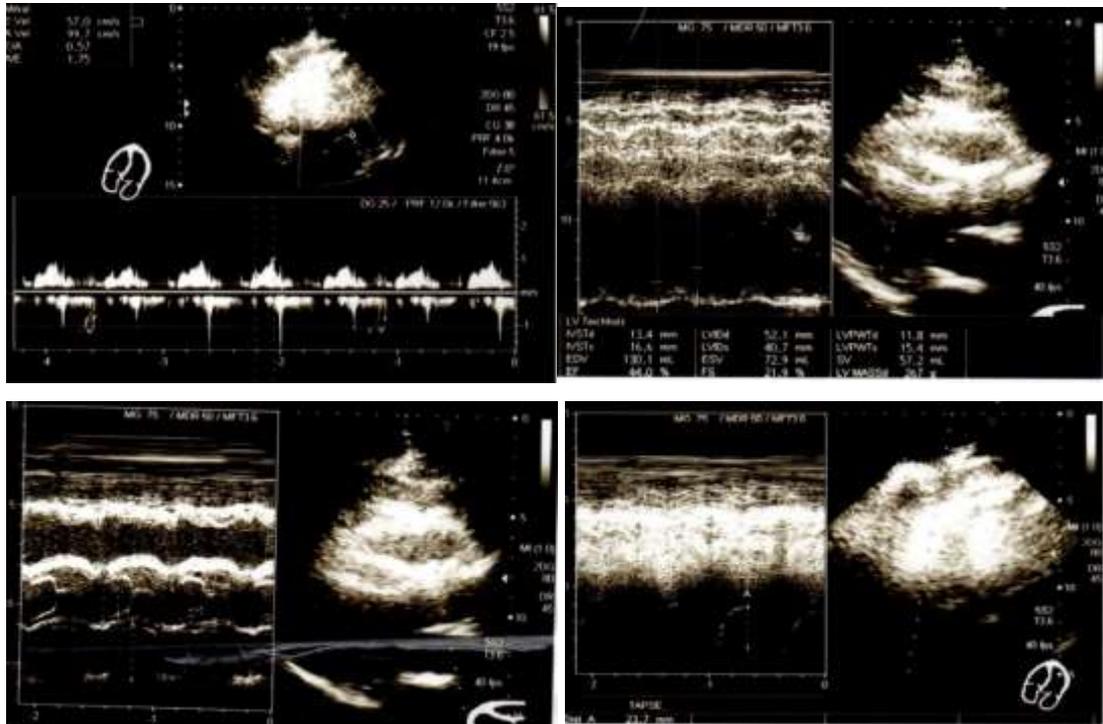
Laki-laki usia 71 tahun dirawat di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta dengan penyakit jantung koroner. Ketika pasien datang ke RSPAD Gatot Soebroto, pasien datang dengan batuk kronik dan edema pada tungkai bawah. Pasien menyangkal adanya pingsan, sesak, mual, muntah, dan keringat dingin yang berlebihan. Riwayat penyakit dahulu berupa hipertensi dan DM tipe II. Hasil pemeriksaan tanda vital pasien saat masuk RSPAD Gatot Soebroto Jakarta adalah suhu afebris, denyut nadi 86 kali per menit, laju pernapasan 20 kali per menit, tekanan darah 140/90 mmHg, dan saturasi Oksigen 98% pada suhu ruang. Pasien sadar penuh dan tidak ada gawat napas. Pasien tidak memiliki distensi jugular. Pemeriksaan jantung normal S1 dan S2 tanpa adanya mur-mur dan bunyi jantung tambahan. Pemeriksaan paru terdengar jernih dengan auskultasi pada kedua paru. Pasien datang dengan disertai edema pada tungkai.

Pasien melakukan beberapa pemeriksaan penunjang berupa elektrokardiografi, x-ray dan

ekokardiografi. Hasil pemeriksaan X-ray thorax pasien pada April 2019 terdapat kelainan pada CTR > 50 %, fibrosis pada basal paru kanan, tidak tampak infiltrat dan tampak kesuraman pada sudut kostofrenikus dengan diagnosis banding berupa pleuritis. Elektrokardiografi menunjukkan beberapa ventrikel ekstrasistol. Pada ekokardiografi, tampak perbesaran ventrikel kiri, gangguan fungsi diastolik dengan hipokinetik ventrikel kiri dengan ejeksi fraksi 44 % (Gambar 1 dan Gambar 2). Setelah pasien melakukan beberapa rangkaian pemeriksaan pasien didiagnosis menjadi kardiomiopati hipertrofi. Pasien menginginkan terapi yang lebih baik namun menolak operasi bypass koroner. Selanjutnya, dokter ingin meningkatkan angka harapan hidup dengan memberikan imunoterapi regeneratif makrofag. Setelah melakukan intervensi, pasien akan di lakukan pemantauan ekokardiografi. Hasil yang didapatkan pasien cukup signifikan. Melalui ekokardiografi menunjukkan perbesaran ventrikel kiri, normokinetik, disfungsi diastolik, ejeksi fraksi 56 %. Dalam kasus ini, metode imunoterapi yang dipilih untuk pasien adalah regeneratif makrofag yang berasal dari manusia. Dalam regeneratif makrofag yang berasal dari manusia, darah dikumpulkan dan kemudian monosit dipisahkan dari komponen darah lainnya.

Makrofag murni dari manusia dibentuk dengan menumbuhkan makrofag dari komponen perifer darah yang berasal dari

monosit dan tumbuh sempurna dalam empat hari.



Gambar 1 Pemeriksaan Elektrokardiografi dan Ekokardiografi pada Pasien. (dokumentasi RSPAD Gatot Soebroto Jakarta)

RUMAH SAKIT PUSAT ANGKATAN DARAT GATOT SOEBROTO	
LAPORAN EKO KARDIOGRAFI	Nama : DA
	Tanggal Lahir : 14-05-1947
Tanggal Pemeriksaan: 11-04-2019	dan 28-05-2019
11-04-2019	28-05-2019
Sebelum terapi	Setelah terapi
EF : 44 %	EF : 56,49 %
EDD : 52,1 %	EDD : 42%
ESD : 40,7 %	ESD : 29,7 %

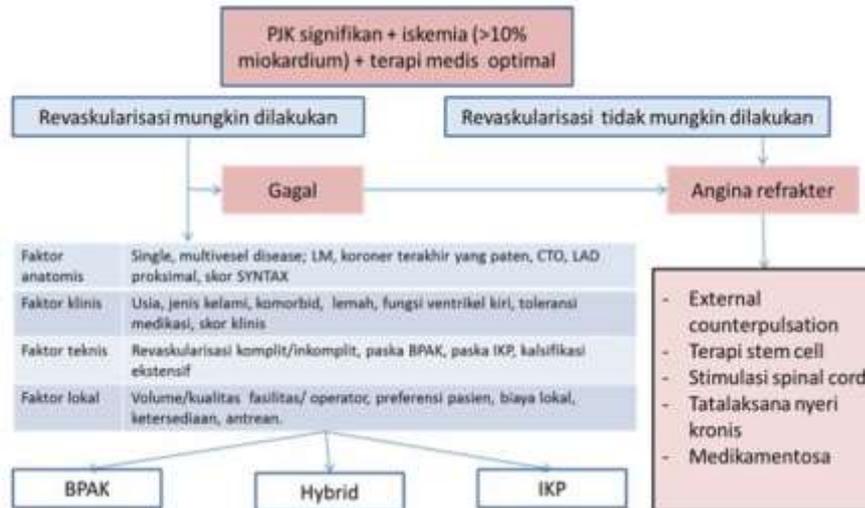
LVH (+); LV Hipokinetik; <i>Diastolic Dysfunction</i>	LVH(+); Normokinetik, <i>Diastolic Dysfunction</i>
<i>Hypertrophy Cardiomyopathy</i>	LVH, <i>Diastolic Dysfunction</i>

Gambar 2 Hasil Ekokardografi Pasien.
(dokumentasi RSPAD Gatot Soebroto Jakarta)

PEMBAHASAN

Pada kondisi Penyakit Jantung Koroner (PJK) signifikan dan iskemia serta terapi medis optimal terdapat dua pilihan yaitu revaskularisasi mungkin dilakukan dan revaskularisasi tidak mungkin dilakukan. Revaskularisasi mungkin dilakukan dipengaruhi beberapa faktor yaitu anatomis, klinis, teknis, dan lokal. Faktor anatomis diantaranya *multivesel disease*, *LM (left main)*, coroner terakhir yang paten, *chronic total occlusion (CTO)*, *left anterior descending (LAD)*, proksimal, dan *the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery score* (skor SYNTAX). Faktor-faktor tersebut berpengaruh terhadap bedah pintas arteri coroner (BPAK), hibrid, dan intervensi perkutan koroner (IPK). Apabila gagal maka dilakukan angina refrakter dengan terapi

stem cell salah satunya. Aplikasi klinis dari terapi stem sel (kardiomioplasti seluler) untuk penatalaksanaan pada jaringan yang iskemik adalah melibatkan revaskularisasi jaringan, isolasi stem sel autologous dari pasien dan implementasi melalui pengulangan kateterisasi jantung atau injeksi melalui intramiokardial (Gambar 3).⁷ Akumulasi dari sel imun diantara kardiomiosit sebagai respon awal yang bermanifestasi dalam sel jantung setelah kerusakan sel merupakan prinsip dari terapi ini keduanya menggunakan inisiasi dan adaptasi koordinasi dari sel-sel imun yang membantu memperbaiki sel-sel pada jantung termasuk mengeliminasi debris seluler, mengkompensasi pertumbuhan sel-sel kardiomiosit yang baru, mengaktivasi sel sirkulasi prekursor, kuantitatif dan kualitatif modifikasi dari jaringan vaskular dan membentuk jaringan fibrotik.⁸



Gambar 3 Pemilihan Stem Sel sebagai Salah Satu Terapi pada Pasien dengan Kardiomiopati.⁹

Makrofag memerintahkan pembaharuan kardiomiosit melalui stimulasi dari proliferasi kardiomiosit yang sebelumnya sudah ada dan atau neovaskularisasi.⁸ Namun, usaha substansial sangat dibutuhkan untuk mengidentifikasi secara ilmiah makrofag-makrofag yang berperan dalam pembaharuan kardiomiosit melalui mekanisme molekular. Telah ditentukan bahwa yang menjadi pemain esensial dalam regenerasi sel-sel jantung adalah interleukin (IL6 dan IL3).⁸

Makrofag pertama diidentifikasi oleh Ilya Ilyich Mechnikov pada 1882 dan termasuk dalam mekanisme pertahanan pertama pada vertebrata dalam sistem pertahanan melawan luka.¹⁰ Makrofag merupakan turunan dari monosit yang diturunkan dari sel punca hematopoiesis. Makrofag ada pada semua jaringan

vertebra dan memiliki dua fungsi dalam perlindungan *host* dan kerusakan jaringan yang dikelola dengan keseimbangan yang baik. Makrofag jaringan memiliki fenotipe yang beragam dalam lingkungan jaringan yang berbeda-beda. Dalam ulasan ini, kami berfokus pada fungsi fagosit dari makrofag yang menginisiasi imunitas dan homeostasis jaringan untuk lebih memahami peran makrofag di jaringan pada beberapa kondisi patologis. Makrofag menelan dan mendegradasi sel-sel mati, debris, dan benda asing. Makrofag menginisiasi homeostasis dengan merespons perubahan internal dan eksternal di dalam tubuh, tidak hanya melakukan fagositosis tetapi juga melakukan fungsi trofik, regulasi, dan perbaikan. Makrofag memiliki kemampuan untuk menampilkan antigen kepada sel T dan berfungsi sebagai efektor untuk

membentuk imunitas mediasi sel, hal ini diketahui bahwa makrofag memengaruhi perkembangan penyakit-penyakit inflamasi kronis.^{10,11,12}

Makrofag menunjukkan kemampuan plastisitas dan kemampuan adaptasi yang tinggi baik secara in vitro maupun in vivo.⁶ Makrofag dapat mengambil fenotip yang berbeda dalam merespons berbagai stimulus yang bervariasi ketika berada pada lingkungan yang berbeda.^{6,13} Subset makrofag lebih lanjut dibagi berdasarkan pada rangsangan invitro yang terkena. Makrofag sudah diklasifikasikan menjadi *classic activated* (M1) dan (M2). Makrofag M1 dapat dibagi menjadi M1a jika distimulasi dengan reseptor dan M1b jika distimulasi dengan

grup protein B1 yang memiliki mobilitas tinggi.¹³ Setiap subset juga memiliki fisiologi sel yang berbeda misalnya, M1b kurang fagositik dibandingkan M1a.^{14,15}

Selain itu beberapa fenotip dapat saling mengubah dalam kondisi in vitro. Sebagai contoh, makrofag M1 dapat berubah menjadi fenotip M2 setelah stimulasi dengan faktor pro-M2.¹⁶ Makrofag M2 dibagi menjadi M2a jika terstimulasi dengan IL-4, IL-3, M-CSF dan NLRP3. M2b jika distimulasi dengan kompleks imun dalam kombinasi dengan LPS,IL-1 β , IL-1Ra dan M2c jika di stimulasi dengan IL-10, TGF- β , dan lain-lain.^{14,15} Karakteristik ini disebutkan dalam Tabel 1.^{17,18}

Tabel 1 Karakteristik dan Pengeluaran Molekular dari Makrofag Teraktivasi¹⁷

Subtypes	Inducers	Cell markers	Cytokines	Chemokines	Function
M1	IFN- γ , LPS, bacteria	CCR7, CD25, CD86,	TNF- α , IL-1 β ,	RANTES,	Proinflammatory function
	GM-CSF, oxidative fatty acid/LDL, HMGB1	CD127, MHCII, ROS, iNOS, arginase-2	NO, IP-10, IL-6/8/12/15/17/23	CCL-8/15/19/20, CXCL-9/10/11/13	Pathogen clearance, tissue damage
M2a	IL-4, IL-13, M-CSF, NLRP3	CD206, CD209, Fizzl, Ym1/2, RELM- α , arginase-1	IL-4/10/13/33/35, MMP-9, MMP-14, IGF-1	CCL-8/13/14, CCL-17/18/23/26	Allergic inflammation
M2b	LPS, IL-1 β , immune complex/IL-1Ra	CD206, CD209, Fizzl, Ym1/2, RELM- α , arginase-1	IL-10, TGF- β , CCL-1/20, CXCL-1/2/3	CXCL 1/2/3	Tissue remodeling, fibrosis
M2c	TGF- β , IL-10, PGE2, Tregs, BM-MSC, ADSCs, IDO	CD163, CD206, Fizzl, Ym1/2, arginase-1, PPAR-delta, SRA-1 TLR1/8	IL-10, TGF- β , IGF-1, PGE-2	CCL-8/17/18/22/24	Anti-inflammatory function Phagocytosis, tissue remodeling, fibrosis

Notes: M1 cells are classically activated macrophages; alternatively activated macrophages (M2 cells) can be divided into subtypes of M2a, M2b, and M2c.
Abbreviations: LPS, lipopolysaccharide; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; LDL, low-density lipoprotein; HMGB1, high-mobility group box 1; iNOS, inducible nitric oxide synthase; Tregs, regulatory T cells; ADSCs, adipose tissue-derived stromal cells; IDO, indoleamine 2,3-dioxygenase; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; SRA-1, scavenger receptor A-1; PGE2, prostaglandin E2.

Makrofag M2a dan M2c adalah makrofag utama yang bertanggung jawab untuk melakukan koordinasi dengan respon imunitas adaptif, dimana makrofag M2b menekan inflamasi, fibrosis dan

remodeling jaringan.^{13,19} Parameter ukuran atau makrofag adalah jumlah sel yang viabel , proporsi dari sel yang viabel, proporsi dari sel TLR 2- positif, proporsi sel CD 274-positif , proporsi dari CD 80-

positif, proporsi CD 11c-positif. Diperlukan hasil ulasan masing-masing berupa: Total jumlah sel viabel $\geq 1 \times 10^6$ sel, proporsi dari jumlah sel yang viabel $>50\%$, proporsi dari sel TLR2-positif $\leq 40\%$, proporsi dari CD 274-positif $\geq 50\%$, proporsi dari CD 80-positif $\leq 75\%$, proporsi CD 11c-positif $\geq 90\%$.

Secara singkat, sel yang melekat di kultur dalam RPMI-1640 (Lonza) dengan berbagai tambahan-tambahan pada suhu 37°C ditambah dengan 5% CO_2 . Untuk memperoleh M2 yang mirip dengan makrofag sesungguhnya, kita menggunakan faktor stimulasi koloni dengan rekombinan makrofag manusia (50 ng/mL) dan menciptakan kondisi kekurangan serum (persentase yang rendah plasma autologous). Dalam 4 hari, makrofag dapat dipanen dengan menggunakan PBS (*Phosphate Buffer Saline*) EDTA (Lonza), pencucian dengan Triple Express Tripsine (Gibco) dan dihitung. Kemudian makrofag buatan turunan yang mirip dengan M2 di resuspensi dalam 2 mL setiap 3×10^7 natrium klorida $0,9\%$ ditambah dengan albumin 20% dan kemudian di masukan ke dalam tubuh pasien secara intravena.

Metode imunoterapi terapeutik dan kombinasinya adalah strategi terapi yang paling menjanjikan. Berbeda dengan perawatan yang diterapkan saat ini,

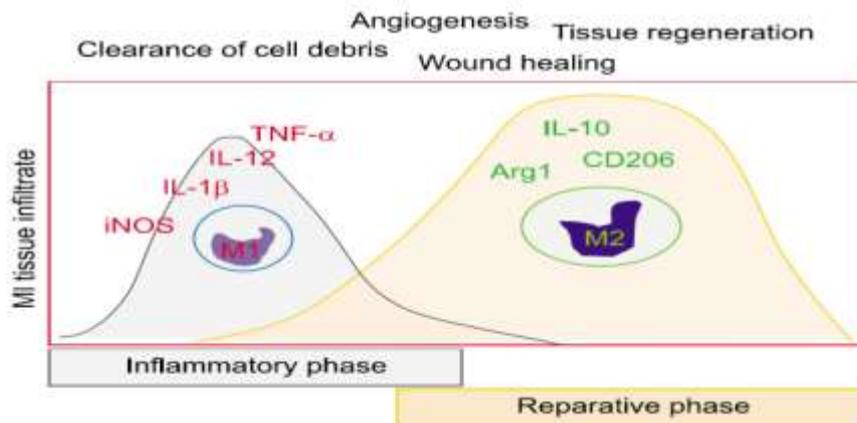
imunoterapi memiliki potensi untuk menstimulasi dan mendukung mekanisme endogen dari jantung.

Pasien dengan kardiomiopati yang menolak CABG dan PCI datang ke “*cell cure*”. Dokter yang berada di “*cell cure*” memastikan pasien terqualifikasi secara anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan fisik terdiri dari pemeriksaan lengkap “*head to toe*” dan tanda-tanda vital. Setelah itu pasien melakukan pemeriksaan laboratorium berupa : darah lengkap, fungsi hati, fungsi ginjal, dan imunoserologi (HIV, Hep B dan Hep C). Setelah itu, “*cell cure*” mengambil komponen darah utuh (*whole blood*) dengan 2 teknik. Pertama, kita melakukan secara manual (tanpa alat). Komponen darah utuh yang sudah diambil sebanyak $9 \text{ cc} \times 23 \text{ tube}$. Total komponen darah utuh yang diambil 207 cc . Kedua kita menggunakan leukoforesis untuk mendapatkan monosit dari komponen leukosit. Setelah itu, semua yang diambil tadi akan diproses di ruang steril. Untuk mendapatkan sel monosit kita menggunakan teknik *labelling* dengan “*flowcytometer*”. Kita melakukan hal yang mirip terhadap monosit untuk teknik manipulasi menjadi makrofag. Kita menggunakan sistem *labelling* juga dengan “*flowcytometer*” sampai mendapatkan makrofag yang diinginkan.

Berbeda dengan terapi yang diterapkan sekarang ini, metode imunoterrapi memiliki potensi untuk menstimulasi dan mendukung mekanisme endogen dalam perbaikan sel jantung dan menyederhanakan regenerasi lengkap dari basal jika ada kerusakan jaringan pada organ jantung.^{11,12,20}

Meskipun klasifikasi makrofag dan konsep konversi makrofag dibagi berdasarkan respon stimulasi secara in vivo, literatur sekarang meminjam nomenklatur untuk mendefinisikan makrofag yang terstimulasi secara in vivo.

^{13,17,21} Makrofag yang muncul saat proses inflamasi biasanya disebut makrofag M2. Komunitas peneliti setuju bahwa klasifikasi ini sangat membantu dalam menyederhanakan dan harus digunakan dengan hati-hati terutama dalam melakukan diskusi fenotip secara in vivo. Fungsi kedua makrofag dalam membuat Sebagian sel ini sangat menarik untuk kesehatan jantung: (i) kecenderungan makrofag untuk menelan lipoprotein akan memunculkan “foam sel” pada plak arterosklerotik. (ii) respon makrofag terhadap iskemia cukup kuat (Gambar 4).²²



Gambar 4 Gambar Fungsi Makrofag.²³

Sel yang viabel dari ReM yang dibutuhkan untuk menstimulasi secara poten dalam merespon imunitas dalam proses inflamasi adalah $\geq 1 \times 10^6$ cell. ReM yang sudah jadi digunakan ke tubuh pasien secara intravena.

Penuaan memengaruhi sebuah upregulasi dalam respon inflamasi dari basal, sebuah proses yang disebut sebuah peradangan.^{24,25} Makrofag adalah kunci yang berkontribusi, berdasarkan penelitian peningkatan jumlah makrofag pada jantung dan peningkatan molekul-molekul

proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleukon (IL)-6, *matrix metalloproteinases* (MMPs), dan *chemokine C-C motif ligand-2* (CCL2)/*monocyte chemoattractant protein-1* berpengaruh selama proses penuaan fungsi sel-sel jantung.²³ Makrofag memproduksi MMP-9 dan CCL2, keduanya adalah yang memiliki korelasi positif dengan meningkatkan dalam LV dimensions pada ekokardiografi, menunjukkan peran makrofag dalam proses penuaan sel-sel jantung.²⁶

Patogenesis dari kardiomiopati didukung oleh perubahan kompleks pada level subselular, selular, dan ekstraseluler dalam miokardium ventrikel jantung. Untuk semua keuntungan yang didapatkan dari terapi konvensional secara mortalitas dan morbiditas, terapi konvensional tidak dapat mengatasi kehilangan jumlah-jumlah kardiomyosit pada proses remodeling ventrikel. Berbagai tipe sel yang bervariasi dan rute pengiriman sel telah diterapkan untuk memberikan efek positif pada pasien dengan model klinis dari kardiomiopati iskemia dan non iskemia, dengan keuntungan pleiotropik yang diobservasi dalam kondisi remodeling miokardium, fungsi sistolik dan diastolik, perfusi, fibrosis, inflamasi, metabolisme, dan elektrofisiologi.

Pasien menginginkan terapi yang paling terbaik namun menolak dilakukan *coronary artery bypass graft* (CABG). Dokter ingin meningkatkan angka harapan hidup dengan memberikan terapi vaksin regeneratif makrofag. Setelah pendekatan intervensi ini, pasien dilakukan penilaian dengan ekokardiografi. Hasil yang didapatkan cukup signifikan dengan menunjukkan hipertrofi ventrikel kiri, normokinetik, disfungsi diastolik dan fraksi ejeksi dari 44% menjadi 56 %.

Makrofag pada host memiliki fungsi ganda yakni melindungi host dan kerusakan jaringan, jika dikelola dalam keseimbangan yang baik.²⁷ Fungsi fagosit dari makrofag memaksa inisiasi sistem imun dan homeostasis jaringan untuk pemahaman yang lebih dari peran makrofag jaringan dalam beberapa kondisi patologis. Makrofag memakan dan mendegradasi sel-sel mati, debris, dan benda asing. Makrofag menginisiasi homeostasis dengan merespon perubahan secara internal dan eksternal di dalam tubuh, tidak hanya melakukan fagositosis tetapi juga melalui regulasi dan reparasi. Makrofag memiliki kemampuan untuk memunculkan antigen kepada sel T dan berfungsi sebagai efektor untuk imunitas yang termediasi oleh sel. Hal ini diketahui bahwa makrofag memengaruhi

perkembangan penyakit peradangan yang kronis seperti kardiomiopati.^{10,11,12, 28}

KESIMPULAN

Setelah pasien melakukan terapi vaksin regeneratif makrofag, pasien mengalami perubahan yang signifikan dalam pemeriksaan ekokardiografi yaitu hipertrofi ventrikel kiri, normokinetik, disfungsi diastolik, dan peningkatan ejeksi fraksi meningkat menjadi 56%. Pasien dengan kardiomiopati yang tidak memiliki pilihan terapi lain yang diterapi dengan imunoterapi dengan menggunakan vaksin regeneratif makrofag menunjukkan perubahan status klinis yang baik, yaitu pasien dapat melakukan aktivitas sehari-hari ringan tidak sesak/nyeri dada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Update A Report from the American Heart Association (AHA), Statistic update Heart Disease and Stroke Statistics— 2019
2. Gombazhapova A, Rogovskaya Y, Shurupov V, et al; Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *Journal of Biomedical Science* (2017) 24:13 DOI 10.1186/s12929-017-0322-3.
3. Furth R, Cohn ZA. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *J Exp Med.* 1968;128:415–35.
4. Takahashi K. Development and differentiation of macrophages and their related cells. *Hum Cell* 1994;7:109-15.
5. Yona S, Kim KW, Wolf Y, Mildner A, Varol D, Breker M, et al. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity* 2013;38:79-91.
6. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 2012;122:787–95.
7. Domenech M, Polo-corrales L, Ramirez-Vick J, Freytes D. *Tissue Engineering Strategies for Myocardial Regeneration: Acellular Versus Cellular Scaffolds.* Mary Ann Liebert, Inc, 2016 ; 22; 6.
8. Ziatanova I; Pinto C; Silvestere JS. Immune Modulation of Cardiac Repair and Regeneration: The Art of Mending Broken Hearts. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*; 2016, 10: 14.
9. Kementrian Kesehatan RI. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK).* Jakarta : Kemenkes RI; 2018.
10. Yonggang MA, Alan J, Merry L. et al Cardiac macrophage biology in the steady-state heart, the aging heart, and following myocardial infarction

11. Gordon S. The macrophage: past, present and future. *Eur J Immunol* 2007;37:S9–17. 2.
12. Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity* 2014;41:21–35.
13. Ben-Mordechai T, Palevski D, Glucksam-Galnoy Y, Elron-Gross I, Margalit R, Leor J. Targeting macrophage subsets for infarct repair. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015;20:36–51.
14. Gombozhapova A, Rogovskaya Y, Shurupov V, et al. Macrophage activation and polarization in post-infarction cardiac remodeling. *J Biomed Sci* 2017;24:13.
15. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci* 2008;13:453–61.
16. Pelegrin P, Surprenant A. Dynamics of macrophage polarization reveal new mechanism to inhibit IL-1 β release through pyrophosphates. *EMBO J* 2009;28:2114–27.
17. Bai J, Adriani G, Dang TM, et al. Contact-dependent carcinoma aggregate dispersion by M2a macrophages via ICAM-1 and β 2 integrin interactions. *Oncotarget*. 2015;6(28):25295–25307.
18. Colin S, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Macrophage phenotypes in atherosclerosis. *Immunol Rev*. 2014;262(1):153–166
19. Lindsey ML, Saucerman JJ, DeLeon-Pennell KY. Knowledge gaps to understanding cardiac macrophage polarization following myocardial infarction. *Biochim Biophys Acta* 2016;1862:2288–92.
20. Lemcke H, Voronina N, Steinhoff G, et al. Recent Progress in Stem Cell Modification for Cardiac Regeneration. *Hindawi Stem Cells International* Volume 2018, Article ID 1909346, 22 pages <https://doi.org/10.1155/2018/1909346>
21. Kara L. Spiller and Timothy J. Ko. Macrophage-based therapeutic strategies in regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017 December 01; 122: 74–83. Doi :10.1016/j.addr.2017.05.010
22. Frantz S and Nahrendorf M. Cardiac macrophages and their role in ischemic heart disease.
23. Kim YS and Ahn Y. Functional Relevance of Macrophage-mediated Inflammation to Cardiac Regeneration
24. Baylis D, Bartlett D B, Patel HP, Roberts HC. Understanding how wage: insights into inflammaging. *Longev Health span* 2013; 2:8.

25. Wang M, Shah AM. Age-associated-proinflammatory remodeling and functional phenotype in the heart and large arteries. *J Mol Cell Cardiol* 2015;83:101–11.
26. Chiao YA, Dai Q, Zhang J, et al. Multi-analyte profiling reveals matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemotactic protein-1 as plasma biomarkers of cardiac aging. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:455–62.
27. Hirayama D, Lida T et al. The Phagocytic Function of Macrophage-Enforcing Innate Immunity and Tissue Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018, 19, 92; Doi:10.3390/ijms19010092 (www.mdpi.com/journal/ijms)
28. Peter JP, Nisha S, Deborah TF, Stephen JN. Cellular Therapy for Hearth Failure, *Current Cardiology Reviews*, 2016, 12, 195-215.