



Review Article

Perkembangan Terapi Sel Punca (*Stem Cell*) Pada Penyakit Jantung: Masa Kini dan Harapan Masa Depan

Idrus Alwi

Divisi Kardiovaskular Departemen Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta - Indonesia

Abstrak

Penelitian terapi sel punca di dunia telah berkembang dengan pesat dalam beberapa dasa warsa terakhir, khususnya pada penyakit jantung seperti infark miokard akut, penyakit jantung koroner tahap akhir (PJTA) dan kardiomiopati. Di masa mendatang terapi sel punca dianggap sebagai batas akhir (*final frontier*) pengobatan berbagai penyakit. Oleh karena itu pengembangan terapi sel punca diharapkan dapat menjawab berbagai tantangan dalam tatalaksana berbagai penyakit secara mendasar. Indonesia merupakan salah satu pelopor terapi sel punca pada infark miokard akut di Asia Tenggara dan merupakan salah satu negara pertama di Asia selain Hongkong yang menggunakan alat NOGA untuk pemetaan (*mapping*) dan injeksi sel punca pada otot jantung melalui kateterisasi pada PJTA.

Sel punca termasuk *embryonic stem cells* (ESC), *cardiac stem cells* (CSCs) dan *induced pluripotent stem cells* (iPSs) dapat mengalami diferensiasi menjadi kardiomyosit dan dapat mengembalikan fungsi kontraksi jantung. Sel tersebut juga dapat berdiferensiasi menjadi sel endotel, memicu pembentukan pembuluh darah baru (*angiogenesis*), mengembalikan sebagian sel otot jantung yang rusak menjadi tetap hidup, dan menghambat perluasan jaringan parut. Mekanisme lain terapi sel punca pada jantung yang saat ini banyak dianut adalah melalui efek parakrin. Terdapat beberapa metoda pemberian sel punca pada jantung yaitu intrakoroner, epikardial dan intravena.

Penelitian di bidang kedokteran kardiovaskular regeneratif mengenai terapi sel punca akan terus berkembang di masa depan, termasuk mengenai jenis sel dan teknik terbaik pemberian sel punca.

Development of Stem Cell Therapy on Heart Disease: The Present and Future Expectations

Abstract

The study of stem cell therapy in the world has grown rapidly in the last few decades, especially in cardiovascular disease such as acute myocardial infarction, end stage coronary heart disease and cardiomyopathy. In the future, stem cell therapy is considered as the ultimate limit (the final frontier) treatment of various diseases. Therefore, the development of stem cell therapy is expected to meet the challenges in the treatment of various diseases. Indonesia is one of the pioneers of stem cell therapy in acute myocardial infarction in Southeast Asia and is one of the first countries in Asia other than Hong Kong using Noga tool for mapping and injecting stem cells in the heart muscle through a catheterization on end stage coronary heart disease.

Stem cells, including embryonic stem cells (ESC), cardiac stem cells (CSCs) and induced pluripotent stem cells (IPSS) can undergo differentiation into cardiomyocytes and can restore the function of the heart contractions. These cells can also differentiate into endothelial cells, triggering the formation of new blood vessels (*angiogenesis*), partially restore damaged heart muscle cells to stay alive, and block the expansion of scar tissue. Other mechanisms in cardiac stem cell therapy that is currently widely adopted is through paracrine effects. There are several methods of administration of stem cells in the heart that intracoronary, epikardial and intravenously.

Research in the field of cardiovascular regenerative medicine regarding stem cell therapy will continue to grow in the future, including about types of cells and stem cells best giving technique.

PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu kedokteran regeneratif merupakan awal perspektif baru dalam pelayanan kesehatan di masa depan,¹ yaitu merupakan benteng pelayanan kesehatan abad ke-21 (*the vanguard of 21st-century health care*).² Pasien dan organisasi kesehatan memberikan harapan besar terhadap kedokteran regeneratif yang diharapkan dapat memperbaiki penyakit pada organ, kerusakan jaringan atau kelainan bawaan. Dengan keberhasilan awal transplantasi sumsum tulang pada kelainan darah tertentu yang sekarang menjadi terapi standar,³ sampai perkembangan terakhir dalam bioteknologi sel punca,⁴ kedokteran regeneratif diharapkan sebagai komponen utama yang sangat menjanjikan dalam praktek kedokteran modern.⁵

Walaupun belum termasuk terapi standar, di masa mendatang terapi sel punca dianggap sebagai batas akhir (*final frontier*) pengobatan berbagai penyakit. Penelitian terapi sel punca di dunia telah berkembang dengan pesat dalam beberapa dasa warsa terakhir, khususnya pada penyakit jantung seperti infark miokard akut, penyakit jantung koroner tahap akhir (PJTA) dan kardiomiopati. Indonesia merupakan salah satu pelopor terapi sel punca pada infark miokard akut di Asia Tenggara dan merupakan salah satu negara pertama di Asia selain Hongkong yang menggunakan alat NOGA untuk pemetaan (*mapping*) dan injeksi sel punca pada otot jantung melalui kateterisasi pada PJTA. Saat ini sedang berlangsung penelitian multisenter dengan beberapa Negara Asia di bawah supervisi *Texas Heart Institute*, Houston, Amerika Serikat yang merupakan pionir penelitian sel punca pada PJTA menggunakan alat NOGA.

Sel Punca

Semua manusia merupakan produk dari biologi sel punca. Setiap manusia berkembang dari dua sel, yang merupakan gabungan dari sel sperma ayah dan sel telur ibu. Selanjutnya sel tersebut berkembang menjadi semua organ dalam tubuh manusia di bawah pengaruh program yang langsung mengatur diferensiasi, organisasi dan perkembangan struktural. Jadi, penampilan umum, intelektual dan semua organ kita merupakan produk sel punca.⁶

Sebagian besar sel dalam tubuh mempunyai fungsi tertentu yang tidak dapat diubah. Sebagai contoh, sel hati berkembang untuk melakukan fungsi yang khusus dan tidak dapat diubah secara tiba-tiba untuk mengambil alih peran sebagai sel jantung. Sel punca berbeda, karena masih pada stadium awal perkembangan sel, maka tidak mempunyai fungsi yang khusus, dan tetap mampu berkembang menjadi berbagai jenis sel yang berbeda. Sel punca mempunyai karakteristik antara lain: (1). masing-masing sel dapat

membentuk koloni; semua sel berasal dari satu sel dan mempunyai sifat genetik yang sama (*clonogenic*). (2). kemampuan untuk membelah tak terbatas (*self renewing*). (3). mampu berubah (diferensiasi) menjadi berbagai jenis sel (*plasticity*). Sel punca yang berbeda dapat dikelompokkan secara anatomi, fungsinya, petanda pada permukaan sel (*cell surface markers*) yang berbeda, faktor transkripsi serta protein yang diekspresikan.⁷

Sumber Sel Punca

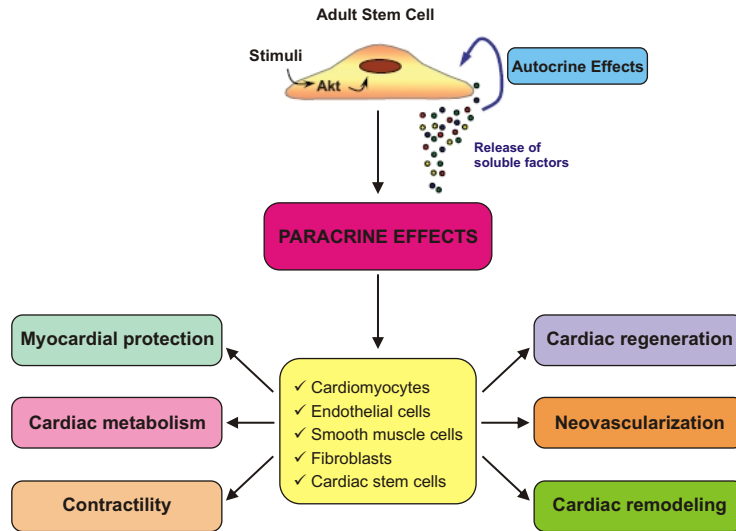
Terdapat berbagai jenis sel punca antara lain:

1. Sel punca embrionik: berasal dari *inner cell mass* dari *blastocysts*, dapat berproliferasi tak terbatas dan pluripoten, namun penelitiannya masih terbatas karena isu etik.
2. Sel punca dari darah tali pusat (*umbilical cord blood*) dan jaringan plasenta.
3. Sel punca dewasa: multipoten dan paling banyak digunakan yaitu: (a). Sel mononuklear sumsum tulang, mencakup sel punca mesenkimal <0.01%; sel progenitor endotelial 1-2%; sel punca hematopoietik, (b). *Skeletal myoblasts*, dan (c). *Adipose tissue SCs*, dan (d). *Peripheral blood SCs*.⁷

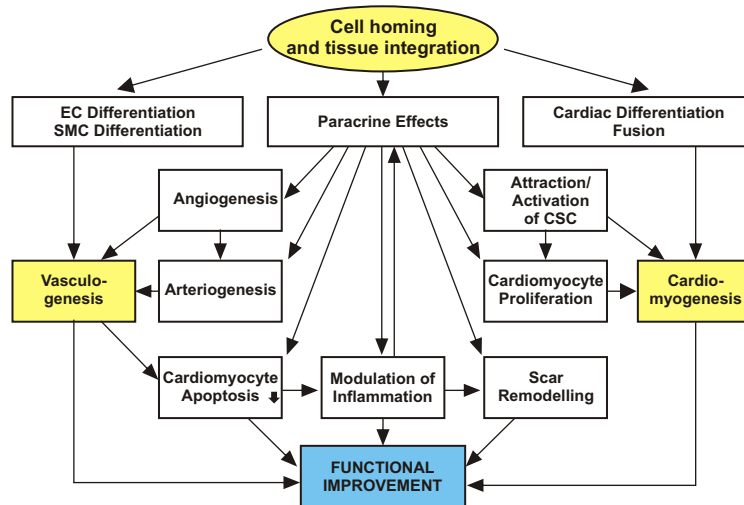
Sumber terapi sel punca autologous merupakan sumber ideal karena dapat menghindari berbagai kemungkinan rejeksi, walaupun terapi sel punca allogenic juga mempunyai kemungkinan besar sebagai salah satu sumber sel punca.⁸ Sel punca yang banyak digunakan saat ini adalah sel mononuklear sumsum tulang, sel punca darah tepi yang dimobilisasi, sel CD34 atau CD133 yang dimurnikan, sel punca mesenkimal autologous, sel punca mesenkimal plasenta dan sumsum tulang allogenic.⁹

Sel Punca Mesenkimal

Sel punca mesenkimal ditemukan sebagai sel stroma sumsum tulang dengan potensi multipoten.^{10,11} Klon sel punca mesenkimal dapat berdiferensiasi menjadi osteoblas, adiposit dan kondrosit.¹¹ Bahkan kardiomiosit dapat dibentuk dari sel punca mesenkimal secara *in vitro*.¹² Sebagian besar penelitian praklinik yang menggunakan sel punca mesenkimal dan diinjeksikan ke jantung yang rusak, tidak mengalami diferensiasi menjadi kardiomiosit. Selain itu tidak dijumpai hubungan elektromekanis dengan sel *host* (sel tuan rumah).¹³ Meskipun demikian perbaikan terhadap *remodeling* ventrikel kiri yang patologis sering dijumpai pada penelitian eksperimental dengan hewan.¹³⁻¹⁵ Hal itu juga dijumpai pada penelitian lain dengan sel punca mesenkimal allogenic.^{16,17} Sel punca mesenkimal meningkatkan toleransi yang dapat mengurangi risiko *graft versus host-disease* (GVHD), penolakan (rejeksi) dan



Gambar 1. Mekanisme Parakrin/Autokrin Terapi Sel Punca (Gnecchi²⁶)



Gambar 2. Hipotesis Mekanisme Terapi Sel Punca pada Jantung (Dimmeler³³)

peradangan (inflamasi).¹⁸⁻¹⁹ Hal tersebut membuat sel punca mesenkimal menarik untuk riset masa depan sejauh penggunaannya dalam *setting* alogenik diperhatikan.

Sel Punca berasal dari Adiposa

Sel punca yang berasal dari adiposit adalah sel *multilineage* dari bagian vaskular stroma jaringan adiposa (lemak) di bawah kulit. Sel itu mengekspresikan petanda permukaan Sca-1 dan CD44, tetapi bukan CD34, CD31, c-kit, dan CD45.²⁰ Sel tersebut mempunyai kemampuan angiogenesis melalui sekresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *hepatocyte growth factor* (HGF).^{20,21}

Selain itu telah dilaporkan pula efek transdiferensiasi seperti kardiomiosit, ekspansi *in vitro* dan efek proteksi jantung pada model infark tikus.²² Saat ini sedang dilakukan uji klinis menggunakan sel punca yang berasal dari adiposa pada penyakit jantung iskemik.²³

Mekanisme Terapi Sel Punca pada Jantung

Sel punca termasuk *embryonic stem cells* (ESC), *cardiac stem cells* (CSCs) dan *induced pluripotent stem cells* (iPSs) dapat mengalami diferensiasi menjadi kardiomiosit dan dapat mengembalikan fungsi kontraksi jantung. Sel tersebut juga dapat berdiferensiasi menjadi sel endotel, memicu pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis),



Gambar 3. Remodeling Otot Jantung pada Infark Miokard Akut

mengembalikan sebagian sel otot jantung yang rusak menjadi tetap hidup, dan menghambat perluasan jaringan parut. Sel punca termasuk *bone marrow-derived cells* (BMCs) dan *adipose-derived stem cells* (ADSC) dapat berdiferensiasi menjadi kardiomyosit yang berfungsi *in vivo*, namun tak satupun yang melaporkan *mesenchymal stem cells* (MSCc) dapat tumbuh mengalami diferensiasi sepenuhnya dan menjadi kardiomyosit yang berfungsi *in vivo*.^{24,25}

Mekanisme lain terapi sel punca pada jantung adalah melalui efek parakrin. Banyak penelitian yang membuktikan manfaat terapi sel punca pada gagal jantung dengan berbagai mekanisme, terutama melalui promosi angiogenesis, menghambat apoptosis otot jantung, regulasi imun dan lain-lain.^{26,27} Sel punca dewasa akan melepas substansi aktif biologis sebagai respons terhadap rangsangan lingkungan yang spesifik seperti iskemia. Faktor tersebut mempengaruhi lingkungan mikro melalui efek parakrin terhadap jenis sel yang berbeda, yang menyebabkan perlindungan, perbaikan dan pembentukan jaringan. Efek lain yaitu autokrin mengatur biologi sel punca termasuk proliferasi dan *selfrenewal*.

Faktor pertumbuhan parakrin atau autokrin seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dapat memicu rekonstruksi *network* vaskular otot jantung.²⁸ *Vascular endothelial growth factor* dapat meningkatkan permeabilitas dinding kapiler, mengaktifkan *matrix metalloproteinase*, memicu proliferasi dan migrasi sel endotel. Hal ini merupakan satu di antara faktor angiogenesis paling penting. Penelitian menunjukkan bahwa ekspresi VEGF yang kuat dan terus menerus, bekerjasama dengan faktor angiogenesis yang lain seperti bFGF, dapat memicu pembentukan sel otot polos, berperan dalam proses pembentukan arteri baru (arteriogenesis) dan memperbaiki iskemia otot jantung. Tang et al.²⁹ mengkonfirmasi proliferasi kapiler pada daerah infark miokard akut dan sekitarnya setelah transplantasi sel punca.

Tranplantasi sel punca mesenkimal dapat menghambat aktivasi *nuclear factor-κB* (NF-κB), menghambat produksi sitokin proinflamasi TNF-α dan IL-6, dan meningkatkan ekspresi sitokin antiinflamasi

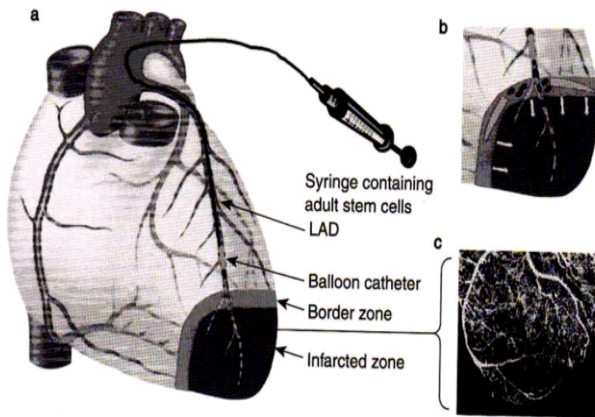
IL-10.³⁰ Sebagai sitokin proinflamasi TNF-α dan IL-6 mempunyai efek toksik terhadap sel otot jantung, dapat menghambat fungsi kontraksi jantung dan memicu apoptosis kardiomyosit.

Hipertrofi miosit dan deposisi matriks ekstraselular mempunyai peran utama dalam *remodeling* otot jantung yang tidak mengalami infark. Peningkatan kolagen ekstraselular yang patologis mengakibatkan fibrosis interstisial. Hal tersebut bermanfaat dalam menghambat pembesaran ventrikel, namun dapat menurunkan *compliance* dinding ventrikel dan mempengaruhi fungsi jantung.³¹ Sel punca mesenkimal memperbaiki fungsi jantung sebagian melalui pengaturan proliferasi fibroblas jantung dan transkripsi sintesis kolagen tipe I dan III.³² Hal itu mungkin merupakan satu dari mekanisme penghambatan *remodeling* ventrikel.

Perkembangan Terapi Sel Punca pada Penyakit Jantung Masa Kini

Terapi sel punca pada jantung pertama kali dilaporkan tahun 2001. Saat itu Strauer et al melaporkan satu kasus pasien berusia 46 tahun yang mendapat sel mononuclear dari sumsum tulang autologous dengan kateter perkutaneus transluminal di arteri koroner yang terkena infark. Sepuluh minggu setelah pemberian, daerah infark transmural berkurang dari 24,6% menjadi 15,7% pada sirkumferens ventrikel kiri, sedangkan fraksi ejeksi, indeks jantung dan volume sekuncup meningkat berkisar 20–30%.³⁴ Publikasi berikutnya melaporkan pemberian sel yang sama pada 5 pasien dengan iskemia yang menjalani operasi pintas koroner (*coronary artery bypass grafting*). Sel punca diberikan secara intramuskular ke daerah yang tidak dapat dilakukan *graft* dan perfusinya dinilai dengan pencitraan (*imaging*). Perbaikan khusus di daerah yang diinjeksikan ditemukan pada 3 dari 5 pasien. Tidak dijumpai pertumbuhan ektopik dan efek samping dalam pemantauan selama 1 tahun.³⁵

Saat ini telah dilaporkan sejumlah uji klinis di dunia. Uji klinis fase I pertama yang menggunakan terapi sel punca/progenitor sumsum tulang pada pasien IMA telah dilakukan beberapa tahun yang lalu.³⁶⁻³⁹ Walaupun

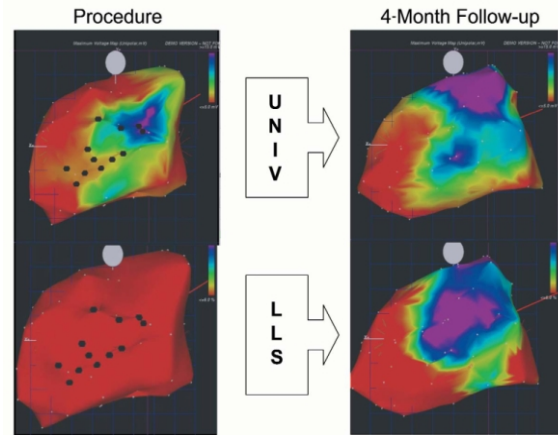


Gambar 4. Pemberian Terapi Sel Punca Intrakoronar pada Infark Miokard Akut (Strauer⁵⁴)

tidak didesain untuk menguji efikasi intervensi, penelitian awal menunjukkan perbaikan pada *outcome* klinis dan fungsi jantung, serta intervensi yang dilakukan cukup aman. Penelitian eksperimental praklinik menunjukkan sel mononuklear sumsum tulang berperan pada revascularisasi daerah iskemik pada otot jantung yang mengalami infark.^{40,41} Pada penelitian eksperimental maupun uji klinis, mekanisme kerja pada intervensi tersebut masih belum jelas dan kemungkinan multifaktorial.⁴² Diduga sel punca atau sel yang lebih matang lain di sekitar *graft* mempunyai efek parakrin,⁴³ bertindak sebagai *reservoir* progenitor vaskular dan kardiomyosit,⁴⁴ atau sebagai penyokong sel punca jantung endogen.⁴⁵ Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan hal tersebut. Akhir-akhir ini, penelitian acak tersamar ganda menunjukkan manfaat global awal pada fungsi jantung sangat kecil dan efek terapi sel punca tersebut terbatas di daerah yang terkena infark.^{46,47}

Terapi Sel Punca Pada Infark Miokard Akut

IMA merupakan penyebab utama gagal jantung kongestif dan kematian di negara berkembang dan negara maju. Tidak seperti jaringan lain di tubuh manusia, jaringan jantung mempunyai kemampuan terbatas untuk memperbaiki diri secara adekuat setelah terjadi IMA. Saat ini telah dikembangkan terapi alternatif pada IMA yaitu transplantasi sel punca untuk melengkapi terapi revascularisasi dengan trombolitik dan intervensi koroner perkutan primer. Pemikiran perlunya terapi sel punca diberikan setelah IMA didasarkan asumsi bahwa pemberian sel punca pada tempat dengan regenerasi yang kurang di daerah jaringan jantung yang cedera dapat menggantikan atau memperbaiki kerusakan pembuluh darah dan jaringan jantung.⁴⁸



Gambar 5. Pemetaan Alat NOGA elektrikal (UNIV, atas) dan Mekanikal (LLS, bawah) pada Pasien Kelompok Terapi Sel Punca (Perin⁶⁰)

Cara Pemberian Sel Punca pada IMA

Terdapat beberapa metoda pemberian sel punca pada jantung yaitu intrakoronar, epikardial dan intravena. Sebagian besar peneliti menyukai cara pemberian sel punca intrakoronar, walaupun faktanya sangat sedikit penelitian hewan menggunakan teknik tersebut.⁴⁹ Sejak penelitian menggunakan sel yang dilabel radioaktif dengan infus intrakoronar menunjukkan sel miokard yang menetap sebanyak 2,6% dibandingkan 11% dengan injeksi intramiokardial.⁵⁰ maka teknik pemberian injeksi intramiokardial diduga mempunyai efek lebih baik terhadap fungsi ventrikel kiri.⁵¹ Selain itu injeksi sel intrakoronar atau intravena dikaitkan dengan peningkatan *engraftment* organ dibandingkan dengan injeksi intramiokardial baik pada penelitian hewan maupun uji klinis.^{50,53} Risiko potensial injeksi intrakoronar adalah embolisasi perifer dan iskemia selama injeksi. Meskipun demikian sejauh ini, penggunaan BMC pada uji klinis tidak menunjukkan efek samping serius. Injeksi transendomiokardial meningkatkan risiko perforasi miokard dan memicu terjadinya aritmia namun teknik tersebut cukup aman bahkan pada pasien yang diberikan injeksi sel punca segera setelah IMA.⁵³

Evidence Based Terapi Sel Punca pada IMA

Metaanalisis uji klinis telah dilakukan untuk melihat efek terapi sel punca pada IMA.⁵⁵⁻⁵⁸ Abdel-Latif et al, melakukan metaanalisis pada 18 uji klinis di mana 999 pasien diberikan terapi sel sumsum tulang yang tak dipisah, sel mesenkimal sumsum tulang atau darah perifer yang dimobilisasi.⁵⁵ Dibandingkan kelompok kontrol, terdapat perbaikan yang bermakna secara statistik pada fungsi pompa jantung (fraksi ejeksi), penurunan luas infark dan volume akhir sistolik

ventrikel kiri yang merupakan parameter harapan hidup (*survival*). Yang paling penting, tidak ada isu keamanan dan efek samping serius pada kelompok terapi.

Metanalisis lain dilaporkan oleh Martin-Rendon et al.⁵⁶ yang memfokuskan pada terapi sumsum tulang pada 13 uji klinis pasca IMA yang melibatkan 811 pasien. Hasilnya menunjukkan terdapat perbaikan konsisten pada fungsi pompa (fraksi ejeksi) ventrikel kiri, penurunan volume akhir sistolik dan diastolik ventrikel kiri serta luas infark. Dua metaanalisis yang lain dari uji klinis pada area infus sel punca sumsum tulang juga menyimpulkan keamanan dan sedikit peningkatan fraksi ejeksi ventrikel kiri yang bermakna secara statistik.^{57,58} Berdasarkan data tersebut, terapi sel punca, hematopoetik dan mesenkimal mempunyai efek klinis yang baik pada berbagai jenis gagal jantung. Meskipun demikian diperlukan lebih banyak uji klinis untuk menilai efikasi terkait endpoint seperti kematian.

Terapi Sel Punca Pada Penyakit Jantung Tahap Akhir (PJTA)

Infark miokard merupakan penyebab utama gagal jantung kongestif dan kematian di negara berkembang. Terdapat 5 juta pasien gagal jantung kongestif di Amerika Serikat, dengan 400 ribu kasus baru setiap tahun.⁵⁹ Perin et al, telah melakukan penelitian awal menggunakan alat tiga dimensi yang dapat membuat pemetaan (*mapping*) mekanik dan elektrik pada ventrikel kiri, kemudian dilakukan injeksi sel punca pada otot jantung melalui kateter (*trans-endokardial*), setelah infark. Pada model tersebut, Perin et al.⁶⁰ menciptakan IMA dengan cara mengikat arteri koroner yang akan menyebabkan kerusakan elektrik dan mekanik. Satu minggu setelah infark, dilakukan injeksi 100 juta sel mesenkimal alogenik pada zona perbatasan infark. Pada pemantauan dua minggu kemudian terdapat perbaikan bermakna fungsi elektrik dan mekanik otot jantung yang rusak. Selain itu terdapat perbaikan pada indeks skor gerakan otot jantung (*wall motion score index*) dan daerah iskemik, terutama jika sel punca diinjeksikan *trans-endokardial*, dibandingkan dengan cara *intrakoroner*.⁶⁰

Cara Pemberian Sel Punca pada PJTA

Pemberian sel punca pada PJTA yang banyak diteliti adalah *trans-endokardial*. Sebagian kecil injeksi sel punca dilakukan pada saat pembedahan. Pemetaan sebelah kiri dilakukan pada saat injeksi dan pemetaan sebelah kanan dilakukan pada pemantauan setelah 4 bulan. Daerah yang masih hidup (*viable*) menunjukkan aktivitas elektrikal normal dapat dilihat disebelah kanan atas. Pemetaan di sebelah kanan menunjukkan perbaikan pada fungsi elektrikal dan mekanikal. LLS = *linear local shortening*; UNIV = *unipolar voltage*.

Evidence Based Terapi Sel Punca pada PJTA

Pada penyakit jantung iskemik kronik, terdapat beberapa penelitian dalam jumlah pasien yang tidak terlalu banyak yang melihat efek terapi sel sumsum tulang autologous. Pada tahun 2003, Perin dari *Texas Heart Institute* melakukan penelitian pada pasien stadium akhir yang tidak ideal untuk dilakukan revaskularisasi (*no option patient*). Empat belas pasien diterapi dengan injeksi miokard langsung melalui kateter dibandingkan dengan 7 pasien kontrol dengan pemantauan selama 6 bulan dan 1 tahun. Fungsi ventrikel kiri membaik secara bermakna dan tidak dijumpai aritmia pada pemantauan Holter serta tidak terdapat komplikasi periprosedur. Parameter *myocardial oxygen consumption* (MVO₂) juga membaik. Daerah yang mendapat terapi menunjukkan pembuluh darah yang lebih banyak.⁶¹

Penelitian lain dilakukan oleh Tse et al,⁶² yang melakukan implantasi sel mononuklear sumsum tulang autologous melalui injeksi otot jantung dengan kateterisasi perkutan yang dituntun pemetaan elektromekanis. Tindakan dilakukan pada 8 pasien angina pectoris stabil yang refrakter dengan terapi medis maksimal. Hasilnya menunjukkan bahwa angina, perfusi miokard dan kontraktilitas segmental di daerah iskemik membaik pada pencitraan dengan *magnetic resonance imaging* (MRI) jantung.

Terapi Sel Punca pada Penyakit Jantung di Indonesia

Terapi sel punca pada penyakit jantung pertama kali dilakukan di Indonesia pada tahun 2007 oleh Prof T Santoso dkk, di RSCM bekerjasama dengan RS Kanker Dharmais dan RS Medistra pada pasien IMA dengan penurunan fungsi pompa ventrikel kiri.

Terapi Sel Punca pada IMA

Penelitian pendahuluan (*pilot study*) terapi sel punca pada pasien IMA di Indonesia pertama kali dilakukan di RSCM bekerjasama dengan RS Medistra dan RS Kanker Dharmais. Pasien yang direkrut adalah pasien *ST elevation myocardial infarction* (STEMI) yang luas dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri. Setelah intervensi koroner perkutan pada arteri yang mengalami infark, dilakukan revaskularisasi pada arteri yang tidak mengalami infark, dilakukan pemeriksaan darah, ekokardiografi dan MRI jika terdapat penyempitan yang bermakna. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan darah, ekokardiografi dan MRI sebagai *baseline*. Kemudian dilakukan penyuntikan dengan *growth factor* selama 5 hari berturut-turut dengan tujuan memicu dan mobilisasi sel punca hematopoetik serta sel endotel progenitor dari sumsum tulang keluar ke dalam pembuluh darah perifer. Setelah itu dilakukan *harvest* (panen) melalui pembuluh vena untuk mengambil sel

punca yang jumlahnya sudah cukup banyak di darah perifer. Selanjutnya dilakukan penyuntikan sel punca dari proses *harvest* dengan kateterisasi secara intrakoroner di daerah yang mengalami infark (arteri koroner yang mengalami infark) menggunakan *balloon over the wire*. Dilakukan injeksi sel punca intrakoroner dengan metoda *stop flow technique* (balon dikembangkan 3 menit, kemudian dikempiskan 3 menit). Injeksi intrakoroner sebanyak 5 ml dilakukan setelah balon dikembangkan selama 3 menit sampai beberapa kali sehingga jumlah sel punca yang diberikan cukup. Setelah itu dilakukan pemantauan klinis, ekokardiografi dan MRI pada bulan ke-6 dan ke-12. Sampai saat ini sudah dilakukan penelitian pada 30 pasien IMA dengan injeksi sel punca dari darah perifer.

Santoso et al.⁶³ meneliti keamanan dan *feasibility* terapi sel punca darah perifer yang telah diberikan injeksi G-CSF dan *erythropoietin* (EPO), pada 18 pasien infark miokard baru yang luas yang dilakukan terapi intervensi koroner perkutan dengan *drug-eluting stent*. Sel darah punca perifer dilakukan *harvest* dan disuntikkan pada arteri yang mengalami infark setelah diberikan G-CSF selama 5 hari. EPO diberikan subkutan pada saat injeksi sel punca intrakoroner. Hasilnya menunjukkan tidak dijumpai komplikasi selama dan setelah prosedur, seperti aritmia, pembentukan thrombus, embolisasi distal, kerusakan (*injury*) pada arteri koroner yang dikaitkan dengan infus sel punca melalui kateterisasi atau peningkatan CKMB lebih dari 2 kali. Selama pemantauan dengan rentang 12–30 bulan, tidak terdapat kematian, infark miokard berulang, maupun perawatan karena gagal jantung. Pencitraan MRI menunjukkan tidak terdapat perubahan pada *left ventricular end-diastolic volume* (LVEDV) dan *left ventricular end-systolic volume* (LVESV) setelah 3 bulan, namun terdapat peningkatan bermakna setelah 1 tahun. Selain itu, fungsi pompa ventrikel kiri (*left ventricular ejection fraction* =LVEF), *wall motion score index* (WMSI) dan *perfusion score index* (PSI) mengalami perbaikan setelah 3 bulan dan tetap stabil setelah 1 tahun. Disimpulkan pemberian infus PBSCs intrakoroner pada pasien IMA baru yang mendapat kombinasi G-CSF dan EPO aman dan *feasible*.

Penelitian selanjutnya akan dilakukan dengan menggunakan sel punca mesenkimal dan sel punca dari jaringan adiposa atau *very smal embryonic like Sc* (VSEL) yang diharapkan hasilnya akan lebih baik.

Terapi Sel Punca pada PJTA

Injeksi sel punca pada PJTA pertama kali dilakukan Prof. T Santoso dkk, di RS Medistra bekerja sama dengan RSCM dan RS Dharmas di bawah supervisi Emerson Perin dari Texas Heart Institute yang merupakan pionir teknik injeksi dengan alat NOGA. Indonesia merupakan salah satu negara pertama di Asia yang menggunakan alat NOGA selain Hongkong (yang masih menggunakan

alat NOGA generasi pertama). Injeksi sel punca dilakukan ke otot jantung (trans-endokardial) menggunakan alat NOGA yang dapat melakukan pemetaan elektromekanikal sehingga penyuntikan sel punca tepat dilakukan di daerah yang potensial masih ada aktivitas listrik, namun terdapat penurunan kontraktilitas. Saat ini sedang berlangsung penelitian multisenter END-HF yang melibatkan Indonesia, Hongkong, Malaysia dan Australia. Terakhir sudah direkrut 18 pasien PJTA yang diikutsertakan dalam penelitian.

Penelitian sel punca pada pasien gagal jantung juga dilakukan di RS Jantung Harapan Kita pada pasien simtomatik meskipun sudah mendapat terapi maksimal. Terdapat peningkatan kemampuan fungsional, fraksi ejeksi dan perbaikan perfusi miokard pada pencitraan setelah pemantauan satu tahun.

Penutup

Perkembangan terapi sel punca pada penyakit jantung adalah harapan di masa depan. Penelitian di bidang kedokteran kardiovaskular regeneratif akan terus berkembang di masa depan. Terdapat beberapa hal yang belum terjawab mencakup translasi sel punca praklinis yang diaplikasikan dalam praktik klinis antara lain:

1. **Jenis sel:** jenis sel apa yang tepat untuk regenerasi otot jantung, yang mengalami diferensiasi menjadi kardiomyosit yang matang, intergrasi elektrik dan penyatuan mekanik. Jenis sel apa yang mengembalikan struktur miokard melalui efek parakrin.
2. **Teknik pemberian:** teknik apa yang efektif dan aman (intravena vs. intrakoroner vs. intramiokardial vs. transplantasi jaringan).

(Materi dalam naskah ini pernah dibacakan dalam Upacara Pengukuhan Sebagai Guru Besar Tetap dalam Ilmu Penyakit Dalam Pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia di Jakarta, 28 Januari 2012)

Daftar Pustaka

1. Terzic A, Nelson TJ. Regenerative medicine: advancing health care 2020. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2254–2257.
2. U.S. Department of Health and Human Services. 2020: A New Vision A Future for Regenerative Medicine. Available at: <http://www.hhs.gov/reference/FutureofRegenerativeMedicine.pdf>. Accessed January 7, 2012.
3. Copelan E. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006;354:181326.
4. Daley GQ, Scadden DT. Prospects for stem cell-based therapy. *Cell* 2008;132:5448.
5. National Institutes of Health. Stem Cell Information. Available at: <http://stemcells.nih.gov/info/>. Accessed January 7, 2012.
6. Willerson JT. Introduction and preface: perspectives in stem cell therapy. In: Perin EC, Silva GV, Willerson JT. *An Essential Guide to Cardiac Cell Therapy*. First Ed. London, Informa 2006.p.ix-xi.

7. Perin EC, Silva GV. What are stem cells and what do they do ? In: Perin EC, Silva GV, Willerson JT. *An Essential Guide to Cardiac Cell Therapy*. First Ed. London, Informa 2006.p.3-12.
8. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, Dib N, Strumpf RK, Schulman SP et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2277-86.
9. Heldman AW, Zambrano JP, Hare JM. Cell Therapy for Heart Disease Where Are We in 2011? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:4668
10. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1991;9:64150.
11. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R., Mosca JD et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284:1437.
12. Hakuno D, Fukuda K, Makino S, Konishi F, Tomita Y, Manabe T et al. Bone marrow-derived regenerated cardiomyocytes (CMG Cells) express functional adrenergic and muscarinic receptors. *Circulation* 2002;105:3806.
13. Shake JG, Gruber PJ, Baumgartner WA, Senechal G, Meyers J, Redmond JM. et al. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: Engraftment and functional effects. *Ann Thorac Surg* 2002;73:191925.
14. Schneider C, Krause K, Jaquet K, Geidel S, Malisius R, Boczor S et al. Intramyocardial transplantation of bone marrow-derived stem cells: Ultrasonic strain rate imaging in a model of hibernating myocardium. *J Card Fail* 2008;14:86172.
15. Amado LC, Saliaris AP, Schuleri KH, St John M, Xie JS, Cattaneo S et al. Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:114749.
16. Dai W, Hale SL, Martin BJ, Kuang JQ, Dow JS, Wold LE, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in postinfarcted rat myocardium: Short- and long-term effects. *Circulation* 2005;112:21423.
17. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation* 2004;109:15439.
18. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105:181522.
19. Le Blanc K. Immunomodulatory effects of fetal and adult mesenchymal stem cells. *Cytotherapy* 2003;5:4859.
20. Planat-Benard V, Silvestre JS, Cousin B, Andre M, Nibelink M, Tamarat R. et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: Physiological and therapeutic perspectives. *Circulation* 2004;109:65663.
21. Planat-Benard V, Menard C, Andre M, Puceat M, Perez A, Garcia-Verdugo JM et al. Spontaneous cardiomyocyte differentiation from adipose tissue stroma cells. *Circ Res* 2004;94:2239.
22. Leobon B, Roncalli J, Joffre C, Mazo M, Boisson M, Barreau C et al. Adipose-derived cardiomyogenic cells: In vitro expansion and functional improvement in a mouse model of myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2009;83:75767.
23. Sanz-Ruiz R, Fernandez-Santos E, Dominguez-Munoz M, Parma R, Villa A, Fernández L et al. Early translation of adipose-derived cell therapy for cardiovascular disease. *Cell Transplant* 2009;18:24554.
24. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M et al. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004;428: 6648.
25. Kajstura J, Rota M, Whang B, Cascapera S, Hosoda T, Bearzi C et al. Bone marrow cells differentiate in cardiac cell lineages after infarction independently of cell fusion. *Circulation Res*. 2005;96:12737.
26. Gnechchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circ Res*. 2008;103:1204-19.
27. Uemura R, Xu M, Ahmad N, Ashraf M. Bone marrow stem cells prevent left ventricular remodeling of ischemic heart through paracrine signaling. *Circulation Res*. 2006;98:141421.
28. Testa U, Pannitteri G, Condorelli GL. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine. *J Cardiovasc Med*. 2008;12:1190221.
29. Tang YL, Zhao Q, Qin X, Shen L, Cheng L, Ge J, Phillips MI et al. Paracrine action enhances the effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation on vascular regeneration in rat model of myocardial infarction. *Ann Thoracic Surgery*. 2005;80:22937.
30. Du YY, Zhou SH, Zhou T, Su H, Pan HW, Du WH et al. Immuno-inflammatory regulation effect of mesenchymal stem cell transplantation in a rat model of myocardial infarction. *Cytotherapy* 2008;10:46978.
31. Kinnaird T, Stabile E, Burnett SM, Shou M, Lee CW, Barr S et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation* 2004;109:15439.
32. Ohnishi S, Sumiyoshi H, Kitamura S, Nagaya N. Mesenchymal stem cells attenuate cardiac fibroblast proliferation and collagen synthesis through paracrine actions. *FEBS Letters* 2007;581:39616.
33. Dimmeler S, Burchfield J, Zeiher AM. Cell-Based Therapy of Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:208-16
34. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Gattermann N, Hernandez A, Sorg RV, et al.: Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:932-8.
35. Hamano K, Nishida M, Hirata K, Mikamo A, Li TS, Harada M, et al. Local implantation of autologous bone marrow cells for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J* 2001;65:845-7.
36. Assmus B, Schachinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, et al. Transplantation of Progenitor Cells and Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;106:300917.
37. Fernandez-Aviles F, San Roman JA, Garcia-Frade J, Fernandez ME, Penarrubia MJ, de la Fuente L, et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res* 2004;95:7428.
38. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet* 2003;361:456.
39. Wollert KC, Meyer GP, Lotz J, Ringes-Lichtenberg S, Lippolt P, Breidenbach C, et al. Intracoronary autologous bone-marrow cell transfer after myocardial infarction: the BOOST randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2004;364:1418.
40. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;410:7015.
41. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001;7:4306.
42. Mathur A, Martin JF. Stem cells and repair of the heart. *Lancet* 2004;364:18392.

43. Yoon YS, Wecker A, Heyd L, Park JS, Tkebuchava T, Kusano K, et al. Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after myocardial infarction. *J Clin Invest* 2005;115:32638.
44. Rota M, Kajstura J, Hosoda T, Bearzi C, Vitale S, Esposito G, et al. Bone marrow cells adopt the cardiomyogenic fate in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:177838.
45. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003;114:76376.
46. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:11321.
47. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation* 2006;113:128794.
48. Lee MS, Makkar RR. Stem-Cell Transplantation in Myocardial Infarction: A Status Report. *Ann Intern Med.* 2004;140:729-37.
49. Ichim TE, Solano F, Lara F, Rodriguez JP, Cristea O, Minev B, et al. Combination stem cell therapy for heart failure. *International Archives of Med* 2010;3:1-10.
50. Hou D, Youssef EA, Brinton TJ, Zhang P, Rogers P, Price ET et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: Implications for current clinical trials. *Circulation* 2005;112:11501156.
51. Perin EC, Silva GV, Assad JA, Vela D, Buja LM, Sousa AL et al. Comparison of intracoronary and transendocardial delivery of allogeneic mesenchymal cells in a canine model of acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44:48695.
52. Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, Menke A, Arseniev L, Hertenstein B et al. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium. *Circulation* 2005;111:2198202.
53. Krause K, Jaquet K, Schneider C, Haupt S, Lioznov MV, Otte KM, et al. Percutaneous intramyocardial stem cell injection in patients with acute myocardial infarction: First-in-man study. *Heart* 2009;95:114552
54. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernandez A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;106:19138.
55. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:989-97.
56. Martin-Rendon E, Brunskill S, Doree C, Hyde C, Watt S, Mathur A, et al. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, CD006536.
57. Kang S, Yang YJ, Li CJ, Gao RL: Effects of intracoronary autologous bone marrow cells on left ventricular function in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis for randomized controlled trials. *Coron Artery Dis* 2008;19:327-35.
58. Zhang SN, Sun AJ, Ge JB, Yao K, Huang ZY, Wang KQ, et al. Intracoronary autologous bone marrow stem cells transfer for patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2009, 136(2):178-85.
59. Cohn JN, Bristow MR, Chien KR, Colucci WS, Frazier OH, Leinwand LA, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Special Emphasis Panel on Heart Failure Research. *Circulation.* 1997;95:766-70.
60. Perin EC. Stem cell tyherapy for cardiovascular disease. *Texas Heart Institute J* 2006;33:204-8.
61. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R, Silva SA, Sousa AL, Mesquita CT, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation.* 2003;107:2294-302.
62. Tse HF, Kwong YL, Chan JK, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet.* 2003;361:47-9.
63. Santoso T, Irawan C, Alwi I, Aziz A, Kosasih A, Inggriani S, et al. Safety and feasibility of combined granulocyte colony stimulating factor and erythropoetin based-stem cell therapy using intracoronary infusion of peripheral blood stem cells in patients with recent anterior myocardial infarction: one-year follow-up of a phase 1 study. *Indones J Intern Med* 2011;43:112-21