**PERANAN MAKROFAG PADA PROLIFERASI,
DIFERENSIASI DAN APOPTOSIS PADA PROSES HEMATOPOISIS
(PENELITIAN PADA LIMPA JANIN TIKUS DAN ASPIRAT SUMSUM TULANG MANUSIA)**

**(THE ROLE OF MACROPHAGE ON PROLIFERATION,
DIFFERENTIATION AND APOPTOSIS DURING HAEMATOPOIESIS)
(STUDY ON FETAL RAT SPLEEN AND HUMAN MARROW ASPIRATE)**

Edi Widjajanto

Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unibraw /RSU dr. Saiful Anwar Malang

ABSTRACT

Macrophage stimulates growth of surrounding cells by various cytokines and growth factors synthesized and eliminate apoptotic cells by its phagocytes activity. This study was to evaluate the evidence of macrophage as regulator cells during haematopoiesis. Haematopoietic activity assessed microscopically by proportion of various haematopoietic blood cells to total nucleated blood cells on imprint preparation of fetal ratus (Wistar) spleen and human marrow aspirate, after Wright's stain coloration. Fetal ratus spleen and human marrow aspirate were used to evaluate macrophage as a stimulator cell and suppressor cell respectively. During prenatal period, the proportion of macrophage increased at 14th days ($1.3 \pm 0.9\%$), 16th days ($7.6 \pm 1.8\%$), 18th days ($12.9 \pm 2.8\%$) and 20th days prenatal gestation periods ($14.1 \pm 3.1\%$). This macrophage increment was associated with the increase of other blood cells, except the proportion of lymphoid cell which decreased. During postnatal period the macrophage proportion decreased ($11.0 \pm 1.7\%$), and other blood cells proportion continuously increased except lymphoid cells which decreased. Many haematopoietic islands representing active haematopoietic process were found at 14th days of fetal rat spleen. Macrophage in human hypocellular marrow ($n = 9$) increased and it exceed other blood cells proportion (29 %, $p < 0.001$) and contained phagocytosed apoptotic bodies. This study concludes that high macrophage regulates haematopoiesis when it was proportionally low and regulate haematopoiesis when it was proportionally high.

Keywords: Macrophage, Apoptosis, Haematopoiesis

PENDAHULUAN

Makrofag merupakan sel yang tersebar luas di berbagai jaringan, merupakan fagosit, *antigen processing* dan *antigen presenting cells* (APC) serta merupakan sel yang menghasilkan berbagai macam mediator. Berbagai jenis mediator yang disintesis oleh makrofag antara lain adalah (i) *growth factors*; SCF (*stem cell factor*), GCSF (*granulocyte colony stimulating factor*), GM-CSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*), Epo (*eritropoietin*), FGF (*fibroblast growth factor*), PAF (*platelet activating factor*), (ii) interleukin; IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, (iii) *protease* dan *protease inhibitor*, (iv) interferon (IFN); IFN- α , - β , - γ , (v) TNF- α (*tumor necrozing factor*), TGF- β (*transforming growth factor*), (vi) radikal bebas; ROS (*reactive oxygen species*), RNS (*reactive nitrogen species*) (1,2,3). Berbagai mediator tersebut berkaitan dengan berbagai aktivitas biologi dari makrofag, antara lain (i) *antigen processing* dan *presenting cells*, (ii) *pagositosis*, (iii) antimikrobal, (iv) anti tumor, (v) angiogenesis, (vi)

coagulant initiation, (vii) *iron metabolism*, (viii) *arachidonate metabolism* (4,5,6).

Penelitian ini merupakan studi untuk mempelajari dinamika makrofag dalam proses hematopoiesis berkaitan dengan peran makrofag sebagai pemacu hematopoiesis dan peran makrofag sebagai penghambat hematopoiesis, apakah perbedaan proporsi makrofag berkaitan dengan stimulasi atau inhibisi hematopoiesis.

METODE

Penelitian menggunakan limpa janin tikus dan aspirat sumsum tulang manusia sebagai bahan pemeriksaan hematologik untuk pemeriksaan rutin terkait penatalaksanaan penyakit hematologik. Secara skematis metode penelitian ini ditunjukkan pada bagan Gambar 1.

Cara kerja

Sediaan tekan segera diwarnai dengan pewarnaan My Grunwald-Giemsa (MGG) (7). Sediaan iris diwarnai dengan pewarnaan hematoksilin eosin (HE) menurut Luna (1968) (8). Untuk beberapa kehamilan dan neonatus dilakukan pewarnaan esterase nonspesifik dan spesifik, pewarnaan toluidin biru, esterase asetilkolin dan peroksidase Lephene (9,10,11,12,13).

*Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. XXI, No.1, April 2005
Korespondensi: Edi Widjajanto; Laboratorium Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Unibraw, Jl. Veteran Malang 65145.*

Untuk membedakan antara sel parenkhim limpa dengan sel darah (sel darah) dipergunakan pedoman morfologi menurut Djaldeti *et al* (1972), Wintroube (1981) dan Lila (1983) sebagai berikut (14,15,16).

1. **Sel parenkhim limpa.** Sel parenkhim limpa merupakan sel berukuran besar berbentuk oval atau bulat. Sitoplasmanya sedikit dan berwarna keunguan, intinya besar berbentuk bulat atau oval dengan susunan retikulum yang halus, kepekatan warna inti lebih tipis dibanding sel darah.
2. **Sel eritroid.** Sel eritroid berukuran kecil sampai sedang (12 – 17 μ m), intinya berwarna gelap dengan kromatin yang kasar, sitoplasmanya bersifat polikromatofil atau asidofil.
3. **Netrofil, eosinofil dan basofil.** Sel ini mudah dikenal dari bentuk intinya dan granulanya yang spesifik.
4. **Megakaryosit.** Megakaryosit mudah dikenal karena merupakan sel yang besar (35 – 160 μ m), bentuk tidak teratur, sitoplasmanya mengandung granula halus berwarna merah-ungu.
5. **Monosit-makrofag.** Makrofag berukuran sedang sampai besar (15 – 80 μ m), sering dalam bentuk ameboid, intinya bulat atau lonjong.
6. **Limfosit.** Limfosit merupakan sel berukuran kecil sampai sedang (7 – 18 μ m), intinya hampir memenuhi sel dengan kromatin yang padat dan berwarna gelap.
7. **Mastosit.** Mastosit mudah dikenal karena sifat granulanya yang metakromatik, ukurannya sangat bervariasi dari kecil sampai besar.
8. **Sel limfoid.** Sel limfoid adalah sel yang tidak dapat digolongkan ke dalam salah satu golongan tersebut di atas dan morfologinya menyerupai morfologi limfosit.

Aspirat sumsum tulang didapatkan melalui aspirasi sumsum tulang menurut prosedur standar dan dipilih tempat aspirasi di *spina ischiadica superior posterior* (SIPS) atau di *crista iliaca*. Aspirasi dilakukan menggunakan jarum aspirasi **Jamsidi** dan isap aspirat sebanyak 1 – 2 ml, aspirat segera ditampung di botol penampung yang telah diisi antikoagulan EDTA sebanyak 1 – 2 mg. Dari aspirat dibuat sediaan tekan, dihitung jumlah sel sumsum tulangnya (*nucleated cells*) dan proporsi sel darahnya (*marrow gram*).

Gambar 1. Bagan Metode Penelitian

Beberapa hal penting berkaitan dengan pemeriksaan sel apoptotik adalah sebagai berikut.

1. Pada penelitian ini digunakan pewarnaan *Wright's stain* untuk identifikasi sel limfoid yang mengalami apoptosis dan berbagai jenis sel hematopoitik lainnya.
2. Identifikasi sel apoptotik berdasarkan kriteria morfologik secara mikroskopik yang merupakan metode standar, selain itu dengan cara ini dapat dikenal dan dihitung proporsi sel limfoid apoptotik terhadap sel hematopoitik lainnya (17,18,19).
3. Jumlah sel limfoid apoptotik atau sel apoptotik ditandai oleh kondensasi kromatin, sel *shrinkage* serta berbagai tanda morfologik, hasilnya dinyatakan dalam (%) (17).
4. Skematik sel yang mengalami apoptosis tampak pada Gambar 3 (17).

Analisis hasil penelitian

Setelah data dikumpulkan dalam tabel menurut kelompok umur, dilanjutkan dengan analisis statistik. Hasil analisis dicantumkan dalam tabel dan grafik. Hasil pengamatan morfologik disajikan dalam beberapa foto. Untuk menguji kemaknaan perbedaan hasil digunakan analisis varian (Anova).

Gambar 2. Skematis Sel yang Mengalami Apoptosis.

Pengamatan mikroskopis dari limfosit yang mengalami berbagai tahap apoptosis, mulai dari derajat ringan (awal) sampai lanjut (terbentuknya *apoptotic bodies*, g) (17)

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian disajikan dalam bentuk foto, tabel dan grafik berkaitan dengan morfologi sel darah serta jumlahnya.

Tabel 1 menunjukkan perubahan yang bermakna pada proporsi eosinofil, limfosit, monosit-makrofag, sel

eritroid, sel limfoid dan megakaryosit selama masa janin dan neonatus ($p < 0,001$), serta perubahan proporsi pada netrofil dan mastosit ($p < 0,05$). Perubahan jumlah tersebut dapat bersifat naik maupun turun (sel limfoid) sebagaimana yang terlihat pada tabel.

Tabel 1. Hitung Jenis Sel Darah Dalam Limpa Janin Tikus dan Neonatus

Jenis sel	X SD (%)	Umur janin (hari)				Neonatus (jam)
		14	16	18	20	0 - 24
Eosinofil	X		0,3	2,3	2,8	1,6
	SD		0,8	1,1	0,8	0,9
Netrofil	X		6,3	35,3	21,1	14,5
	SD		3,1	13,0	4,7	3,5
Limfosit	X		3,0	27,1	38,9	29,0
	SD		1,8	6,2	7,7	6,7
Monosit-makrofag	X	1,3	7,6	12,9	14,1	11,0
	SD	1,9	1,8	2,8	3,1	1,7
Sel eritroid	X	14,0	14,7	16,9	18,6	39,8
	SD	1,9	2,4	9,7	5,6	8,2
Sel limfoid	X	84,6	67,3	2,3	1,6	1,0
	SD	3,3	6,6	1,3	0,4	0,7
Mastosit	X		1,1	3,2	2,9	1,9
	SD		1,2	1,9	1,6	0,9
megakaryosit	X				0,1	0,9
	SD				0,2	0,5

Gambar 3. Makrofag dan Dinamika Hematopoiesis

Keterangan:

- A. Makrofag sebagai *feeder cell*, merupakan sel yang 'menyusui' sel darah yang mengelilinginya untuk mendapatkan berbagai *growth factor* yang disintesis oleh makrofag, makrofag memulai proses fagositosis, makrofag memacu hematopoiesis.
 - a. *Immunoblastic island* (pulau imunoblas), makrofag (x) sel berinti dengan sitoplasma tampak coklat dikelilingi limfoblas (→), makrofag memacu limfopoiesis (Pewarnaan Esterase, 1000 x).
 - b. *Monoblastic island* (pulau monoblas), makrofag (x) dikelilingi monoblas (→), makrofag memacu monopoiesis (Pewarnaan Wright's, 1000 x).
 - c. *Granulopoietic island* (pulau granulositik), makrofag (x) dikelilingi berbagai jenis granulosit; netrofil segmen dan stab (→), serta mastosit (⇔) (Pewarnaan Wright's, 1000 x).
 - d. *Monoblastic island* (pulau monoblas), makrofag (x) dikelilingi monoblas (→) tampak juga eritrosit berinti yang merupakan eritrosit matur (⇔) hasil eritropoiesis stadium *yolk sac* yang migrasi ke limpa janin. Pewarnaan lephen peroksidase menyebabkan eritrosit berwarna hitam-coklat, makrofag memacu monopoiesis (Pewarnaan Lephene peroksidase, 1000 x).
 - e. *Eritroblastic island* (pulau eritroblas), makrofag (x) dikelilingi eritroblas yang tampak berwarna hitam-coklat (spesifik untuk kandungan Hemoglobin) pada pewarnaan lephen peroksidase, terdapat juga eritrosit berinti stadium *yolk sac* (⇔) (lephene peroksidase, 1000 x).
 - f. *Eritroblastic island* (pulau eritroblas), makrofag (x) dikelilingi eritrosit yang tampak berwarna hitam-coklat (spesifik untuk kandungan Hemoglobin) pada pewarnaan lephen peroksidase, eritrosit stadium limpa janin tidak berinti (⇔) sebagaimana eritrosit berinti stadium *yolk sac* (lephene peroksidase, 1000 x).
- B. Makrofag sebagai fagosit terhadap sel yang telah mengalami proses apoptosis, makrofag sebagai "kuburan" sel yang mati (*grave cells*), makrofag mengakhiri hematopoiesis, sediaan diambil dari aspirat sumsum tulang hiposeluler penderita anemia aplastik.
 - g. Kumpulan makrofag (x) memfagositosis sel yang telah mengalami apoptosis, *apoptotic bodies* (⇔), tampak pulau makrofag yang aktif (*multinucleated macrophage*) mengelilingi-memfagositosis *apoptotic bodies*. (Pewarnaan Wright's, 1000 x).
 - h. Kumpulan makrofag (x) memfagositosis *apoptotic bodies* (⇔) (Pewarnaan Wright's).
 - i. Sumsum tulang hiposeluler dari penderita anemia aplastik dengan peningkatan proses apoptosis dari sel limfoid, tampak *marrow particle* kosong, tidak terisi oleh sel hematopoietik (Pewarnaan Wright's 1000 x).

Gambar 4. Makrofag memacu hematopoisis di dalam limpa janin tikus

Berbagai fluktuasi peningkatan dan penurunan hematopoisis diuraikan di dalam teks narasi. Pada dasarnya tampak bahwa peningkatan proporsi makrofag disertai dengan peningkatan berbagai sel darah lainnya, kecuali sel limfoid mengalami penurunan proporsi.

Gambar 5. Makrofag dan proses apoptosis

Proporsi sel sumsum tulang, makrofag dan mastosit dari sediaan aspirat sumsum tulang berbagai karakteristik sumsum tulang (multiseluler, hiposeluler ringan dan hiposeluler berat). Peningkatan proporsi makrofag berkaitan sejalan dengan peningkatan proporsi sel yang mengalami apoptosis, tetapi berbanding terbalik dengan proporsi sel hematopoisis atau selularitas sumsum tulang.

DISKUSI

Dari uji Anova (Tabel 1) tampak bahwa perubahan yang terjadi pada eosinofil, limfosit, monosit-makrofag, sel eritroid, sel limfoid dan megakaryosit selama masa janin dan neonatus yang diteliti sangat bermakna ($p < 0,001$). Sedangkan netrofil dan mastosit berubah bermakna ($p < 0,05$).

Selain itu dari hasil penelitian juga tampak bahwa monopoisis dan eritropoisis mendahului hematopoisis yang lain. Tampaknya mulai kehamilan 14 hari sampai kehamilan 18 hari proses proliferasi melebihi proses diferensiasi, kemudian proses diferensiasi mengatasi proliferasi. Hal ini tampak dari jumlah perbandingan sel limfoid dengan sel yang telah berdiferensiasi, proporsi jumlah sel limfoid makin turun sedangkan pada umumnya proporsi sel yang telah berdiferensiasi makin naik proporsinya.

Grafik (Gambar 4) dinamika proporsi berbagai sel darah menunjukkan bahwa monopoisis telah terjadi pada kehamilan 14 hari, beberapa monoblas dan promonosit tampak di antara sel parensim limpa. Bermula dengan jumlah sekitar satu persen selanjutnya pada umur 16 dan 18 hari meningkat sangat bermakna ($p < 0,01$) sehingga jumlahnya mencapai 12 persen. Jumlah monosit-makrofag mencapai puncaknya pada kehamilan 20 hari, tetapi dibandingkan kehamilan 18 hari peningkatan jumlah tersebut tidak bermakna ($p > 0,05$). Pada sedian tekan limpa janin yang berumur 18 hari tampak kelompok-kelompok monosit-makrofag yang tercampur dengan sel darah yang lain. Dibanding dengan janin umur 20 hari jumlah monosit-makrofag pada neonatus turun bermakna ($p < 0,05$).

Eritropoisis (Gambar 4) mulai pada umur 14 hari ditandai dengan kelompok-kelompok sel eritroid yang mengelilingi makrofag (*eritroid island* atau pulau eritroid) di antara sel parensim limpa (Gambar 2). Peningkatan eritropoisis pada usia kehamilan 16, 18 dan 20 hari tidak bermakna ($p > 0,05$), peningkatan bermakna baru terjadi antara janin 20 hari dengan neonatus ($p < 0,05$). Sejak usia kehamilan 18 hari dan seterusnya sampai neonatus dapat dijumpai kelompok-kelompok sel eritroid yang membentuk pulau eritroid bersama monosit-makrofag.

Granulopoisis (Gambar 4) telah terjadi pada janin umur 16 hari. Sel granuloid yang pertama dapat diamati adalah promelosit dan melosit, baik dari deret netrofil maupun eosinofil. Pada janin 18 hari terjadi peningkatan netrofil ($p < 0,01$), selanjutnya pada umur 20 hari terjadi penurunan ($p < 0,05$). Eosinopoisis dari janin 16 hari meningkat pada hari ke 18 ($p < 0,01$), dan mencapai puncak peningkatan pada hari ke 18 dan 20 umur janin, selanjutnya turun pada neonatus ($p < 0,05$). Mastosit di dalam limpa tampak pada janin umur 16 hari, pada janin 18 hari terjadi peningkatan mastopoisis ($p < 0,01$) dan turun pada hari ke 20 dan neonatus ($p < 0,05$). Berbagai jenis

granulopoisis juga tampak sebagai *granulopoietic island* atau pulau granulosit (Gambar 3-A).

Limfopoisis (Gambar 4) mulai tampak pada janin umur 16 hari, pada janin 18 dan 20 hari meningkat ($p < 0,01$), dan turun pada neonatus ($p < 0,05$). Peningkatan limfopoisis disertai peningkatan *immunoblastic island* atau pulau imunoblas sebagai yang tampak pada Gambar 3-A.

Megakaryopoisis (Gambar 4) ditandai dengan adanya megakaryosit pada janin berumur 20 hari, megakaryopoisis meningkat pada neonatus ($p < 0,01$).

Sel limfoid (Gambar 4) merupakan sel yang terbesar jumlahnya pada limpa janin berumur 14 hari. Makin tua umur janin jumlah sel limfoid makin kurang, penurunan sangat bermakna ($p < 0,001$) berturut-turut terjadi pada janin umur 16 dan 18 hari, pada janin 20 hari jumlahnya relatif tetap ($p > 0,05$), pada neonatus jumlah sel limfoid jumlahnya turun ($p < 0,05$).

Dari berbagai temuan hematopoisis di dalam limpa janin tikus tersebut tampak bahwa peningkatan proporsi jumlah makrofag (monopoisis) disertai dengan peningkatan eritropoisis, granulopoisis, megakaryopoisis dan limfopoisis, serta peningkatan berbagai pulau hematopoietik. Hal ini mengisyaratkan bahwa makrofag merupakan sel yang memacu hematopoisis. Selain itu juga tampak bahwa peningkatan aktifitas monosit-makrofag dan berbagai jenis hematopoisis disertai dengan penurunan jumlah sel limfoid. Sebagaimana telah diketahui secara mikroskopis morfologi *haematopoietic stem cells* tampak menyerupai limfosit dengan ukuran sel yang lebih kecil dan inti sel tampak lebih padat. Peningkatan jumlah makrofag disertai penurunan jumlah sel limfoid mengisyaratkan bahwa makrofag memacu diferensiasi sel limfoid (*haematopoietic stem cell*) menjadi berbagai jenis sel darah yang lain (eritrosit, granulosit, limfosit dan monosit-makrofag).

Gambar 5 menunjukkan bahwa peningkatan proporsi jumlah makrofag ($p < 0,05$) dari sumsum tulang hiper-(multiseluler), hiposeluler ringan dan hiposeluler berat disertai dengan peningkatan proporsi jumlah sel sumsum tulang yang mengalami apoptosis ($p < 0,05$). Kedua hal tersebut disertai dengan penurunan jumlah absolut sel sumsum tulang ($p < 0,001$). Sejalan dengan hal tersebut terjadi pula peningkatan makrofag dalam proses fagositosis sel yang mengalami apoptosis, sebagaimana yang tampak pada Gambar 3-B. Hal tersebut di atas mengisyaratkan bahwa peningkatan proporsi makrofag memacu proses apoptosis dan berkaitan dengan hiposelularitas sumsum tulang.

Dari Gambar 4 dan Gambar 5 tampak bahwa proporsi makrofag dalam jumlah kecil ($< 12\%$) bersifat merangsang pertumbuhan sel darah, tetapi pada proporsi yang lebih tinggi ($> 15 - 40\%$) makrofag bersifat menghambat hematopoisis. Pada Gambar 4 tampak bahwa peningkatan proporsi makrofag secara berangsur-angsur

sejak kehamilan 14 hari sampai kehamilan 18 – 20 hari (makrofag 12 %), disertai peningkatan proporsi berbagai jenis sel darah (eritropoiesis, granulopoiesis dan megakaryopoiesis). Selanjutnya setelah itu terjadi penurunan baik pada proporsi makrofag maupun berbagai sel darah yang lain. Pada Gambar 5 tampak bahwa proporsi makrofag sebesar 30 % dan peningkatan proporsi selanjutnya disertai dengan penghambatan pertumbuhan sel darah sebagaimana yang ditunjukkan oleh penurunan jumlah sel sumsum tulang, dan peningkatan apoptosis.

Bukti *in vitro* dan *in vivo* berikut menunjukkan bahwa efek stimulasi dan inhibisi makrofag tersebut dapat terjadi pada proses hematopoiesis. Kurland *et al* (1978) menunjukkan bahwa penambahan monosit-makrofag meningkatkan pertumbuhan koloni granulosit-makrofag (1). Hal serupa juga terjadi pada pertumbuhan koloni eritroid. Penambahan sampai proporsi 15 % bersifat merangsang, tetapi apabila penambahannya diteruskan sampai mencapai 40 % atau lebih pertumbuhan koloni eritroid berhenti dan akhirnya mati (20). Secara *in vivo* peningkatan proporsi makrofag di dalam limpa janin tikus sampai 12,5 % bersifat merangsang, tetapi pada peningkatan sampai mencapai 15 % terjadi hambatan pertumbuhan berbagai sel hematopoietik, kecuali sel eritroid dan megakaryosit (Gambar 4).

Makrofag mensintesis faktor pertumbuhan (misalnya *growth factor*, *colony stimulating factor*, GM-CSF) serta inhibitor pertumbuhan sel (misalnya TNF, prostaglandin (PGE-1, PGE-2). Pada kultur granulosit-makrofag pengaruh granuloitin (GM-CSF) mula-mula lebih besar dibanding pengaruh prostaglandin. Dengan bertambah besarnya koloni granulosit-makrofag pengaruh inhibisi prostaglandin menjadi lebih kuat dan menghambat pertumbuhan koloni granulosit-makrofag (1,3). Secara *in vitro* ditunjukkan bahwa jumlah inhibitor (TNF- α , *macrophage inhibitory protein-1*, IFN- γ) yang disintesis oleh monosit-makrofag orang normal. Sintesis faktor pertumbuhan (IL-3, GM-CSF, SCF) sama dengan monosit-makrofag dari orang normal. Jadi pada anemia aplastik terjadi peningkatan kadar *inhibitory mediators* yang berkaitan dengan hiperaktivitas makrofag (5).

Hiposelularitas sumsum tulang melalui proses imun yaitu limfosit T sitotoksik, *cytotoxic T lymphocyte* (CTL)

(2,21). Menurut Melehorst *et al.* (1997) pada anemia aplastik terdapat sub tipe limfosit T sitotoksik yang mengalami mutasi sehingga bersifat otoreaktif dan meningkatkan kematian sel sumsum tulang (sel induk hemopoiesis) melalui apoptosis (22). Pada makrofag juga dikenal ada beberapa macam tipe misalnya sel kupfer, osteoclast dan mikroglia, masing-masing merupakan makrofag jaringan (*tissue macrophage*) yang terdapat di hati, tulang dan sistem saraf. Apakah peningkatan jumlah makrofag yang diikuti oleh terjadinya hiposelularitas sumsum tulang pada penelitian sekarang juga berdasar pada hiperaktivitas makrofag yang bersifat otoreaktif. Hal ini belum dapat dijelaskan melalui penelitian sekarang.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari berbagai uraian di atas dapat disimpulkan beberapa hal sebagai berikut.

1. Makrofag merupakan sel yang berperan aktif dalam proses hematopoiesis.
2. Dalam jumlah proporsi yang kecil makrofag merupakan sel yang menstimulasi pertumbuhan koloni hematopoiesis.
3. Dalam jumlah proporsi yang besar makrofag bersifat menghambat pertumbuhan hematopoiesis.
4. Stimulasi hematopoiesis oleh makrofag diduga kuat melalui berbagai *growth factor* yang disintesis oleh makrofag.
5. Inhibisi hematopoiesis melalui proses apoptosis dan diduga kuat melalui mediator inhibitor atau mediator stimulator untuk apoptosis.

Beberapa saran yang muncul berkaitan dengan hasil penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Identifikasi secara spesifik berbagai mediator baik yang terlibat dalam proses stimulasi maupun inhibisi proses hematopoiesis, serta yang terlibat dalam proses apoptosis.
2. Penelitian yang berkaitan dengan pembuktian bahwa hiperaktivitas makrofag pada sumsum tulang hiposeluler sebagaimana yang terjadi pada anemia aplastik berkaitan dengan otoreaktif dari makrofag terhadap sel darah di dalam sumsum tulang.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

1. Kurland JI, Bockman RS, Broxmeyer HE. *Limitation of Excessive Myelopoiesis by The Intrinsic Modulation of Macrophage Derived Prostaglandine E*. Science. 1978; 199: 552 – 535.
2. Young NS, Maciejewsky J. *The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia*. The New England Journal of Medicine 1997; 336: 1365 – 1372.
3. Weinberg JB. Mononuclear phagocytes. In (Lee GR, Foerster J, Luckens J, Parasvekas F, Greer JP, Rodgers GM, eds). *Wintroub's Clinical Haematology*. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 1998; 377 – 414.
4. Williams DE. *Optimizing The Effectiveness of Haematopoietic Growth Factors*. Journal of clinical immunology 1994; 14: 327 – 414.

5. Hsu HC, Tsai WH, Chen LY, Hsu ML, Inf TKB, Ho CH, Lin CK, Wang SY. *Production of Hamatopoetic Regulatory Cytokines by Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients with Aplastic Anemia*. *Exprimental Hematology* 1996; 24: 31 – 36.
6. Abbas AK, Lichtman AH, Prober JS. *Cellular and Molecullar Immunology*, 4th edition. Philadelphia: WB Saunders Co.; 2000; 424-444.
7. Hayoe FGJ, Flman RJ. *A Colour Atlas of Haematological Cytology*, 2nd Ed. London: Wolfe Medical Publication Ltd; 1982; 233.
8. Luna LG. *Manual of Histological Staining Methodes of the Armed Force Institute of Pathology*, 3rd ed. New York: McGraw Hill Book Co.; 1968; 21 – 32, 127 – 128.
9. Kass L. *Cytometry of Esterase*. CRC; 1979; 10: 205 – 223.
10. Pohan S. *Pewarnaan Sitokimia Pada Lekemia Akut. Usaha Membuat Diagnosis dan Klasifikasi Lebih Tepat untuk Menunjang Pengobatan*. [Tesis]. Surabaya: Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga. 1983.
11. Boseila AWA. *Identification and Counting of Basophil leucocytes*. *Stain technology*; 1959; 34:335 – 338.
12. Long MW, William N. *Immature Megakaryocytes In The Mouse: Morphology and Quantitation by Acethylcholine Esterase Staining*. *Blood* 1981; 58: 1032 – 1039.
13. Undritz E. *Sandoz Atlas of Haematology*, 2nd ed. Basle, Sandoz LTD; 1974; 9 – 41.
14. Djalchetti M. *Hematopoietic Events in Human Embryonic Spleen at Early Gestational Stage*. *Biol Neonate*; 1979; 36: 133 – 144.
15. Wickramasinghe SN. *Human Bone Marrow*. London: Blackwell Scientific Publication; 1975; 61 – 81.
16. Lila IN. *Hemoposis pada Hati Janin Tikus, Sebagai Model Untuk Mepelajari Pola Perkembangan Hemoposis di Hati Selama Masa Janin dan Neonatus Pada Manusia*. [Tesis]. Surabaya: Fakultas Pascasarjana, Universitas Airlangga. 1983.
17. Cohen JJ. *Apoptosis*. *Immunology Today* 1993; 14: 126 – 130.
18. Lemura A, tsai M, Ando A, Wershill BK, Galli SJ. *The c-kit ligand. Stem Cell Factor, Promotes Mast Cell Survival by Suppressing Apoptosis*. *American Journal of Pathology* 1994; 144: 321 – 328.
19. Mariani AR, Columbaro M, Zauli G, Zamai L, Lucetti F, Gobbi P, Ghibellini D, Falceiri E, Vitale M. *Lineage Related Susceptibility of Human Hematopoietic Cell line to Apoptosis*. *Anat Record*; 1999; 254:1 – 6.
20. Gordon LI, Miller WJ, Branda RF, Zanjani ED, Jacob HS. *Regulation of Erythroid Colony Formation by Bone Marrow Macrophage*. *Blood*; 1990; 55: 1047 – 1050.
21. Young NS, Alter BP. *Aplastic Anemia Acquired and Inherited*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994; 32 – 100.
22. Melenhorst JJ, Fibbe WE, Struyk L, van der Elsen PJ, Willemze R, Landegent. *Analysis of t cells Clonality in Bone Marrow of Patient with Acquired Aplastic Anaemia*. *British Journal of Haematology*; 1997; 96: 85 – 91.
23. Cole RJ, Paul J. *The Effect of Erythropietin on Haem Synthesis In Mouse Yolk Sac And Cultured Foetal Liver Cells*. *J Embryol exp Morph* 1996; 15: 245 – 260.