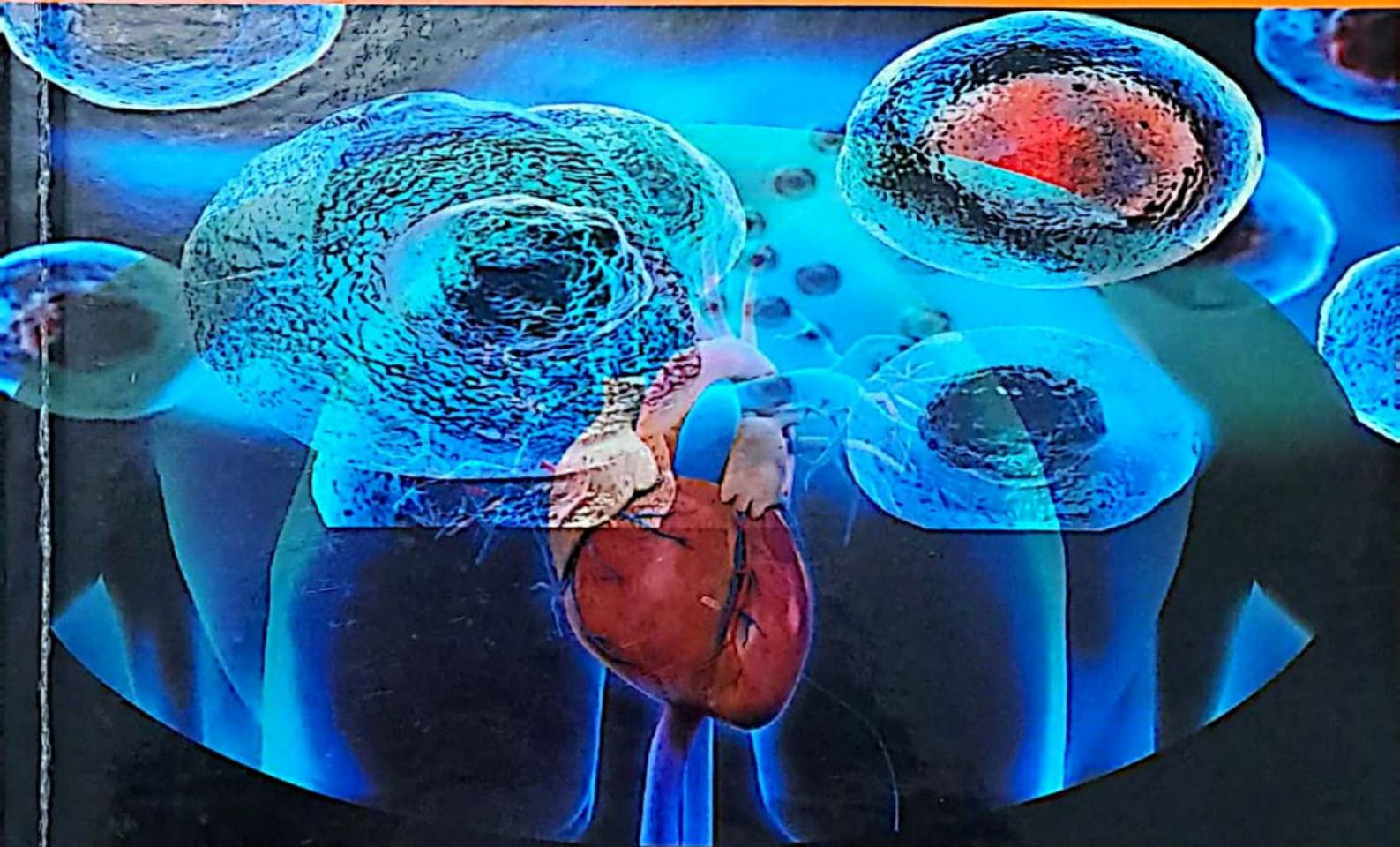


HADYANTO LIM

STEM CELL KARDIOVASKULER

TERAPI REGENERATIF



Edisi 3

PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS METHODIST INDONESIA

Edisi 3

Hadyanto Lim

STEM CELL KARDIOVASKULER

TERAPI REGENERATIF

PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS METHODIST INDONESIA

STEM CELL KARDIOVASKULER

TERAPI REGENERATIF

Edisi Ketiga

Prof. DR. dr. HADYANTO LIM, M.Kes, SpFK, FESC, FIBA, FAHA

Profesor, Farmakologi dan Biologi Molekuler

Divisi Kardiovaskuler, Departemen Farmakologi dan Biologi Molekuler

Program Pascasarjana, Ilmu Biomedik

Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia (FK-UMI)

Chief, Stem Cell Clinic

Medan, Indonesia



PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS METHODIST INDONESIA
Copyright © 2022

STEM CELL KARDIOVASKULER : TERAPI REGENERATIF, Edisi 3

Hak cipta dilindungi undang-undang. Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penerbit.

UNDANG-UNDANG NOMOR 19 TAHUN 2002 TENTANG HAK CIPTA

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak menggunakan atau memperbanyak suatu ciptaan atau memberi izin untuk itu, dipidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 5.000.000.000,00 (lima milyar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dipidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

Penulis :

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

Editor : Muchsin, SE

Desain Sampul

Setting & Layout isi : Muchsin, SE

Diterbitkan : Perpustakaan Universitas Methodist Indonesia

Alamat Penerbit :

Perpustakaan Universitas Methodist Indonesia Jalan : Hang Tuah No. 8, Medan 20152

Email : perpustakaan@methodist.ac.id

Cetakan Pertama : 2022

ISBN : 978-623-9277-46-8

DIPERSEMBAHKAN UNTUK

SOPHIA HADYANTO, S.H., M.H.

Istri saya senantiasa memberi semangat dan kedamaian

**VINA HADYANTO, STEVEN HADYANTO,
RICHARD HADYANTO**

Anak-anak saya yang memberi energi dalam kehidupan



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 Pascasarjana 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. Tahun 2021, menyelesaikan pendidikan lanjutan *Genetic Testing and Sequencing Technologies* dari Harvard Medical School, Harvard University, Boston,

USA, dengan predikat *Cum Laude*.

Atas kiprahnya di bidang pendidikan, beliau dikukuhkan sebagai guru besar Universitas Methodist Indonesia. Beliau diamanahi untuk mengampu bidang Farmakologi Kardiovaskuler di Fakultas Kedokteran UMI. Membimbing S2 Biomedik, FK UMI. Pemimpin Redaksi Jurnal Kedokteran Methodist FK UMI (2003-sekarang). Ketua Unit Penelitian dan Publikasi Ilmiah, FK UMI (2011- sekarang).

Sampai saat ini jumlah buku yang dihasilkan 16 buah, enam di antaranya tentang stem cell mendapat HAKI dan 52 artikel. Tulisannya disitasi para peneliti di seluruh dunia. Bidang peminatan penelitian beliau adalah stem cell dan *epigenetic* serta aplikasinya dalam berbagai penyakit. Saat ini beliau aktif memberikan ceramah di tingkat Nasional dan Internasional.

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). Beliau terpilih sebagai dosen berprestasi terbaik Sumatera Utara-Nanggroe Aceh Darussalam, Kopertis Wilayah I, Sumut-NAD, tahun 2009. Pinnacle of Achievement in Stem Cell Research, Cambridge, UK (2016), Distinguished Service to the Health Profession Award in Stem Cell Therapy and Regenerative Medicine, Cambridge, UK (2016). World Record for Outstanding Accomplishment Award in Stem Cell Science, Cambridge, UK (2017).

KATA SAMBUTAN

Dekan Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia

Dengan memanjatkan puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, dengan gembira kami menyambut Buku “ Stem Cell Kardiovaskuler - Terapy Regeneratif“ yang merupakan perpaduan dari Volume 1 dan 2 sebelumnya dapat selesai dan dapat terbit.

Buku ini telah menjawab dengan nyata tantangan dan kepedulian kita tentang perkembangan dan kemajuan kedokteran regeneratif tentang ilmu biologi stem cell dan aplikasi dalam praktek klinik. Dalam waktu terakhir ini masalah stem cell makin dirasakan sangat diperlukan, sehingga kemajuan bangsa dapat kita rasakan berkat perkembangan di bidang stem cell ini dalam dunia kedokteran dan pendidikan dapat terus berkembang dilakukan.

Untuk mengantisipasi hal tersebut di atas, maka buku ini dibuat oleh Pakarnya yang membahas secara komprehensif, upaya tersebut kami sambut baik dan sukacita terlebih dalam penulisannya telah menyertakan pengalaman dan sumber-sumber jurnal internasional bereputasi dalam melakukan pembahasan sehingga dapat dipakai sebagai acuan dan pemahaman bagi para mahasiswa kedokteran dan para ahli lainnya dalam pengobatan penyakit kardiovaskular termasuk penyakit jantung lainnya.

Kami ingin menyampaikan penghargaan tertinggi dan terima kasih kepada penulis yang telah bersusah payah dalam menyusun dan menuliskan pengetahuan dan pengalaman yang berharga dalam buku ini. Namun kami yakin bahwa segala jerih payah penulis akan terbayarkan dengan tergunakannya buku ini oleh para mahasiswa dan dokter serta dokter spesialis dalam menjalankan tugas mereka sehari hari.

Akhirnya kami berTerimakasih kepada semua pihak yang sudah memungkinkan untuk terbitnya buku ini dan kepada para pengguna dan pembaca untuk dapat memberikan masukan atau saran sehingga penulis dapat menulis edisi selanjutnya yang akan datang dapat lebih sempurna lagi

Salam Hormat, Syalom .

Dr. Eka Samuel Parulian Hutasoit, SpOG, MM

KATA PENGANTAR

Sesuai dengan perkembangan dan kemajuan kedokteran regeneratif, buku yang ditulis dalam satu volume ini adalah hasil perpaduan dari 2 volume dalam edisi ke-2 sebelumnya, yang telah banyak direvisi. Buku *Stem Cell Kardiovaskuler – Terapi Regeneratif* memuat ilmu biologi stem cell dan aplikasi dalam praktek klinis, merupakan intisari perkembangan ilmu kedokteran regeneratif. Pengetahuan biologi stem cell meletakkan dasar bagi penerapan keilmuan stem cell dalam kedokteran kardiovaskuler regeneratif. Pembahasan perkembangan stem cell dalam bidang kardiovaskuler ini menjadi tujuan dasar dalam penulisan buku ini.

Buku yang berisikan 18 bab, diawali dengan pembahasan mengenai pergeseran dogma biologi stem cell kardiovaskuler sehingga memberikan landasan bagi pemahaman dalam pengobatan penyakit kardiovaskuler termasuk penyakit jantung koroner, serangan jantung, dan gagal jantung. Perkembangan pengetahuan mengenai plastisitas stem cell, mobilisasi dan homing stem cell, mekanisme kerja stem cell dan berbagai jenis stem cell yang digunakan dalam kedokteran kardiovaskuler regeneratif serta monitoring stem cell menggunakan teknologi pencitraan yang *sophisticated* dalam satu bab terpisah merupakan rangkaian pembahasan dalam ilmu dasar biologi stem cell. Selanjutnya mulai bab 11 sampai 18, dibahas tentang aplikasi stem cell dalam kedokteran kardiovaskuler, termasuk pemaparan berbagai faktor risiko berkaitan dengan stem cell yang mendasari penyakit kardiovaskuler, penggunaan terapi stem cell dalam penyakit jantung koroner, infark miokard, gagal jantung, dan berbagai studi yang telah menjadi *evidence-based* dalam penggunaan stem cell dalam penyakit kardiovaskuler.

Berbagai sumber yang digunakan dalam penulisan buku ini termasuk jurnal internasional bereputasi Q1, *textbook* kedokteran kardiovaskuler dan hasil penelitian penulis turut mewarnai isi buku ini. Jurnal-jurnal yang digunakan termasuk *Nature*, *Science*, *New England Journal of Medicine*, *Lancet*, *Cell*, *Cell Stem Cell*, *Cytotherapy*, *Stem Cell Translational Medicine*, *Circulation Research*, *Circulation*, *Hypertension*, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology (ATVB)*, *Journals of the American College of Cardiology*, *Journals of the American Heart Association*, *American Heart Journal*, *Cardiovascular Research*, *European Heart Journal*, *Annals of Internal Medicine*, *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *British Medical Journal (BMJ)*, dan *Cellular and Molecular Life Sciences*. Sumber dari jurnal dan *textbook* ini menjadi bagian terpenting dalam penulisan buku ini.

Dengan pembahasan secara komprehensif dalam terapi regeneratif terhadap penyakit kardiovaskuler, maka buku ini diharapkan dapat membawa manfaat bagi semua insan kesehatan termasuk mahasiswa kedokteran, kesehatan, farmasi, dokter, peneliti, ilmuwan dan spesialis dalam berbagai disiplin ilmu kedokteran. Kepada istri Sophia, dan anak-anak, Vina Hadyanto, Steven Hadyanto, dan Richard Hadyanto, saya sampaikan terima kasih yang setinggi-tingginya atas pengertian, dan kedamaian dalam penyelesaian buku ini. Semoga kontribusi dan dedikasi kami yang kecil ini dapat menambah khazanah pengetahuan khususnya di bidang terapi stem cell dalam penyakit kardiovaskuler.

Hadyanto Lim

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	vii
Kata Pengantar	viii
Daftar Isi	ix
1. Penelitian Sel Punca (Stem Cell) pada Penyakit Kardiovaskuler.....	1
2. Jantung sebagai Organ Mampu Beregenerasi.....	34
3. Plastisitas Stem Cell.....	56
4. Mobilisasi dan Homing Stem Cell.....	82
5. Stem Cell Niche	96
6. Mekanisme Perbaikan dan Regenerasi Jantung.....	111
7. Sel Progenitor Endotel dan Regenerasi Kardiovaskuler.....	130
8. Stem Cell Sumsum Tulang dan Regenerasi Miokard.....	150
9. Induced Pluripotent Stem Cell dan Penyakit Kardiovaskuler	167
10. Monitoring Homing Terapi Stem Cell.....	184
11. Stem Cell dan Faktor-Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskuler	209
12. Penyakit Jantung Iskemik dan Keterbatasan Penanganan	232
13. Keterbatasan Penanggulangan Gagal Jantung	261
14. Terapi Stem Cell pada Infark Miokard Akut dan Kronik.....	291
15. Terapi Stem Cell pada Gagal Jantung.....	320
16. Sel Progenitor Endotel sebagai Prediktor Penyakit Kardiovaskuler	341
17. Terapi Sel Progenitor Endotel pada Penyakit Jantung Iskemik Kronik	357
18. Terapi Mesenchymal Stem Cell pada Penyakit Kardiovaskuler	373
Indeks	395

PENELITIAN SEL PUNCA (STEM CELL) PADA PENYAKIT KARDIOVASKULER

- ❖ **PENDAHULUAN**
- ❖ **HILANGNYA JARINGAN TUBUH DAN DAYA TAHAN IMPLANT SINTETIK**
- ❖ **TEROBOSAN BARU REKAYASA JARINGAN**
- ❖ **PENELITIAN KLINIS PENYAKIT KARDIOVASKULER**
- ❖ **PENELITIAN EKSPERIMENTAL**
 - Menggunakan Cardiac Stem Cell dan Cardiosphere-Derived Cell
 - Menggunakan Endothelial Progenitor Cell
- ❖ **KONVERSI FIBROBLAST MENJADI KARDIOMIOSIT DENGAN REPROGRAMMING DIREK**
- ❖ **DAYA REGENERASI JANTUNG ZEBRAFISH, AMPIBI DAN MAMALIA**
- ❖ **INFARK MIOKARD DAN KONSEKUENSI PENYAKIT JANTUNG KORONER**
 - Biologi Sel Punca Kardiovaskuler
- ❖ **DAFTAR PUSTAKA**

STEM CELL KARDIOVASKULER

TERAPI REGENERATIF

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

"Buku ini telah menjawab dengan nyata tantangan dan kepedulian kita tentang perkembangan dan kemajuan kedokteran regeneratif tentang ilmu biologi stem cell dan aplikasi dalam praktek klinik. Dalam waktu terakhir ini masalah stem cell makin dirasakan sangat diperlukan, sehingga kemajuan bangsa dapat kita rasakan berkat perkembangan di bidang stem cell ini dalam dunia kedokteran dan pendidikan dapat terus berkembang dilakukan".

"Untuk mengantisipasi hal tersebut di atas, maka buku ini dibuat oleh Pakarnya yang membahas secara komprehensif, upaya tersebut kami sambut baik dan sukacita terlebih dalam penulisannya telah menyertakan pengalaman dan sumber-sumber jurnal internasional bereputasi dalam melakukan pembahasan sehingga dapat dipakai sebagai acuan dan pemahaman bagi para mahasiswa kedokteran dan para ahli lainnya dalam pengobatan penyakit kardiovaskular termasuk penyakit jantung lainnya".

*Dr. Eka Samuel Parulian Hutasoit, SpOG, MM
Dekan Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia*

Buku ini membahas ilmu biologi stem cell hingga penerapan dalam praktek klinik.

- Buku yang berisikan 18 bab tentang stem cell, diawali dengan pembahasan mengenai pergeseran dogma biologi stem cell kardiovaskuler sehingga memberikan landasan bagi pemahaman dalam pengobatan penyakit kardiovaskuler termasuk penyakit jantung koroner, serangan jantung, dan gagal jantung.
- Berbagai jenis stem cell yang digunakan dalam kedokteran kardiovaskuler regeneratif serta monitoring stem cell menggunakan teknologi pencitraan yang *sophisticated* dibahas dalam satu bab terpisah.
- Dengan pembahasan secara komprehensif dalam terapi regeneratif terhadap penyakit kardiovaskuler, maka buku ini diharapkan dapat membawa manfaat bagi semua insan kesehatan termasuk mahasiswa kedokteran, kesehatan, farmasi, dokter, peneliti, ilmuwan dan spesialis dalam berbagai disiplin ilmu kedokteran.

PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS METHODIST INDONESIA

