

UPAYA PENYEMBUHAN PENYAKIT DEGENERATIF DENGAN KULTUR MESENCHYMAL STEM CELL



VITA SINDIYA, SYUBBANUL WATHON

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Jember

Jl. Kalimantan No. 37, Kampus Tegal Boto, Jember, 68121

Corresponding author : syubbanulwathon@unej.ac.id



PENDAHULUAN

Stem sel adalah sel yang terdapat dalam tubuh dan memiliki beberapa karakteristik yaitu belum berdiferensiasi, mampu memperbanyak diri (self renewal), dapat berdiferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel (multipoten/pluripoten), dan belum memiliki fungsi khusus. Stem sel dapat dikembangkan dengan kultur jaringan untuk memperoleh jaringan secara cepat dan identik dengan aslinya. Berdasarkan sumbernya, stem sel dapat digolongkan menjadi stem sel embrionik dan stem sel dewasa. Stem sel embrionik terdapat pada Inner Cell Mass (ICM) embrio tahap blastosis. Stem cell embrio merupakan sel yang belum berdiferensiasi yang terdapat pada jaringan. Sel tersebut bersifat multipoten dan mempunyai kemampuan *Self Renewal* (Krause, 2002). *Self Renewal* merupakan kemampuan sel memperbarui diri sendiri sehingga tidak akan pernah habis meskipun terus membelah.

Stem sel dewasa dapat ditemukan pada sumsum tulang, otak, darah tepi, gastrointestinal, folikel rambut, hati, pankreas, jantung, kornea, retina, lemak, dan otot skeletal (Prentice, 2003). Sel tersebut berfungsi dalam memelihara dan memperbaiki kerusakan jaringan secara *in vivo*. Jika dibandingkan dengan stem sel embrionik, kemampuan berdiferensiasi stem sel dewasa lebih terbatas karena hanya mampu berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel saja serta hanya ditemukan dalam jumlah yang sedikit.

Mesenchymal Stem Cells (MSCs) merupakan stem sel dewasa yang mempunyai morfologi seperti fibroblas (fibroblast-like) dan kemampuan diferensiasi MSCs menjadi beberapa jenis sel jaringan ikat sehingga menjadikan sel tersebut sebagai kandidat sumber sel dalam pengobatan regenerasi jaringan (Trzaska et al., 2008). Terapi sel merupakan pengobatan dengan menggunakan sel dari tubuhnya sendiri, sehingga

diharapkan dapat mengobati beberapa penyakit seperti Parkinson, diabetes, dan penyakit jantung (Burke dan Tosh, 2005).

PROBLEM DEGENERATIF SEL SARAF

Penyakit degeneratif adalah penyakit tidak menular yang berlangsung kronis karena kemunduran fungsi organ tubuh akibat proses penuaan. Salah satu contoh penyakit degeneratif yang berbahaya adalah *Endokrin Mental and Metabolic Disease* (ENMD) dan *Desease of Circulatory System* (DCS) yang menyebabkan kematian di usia 15 tahun akibat gangguan sistem endokrin, metabolik dan sistem sirkulasi. Berdasarkan data Riskesdes 2007, diketahui bahwa tingkat ekonomi miskin dan menengah lebih berisiko mengalami kematian akibat penyakit degeneratif ENMD dan DCS dibandingkan tingkat ekonomi kaya. Sedangkan populasi dengan kelompok umur 45–54 tahun lebih berisiko mengalami kematian penyakit degeneratif DCS dibandingkan umur 33 tahun.

WHO memperkirakan banyak Negara mengalami kerugian hingga Miliar Dollar akibat penyakit degeneratif ini. Oleh karena itu, dibutuhkan langkah strategis untuk menanggulangnya. Hingga saat ini, penyakit degeneratif telah menjadi penyebab kematian yang sangat besar di dunia. Hampir 17 juta orang meninggal lebih awal setiap tahun akibat epidemi global penyakit degeneratif (WHO, 2008). Fakta mengejutkan, ternyata epidemi global ditemukan lebih buruk di banyak negara dengan pendapatan nasional rendah dan sedang, di mana 80% kematian penyakit degeneratif terjadi di beberapa negara tersebut. Negara yang dimaksud, yaitu Brazilia, Kanada, Cina, India, Nigeria, Pakistan, Rusia, Inggris, dan Tanzania (WHO, 2008). Penyakit degeneratif sel saraf yang banyak terjadi adalah penyakit kardiovaskuler. Di dunia, terdapat sekitar 50 juta kematian akibat penyakit kardiovaskular setiap tahunnya, dengan 39 juta di antaranya berasal dari negara berkembang. WHO memprediksi pada tahun 2030 kematian akibat penyakit jantung akan terus meningkat serta menempati peringkat pertama penyebab kematian di dunia sebesar 14,2%. Menurut data Departemen Kesehatan Republik Indonesia tahun 2010, penyakit kardiovaskular menempati peringkat pertama dari sepuluh penyakit terbanyak di Indonesia. Infark miokard

tercatat sebagai salah satu penyakit kardiovaskuler yang sering terjadi. Selain itu, infark miokard juga tercatat sebagai penyebab utama gagal jantung kongestif dan kematian. Golongan penyakit degeneratif sel saraf bisa menyerang mendadak tanpa terlihat gejala-gejala sebelumnya. Jika diusut lebih lanjut, golongan Penyakit Degeneratif terkait erat dengan pola makan yang kurang sehat. Beberapa penyakit yang termasuk dalam penyakit degeneratif misalnya Diabetes Mellitus Stroke, Jantung Koroner, Osteoporosis, Asam Urat, dan sebagainya.

KEBUTUHAN REGENERASI SEL SARAF

Sel saraf sulit beregenerasi bahkan hampir tidak beregenerasi. Neuron memiliki keterbatasan kemampuan dalam beregenerasi. Apabila terjadi kerusakan pada sistem saraf perifer, hanya sedikit akson yang mampu memperbaiki diri. Sel Schwann berperan dalam perbaikan saraf yang rusak. Regenerasi pada sistem saraf pusat lebih terbatas karena akson yang terlibat lebih banyak, astrokit membentuk anyaman jaringan yang dapat mencegah akson tumbuh melewati area yang rusak. Astrokit melepaskan zat kimia yang menghambat pertumbuhan akson kembali. Oleh karena itu perlu adanya alternatif penyembuhan yang dapat membantu pengobatan pasien penyakit degeneratif sel saraf, misalnya kultur jaringan

stem sel, pengobatan secara kimia, maupun secara fisik.

ALTERNATIF PENYEMBUHAN REGENERASI SEL SARAF

Pada dekade terakhir perhatian dan penelitian dalam bidang stem sel mengalami kemajuan yang amat pesat. Para peneliti menggunakan stem sel untuk mengetahui dan mempelajari proses pertumbuhan serta perkembangan jaringan tubuh manusia serta patogenesis penyakit-penyakit yang diderita. Disamping itu, penggunaan stem sel dalam pengobatan penyakit-penyakit yang sudah tidak mungkin untuk diobati lagi baik secara konservatif maupun operatif khususnya penyakit degeneratif maupun kelainan lainnya seperti trauma, keganasan dan sebagainya juga meningkat pesat. Dalam bidang farmakologi para peneliti juga menggunakan stem sel untuk menguji obat-obat baru. Tentu saja penggunaan stem sel dalam bidang penelitian dan pengobatan penyakit ini tidak terlepas dari potensi nilai bisnis yang akan diraih manakala stem sel ini sudah dapat digunakan untuk mengobati penyakit-penyakit atau kelainan-kelainan pada manusia. Penggunaan MSC melalui kultur jaringan dapat menjadi alternatif untuk menangani penyakit degeneratif sel saraf. MSC mampu berdiferensiasi menjadi sel saraf atau stem sel hematopoietik yang

berdiferensiasi menjadi sel jantung. MSC juga dapat berdiferensiasi menjadi osteoblas, kondroblas, dan adiposit ketika MSCs diberi stimulus baik secara *in vivo* maupun *in vitro* (Krause, 2002). Dominici *et al.* (2001) menyatakan bahwa baik MSCs hewan maupun manusia dapat berdiferensiasi menjadi sel saraf ketika sel tersebut dikultur dalam medium yang mengandung *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF), β -merkaptotanol, *dimethyl sulfoxide* (DMSO), dan *butylated hydroxyanisole*. Oleh karena itu, maka harapan penggunaan stem sel dewasa sebagai terapi alternatif penyakit degeneratif menjadi semakin besar.

KULTUR MESENCHYMAL STEM CELL

MSC terdapat di seluruh organ tubuh terutama di daerah perivaskuler. Terdapat tiga sumber MSC terbanyak yaitu jaringan adiposa, darah tali pusat, dan sumsum tulang. Sebanyak 20 MSC dapat berdiferensiasi menjadi sel adipogenik, myogenik, kondrogenik, kardiomyogenik, dan osteogenik. Karakteristik khas MSC ialah tidak adanya penanda stem cell hematopoietik. Transdiferensiasi pada MSC menjadi kardiomyosit dan sel jantung lainnya yang dapat meningkatkan fungsi jantung serta remodeling melalui pusat pengaturan *stromal derived factor* (SDF-1/CXCR-4). SDF-1 merupakan molekul di

permukaan sel stroma sumsum tulang sekaligus ligan dari CXCR-4 yang terdapat di permukaan stem cell mesenkimal. Melalui pusat pengaturan SDF-1/CXCR-4, bila terjadi kerusakan jaringan seperti infark, segera terjadi migrasi stem cell ke daerah tersebut yang selanjutnya dapat membantu proses regenerasi sel jantung.

Sel saraf tanpa serum diperkirakan banyak mengandung growth factor, terutama *Neuron Growth Factor* (NGF) yang disekresikan oleh sel saraf di dalam kultur yang mampu mengarahkan sel berdiferensiasi menjadi sel saraf. Kultur sel MSC dari sumsum tulang tikus menggunakan *conditioned medium* kultur sel glia *mesencephalic* menghasilkan morfologi sel berbentuk spindle dan ada juga yang bipolar (Guo *et al.*, 2005). Persentase sel saraf sebesar 90% ditemukan pada kultur stem sel sumsum tulang tikus yang dikultur dalam *Primer Newborn Rat Neuron Conditioned Medium* (NBRN CM) 50% setelah seminggu perlakuan (Djuwita *et al.*, 2010). Kitazawa dan Shimizu (2005) menyatakan bahwa penambahan sebanyak 5% *Dorsal Root Ganglion Conditioned Medium* (DRG-CM) efektif menginduksi diferensiasi stem sel embrionik mencit menjadi neuron. Pada penelitian ini, pemberian kultur NBRN CM 50% juga dapat mengarahkan sel fibroblas menjadi sel saraf

dalam persentase yang lebih rendah dibandingkan dengan penggunaan stem sel dari sumsum tulang. Transdiferensiasi sel ini terjadi karena adanya pengaruh lingkungan mikro (Trzaska *et al.*, 2008) pada medium kultur sel tersebut. Penggunaan MSC yang berasal dari jaringan dewasa pada saat ini menjanjikan sebagai sumber sel yang berpotensi pada pengobatan penyakit degeneratif seperti penyakit yang berhubungan dengan sel saraf.

Penelitian pengarahannya diferensiasi MSC yang berasal sumsum tulang (bone marrow) menjadi sel saraf telah banyak dilakukan. Sel-sel MSC yang diperoleh dari sumsum tulang manusia, tikus, dan mencit dapat menghasilkan beberapa jenis sel saraf sehingga dapat digunakan untuk terapi pada beberapa penyakit yang berhubungan dengan sel saraf. Proses tersebut disebut transdiferensiasi atau plastisitas MSC (Halim *et al.*, 2010). Penggunaan beberapa bahan kimia seperti DMSO, β -merkaptotanol dapat digunakan untuk menginduksi transdiferensiasi MSC menjadi sel saraf (Trzaska *et al.*, 2008).

APLIKASI CELL CULTURE UNTUK MENGATASI PROBLEM DEGENERATIF SEL SARAF

Stem sel dewasa adalah stem sel yang dapat ditemukan dari bagian tubuh yang mempunyai sifat berbeda-beda tergantung

dari mana sel tersebut berasal. Stem sel dewasa terdapat pada beberapa jaringan yang berbeda, termasuk sumsum tulang, darah dan otak. Diperkirakan stem sel dewasa hanya mampu untuk berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel yang terbatas, sesuai dengan jaringan dimana stem sel ini berasal (Kadereit, 2005). Kemampuan diferensiasi stem sel dewasa tergolong multipoten, yaitu hanya mampu berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel yang umumnya tergolong. Kemampuan diferensiasi ini lebih rendah dari stem sel embrionik. Selain itu kelemahan stem sel dewasa adalah konsentrasinya yang tergolong jauh lebih rendah dalam perbandingannya dengan sel yang telah berdiferensiasi pada jaringan dewasa.

Strategi tatalaksana modern bertujuan untuk mengatasi keadaan iskemia, namun belum menangani area yang mengalami infark sehingga terjadi peningkatan risiko remodeling ventrikel dan gagal jantung terkait kerusakan kardiomyosit dan vaskuler yang tidak ditangani. Berbagai jenis stem cell melalui metode implantasi sel seperti intravena, intrakoronar, dan transmiodial telah menjadi harapan dalam dikembangkannya terapi moderen ini. Oleh karena itu, studi yang dilakukan oleh Orlic *et al.* (2002) telah membuka cakrawala baru dalam

penanganan infark miokard. Injeksi stem sel hematopoietic dilakukan pada daerah infark sehingga terjadi regenerasi miokard yang ekstensif. Hal itu memberi kesempatan untuk dilakukannya studi pada manusia. Studi selanjutnya dilakukan oleh Strauer *et al.* (2002) terhadap 10 pasien yang diobati dengan transplantasi intrakoronar sel sumsum tulang monologik autologous dan mono-lateral. Hasilnya, tidak hanya ditemukan peningkatan fungsi jantung melalui infus stem sel sumsum tulang mononuclear intrakoronar, tetapi juga disertai bukti tingkat keamanan dan efikasi yang tinggi.

Banyak studi yang mempelajari aplikasi berbagai jenis stem sel seperti stem sel sumsum tulang, mesenkimal, sel progenitor endothelial, dan sel adipose. Pada aplikasi stem sel sumsum tulang mononuclear intrakoronar melalui infus, terdapat peningkatan fraksi ejeksi ventrikel kiri global sebesar 6-9%. Selain itu terjadi penurunan volume akhir sistolik ventrikel kiri setelah 6 bulan transplantasi sel. Sementara itu, pada studi yang dilakukan Janssens *et al.*, infus stem sel sumsum tulang mononuclear tidak meningkatkan fungsi jantung. Meskipun demikian, ditemukan penurunan yang signifikan di area infark. Populasi studi ini, sedikit berbeda dengan studi sebelumnya.

Chen *et al.* (2012) melakukan infus stem cell mesenkimal intrakoronar dengan hasil berupa perbaikan fraksi ejeksi dan penurunan volume diastolik akhir setelah 6 bulan aplikasi dibandingkan kontrol yang menerima infus saline. Terapi dinilai aman karena tidak mempunyai efek samping yang berbahaya seperti aritmia. Hare *et al.* (2002) juga melaporkan bahwa aplikasi MSC allogenik intravena meningkatkan fraksi ejeksi ventrikel kiri dan perbaikan remodeling. Werner *et al.* (2005) melaporkan peningkatan angka survival pasien infark miokard setelah jumlah sel progenitor endotel dalam tubuh ditingkatkan. Terdapat tren positif berupa peningkatan fungsi ventrikel kiri pada kejadian iskemia akut maupun kronis, tanpa efek samping.

Metode aplikasi stem sel yang umum digunakan ialah melalui pendekatan transvaskuler yang cocok untuk terapi infark yang akan mengantarkan jumlah sel dalam jumlah besar menuju area jaringan yang rusak. Sel diantarkan menuju lumen sentral melalui inflasi balon kateter dalam memaksimalkan waktu kontak antara sel dengan sistem mikrosirkulasi arteri yang terkait area infark. Teknik itu mudah dilakukan dalam waktu kurang dari satu jam dan dapat membuat sel bertahan di area infark.

Metode aplikasi stem sel dengan injeksi langsung ke area infark sulit dilakukan

karena memerlukan operasi terbuka pada bagian dada. Metode aplikasi intervena lebih efektif karena dapat mencapai jaringan dan pembuluh di sekitar area infark. Sel tidak hanya mencapai area infark saja, namun menjangkau area yang mengalami kerusakan sebelumnya dan tidak terdeteksi radiografi. Hal ini dapat mencegah masalah yang mungkin timbul di masa depan pada area tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Amin, H.Z. 2013. Terapi Stem cell untuk Infark Miokard Akut. *eJKI*. 1 (1):156164.
- Bianco P, Riminucci M, Kuznetsov S and Robey PG. Multipotential cells in the bone marrow stroma: regulation in the context of organ physiology. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1999; 9: 159-173.
- Bustanussalam. 2016. Pemanfaatan Obat Tradisional (Herbal) Sebagai Obat Alternatif. *BioTrends*. 7(1) : 20-25.
- Caplan AI and Goldberg VM. Treatment of osteochondral defects with autologous bone marrow in a hyaluronan-based delivery vehicle. *Tissue Eng* 2002; 8: 333-347.
- Ekayanti M. Kaiin. & Djuwita. 2014. Potensi Transdiferensiasi Sel Fibroblas Menjadi Sel Saraf Secara In Vitro. *Jurnal Kedokteran Hewan*. P-ISSN : 1978-225X; E-ISSN : 2502-5600.
- Friedenstein AJ.1990. Osteogenic stem cells in the bone marrow. *Bone Min Res* 7:243272.
- Koc ON, Day J, Nieder M, Gerson SL, Lazarus HM and Krivit W. Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome (MPS-IH). *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 215-222.
- Lichtman MA. The ultrastructure of the hemopoietic environment of the marrow: A review. *Exp Hematol* 1981; 9: 391-410.
- Miura M, Gronthos S, Zhao M, Lu B, Fisher LW, Robey PG and Shi S. Handayani, A., B. Rooshermatie, H.Maryani. 2010. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*.13(1):42-53.
- Nurchahyo, H. 2009. Teknobiologi: Sel Punca Transgenik Sebagai Alternatif Terapi Penyakit Degeneratif. *Prosiding Seminar Nasional Penelitian*. Pendidikan dan Penerapan MIPA, Fakultas MIPA, Universitas Negeri Yogyakarta.
- Prockop DJ. Marrow Stromal cells as stem cells for non-hematopoietic tissues. *Science* 1997; 276: 71-74.
- Saputra, V. 2006. Dasar-dasar Stem Cell dan Potensi Aplikasinya dalam Ilmu Kedokteran. *Cermin Dunia Kedokteran*. 1(153):21-25.
- Shed: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 5807-5812.
- Weiss L. The hematopoietic microenvironment of the bone marrow: An ultrastructural study of the stroma in rats. *Anat Rec* 1976; 186: 161184.
- Widowati, L., Siswanto, Delima, H.Siswoyo. 2014. Evaluasi Praktik Dokter Yang Meresepkan Jamu Untuk Pasien Penderita Penyakit Degenerative Di 12 Propinsi. *Media Litbangkes*.24 (2): 95-102.
- Widowati,W dan R.M Widyanto. 2013. Sel Punca sebagai Transformasi Alternatif Terapi *Zenit*. 2(1): 1-5.