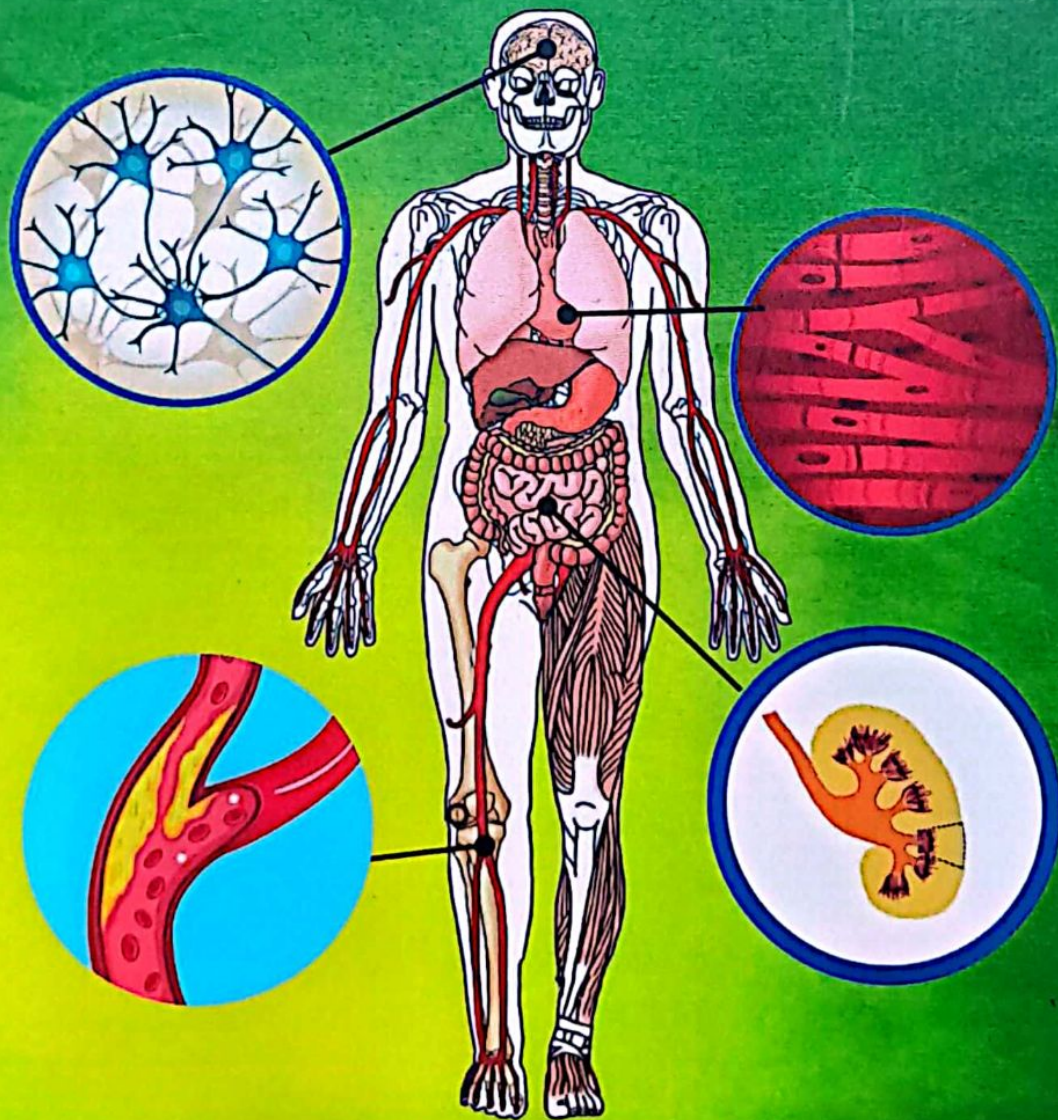


ILMU STEM CELL

Terapan dalam Klinis

HADYANTO LIM



HADYANTO LIM

ILMU STEM CELL
Terapan dalam Klinis

Penerbit
Perpustakaan Universitas Methodist Indonesia
Medan

ILMU STEM CELL

Terapan dalam klinis

Penulis:

Prof. Dr. dr. Hadyanto Lim, M.Kes, SpFK, FESC, FIBA, FAHA

Editor:

Muchsin, SE

Desain Sampul dan Tata Letak:

Muchsin, SE

ISBN: 978-602-61405-9-3

Penerbit:

Perpustakaan Universitas Methodist Indonesia Medan

Alamat Penerbit:

Perpustakaan Universitas Methodist Indonesia Medan

Jalan Hang Tuah No. 8, Medan 21052

Email : perpustakaan@methodist.ac.id

Cetakan Pertama: 2019

PROFIL PENULIS



Hadyanto Lim, meraih gelar dokter tahun 1991 dari Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia (FK UMI). Pada tahun 1999 mengikuti S2 Program Studi Biomedik Bidang Keahlian Farmakologi, Program Pasca-sarjana USU Medan dan lulus pada tahun 2001. Tahun 2003-2005 mengikuti Studi Doktor Ilmu Kedokteran dalam bidang Kedokteran Kardiovaskuler (Cardiovascular Medicine) pada Sekolah Pascasarjana USU Medan dengan mendapatkan predikat Cum Laude. Pada tahun 2006 memperoleh *Fellow of the European*

Society of Cardiology (FESC) dari Asosiasi Jantung Eropa, dan tahun 2007 beliau memperoleh gelar Dokter Spesialis Farmakologi Klinik (SpFK) dari Perhimpunan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik Indonesia (PERDAFKI). Tahun 2011, sebagai ilmuwan Internasional meraih *Fellow of the American Heart Association* (FAHA), USA.

Atas kiprahnya di bidang pendidikan, beliau dikukuhkan sebagai guru besar Universitas Methodist Indonesia. Beliau diamanahi untuk mengampu bidang Farmakologi Kardiovaskuler di Fakultas Kedokteran UMI. Pemimpin Redaksi Jurnal Kedokteran Methodist FK UMI (2003-sekarang). Dosen Luar Biasa Biologi Molekuler, Program Pascasarjana, FK USU (2007-sekarang) dan menjadi Co-promotor Program Studi Doktor (S3), FK USU (2007-sekarang).

Sampai saat ini jumlah buku yang dihasilkan 15 buah, empat di antaranya tentang stem cell mendapat HAKI dan 49 artikel. Tulisannya disitasi para peneliti di seluruh dunia.

Beliau mendapat berbagai penghargaan Internasional antara lain: Excellence Research, National University Singapore (2005), Outstanding Honour, Cambridge, UK (2007), Great Minds of the 21st Century, USA (2007), Pinnacle of Achievement in Stem Cell Research, Cambridge, UK (2016), World Record for Outstanding Accomplishment in Stem Cell Science, Cambridge, UK (2017).

KATA PENGANTAR

Penemuan berbagai jenis obat-obatan dalam terapi farmakologik dan tindakan revaskularisasi terhadap penyakit kardiovaskuler, stroke, penyakit arteri perifer, dan penyakit ginjal, telah berhasil meningkatkan kualitas hidup, sekaligus menurunkan angka kesakitan dan kematian pasien. Namun, proses penyakit yang berlangsung progresif sesuai dengan perjalanan penyakit belum sepenuhnya dapat diatasi pada tingkat sel dan molekuler, di samping efek samping dan interaksi obat yang ditimbulkan oleh pengobatan dan tindakan. Karena itu, diperlukan solusi yang bersifat lebih biologis dalam mengatasi kerusakan tersebut. Dalam hal ini, jawaban terhadap pilihan tersebut adalah penggunaan terapi stem cell.

Buku ini disusun sebanyak 4 bab, menguraikan tentang kemajuan perkembangan pengobatan regeneratif menggunakan stem cell, bertujuan meregenerasikan sel yang mengalami kerusakan akibat berbagai proses penyakit, baik penyakit kardiovaskuler, seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung, maupun stroke. Pembahasan pada penyakit arteri perifer sebagai bagian penyakit vaskuler disampaikan dalam satu bab tersendiri dan diakhiri dengan bab penerapan terapi stem cell pada penyakit ginjal.

Pembahasan pada setiap bab diawali dengan merinci daya regeneratif setiap organ terhadap penyakit. Pengobatan dilakukan sesuai dengan patofisiologi, dan patogenesis penyakit, baik menggunakan pendekatan farmakologik dan terapi stem cell, dan bukti proses penyembuhan yang terjadi. Sehingga dapat diungkapkan terapan ilmu stem cell sesuai dengan kondisi penyakit yang terjadi.

Buku ini tidak akan dapat diselesaikan tanpa dukungan dan pengertian dari keluarga. Untuk itu, saya menghaturkan banyak

terima kasih kepada istri tercinta, Sophia Hadyanto, yang setia mendampingi setiap saat. Kepada anak-anak saya : Vina Hadyanto, Steven Hadyanto, dan Richard Hadyanto, yang senantiasa memberikan kedamaian, sukacita dalam hidup ini, saya sampaikan rasa bangga dan banyak terima kasih.

Kami mengharapkan kontribusi yang kecil ini dapat menambah ilmu pengetahuan stem cell kepada semua pembaca, baik kalangan mahasiswa kedokteran, kesehatan dan farmasi maupun dokter yang telah melakukan praktek klinis, spesialis dan ilmuwan.

Semoga bermanfaat.

Hadyanto Lim

DAFTAR ISI

Profil Penulis.....	i
Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	v
1. ANTARA JARINGAN PARUT DAN REGENERASI JANTUNG	1
Pendahuluan.....	1
Regenerasi Salamander.....	2
Regenerasi pada Mencit.....	7
Regenerasi Anggota Gerak pada Manusia.....	9
Regenerasi Jantung	11
Zebrafish.....	11
Mencit.....	14
Regenerasi Jantung pada Manusia.....	16
Proses Pembentukan <i>Scar</i> (Jaringan Parut) pada Jantung dan Organ lain dengan Injuri	17
Terapi Stem Cell untuk Regenerasikan Jantung dengan Injuri.....	25
Upaya Meningkatkan Regenerasi Jantung	41
Reprogramming	41
Proliferasi.....	46
Kombinasi Cardiac Cell Therapy	49
2. TERAPI STEM CELL PADA STROKE: NEUROREGENERASI.....	67
Pendahuluan.....	67
Jenis Stem Cell yang Digunakan pada Stroke	68
Neural Stem Cell (NSC)	68
Stem Cell Sumsum Tulang	74
Hematopoietic Stem Cell (HSC)	75
Endothelial Progenitor Cell (EPC)	75
Pemberian EPC secara Eksogen untuk Pasien Stroke.....	78
Mesenchymal Stem Cell	88

Rute Terapi Stem Cell.....	93
Mekanisme Kerja Stem Cell	94
Plastisitas Neuron.....	97
Meningkatkan Neurogenesis Endogen	97
Uji Klinis Stem Cell pada Stroke.....	99
Tranplantasi Stem Cell Otologus.....	99
Tranplantasi Stem Cell Allogenik.....	99
3. TERAPI STEM CELL OTOLOGUS PADA PENYAKIT ARTERI PERIFER	114
Pendahuluan.....	114
Stem Cell dan Aterosklerosis.....	116
Fungsi Ekstremitas Bawah pada Penyakit Arteri Perifer.....	117
Gangguan Mitokondria pada Penyakit Arteri Perifer	118
Hemodinamik Sewaktu Istirahat.....	119
Hemadinamik Sewaktu Olahraga	121
Perubahan Struktur Arteri pada Iskemia Kronik	121
Angiogenesis.....	122
Arteriogenesis	122
Vaskulogenesis	124
Terapi Menggunakan Stem Cell	125
Sel Mononuklear Sumsum Tulang (BM-MNC)	129
Sel Mononuklear Darah Perifer (PB-MNC)	130
4. TERAPI STEM CELL PADA PENYAKIT GINJAL....	144
Pendahuluan.....	144
Perkembangan Strategi Pengobatan Penyakit Ginjal.....	145
Anatomi dan Stem Cell di dalam Ginjal	145
Acute Kidney Injury (AKI) dan Penyakit Ginjal Kronik (PGK).....	149
Terapi Stem Cell pada AKI dan Penyakit Ginjal Kronik	151
Studi Preklinis.....	151
Studi Klinis Menggunakan Adult Stem Cell	155
Mesenchymal Stromal Cell.....	155
Endothelial Progenitor Cell (EPC)	158

1

Antara Jaringan Parut dan Regenerasi Jantung

If an old heart can be taught new tricks, the impact will resound.
Tzahor E, Poss KD. Science 2017; 356: 1035-1039.

PENDAHULUAN

Ketika seekor salamander jumpa dengan seekor mencit, yang sama-sama kehilangan satu kakinya akibat kecelakaan, salamander malah menertawai mencit, karena mencit walaupun masih hidup, harus sembuh dengan ujung kaki yang puntung, sedangkan salamander sembuh dengan jari-jari kaki sempurna seperti sediakala dalam waktu beberapa minggu !¹ Kalau ini bisa terjadi pada manusia, apa bukan suatu hal yang menakjubkan ? kata peneliti biologi regeneratif, Elly Tanaka, dari Institut Penelitian Patologi Molekuler di Vienna, Austria.¹

Daya regenerasi yang sedemikian luar biasa juga terjadi pada ikan zebra (zebrafish). Namun, yang ditonjolkan ikan ini adalah jantungnya. Ketika seperlima atau 20% dari bagian apeks ventrikel jantung terpotong, hanya membutuhkan waktu 4 minggu untuk proses penyembuhan secara sempurna tanpa meninggalkan jaringan parut !² Penelitian regenerasi jantung manusia secara intensif selama lebih dari 150 tahun,³ mendapatkan bahwa serangan jantung dapat menyebabkan hilangnya sel otot jantung (kardiomiosit) sebanyak 25% dalam beberapa jam dari jumlah total 2-4 miliar sel

