



The Secrets of Stem Cell Therapy for Myocardial Infarction

Caroline T. Sardjono, Frisca, Eric Prawiro, Boenjamin Setiawan, Ferry Sandra

Stem Cell Division, Stem Cell and Cancer Institute, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Terapi sel punca telah menarik banyak perhatian dunia medis dalam dekade terakhir ini. Keterbatasan terapi konvensional untuk mencegah terjadinya proses *remodeling* setelah infark miokard membawa para klinisi dan peneliti dunia untuk mengembangkan terapi sel punca untuk terapi jantung regeneratif. Pengetahuan dalam mekanisme terjadinya *homing* sel punca serta kemampuannya dalam regenerasi sel jantung yang rusak sangat diperlukan untuk dapat menentukan metode yang akan digunakan. Lebih lanjut lagi, berbagai kompleksitas metode yang dapat digunakan dalam terapi sel punca meliputi metode pengambilan sel, proses lanjutan, dan cara pemberiannya secara klinis, memerlukan kerjasama sinergis antara klinisi dan laboratorium pemrosesan sel.

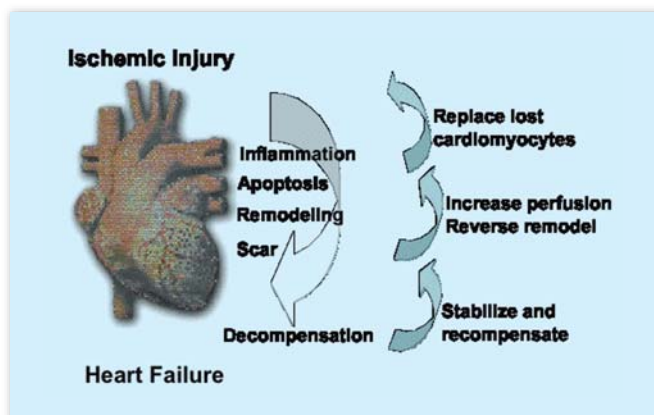
Kata Kunci: Sel punca, infark miokard, terapi sel

PENDAHULUAN

Penyakit jantung iskemik hingga kini masih merupakan masalah dalam dunia medis di seluruh dunia. Di negara-negara maju revaskularisasi dapat lebih cepat dikerjakan dengan fasilitas yang jauh lebih memadai dibandingkan dengan negara-negara berkembang. Meskipun demikian, angka jumlah gagal jantung di Amerika Serikat masih tetap tinggi yaitu sekitar 5 juta orang dan setiap tahun terdapat sekitar 400.000 kasus gagal jantung baru, dengan penyebab terbanyak adalah infark miokard.⁽¹⁾ Hal ini menunjukkan terapi yang dilakukan masih memiliki banyak keterbatasan dalam mencegah terjadinya *remodeling* ventrikel. Semakin meningkatnya jumlah penduduk usia tua akan menyebabkan penyakit infark miokard menjadi masalah yang penting pada beberapa dekade mendatang. Keterbatasan terapi saat ini telah membawa para peneliti dunia medis untuk menemukan suatu metode untuk mengusahakan terjadinya regenerasi dan perbaikan otot jantung yang telah mengalami kerusakan.

Penyakit infark jantung

Infark jantung ditandai dengan hilangnya sejumlah sel jantung (*cardiomyocytes*) menyusul terjadinya penurunan mendadak perfusi darah pada otot jantung.⁽²⁾ Pada umumnya keadaan ini disebabkan karena sumbatan plak atherosklerotik atau trombus dalam pembuluh darah arteri koroner. Kematian sel jantung akan menstimulasi dilepaskannya sitokin *pro-inflammatory* oleh sel di sekitar jaringan yang rusak dan akan merekrut sel makrofaga dan leukosit lainnya sehingga terjadi inflamasi lokal.⁽²⁾ Dalam beberapa minggu menyusul terjadinya proses inflamasi, sel fibroblast yang resisten terhadap iskemi akan menggantikan sel jantung yang mati membentuk jaringan fibrosis yang berakibat terjadinya penurunan fungsi jantung. Sebagai usaha untuk mengkompensasi penurunan fungsi jantung, jaringan ventrikel akan berubah yaitu mengalami hipertrofi dan perubahan matriks sehingga terjadi proses *remodeling* (Gambar 1).^(2,3)



Gambar 1. Proses kerusakan sel pada infark miokard yang berakibat terjadinya remodeling dan target dari perbaikan jaringan dengan menggunakan terapi sel⁽³⁾

Sebetulnya, dalam individu hidup terdapat mekanisme mengatasi kerusakan otot jantung melalui mitosis sel jantung sehat dan migrasi sel punca yang berasal dari sumsum tulang menuju jaringan yang rusak. Namun, seringkali sistem perbaikan jaringan ini kurang optimal sehingga peranannya kurang dapat diandalkan. Dalam satu dekade terakhir telah dikembangkan terapi sel untuk membantu proses regenerasi sel jantung yang mengalami infark.⁽⁴⁾ Konsep terapi sel pada pengobatan jantung regeneratif adalah bahwa sel dari bagian tubuh yang masih sehat, diisolasi dan diimplantasikan ke bagian jantung yang rusak dengan tujuan memperbaiki jaringan rusak tersebut.⁽²⁾ Berdasarkan pengetahuan mengenai biologi dan sifat sel punca, maka sel punca menjadi salah satu kandidat yang banyak mendapat perhatian saat ini.

Sel Punca dan proses pengaturan migrasinya

Sel punca merupakan sel yang memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri dan berdiferensiasi menjadi sel lain dengan fungsi yang lebih spesifik. Pada keadaan normal, sel punca orang dewasa banyak terdapat di dalam sumsum tulang dan secara



periodik dilepaskan ke dalam peredaran darah. Sel punca memiliki kemampuan bermigrasi menuju daerah yang mengalami kerusakan yaitu melalui pusat pengaturan jalur SDF-1/CXCR4.⁽⁵⁾ SDF-1 (*Stromal Derived Factor-1*) merupakan molekul yang terdapat di permukaan sel stroma dalam sumsum tulang dan merupakan *ligand* dari CXCR4 yang terdapat di permukaan sel punca. SDF-1 menjadi pusat koordinasi migrasi sel punca dan berbagai kemokin yang dilepaskan pada saat terjadi kerusakan jaringan, berefek melalui modulasi jalur SDF-1/CXCR4. Oleh karena itu jalur SDF-1/CXCR4 merupakan jalur terpenting pada proses migrasi sel punca menuju ke jaringan yang mengalami iskemi.^(6,7) Dalam keadaan homeostatik, sel punca secara dorman berada di dalam kompartemen sumsum tulang. SDF-1 secara terus menerus terekspresi pada bagian stroma sumsum tulang sehingga memediasi perlekatan sel punca dalam sumsum tulang. Suasana hipoksi di dalam sumsum tulang turut menjaga kestabilan ikatan antara molekul SDF-1 dan CXCR4.^(6,7) Pada saat mengalami iskemi, jaringan melepaskan SDF-1 dan menstimulasi mobilisasi sel punca.^(6,7) Lebih lanjut, agen yang berefek memblokir CXCR4 maupun memutus rantai molekul SDF-1 memiliki efek memobilisasi sel punca sehingga sel punca dilepaskan ke dalam sirkulasi darah dalam jumlah banyak. GCSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*) dan agen baru yang masih dalam tarap penelitian yaitu AMD3100, dapat memobilisasi sel punca antara lain melalui hambatan pada jalur SDF-1/CXCR4.⁽⁸⁾

Terapi sel punca pada infark miokard

Aplikasi sel punca dewasa dalam terapi penyakit jantung infark dilaporkan pertama kali pada tahun 2001 oleh grup di Jerman.⁽⁹⁾ Dalam publikasi tersebut dilaporkan seorang laki-laki 46 tahun yang mengalami infark miokard karena oklusi pembuluh darah arteri koroner kiri. Pasien ini diterapi *angioplasty* dengan kateter transluminal dan pemasangan sten 6 hari setelah infark, pasien ini mendapatkan terapi sel punca yang diambil dari sumsum tulangnya dan disuntikkan ke dalam arteri jantung yang mengalami oklusi. 10 minggu setelah terapi sel, dilaporkan bahwa daerah infark telah mengecil dengan fraksi ejeksi, *cardiac index*, dan volume sekuncup meningkat sebesar 20-30%.⁽⁹⁾ Publikasi di atas membuka suatu wawasan baru dan menstimulasi para peneliti dan klinisi untuk mulai melakukan terapi sel punca pada pengobatan penyakit jantung infark.

Beberapa strategi yang akhir-akhir ini banyak dilaporkan dalam terapi sel punca untuk terapi jantung regeneratif dijelaskan secara singkat sebagai berikut:

1. Sel punca yang diisolasi secara langsung dengan aspirasi sumsum tulang. Cara ini adalah cara yang paling awal digunakan dalam perkembangan terapi sel punca pada infark jantung. Hingga kini metode ini masih banyak digunakan dengan pertimbangan bahwa dalam aspirasi sumsum tulang terdapat populasi sel punca tipe stroma atau yang dikenal dengan tipe sel punca mesenkimal yang dapat berdiferensiasi lebih lanjut menjadi sel jantung.^(9,10,11)

Namun prosedur invasif ini kurang disukai dan kini beberapa pusat kesehatan telah mengembangkan prosedur isolasi sel punca dari darah perifer.

2. Sel punca yang diisolasi dengan alat apheresis dari darah perifer setelah dimobilisasi dengan menggunakan GCSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*).^(12,13)

Pada umumnya mobilisasi dilakukan dengan menggunakan GCSF 5-15 µg/ kgBB/ hari selama 5 hari.^(12,13) Alat apheresis dapat memisahkan sel berinti tunggal yang merupakan populasi dengan kandungan sel punca di dalamnya.

Kekurangan metode mobilisasi GCSF adalah adanya kelompok individu yang *poorly mobilized*, umumnya kelompok individu dengan usia di atas 60 tahun.^(12,13,14) Hal-hal lain yang perlu diperhatikan dalam penggunaan GCSF antara lain terdapatnya keadaan hiperkoagulabilitas darah secara transien dan kemungkinan terjadinya trombositopeni.^(14,15) Prosedur ini dapat dilakukan dengan atau tanpa seleksi populasi sel punca tertentu, namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa seleksi sel CD34+ dan/atau CD133+ memberikan hasil yang lebih baik daripada tanpa seleksi.⁽¹⁶⁾ Molekul penanda CD34/CD133 merupakan penanda sel punca yang dapat berdiferensiasi menjadi sel progenitor endotelial (*endothelial progenitor cell*) yang terutama dibutuhkan dalam proses regenerasi pembuluh darah yang baru.^(17,18)

3. Sel punca yang diisolasi dari darah perifer tanpa mobilisasi disusul dengan proses kultur *ex-vivo*.^(19,20)

Keuntungan prosedur ini adalah tidak menggunakan GCSF sehingga selain menekan biaya pengobatan juga menghindari efek samping agen tersebut. Kultur *ex-vivo* dilakukan untuk memperbanyak jumlah sel progenitor endotelial sehingga siap membentuk pembuluh darah baru sesaat disuntikkan ke daerah infark.^(19,20)

Metode Transplantasi Sel Punca

Pada awalnya transplantasi sel punca dilakukan dengan cara menginjeksi langsung sel punca secara *epicardial* pada bagian jantung yang mengalami infark melalui operasi bedah toraks.⁽²¹⁾ Keuntungan metode ini adalah daerah otot jantung yang mengalami infark dapat dikonfirmasi dengan jelas berdasarkan karakter penampilan dan kontraktilitas yang dapat dilihat langsung secara visual. Namun, teknik ini terkadang tidak mungkin dilakukan, terutama pada pasien dengan kondisi yang tidak dapat mentoleransi pengaruh anestesi ataupun tindakan bedah itu sendiri. Oleh karena itu mulai dipikirkan metode lain dengan menggunakan kateter.

Dalam metode ini, diperlukan *fluoroscopy* atau alat pencitraan lainnya (misalnya angiografi). Sel punca kemudian didistribusikan menuju jaringan yang membutuhkan melalui kateter. Transplantasi melalui kateter dapat dilakukan dengan injeksi langsung



intramiokardial via *transepical*, *transendocardial*, dan *transcoronary* melalui pembuluh darah vena. Teknologi kateter yang digunakan saat ini memungkinkan kateter berfungsi ganda yaitu sebagai *mapping catheters* dan *injection catheters*. Prinsip kerja *mapping catheters* yaitu dengan pembacaan tegangan elektromekanik yang dilepaskan ke dalam endocardium oleh 2 elektroda di ujung kateter. Hasilnya memungkinkan kita untuk mengetahui rekonstruksi daerah pemetaan otot jantung yang infark secara 3 dimensi dan berwarna. Selain itu, dapat pula untuk menentukan dengan pasti posisi ujung kateter dalam otot jantung yang infark. Pada saat fungsi pemetaan sudah selesai, sel punca dapat ditransplantasikan melalui *injection catheters*.⁽²¹⁾

Rute lain yang dapat digunakan untuk transplantasi sel punca yaitu melalui *percutaneous intracoronary injection*. Pemeriksaan setelah transplantasi sel punca diperlukan untuk mengetahui efektifitas / keberhasilan terapi tersebut. Dalam hal ini, pemeriksaan histologis jaringan biopsi jantung dapat mendeteksi proses regenerasi yang terjadi setelah transplantasi sel maupun status diferensiasi sel yang ditransplantasikan. Namun kebanyakan pasien tidak bersedia menjalani metode yang invasif ini. Oleh karena itu, berbagai metode pencitraan (*imaging*) dikembangkan untuk menggantikan biopsi. Melalui pencitraan jantung dapat dinilai fungsi dan volume ventrikel, perfusi darah, serta metabolisme otot jantung. Alat pencitraan jantung yang dapat digunakan antara lain *echocardiography*, *radiofluoroscopy*, *cinangiography*, *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, *Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)*, *Positron Emission Tomography (PET)*, dan *3-Dimensional electromechanical mapping and Navigation system (NOGA)*.⁽²¹⁾ Pemilihan alat tergantung dari banyak faktor, antara lain resolusi yang dibutuhkan, keamanan pasien, waktu pemberian, kemudahan pengoperasian, dan biaya.

PENDEKATAN LAIN dalam taraf ekperimental pada hewan dan tahap awal uji klinik:

1. Transplantasi sel *skeletal myoblast*

Sel *skeletal myoblast* dapat diisolasi dari jaringan otot lurik tubuh untuk digunakan dalam terapi jantung regeneratif. Pemilihan tipe sel ini berdasarkan sifatnya yang resisten terhadap iskemi dan kemampuan regenerasi setelah terjadi kerusakan.⁽²²⁾ Penelitian pada manusia saat ini masih dalam proses *trial*, yang sempat terhenti tahun 2007 karena tidak didapatkan efikasi yang optimal.⁽²³⁾ Faktor utama yang berperan dalam keterbatasan efikasinya adalah pada kegagalan integrasi sistem konduksi antara sel yang baru dengan *cardiomyocytes* yang tersisa sehingga meningkatkan risiko aritmi.⁽²³⁾ Lebih lanjut, sel myoblast otot skelet tidak memiliki kemampuan ekstrasvasasi ke daerah iskemi, sehingga dikhawatirkan dapat menimbulkan obstruksi di bagian distal pembuluh darah pada pemberian intra koroner.⁽²⁴⁾

2. Sel punca endogen pada jantung

Sel punca yang secara endogen terdapat pada jantung pertama

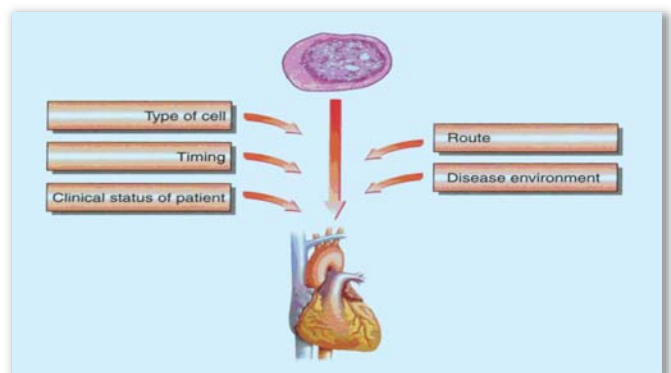
kali dikemukakan sebagai hasil pengamatan pada penderita infark miokard akut yang mengalami peningkatan jumlah sel *cardiomyocyte* imatur dengan kemampuan mitosis pada bagian *infarct border zone*.⁽²⁵⁾ Berdasarkan informasi tersebut, saat ini berlangsung beberapa penelitian dengan 2 macam cara yaitu cara pertama adalah dengan mengkultur secara *ex-vivo* sel *cardiomyocyte* imatur tersebut; cara ke dua adalah dengan menstimulasi sel progenitor *cardiomyocyte* yang terdapat di dalam jantung untuk berproliferasi, bermigrasi, dan berdiferensiasi pada daerah yang mengalami infark.^(25,26)

3. Penggunaan sel punca embrionik

Sel punca embrionik diperoleh dari isolasi *inner cell mass* dari embrio stadium blastosit. Sel punca embrionik memiliki plastisitas yang lebih tinggi dibandingkan sel punca dewasa karena kemampuannya untuk membentuk sel/jaringan yang berasal dari lapisan ektoderm, mesodermis, dan endodermis.⁽²⁷⁾ Kekhawatiran terbentuknya teratoma pada penggunaan tipe sel punca embrionik dilaporkan dapat diatasi dengan metode proses diferensiasi menjadi sel matur sebelum transplantasi. Pada terapi infark miokard penggunaan sel punca embrionik masih dalam taraf hewan coba, namun pada terapi kerusakan saraf spinal sel punca embrionik telah mencapai tahap uji klinik pada manusia.⁽²⁸⁾

Penutup

Terapi sel memiliki potensi sangat tinggi dalam terapi jantung infark miokard. Beberapa metode telah dikembangkan dalam terapi jantung regeneratif, termasuk berbagai metode dan strategi pemilihan tipe sel (**Gambar 2**). Hingga kini masih belum diketahui secara pasti tipe sel yang memberikan hasil terbaik namun pemilihan metode perlu dilandasi pertimbangan berbagai aspek termasuk keadaan pasien. Lebih lanjut, pemilihan metode yang terbaik perlu disesuaikan dengan fasilitas yang tersedia di masing-masing pusat kesehatan dan sarana laboratorium. Hal ini hanya dapat dicapai melalui kerjasama erat antara klinisi dan para laborat yang saling menunjang perkembangan terapi sel khususnya dalam pengobatan penyakit infark jantung.



Gambar 2. Strategi untuk sukses dalam terapi sel pada pengobatan penyakit infark jantung perlu mempertimbangkan berbagai aspek termasuk pemilihan tipe sel, saat terapi, dan status pasien.⁽²⁹⁾

DAFTAR PUSTAKA:

Rincian daftar pustaka ada pada redaksi.