

dr.Evi Kurniawaty, M.Sc.  
Silvia Andriani, S.Si.  
Dr. Kholis Audah, Ph.D.  
Soraya Rahmanisa, M.Sc.

**MANFAAT**

# **Tali Pusat Sebagai Terapi**

BAGIAN BOKIMIA BIOMOLEKULER DAN FISILOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS LAMPUNG

2018

# MANFAAT TALI PUSAT SEBAGAI TERAPI

Hak cipta pada penulis  
Hak penerbitan pada penerbit  
Tidak boleh diproduksi sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun  
Tanpa izin tertulis dari pengarang dan/atau penerbit

**Kutipan Pasal 72 :**

Sanksi pelanggaran Undang-undang Hak Cipta (UU No. 10 Tahun 2012)

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal (49) ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp. 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan atau denda paling banyak Rp. 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah)
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau hasil barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp. 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

# MANFAAT TALI PUSAT SEBAGAI TERAPI

dr. Evi Kurniawaty, M.Sc  
Silvia Andriani, S.Si  
Dr.Kholis Audah, Ph.D  
Soraya Rahmanisa, M.Sc

**AURA**  
ANUGRAH UTAMA RAHARJA

Perpustakaan Nasional RI:  
Katalog Dalam Terbitan (KDT)

## MANFAAT TALIPUSAT SEBAGAI TERAPI

Penulis:

dr. Evi Kurniawaty, M.Sc  
Silvia Andriani, S.Si  
Dr. Kholis Audah, Ph.D  
Soraya Rahmanisa, M.Sc

Desain Cover & Layout  
Team Aura Creative

Penerbit

AURA  
CV. Anugrah Utama Raharja  
Anggota IKAPI  
No.003/LPU/2013

viii + 74 hal : 15,5 x 23 cm  
Cetakan, Maret 2018

ISBN: 978-602-5636-54-7

Alamat

Jl. Prof. Dr. Soemantri Brojonegoro, Komplek Unila  
Gedongmeneng Bandar Lampung  
HP. 081281430268  
E-mail : [redaksiaura@gmail.com](mailto:redaksiaura@gmail.com)  
Website : [www.aura-publishing.com](http://www.aura-publishing.com)

Hak Cipta dilindungi Undang-undang

# KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan Rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan Buku Ajar dengan judul "Manfaat Tali Pusat Sebagai Terapi". Buku ajar ini berisi tentang sejarah tali pusat dan aplikasi penggunaan tali pusat dalam bidang pengobatan, salah satu penggunaan tali pusat yaitu dengan cara terapi gen.

Kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu kami sehingga Buku Ajar ini dapat diselesaikan sesuai dengan waktu yang telah ditentukan. Kami menyadari bahwa masih banyak kekurangan yang mendasar pada Buku Ajar ini, oleh karena itu kami mengundang pembaca untuk memberikan kritik dan saran yang bersifat membangun untuk menjadi perbaikan di masa mendatang. Semoga Buku Ajar ini bisa memberikan manfaat positif bagi kita semua.

Penyusun

dr. Evi Kurniawaty, M.Sc

**BAB I. PENDAHULUAN**

- 1. Pendahuluan..... 1
- 2. Tujuan..... 1

**BAB II SEJARAH TALI PUSAT**

- 1. Sejarah Stem Sel Tali Pusat..... 2
- 2. Perkembangan Penggunaan Tali Pusat ..... 3
- 3. *Stem Sel* memiliki dua sifat penting..... 4

**BAB III TALI PUSAT**

- 1 Sel Punca Tali Pusat ..... 5
- 2 Klasifikasi Sel Punca ..... 8
- 3 Kandungan dan Manfaatnya ..... 12

**BAB IV. APLIKASI TALI PUSAT**

- 1 Terapi Gen..... 16
- 2 Transplantasi Sel ..... 35
- 3 Penggunaan Stem Sel dalam Pengobatan Penyakit..... 38

**BAB V EFEK SAMPING**

- 1. Kekurangan ..... 52

**DAFTAR PUSTAKA ..... 55**

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Sifat atau Karakter Sel Punca .....	6
Gambar 2.	Sel Punca Totipoten dan Pluripoten .....	9
Gambar 3.	Multipoten dan Unipoten Stem Sel .....	10
Gambar 4.	Tali Pusat Bayi .....	15
Gambar 5.	Metode Stomatic Cell Nuclear Transfer.....	18
Gambar 6.	Terapi Kloning .....	19
Gambar 7.	Virus Sebagai Vektor Terapi .....	21
Gambar 8.	Ex Vivo dan In Vivo .....	27
Gambar 9.	Terapi Stem Sel .....	29
Gambar 10.	Transfer Gen.....	34
Gambar 11.	Berbagai Peran Stem Cell.....	39
Gambar 12.	Mikroskopis Epitel dan Kolagen .....	43
Gambar 13.	Makroskopis Epitel dan Kolagen .....	43
Gambar 14.	Mikroskopis Jumlah sel radang PMN dan MN.....	44
Gambar 15.	Makroskopis Jumlah sel radang PMN dan MN.....	44
Gambar 16.	Mikroskopis Perbedaan Jaringan Granulasi, Angiogenesis dan Fibroblas.....	45

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perbedaan Potensi dari Sel Punca Totipotent ke Sel Punca Nulipotent .....	7
---	---

# BAB I . PENDAHULUAN

Beberapa tahun belakangan ini bidang kesehatan ilmu dan teknologi berkembang pesat menggunakan sel punca. Sel punca merupakan salah satu sel yang belum berdiferensiasi dan mempunyai potensi yang sangat tinggi untuk berkembang menjadi banyak jenis sel yang berbeda di dalam tubuh. Sel punca juga berfungsi sebagai sistem perbaikan untuk mengganti sel-sel tubuh yang telah rusak (Djauhari, 2012). Manfaat sel punca bagi manusia untuk masa mendatang sangat menjanjikan karena dapat menyembuhkan berbagai penyakit serta dapat memulihkan kesehatan. Perlakuan menggunakan Sel Punca dapat dibagi menjadi 2 hal yaitu dengan Terapi gen dan transplatasi. Pada proses terapi gen sel punca hanya disuntikkan ke jaringan atau organ target dengan tujuan memperbaiki bagian yang rusak, sedangkan untuk proses transplatasi yaitu dengan mendonorkan jaringan tubuh biologi manusia yang bebas dari penyakit menular.

## Tujuan Pembelajaran

Setelah membaca buku ini, pembaca diharapkan:

1. Mengetahui Sejarah tali pusat
2. Mengetahui Definisi tali pusat
3. Mengetahui Definisi Karakteristik dan jenis jenis tali pusat
4. Mengetahui peran dan Manfaaat tali pusat
5. Mengetahui pengaplikasian tali pusat
6. Menetahui efek penggunaan tali pusat

## BAB II. SEJARAH TALI PUSAT

### 1. Sejarah Stem Sel Tali Pusat

Penelitian Stem sel dimulai pada tahun 1960-an setelah dilakukannya penelitian oleh ilmuwan Kanada, Ernest A. McCulloch dan James E. Till. Karena sifat unggulnya itulah Stem Sel dari darah tali pusat makin menarik perhatian untuk diteliti dan digunakan bagi terapi berbagai jenis penyakit. Tahun 1988 untuk pertama kali di Perancis dilakukan terapi Stem Sel menggunakan darah tali pusat. Selama ini tali pusat dan plasenta biasanya cuma dibuang atau dikubur. Saat ini dari pada disia-siakan, darah yang berada di tali pusat dan plasenta yang kaya akan sel punca sejak tahun 2000 mulai disimpan untuk dua keperluan untuk pengobatan penyakit darah seperti leukemia dan talasemia serta untuk cadangan bagi si bayi jika suatu saat nanti ia menjadi penderita penyakit degeneratif. Para ilmuwan dan praktisi medis sebelumnya percaya bahwa organ jantung, hati, otak ataupun pankreas dibentuk oleh sel-sel yang sudah berdiferensiasi secara penuh dan tidak mampu melakukan regenerasi apabila terjadi kerusakan. Saat ini diketahui bahwa organ-organ tersebut mengandung populasi stem cell yang mampu mengupayakan regenerasi sel penyusun jaringan yang rusak.

Percobaan sel punca pada tikus percobaan telah dilakukan sejak 10 tahun lalu oleh ilmuwan dari Albert Einstein College of Medicine, Amerika Serikat. Dalam riset tersebut, para ahli berhasil mengatasi

kerusakan akibat stroke pada otak tikus yang disuntikkan sel punca. Dalam tempo enam minggu, sel punca itu tumbuh menjadi sel saraf

yang matang sekaligus membuktikan kemungkinan dilakukannya metode itu pada mamalia. Christian Drapeau, salah satu peneliti yang tentang Stem Cell mengatakan, “ Hasil penelitian ilmiah menunjukkan Satu-satunya kondisi yang terpenting dalam pemeliharaan kesehatan secara optimal adalah dengan cara meningkatkan sirkulasi jumlah stem cell dalam tubuh.” Penelitian stem cell masih terus dilakukan sampai saat ini. Bagaimana cara stem cell mengupayakan regenerasi jaringan yang rusak Riset in vitro maupun in vivo telah berhasil mengungkapkan beberapa hal untuk menjawab pertanyaan ini, antara lain dengan diferensiasi, produksi faktor pertumbuhan (growth factors), dan terapi gen.

## 2. Perkembangan Penggunaan Tali Pusat

Salah satu penggunaan placenta yang sudah terbukti dengan cara terapi gen. Terapi menggunakan tali pusat telah dikembangkan sejak tahun 1988 yang dilakukan pada seorang anak penderita anemia Fanconi di Paris. Sejak itu, berkembanglah minat dunia sains untuk meneliti lebih dalam tentang potensi yang terkandung di dalamnya (Prayogo & Wijaya, 2006). Tali pusat menjadi sumber sel punca yang penting, baik itu haematopoietic stem cells ataupun mesenchymal stem cells. Mesenchymal stem cells yang dapat diekstrak dari jaringan tali pusat memiliki kemampuan untuk memperbarui diri dan efektif untuk menyembuhkan luka bersamaan dengan proses normal penyembuhan luka itu sendiri (Nan et al., 2015). Penelitian yang dilakukan oleh Nan (2015) menyebutkan bahwa sel punca mesenkimal tali pusat manusia yang dikombinasi dengan material double layered kolagen-fibrin berperan dalam perbaikan dan penyembuhan luka.

Terapi gen saat ini telah berkembang pesat sejak diperkenalkan pertama kali pada tahun 1990. Terapi gen merupakan teknik untuk mengoreksi gengen cacat yang bertanggung jawab terhadap suatu penyakit. Salah satu pendekatan terapi gen yang berkembang adalah

dengan menambahkan gen gen normal ke dalam sel yang mengalami ketidaknormalan (Malik, 2005). Pengembangan obat atau gen alternatif

untuk mengobati luka telah dilakukan selama bertahun-tahun. Salah satu terapi yang digunakan saat ini adalah dengan memanfaatkan sel punca. Sel punca merupakan sel yang belum berdiferensiasi dan dapat berdiferensiasi menjadi berbagai sel lain (Yuliana & Suryani, 2012). Proses diferensiasi dipicu oleh adanya sinyal dari dalam dan luar sel. Sinyal dari dalam dipengaruhi oleh gen DNA yang membawa kode untuk struktur dan fungsi sel. Sedangkan sinyal dari luar yang berperan pada diferensiasi sel adalah zat kimia yang disekresi oleh sel lain, kontak fisik dengan sel sebelahnya, dan molekul tertentu dalam lingkungan mikro di sekitar sel punca tersebut. Interaksi sinyal selama proses diferensiasi menyebabkan DNA mengalami perubahan epigenetik rensiasi menjadi sel tertentu. Perubahan epigenetik ini dapat diturunkan melalui yang menyebabkan perubahan ekspresi DNA yang akan berdifere pembelahan sel (Yuliana & Suryani, 2012)

### 3. *Stem Sel* memiliki dua sifat penting

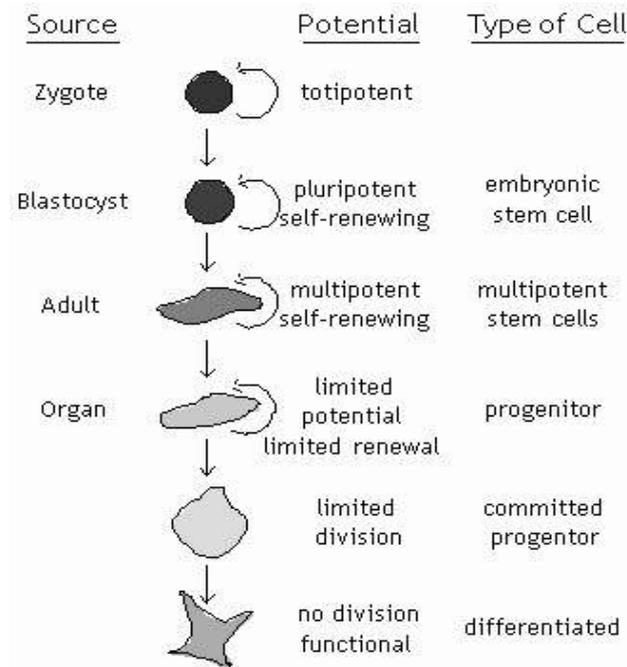
1. *Stem Sel* belum merupakan sel dengan spesialisasi fungsi tetapi dapat memperbaharui diri dengan pembelahan sel bahkan setelah tidak aktif dalam waktu yang panjang.
2. Dalam situasi tertentu, sel punca dapat diinduksi untuk menjadi sel dengan fungsi tertentu seperti sel jaringan maupun sel organ yang mempunyai tugas tersendiri. Pada sumsum tulang dan darah tali pusat (*umbilical cord blood*), sel punca secara teratur membelah dan memperbaiki jaringan yang rusak, meski demikian pada organ lain seperti pankreas atau hati, pembelahan hanya terjadi dalam kondisi tertentu. Peneliti medis meyakini bahwa penelitian *Stem sel* berpotensi untuk mengubah keadaan penyakit manusia dengan cara digunakan memperbaiki jaringan atau organ tubuh tertentu. Penelitian *Stem sel* dapat dikatakan dimulai pada tahun 1960-an setelah dilakukannya penelitian oleh ilmuwan Kanada, Ernest A. McCulloch dan James E. Till.

### 1. Sel Punca Tali Pusat

Sel punca adalah sel yang belum berdiferensiasi yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai sel lain. Selain itu sel punca juga memiliki kemampuan membelah untuk memperbaharui atau meregenerasi dirinya sendiri dalam jangka waktu lama. Tali pusat terdiri dari dua arteri umbilikal yang mengalirkan darah kotor (berisi zat metabolit) dari janin ke plasenta, dan sebuah vena umbilikal yang mengalirkan darah segar (kaya akan oksigen dan nutrient) dari plasenta ke janin. Dua arteri umbilikal dan satu vena umbilikal ini berada di dalam jaringan mukoid (Wharton jelly) dan dibungkus selaput amnion. Diameter dari arteri umbilikal sekitar 0,4 cm dan diameter vena umbilikal sekitar 1 cm, tetapi vena umbilikal mempunyai lapisan muskular yang lebih tebal (Karsono, 2010).

Tali pusat berada bebas di dalam kantung amnion dan bentuknya bergulung, sehingga panjang tali pusat tidak dapat diukur melalui pemeriksaan USG. Diameter tali pusat normalnya sekitar 1-2 cm. Tali pusat yang besar atau lebih dari 3 cm tidak selalu berarti tidak normal, karena dapat terjadi pada keadaan normal bila Wharton Jelly jumlahnya cukup banyak. Beberapa keadaan yang dapat menyebabkan tali pusat membesar, seperti diabetes mellitus, hematoma, hernia umbilikal, tumor tali pusat, edema tali pusat, dan defek dinding abdomen. Fungsi Wharton Jelly adalah sebagai pelindung pembuluh darah umbilikal. Wharton Jelly yang sedikit dapat menyebabkan striktur pembuluh darah dan mempermudah terjadinya simpul tali pusat (*stem cell*) (Karsono, 2010).

*Stem cell* (Sel punca) merupakan sel yang belum terspesialisasi dan memiliki karakteristik yang berbeda dengan sel tubuh lainnya. Salah satu karakteristik dasar yang dimiliki oleh sel punca adalah tidak mempunyai struktur jaringan yang spesifik untuk melakukan fungsi tertentu. Berdasarkan potensinya, sel punca selain mampu memperbanyak diri juga mempunyai kemampuan untuk membentuk sel yang terspesialisasi. Keunikan dari karakteristik sel punca ini memberikan harapan baru untuk mengobati penyakit terutama penyakit degeneratif (Hartono, 2016)



**Gambar 1.** Sifat/karakter sel punca (Anonim, 2018)

1. Tabel 1. Perbedaan potensi dari sel punca totipotent ke sel punca nulipotent (Djauhari, 2012)

Diferensiasi Potensi	Jumlah Jenis Sel	Contoh Sel	Jenis Sel yang dihasilkan dari diferensiasi
Totipotential	Semua	Blastomere Zigot (telur dibuahi)	Semua jenis sel
Prulipotential	Semua membran kecuali sel dari membran embrio	Sel embrional (ektoderm, endoderm, mesoderm)	Semua jenis sel
Multipotential	Banyak	Sel Hematopoietik	Otot rangka, otot jantung, sel hati, semua sel darah
Oligopotential	Beberapa	Jaringan myeloid atau limfoid	Sjenis sel darah (Monosit, makrofag, eosinofil, neutrofil, eritrosit)
Quadripotential	4	<i>Mesenchymal progenitor cell</i>	Sel-sel tulang rawan, sel-sel lemak, sel stroma, pembentuk sel-sel tulang
Tripotential	3	<i>Glial-restricted precursor Glial</i> dibatasi prekursor	2 jenis sel astrosit, oligodendrocytes
Bipotential	2	Bipotential prekursor dari hati janin	Sel-sel B, makrofag
Unipotential	1	Sel Mast prekursor	Sel mast
Nulipotential	Tak satupun	Akhir dari sel misalnya sel darah merah	Pembelahan sel

## 2. Klasifikasi Sel Punca

Sel punca dapat diklasifikasikan berdasarkan beberapa terminologi sebagai berikut (Imantika, 2014; Djauhari, 2010):

### 1. Karakteristik Sel Punca

- a. Mempunyai kemampuan untuk berdiferensiasi. Sebagian besar sel dalam tubuh mempunyai bentuk dan fungsi yang tidak dapat diubah. Sebagai contoh, sel saraf sudah berkembang sedemikian rupa sehingga mempunyai bentuk dan fungsi yang khusus dan tidak dapat diubah bentuk dan fungsinya menjadi sel lain. Sel punca mempunyai karakteristik yang berbeda dengan sel tubuh yang sudah matang, sel punca merupakan sel yang berada pada stadium awal perkembangan sel, belum mempunyai bentuk dan fungsi yang khusus. Sel punca mampu berkembang (berdiferensiasi) menjadi sel yang lainnya. Dalam hal ini sel punca mampu berkembang menjadi berbagai jenis sel matang, misalnya sel saraf, sel otot jantung, sel otot rangka, sel pankreas, dan lain-lain.(Budiman, 2016)
- b. Kemampuan untuk memperbaharui atau meregenerasi dirinya sendiri (*self- regenerate/self-renew*). Dalam hal ini *sel punca* mempunyai kemampuan untuk dapat membuat salinan sel yang persis sama dengan dirinya melalui pembelahan sel. (Budiman, 2016)

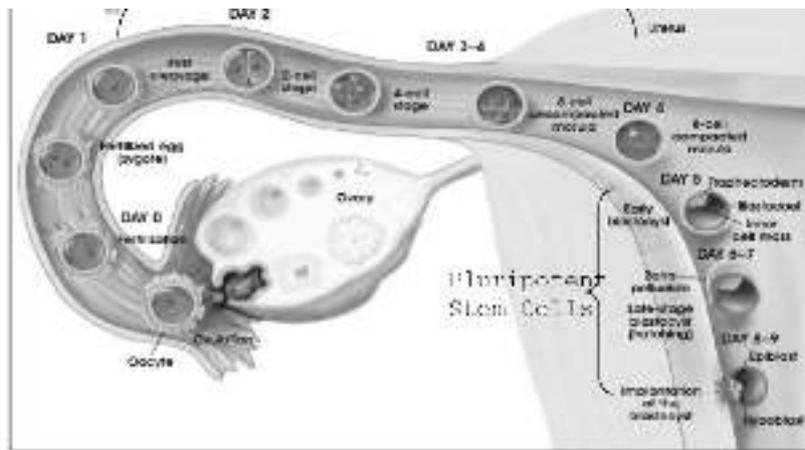
### 2. Berdasarkan Potensi dan Kemampuan Berdiferensiasi

Berdasarkan karakteristiknya, sel punca diklasifikasikan sebagai berikut (Imantika, 2014; Djauhari, 2010):

#### a. Sel punca totipoten

Sel punca totipoten mampu untuk berdiferensiasi menjadi seluruh sel dan jaringan yang menyusun embrio dan

mendukung perkembangan fetus seperti zigot atau ovum yang dibuahi (Imantika, 2014; Djauhari, 2010).



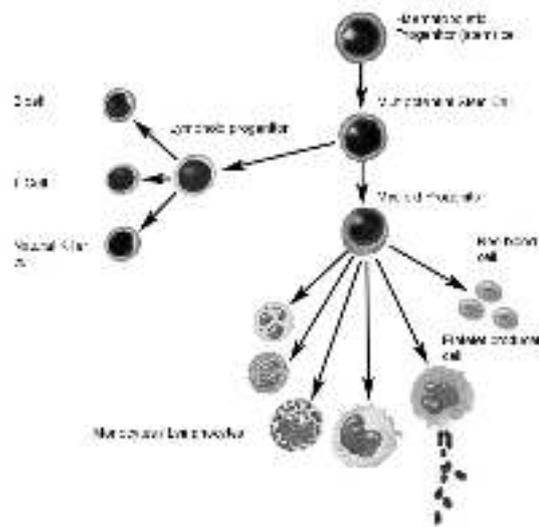
Gambar 2 Sel Punca totipoten dan pluripoten (Mochtar,1998)

**b. punca pluripoten**

Sel punca pluripoten berpotensi untuk berkembang menjadi sel yang berasal dari ketiga lapisan germinal, contohnya sel punca embrional (ektoderm, endoderm, dan mesoderm) (Imantika, 2014; Djauhari, 2010).

**c. Sel punca multipoten**

Sel punca multipoten mampu menghasilkan sejumlah sel spesifik yang berdiferensiasi sesuai dengan tempatnya, contohnya somatik sel dan hematopoietic cell (Imantika, 2014; Djauhari, 2010)



Gambar 3 Multipotent dan unipotent stem cell (Brain,2006)

#### D. Sel punca unipoten

Sel punca unipoten mampu berdiferensiasi menjadi satu jenis sel, contohnya sel punca epidermal (Imantika, 2014).

#### E. Sel punca oligopoten

Sel punca oligopoten mampu berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel, contohnya jaringan myeloid atau limfoid yang dapat menghasilkan lima jenis sel darah yaitu monosit, makrofag, eosinofil, neutrofil, dan eritrosit (Djauhari, 2010).

### 3. Berdasarkan Sumber Asal

Berdasarkan asalnya, sel punca diklasifikasikan ke dalam empat kelompok sebagai berikut (Yuliana & Suryani, 2012):

#### a. Sel punca embrionik

Sel punca embrionik merupakan sel yang diambil dari inner cell mass, yaitu suatu kumpulan sel yang terletak di satu sisi blastocyst berumur 5 hari dan terdiri dari 100 sel. Sel diisolasi

dari inner cell mass dan dikultur secara in vitro (Djauhari, 2010). Sel punca ini memiliki sifat dapat berkembang biak secara terus menerus dalam media kultur optimal dan dalam keadaan tertentu dapat diarahkan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai sel yang terdiferensiasi seperti sel jantung, sel kulit, neuron, hepatosit, dan sebagainya (Setiawan, 2006; Yuliana & Suryani, 2012).

**b. Sel punca fetal**

Sel punca fetal adalah sel primitif yang berasal dari berbagai organ dan jaringan fetus, misalnya otak yang diambil untuk menghasilkan sel punca neural, sumsum tulang untuk menghasilkan sel punca hematopoetik, dan jaringan bakal pancreas untuk menghasilkan progenitor sel  $\beta$  pulau Langerhans (Yuliana & Suryani, 2012; Djauhari, 2010).

**c. Sel punca ekstraembrional**

Sel punca ekstraembrional dapat diambil dari plasenta, tali pusat (jaringan gelatinosa dalam tali pusat yang disebut Wharton jelly), dan darah tali pusat segera setelah bayi lahir. Sel punca yang berasal dari darah tali pusat mengandung sel punca hematopoetik yang memiliki kemampuan multipoten dan proliferasi yang lebih baik dari sel punca dewasa yang berasal dari sumsum tulang. Selain itu, sel punca yang berasal dari darah tali pusat memiliki imunogenisitas yang rendah sehingga tidak membutuhkan 100% ketepatan HLA (human leukocytes antigen) untuk transplantasinya. Isolasi sel punca ekstraembrional juga tidak membutuhkan prosedur yang invasif karena jaringan ekstraembrional merupakan jaringan buangan (Yuliana & Suryani, 2012).

**d. Sel punca dewasa**

Sel punca dewasa merupakan sel yang terdapat di semua organ tubuh, terutama di dalam sumsum tulang dan berfungsi

melakukan regenerasi untuk mengatasi kerusakan yang terjadi dalam kehidupan (Setiawan, 2006). Sel punca dewasa memiliki

sifat multipoten yang dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel. Sel punca dewasa disebut juga sel punca somatik yang mengacu pada berbagai sel tubuh yang bukan sel germinal. Sel ini berperan dalam memelihara dan memperbaiki jaringan tempat sel punca tersebut ditemukan (Yuliana & Suryani, 2012). Sel punca dewasa dapat diambil dari sumsum tulang, darah perifer atau tali pusat, pembuluh darah, kulit, pulpa gigi, jantung, saluran cerna, hati, epitel, ovarium, testis, jaringan lemak, dan masih akan bertambah lagi seiring dengan penelitian mengenai sel punca (Yuliana & Suryani, 2012; Setiawan, 2006).

### **3. Kandungan Dan Manfaatnya**

Tali Pusat (plasenta) kaya akan kandungan darah dan juga protein seperti albumin, hormon seperti estrogen dan substansi lain seperti asam deoxy ribonukleat dan asam ribonukleat, yang menarik dari albumin manusia (sebagai pengganti plasma darah) dari plasenta. Plasenta adalah adanya kandungan gamaglobulin, immunoglobulin seperti IgG, IgA, dan asam-asam amino serta substansi biologi lainnya untuk kepentingan farmasi dan diagnostik. Selain itu tali pusat manusia merupakan membran ekstraembrional yang kaya akan sel induk mesenkimal yang didapat dari Wharton Jelly. Wharton Jelly ini memiliki karakteristik yang diinginkan seperti, mudah di dapat, prosedur pengumpulan tidak invasif dan tidak menyakitkan, dan tidak kontroversial. Sel induk mesenkimal yang di dapat dari Wharton Jelly pada tali pusat telah terbukti memiliki proliferasi lebih cepat dan kemampuan ekspansi yang lebih besar dibandingkan sel induk mesenkimal dewasa (Antoninus, et al., 2012).

Sel punca mesenkimal dari sumsum tulang, organ dewasa, dan fetus memiliki kelemahan karena isolasinya bersifat invasif, jumlah sel yang terbatas, dan adanya kendala etika. Sedangkan, sel punca embrionik, pluripoten, dan pluripoten yang diinduksi memiliki potensi

untuk mengalami penolakan oleh sistem imun dan menjadi sel tumor. Halangan tersebut telah mendorong penelitian dan evaluasi lebih lanjut

terhadap sel punca yang berasal dari sumber lain. Tali pusat, saat ini, telah menjadi sumber sel punca mesenkimal yang paling populer (Bongso & Fong, 2012).

Sel induk stroma tali pusat manusia (UCSSCs) adalah setara dengan sel induk mesenchymal sumsum tulang. Sel induk mesenchymal tidak berasal dari selubung otot polos pembuluh darah pembuluh darah melainkan Wharton jeli (Farias *et al.*, 2011). Sel punca mesenkimal dari berbagai sumber yang tersedia, tali pusat memiliki kelebihan, yaitu ekonomis, bersifat produktif, layak, dapat diterima, dan merupakan sumber universal untuk isolasi sel punca mesenkimal. Selain itu, beberapa peneliti juga menganggap bahwa sel punca yang berasal dari tali pusat juga lebih menguntungkan dibandingkan dengan sel punca mesenkimal yang berasal sumsum tulang belakang (*bone marrow mesenchymal stem cells*) (BM-MSCs) dan adiposa (*adipose-derived mesenchymal stem cells*). Hal ini dikarenakan isolasi sel punca mesenkimal dari sumsum tulang memerlukan prosedur yang invasif dan menimbulkan rasa sakit pada pasien berbeda dengan sel punca mesenkimal tali pusat yang tidak memerlukan prosedur tersebut (Arno *et al.*, 2014; Puranik *et al.*, 2012).

Transplantasi sel punca mesenkimal tali pusat manusia juga telah dilakukan pada beberapa penelitian klinis dan menunjukkan hasil yang memuaskan untuk mengobati berbagai penyakit. Penelitian yang dilakukan (Wang *et al.*, 2013) pada pasien sirosis bilier primer yang diberi transplantasi sel punca mesenkimal tali pusat manusia secara infus intravena menunjukkan adanya perbaikan gejala dari dan terapi ini dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien tanpa adanya efek samping. Penelitian serupa juga dilakukan oleh (Shi *et al.*, 2012) pada pasien *acute-on-chronic liver failure* (ACLF) yang melaporkan adanya peningkatan tingkat *survival* dan fungsi hati tanpa adanya efek samping yang signifikan. (Sun *et al.*, 2010) juga melaporkan penggunaan transplantasi sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan infus intravena pada terapi lupus eritematosus sistemik. Hasil yang dicapai

adalah adanya perbaikan klinis penyakit, perubahan serologis, dan stabilisasi sitokin proinflamasi.

Transplantasi sel punca mesenkimal tali pusat manusia secara infus intravena juga dilaporkan telah dipakai pada terapi psoriasis vulgaris dan menunjukkan keberhasilan terapi, yaitu adanya perbaikan gejala klinis pada kulit, tidak terjadinya kekambuhan selama 4-5 tahun dan tercapainya kondisi pasien yang tetap stabil (Chen et al., 2016).

Sel punca yang berasal dari *Wharton's jelly* nampaknya menawarkan utilitas klinis terbaik karena properti uniknya yang menguntungkan. Sel punca ini tidak kontroversial, dapat diambil dalam jumlah banyak tanpa menimbulkan rasa sakit, bersifat proliferaatif, multipoten, *hypoimmunogenic* dan tidak menginduksi pembentukan tumor (Bongso & Fong, 2012). Penelitian sebelumnya dengan sel punca mesenkimal tali pusat manusia (*umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells*) (WJ-MSCs), telah menunjukkan bahwa sel punca tersebut menghasilkan banyak sel muda, non-tumorigenik, dan memiliki kemampuan imunomodulator yang mungkin dapat ditransplantasi secara alogenik untuk meregenerasi hati, jantung, tulang, tulang rawan, lemak, pankreas, saraf, vaskular/endotel, dan komponen kulit (Arno et al., 2014). WJ-MSCs yang diisolasi dari kambing telah menunjukkan untuk mempercepat penutupan luka pada hewan dari spesies yang sama, sambil meminimalkan jaringan granulasi dan peradangan (Azari et al., 2011). WJ-MSC yang diisolasi manusia terbukti dapat menurunkan fibrosis paru, ginjal, dan hati dan dapat berdiferensiasi menjadi sel mirip kelenjar keringat sehingga dapat mendorong regenerasi kulit. WJ-MSCs dapat mensekresi proangiogenik dan faktor pendukung penyembuhan luka, seperti *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet-derived growth factor*, *insulin-like growth factor-I*, *interleukin-6* (IL-6) dan IL-8 (Arno et al., 2014).



**Gambar 4.** Tali Pusat bayi (sehat alami, 2012).

Beberapa peneliti melaporkan bahwa sel punca mesenkimal yang diisolasi dari darah tali pusat, *Wharton Jelly's*, dan daerah perivaskular pada tali pusat memiliki utilitas klinis yang lebih baik karena frekuensi isolasi dari *colony forming unit-fibroblasts* (CFU-Fs) sangat tinggi dan keterlambatan pemrosesan sampai 48 jam tidak mempengaruhi isolasi tersebut, berbeda dengan darah tali pusat, dimana penundaan lima jam bisa mengurangi efisiensi isolasi sampai 60% (Prasanna & Jahnavi, 2011).

Terdapat dua macam metode untuk mengisolasi sel punca mesenkimal tali pusat manusia, yaitu metode eksplan (*explant method*) dan pencernaan enzimatik (*enzymatic digestion*). Dalam metode pencernaan enzimatik, enzim yang digunakan bervariasi, yaitu mulai dari kolagenase sampai kombinasi kolagenase dan dan hyaluronidase dengan atau tanpa tripsin. Metode ini dapat memberikan populasi sel yang lebih homogen dan konsisten dibanding dengan metode eksplan

### 1. Terapi Gen

Terapi gen adalah teknik untuk mengoreksi gen-gen yang cacat yang bertanggung jawab terhadap suatu penyakit. Selama ini pendekatan terapi gen yang berkembang adalah menambahkan gen-gen normal ke dalam sel yang mengalami ketidaknormalan. Pendekatan lain adalah melenyapkan gen abnormal dengan gen normal dengan melakukan ekombinasi homolog. Pendekatan ketiga adalah mereparasi gen abnormal dengan cara mutasi balik selektif, sedemikian rupa sehingga akan mengembalikan fungsi normal gen tersebut. Selain pendekatan-pendekatan tersebut ada pendekatan lain untuk terapi gen tersebut, yaitu mengendalikan regulasi ekspresi gen abnormal tersebut.

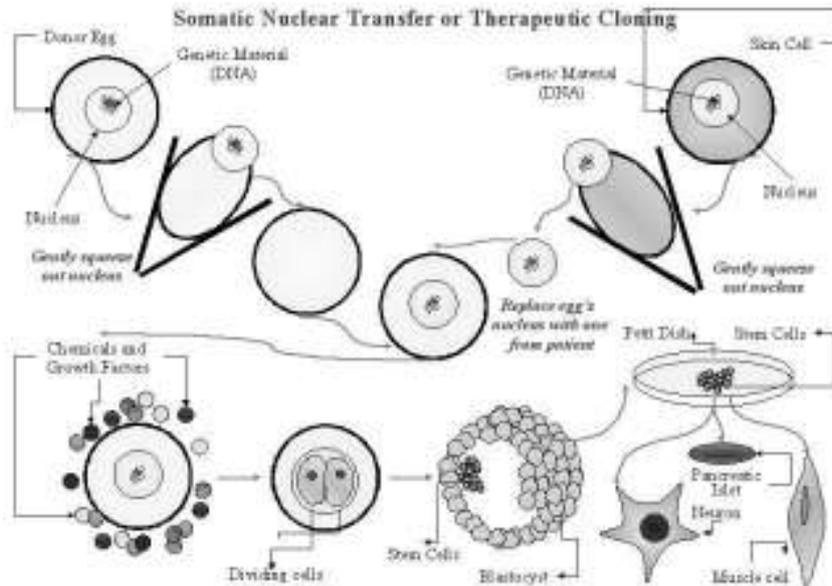
Terapi gen merupakan suatu pengobatan dalam tingkat molekular yang canggih, dengan cara menemukan kelainan pada gen yang menyebabkan penyakit dan kemudian memperbaiki atau menggantikannya dengan gen yang normal, sehingga orang tersebut dapat sembuh dan generasi selanjutnya dapat terhindar dari penyakit genetik (Kurnia, 2005). Terapi gen dapat didefinisikan sebagai transfer materi genetik baru ke dalam sel-sel tubuh, yang hasilnya harus memberikan keuntungan terapi. Terapi gen dilakukan dengan cara menyisipkan gen fungsional ke dalam DNA, sehingga akan mengakibatkan meningkatnya produksi dari jumlah protein yang kurang. Terapi gen di bagi dalam 2 kategory yaitu:

### **Terapi gen tipe germ**

Terapi gen tipe germ dilakukan dengan melibatkan proses transfer gen normal ke dalam sel telur yang telah dibuahi. Kemudian sel telur yang telah di koreksi secara genetik diimplantasi kembali ke ibunya. Jika proses transfer gen ini berhasil maka gen normal akan di ekspresikan dan berada pada semua sel tubuh individu yang akan diturunkan kepada generasi berikutnya (Gaffar, 2007; Kurnia, 2005).

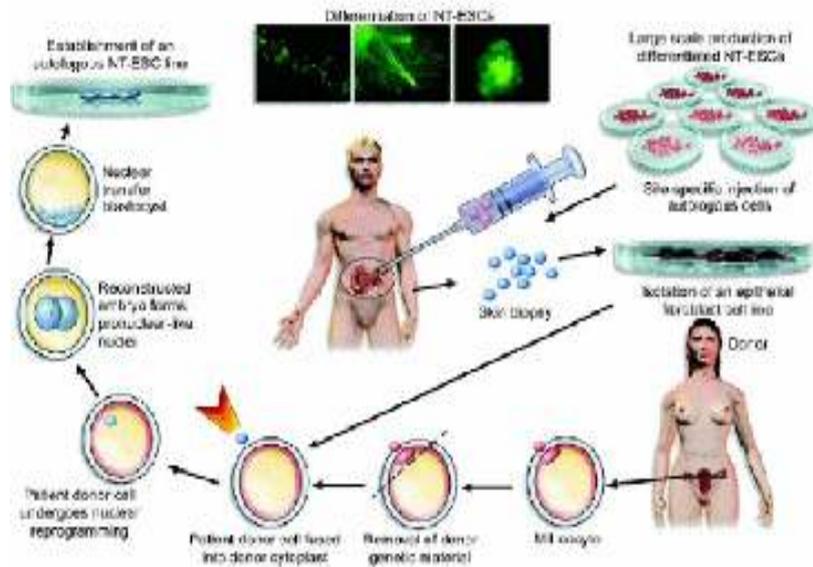
### **Terapi gen tipe somatik**

Terapi gen tipe somatik adalah terapi gen yang dilakukan untuk memperbaiki sel-sel tubuh yang tidak berfungsi normal atau melibatkan koreksi gen pada sel somatik penderita. Umumnya sel somatik ini di ambil dari tubuh penderita, ditransfer dengan gen normal, kemudian dikembalikan ke dalam tubuh penderita. Terapi gen somatik ini tidak diturunkan kepada generasi berikutnya (Gaffar, 2007; Kurnia, 2005). Terobosan ilmiah terus bergerak menuju arus utama gen terapi obat. Meskipun kontroversial, beberapa percaya bahwa dengan perkembangan ilmiah lebih lanjut, mungkin Terapi gen (*Gene Therapy*) akhirnya mampu mengizinkan modifikasi genetik manusia menuju tujuan yang dikehendaki atau perangkat tambahan. (dalam buku (Evi, 2018)



Gambar 5. Metoda Somatic Cell Nuclear Transfer (Anonim, 2018)

Somatic Cell Nuclear Transfer (SCNT) adalah suatu teknik yang bertujuan untuk menghindari resiko penolakan atau rejeksi. Pada teknik ini inti sel telur donor dikeluarkan dan diganti dengan inti sel resipien. Sel yang telah dimanipulasi ini kemudian akan membelah diri dan setelah menjadi blastokista maka inner cell massnya akan diambil sebagai embryonic stem cells. Stem cells ini kemudian akan dimasukkan kembali kedalam tubuh resipien dan stem cells ini kemudian akan berdiferensiasi menjadi sel organ (sel beta pankreas, sel otot jantung dan lain-lain). Tanpa reaksi penolakan karena sel tersebut mengandung materi genetik resipien.



Gambar 6 Terapi Kloning (Therapeutic Cloning) (Hall *et.al.*, 2006)

### Tujuan Terapi Gen

Tujuan dari terapi gen adalah untuk menambahkan, memperbaiki atau menghilangkan ekspresi gen tertentu pada penyakit hereditas dan non hereditas. Untuk membawa gen terapeutik diperlukan suatu vektor (Virus atau non virus). Adapun cara-cara dari terapi gen:

#### 1. Menambah gen

Cara ini yaitu dengan menambahkan kopi gen fungsional kedalam sel penderita agar dapat menggantikan gen yang rusak atau kurang berfungsi/hilang guna menormalkan ekspresi gen yang cacat tersebut.

#### 2. Menghambat gen

Pada otosomal dominan, alel yang sakit menghasilkan protein yang dapat berfungsi sebagai racun atau mengganggu produksi alel yang normal. Untuk menghambat ekspresi gen yang sakit,

dimasukan RNA atau asam nukleat sintetik yang dapat mengikat dRNA sehingga tidak terjadi translasi.

### 3. Reparasi gen

Dengan memasukan sekuens gen DNA normal sebagai suatu cetakan yang akan memperbaiki DNA yang cacat

### 4. Memusnahkan sel sakit

Dengan memasukan gen tertentu yang menghasilkan produk yang dapat mematikan sel yang sakit. Biasanya untuk pengobatan sel kanker.

## A. Pengobatan Dengan Terapi Gen

### 1. Imunoterapi

Menggunakan sel yang telah dimodifikasi secara genetik dari partikel virus untuk menstimulir sistem imun tubuh sehingga mampu mengalahkan keganasan sel kanker.

### 2. Viro onkolitik

Menggunakan partikel sel virus yang bereplikasi di dalam sel kanker dan menyebabkan sel kanker menjadi mati.

### 3. Transfer Gen

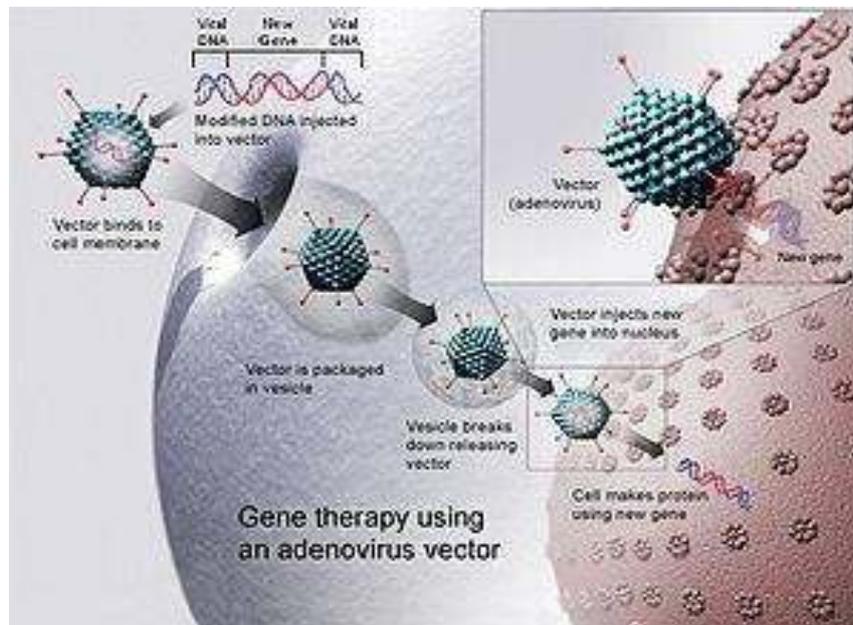
Dengan memperkenalkan 2 gen baru yang dimasukkan ke dalam sel kanker atau mengelilingi jaringan kanker sehingga dapat menghentikan pertumbuhan dan menghancurkan sel kanker.

## B. Teknik Transfer Gen

Transfer gen yang telah dimodifikasi atau gen normal kedalam sel-sel sasaran pada pasien.

## 1. Menggunakan vektor biologi yaitu virus.

Susunan genetiknya telah diubah sehingga dapat membawa gen manusia yang normal. Gen yang telah diperbaiki dimasukkan kedalam sel-sel sasaran pada tubuh manusia dengan cara tertentu dan kemudian berintegrasi pada genom tertentu. Gen-gen pada virus yang dapat menyebabkan penyakit harus dihilangkan dan diganti dengan gen-gen yang telah diperbaiki.



Gambar 7 Virus Sebagai Vektor Terapi Gen (sumber : <http://id.wikipedia.org>)

Virus yang dapat digunakan sebagai vektor :

### ® Retro virus

Keuntungannya, transgen yang dimasukkan bisa di transmisikan kesemua sel yang terinfeksi dan turunannya. Kerugiannya, dapat menyebabkan terjadinya mutasi genetik yang berbahaya selama tahap pengintegrasian.

® Adeno virus

Ketika adenovirus menginfeksi sebuah sel inang, molekul DNA virus tersebut akan dimasukkan kedalam sel inang tersebut. Materi genetik adenovirus tidak bersatu dengan materi genetik sel inang. Molekul DNA virus terletak bebas dalam inti sel dan proses transkripsinya berlangsung secara sendiri. Molekul DNA virus tidak ikut berreplikasi ketika sel mengalami pembelahan sehingga sel-sel inang hasil pembelahan tidak mengandung DNA virus. Keuntungannya adalah dapat diproduksi dalam jumlah besar dan immunogenisitas pada sel inang yang rendah

® Adeno associated virus

Virusnya kecil mempunyai single strandid DNA dan dapat memasukan material DNA serta dapat memasukan material genetik di tempat spesifik pada kromosom.

® Virus herpes

Golongan virus dengan rantai ganda DNA yang menginfeksi sebagian dari sel seperti sel neuron.

## 2. Menggunakan cara non virus

### Ø Oligonucleotides

Metoda menginaktifkan gen-gen yang terlibat dalam proses penyakit.

1. Menggunakan antisense yang spesifik untuk gen sasaran. Yaitu mengganggu proses transkripsi gen sasaran yang rusak.
2. Menggunakan oligonukleotida rantai ganda (double strand oligonucleotide). Yaitu mengikat faktor-faktor transkripsi yang diperlukan untuk regulasi promoter gen sasaran

### Ø Lipoplexes dan polyplexes

Meningkatkan efisiensi transfer dengan cara melindungi DNA

dari kerusakan dan memfasilitasi pemasukkannya kedalam sel.

Lipoplexes dan polyplexes dirancang untuk melindungi DNA dari proses degradasi selama proses transfeksi. Membungkus plasmid yang mengandung DNA dalam bentuk seperti micelle atau liposome. Lipoplexes atau polyplexes yang telah mengandung DNA dikenal sebagai lipoplex. Lipoplex akan berinteraksi dengan membran sel dan masuk ke dalam secara endositosis. Endosome yang mengandung lipoplex ini kemudian akan lisis dan transgen yang ada di dalamnya akan dikeluarkan ke dalam sitoplasma sel untuk kemudian akan masuk ke dalam inti sel.

#### Ø Hibrid methods

Untuk meningkatkan efisiensi transfer transgen dikembangkan metoda hibrid (campuran) yaitu kombinasi liposome dengan virus influenza atau HIV yang diinaktifkan

#### Ø Transfer Liposom

Liposom dapat membawa gen ke dalam sel somatik karena sifat-sifat fisik dan kimianya untuk mengganti gen yang abnormal.

#### Ø Kimiawi

Kalsium dan fosfat dapat membuat lobang sementara pada membran sel yang dapat dilalui DNA pengganti

#### Ø Elektroporasi

Lubang pada membran dibuat dengan bantuan arus listrik.

#### Ø Mikro injeksi

DNA baru diinjeksikan dengan menggunakan jarum mikro ke sel normal.

#### Ø Bombardir partikel

Dengan bantuan tekanan udara, DNA pengganti yang dilapisi partikel metal dapat memasuki sel resipien.

#### Ø Chimeroplasti

Merangsang sel mutasi untuk memperbaiki DNANYA sendiri. Chimeraplast terdiri dari DNA dan RNA dengan 25-40 nukleotida.

## C. Sel Target

Sel target adalah sel yang gennya akan dilakukan modifikasi. Sel target dapat berupa sel yang terserang penyakit atau mudah membelah, yang ideal adalah sel tunas (stem cell). Ada dua tipe sel target, yaitu gametik dan somatik.

### 1. Sel Gametik

Terjadi perubahan DNA sel gamet yang akan menyebabkan perubahan DNA seluruh sel dari individu tersebut. Terapi ini diturunkan pada generasi berikutnya, sperma pada laki-laki, sel telur pada wanita dan zigot. Terapi gen germ-cell pada manusia tidak diperkenankan karena alasan moral.

### 2. Sel Somatik

Sel somatik membentuk bagian-bagian dari tubuh, jadi tidak diturunkan pada generasi berikutnya. Biasanya dilakukan pada endothelium, kulit, otot, hepar, paru-paru dan jaringan saraf. Pertimbangan moral pada terapi gen somatik telah dibicarakan secara panjang lebar dan menghasilkan suatu persetujuan untuk memanipulasi genetik sel somatik pasien dengan tujuan membetulkan kerusakan gen yang ada. Penyakit Untuk Terapi Gen:

1. Neurological disorder : Parkinson, Huntington
2. Muscular dystrophies
3. Immunological disorder : severe combined immunodeficiency syndrome (SCIDS)
4. Blood abnormalities : thalassemia, hemophilia
5. Cancer

## D. Hambatan Terapi Gen

Masa hidup alami terapi gen yang pendek (Short-lived nature of gene therapy). Gen yang dimasukkan kedalam sel-sel target harus dapat berfungsi. Sel-sel yang mengandung gen terapi ini harus dapat hidup lama dan stabil.

Respons Imunologik. Adanya stimulus tertentu yang merangsang timbulnya respons imunologik dapat menurunkan efektivitas terapi gen. Selain itu adanya respon imunologik ini juga akan menyulitkan pengulangan terapi gen pada pasien.

Masalah dengan virus yang berfungsi sebagai vektor. Toksisitas, reaksi imunologik dan inflamasi, kontrol gen dan jaringan sasaran. Kemungkinan pulihnya kembali kemampuan virus untuk menyebabkan penyakit pada manusia

Kelainan gen multipel Terapi gen sulit digunakan untuk mengobati penyakit-penyakit yang disebabkan oleh adanya kombinasi gen-gen yang mengalami kerusakan. Seperti penyakit jantung, tekanan darah tinggi, Alzheimer, artritis dan diabetes.

Potensi untuk timbulnya tumor. Bila DNA diintegrasikan pada tempat yang salah di dalam genom, misalnya pada daerah tumor suppressor gene, hal ini dapat menyebabkan timbulnya tumor. Contohnya, pasien dengan X-linked severe combined immunodeficiency (X-SCID) yang diterapi dengan sel punca darah (Hematopoietic stem cells) yang diinfeksi oleh retrovirus yang mengandung transgen. Tiga dari 20 pasien yang diterapi menderita leukemia.

## 1. Prasyarat Terapi Gen

National Institute of Health (NIH)

1. Gen harus di klon dan diketahui karakteristiknya. Juga harus tersedia dalam bentuk murni.
2. Metoda efektif.
3. Resiko terapi gen harus dievaluasi secara berhati-hati dan seminimal mungkin.
4. Penyakit tidak dapat diobati dengan cara lainnya. Harus ada data penelitian pendahuluan.

## 2. Contoh Terapi Gen

Terapi gen yang dipakai untuk mengobati cystic fibrosis (CF). Adenovirus yang membawa gen CF diinhalasi oleh pasien. Sel-sel paru akan terinfeksi dan mensintesa produk gen CF untuk mengatasi simptom dan gejala penyakit. Kuatnya reaksi imunologik tubuh menyebabkan terapi gen menjadi tidak efektif. Sel-sel yang terinfeksi virus dan mengandung transgen akan mati dan tidak bisa memperbanyak diri.

### a. Pengobatan Sel Kanker.

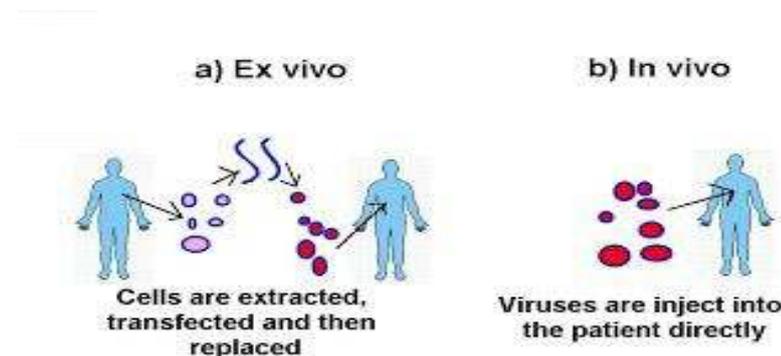
Saat ini para ilmuwan sedang mencoba beberapa cara kerja terapi gen untuk pengobatan kanker, yaitu :

Menambahkan gen sehat pada sel yang memiliki gen cacat atau tidak lengkap. Contohnya sel sehat memiliki gen penekan tumor seperti p53 yang mencegah terjadinya kanker. Setelah diteliti, ternyata pada kebanyakan sel kanker gen p53 rusak atau bahkan tidak ada. Dengan memasukkan gen p53 yang normal ke dalam sel kanker, diharapkan sel tersebut akan normal dan sehat kembali. Menghentikan gen yang berperan dalam pembentukan jaringan pembuluh darah baru atau menambahkan gen yang bisa mencegah angiogenesis. Jika suplai darah dan makannya terhenti, kanker akan berhenti tumbuh atau bahkan mengecil lalu mati.

Memberikan gen yang mengaktifkan protein toksik tertentu pada sel kanker, sehingga sel tersebut melakukan aksi “bunuh diri” (apoptosis) (genetika, 2012).

Terapi gen merupakan salah satu aplikasi bioteknologi modern yang berperan sebagai metode pencegahan, penyembuhan, atau penanggulangan suatu penyakit yang berbasis pada gen. Metode terapi gen berbeda dengan terapi konvensional. Pada terapi konvensional, yang menjadi fokus pengobatan adalah protein. Sedangkan pada terapi gen, fokusnya bukan lagi pada protein, tetapi menarget kepada gen nya. Dalam terapi gen diusahakan gen yang menyebabkan penyakit direayasa agar kembali normal dengan cara memodifikasi, menambahkan, atau melengkapi gen tersebut sesuai dengan kebutuhan. Sedangkan penambahan gen terkadang dilakukan agar menimbulkan efek tertentu. Metode penambahan, modifikasi, peyisipan, maupun pengurangan gen disebut metode gen transfer. Metode gen transfer ini sangat berguna dalam aplikasi terapi gen, karena dapat mentreatment atau menyembuhkan penyakit dengan memasukkan materi genetik tertentu. (Evi, 2018)

Ada dua jenis cara dalam praktek terapi gen. Terapi gen dapat dilakukan secara ex-vivo (luar tubuh) maupun in-vivo(dalam tubuh).



Gambar 8. a).Ex vivo

b) In vivo (Anonim, 2018)

**Ex-vivo.** Pada terapi gen *ex-vivo*, rekayasa/transfeksi genetika dilakukan di luar tubuh. Mula-mula sel didalam tubuh manusia (yang bermasalah) di ekstrak dulu keluar, setelah itu diinjeksikan kembali ke dalam tubuh. Metode ini merupakan metode tak langsung, karena prosesnya dilakukan di luar tubuh (*ex-vivo*).

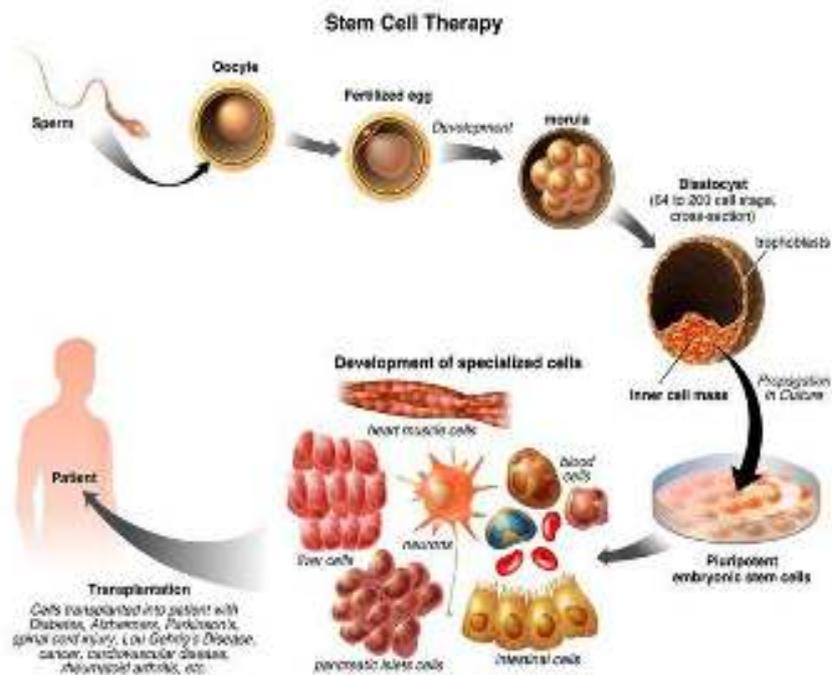
**In-vivo.** Pada terapi gen *in-vivo*, rekayasa/transfeksi genetika dilakukan di dalam tubuh. Terapi gen *in-vivo* biasanya dilakukan dengan memasukkan gen tertentu yang melibatkan virus sebagai media transfer ke dalam tubuh pasien. Metode ini merupakan metode langsung, karena prosesnya dilakukan di dalam tubuh (*in-vivo*).

Kemungkinan keberhasilan metode terapi gen *in-vivo* lebih kecil, karena gen yang kembali dimasukkan dapat dianggap sebagai benda asing oleh tubuh. Percobaan terapi gen yang pertama kali dilakukan pada pasien balita penderita SCID (Severe Combined Immnue Defficiency). Penyakit ini disebabkan karena sel darah putih tidak dapat menghasilkan ADA (Adenosine Deaminase).

Metode penyembuhan penyakit SCID dilakukan dengan terapi gen *ex-vivo* atau diluar tubuh. Mula-mula, bagian T-cell dari sel darah putih pasien diekstrak keluar tubuh, kemudian diisolasi. Sementara itu disiapkan gen ADA normal yang disisipkan pada plasmid bakteri. Selain itu juga diperlukan media transfer berupa retrovirus yang telah dilemahkan sehingga tidak berbahaya. Virus tersebut berfungsi sebagai media transfer gen ADA agar dapat dimasukkan kedalam tubuh. Setelah tiga komponen tersebut lengkap (T-cell pasien, retrovirus, dan gen ADA dalam plasmid bakteri), ketiganya digabungkan sehingga terbentuklah sel darah putih yang menghasilkan gen pengkode ADA. Sel tersebut kemudian dikultur dalam laboratorium, setelah itu diinjeksikan kembali ke tubuh pasien.

Suksesnya penemuan metode terapi gen adalah berkat dari adanya central dogma dalam biologi molekuler. Dulu orang menganggap protein sebagai molekul pembawa sifat, kemudian pada

tahun 1940 baru orang menganggap bahwa DNA adalah pembawa sifat. Central dogma dalam biologi molekuler menjelaskan bahwa DNA double helix yang awalnya ditranskripsi menjadi mRNA (untai tunggal) kemudian baru membuat protein. Protein tertentu dapat menimbulkan suatu penyakit. Pada metode konvensional, diusahakan supaya protein tidak menjadi penyakit. Namun setelah adanya pemahaman central dogma, timbul gagasan terapi gen dengan mem-blok proses transkripsi dari DNA ke mRNA maupun translasi dari RNA ke protein. Metode terapi gen tentu saja jauh lebih efektif daripada metode konvensional.



Gambar 9. Terapi Stem Sel (Anonim, 2018)

Terapi gen telah banyak berkembang dari waktu ke waktu. Perkembangan ini menghasilkan banyak metode dan variasi terapi gen. Beberapa variasi dari terapi gen adalah strategi antisense dan strategi antigene. Kedua variasi tersebut lebih berfokus pada ekspresi gen.

## 1. Strategi antisense

Disebut juga anti RNA karena bertujuan menghambat mRNA untuk membentuk protein. Untuk dapat membentuk protein, single strain mRNA harus melalui proses translasi. Strategi antisense ditujukan untuk menghambat proses translasi mRNA sehingga tidak dapat menghasilkan protein penyebab penyakit. Proses penghambatan atau inhibisi mRNA menggunakan strain oligonucleotide pendek. Jadi, mRNA yang mula-mula single strain berubah menjadi double strain karena diblok oleh single strain nucleotide. Proses ini dilakukan dengan dua kali injeksi (multiple injection) pada masing-masing mRNA yang awalnya terbentuk dari satu molekul DNA

## 2. Strategi antigene

Pada strategi antigene, penghambatan ekspresi gen dilakukan pada tahapan yang lebih dini, yaitu transkripsi DNA. Strategi antigene hanya memerlukan sekali injeksi pada DNA yang bermasalah. Strategi antigene sebenarnya lebih efisien karena langsung mentarget akar permasalahan yaitu DNA dan pengobatannya hanya perlu dilakukan sekali seumur hidup, tetapi banyak terdapat kesulitan dalam perkembangan strategi ini, antara lain dalam hal memasukkan obat untuk menembus inti sel dimana DNA berada, masalah lain terdapat pada triple helix yang tidak cukup stabil seperti double helix dan juga triple helix kurang poten. Selain itu antisense lebih dikembangkan. Perkembangan antisense yang pesat disebabkan oleh beberapa hal, antara lain karena sifat double helix yang mudah terbentuk dan lebih stabil, juga karena mRNA lebih mudah dijadikan target karena berada di luar inti sel (Giovanni, R, 2011)

Saat ini para ilmuwan sedang mencoba beberapa cara kerja terapi gen untuk pengobatan kanker:

1. Menambahkan gen sehat pada sel yang memiliki gen cacat atau tidak lengkap. Contohnya, sel sehat memiliki “gen penekan tumor” seperti p53 yang mencegah terjadinya kanker. Setelah diteliti, ternyata pada kebanyakan sel kanker gen p53 rusak atau bahkan tidak ada. Dengan memasukkan gen p53 yang normal ke dalam sel kanker, diharapkan sel tersebut akan normal dan sehat kembali.
2. Menghentikan aktivitas “gen kanker” (oncogenes). “Gen kanker” merupakan hasil mutasi dari sel normal, yang menyebabkan sel tersebut membelah secara liar menjadi kanker. Ada juga gen yang menyebabkan sel kanker bermetastase (menjalar) ke bagian tubuh lain. Menghentikan aktivitas gen ini atau protein yang dibentuknya, dapat mencegah kanker membesar maupun menyebar.
3. Menambahkan gen tertentu pada sel kanker sehingga lebih peka terhadap kemoterapi maupun radiasi, atau menghalangi kerja gen yang dapat membuat sel kanker kebal terhadap obat-obat kemoterapi. Juga dicoba cara lain, membuat sel sehat lebih kebal terhadap kemoterapi dosis tinggi, sehingga tidak menimbulkan efek samping.
4. Menambahkan gen tertentu sehingga sel-sel tumor/kanker lebih mudah dikenali dan dihancurkan oleh sistem kekebalan tubuh. Sebaliknya, menambahkan gen pada sel-sel kekebalan tubuh sehingga lebih mudah mendeteksi dan menghancurkan sel-sel kanker.
5. Menghentikan gen yang berperan dalam pembentukan jaringan pembuluh darah baru (angiogenesis) atau menambahkan gen yang bisa mencegah angiogenesis. Jika suplai darah dan makanannya terhenti, kanker akan berhenti tumbuh, bahkan mengecil lalu mati.
6. Memberikan gen yang mengaktifkan protein toksik tertentu pada sel kanker, sehingga sel tersebut melakukan aksi “bunuh diri” (apoptosis). Satu dari banyak tantangan dalam pengembangan

pendekatan DNA rekombinan adalah bagaimana mengantarkan “gen pembunuh” hanya ke dalam sel tumor dan tidak ke sel normal.

Sejak kanker diketahui sebagai suatu penyakit genetik yang disebabkan oleh mutasi atau perubahan – perubahan lain pada gen. penggunaan teknik DNA rekombinan semakin sering digunakan dalam menghambat perkembangan penyakit tersebut. Salah satu metode yang sering diandalkan adalah pendekatan terapi gen.. Sejak diketahui bahwa kanker merupakan penyakit akibat mutasi gen, para ahli mulai berfikir bahwa terapi gen tentu efektif untuk mengobatinya. Apalagi kanker jauh lebih banyak penderitanya dibandingkan dengan penyakit keturunan akibat kelainan genetik yang selama ini diobati dengan terapi gen.

Jenis jenis kanker yaitu kanker otak, kanker mulut, kanker tenggorokan, kanker paru-paru, kanker payudara, kanker saluran pencernaan, kanker rahim, kanker indung telur (ovarium), kanker kolon, kanker kandung kemih, kanker prostat, kanker testis, kanker kulit (Krisno, 2012).

Terapi sindroma Down hingga saat ini hanya dilakukan terhadap gejala yang telah muncul. Terapi konvensional semacam itu tidak akan pernah mengatasi penderitaan pasien sindroma Down secara tuntas. Ketidak seimbangan gen dan ekspresinya akibat triplikasi kromosom 21 akan terus berlangsung sepanjang hidup pasien. Ketidak seimbangan tersebut akan menyebabkan kekacauan fungsi produk-produk gen yang sensitif yang kemudian muncul dalam wujud fenotipik khas sindroma Down. Harapan ditaruh ke teknologi terbaru yang dikenal dengan terapi gen.

Terapi penggantian hormon adalah cara terbaik untuk mengobati gangguan ini. Salah satu caranya dengan terapi gen. Remaja diperlakukan dengan hormon pertumbuhan untuk membantu mereka mencapai ketinggian yang normal. Mereka mungkin juga akan diberi dosis rendah androgen (hormon laki-laki yang perempuan juga memproduksi dalam jumlah kecil) untuk meningkatkan tinggi dan

mendorong rambut normal dan pertumbuhan otot. Beberapa pasien mungkin mengambil hormon estrogen pada wanita untuk

mempromosikan perkembangan seksual yang normal (Muladno, 2002). Pengobatannya suportif supaya si penderita tinggi badan bertambah, serta kelainan pada bagian fisiknya maka, bisa diberikan hormon pertumbuhan. Terapi gen penghasil hormon estrogen dimulai pada usia 12-13 tahun untuk merangsang pertumbuhan ciri seksual sekunder sehingga penderita akan memiliki penampilan yang lebih normal pada masa dewasa nanti. Tetapi terapi estrogen tidak dapat mengatasi kemandulan. Untuk mencegah kekeringan, rasa gatal dan nyeri selama melakukan hubungan seksual, bisa digunakan pelumas vagina. Untuk memperbaiki kelainan jantung kadang perlu dilakukan pembedahan.

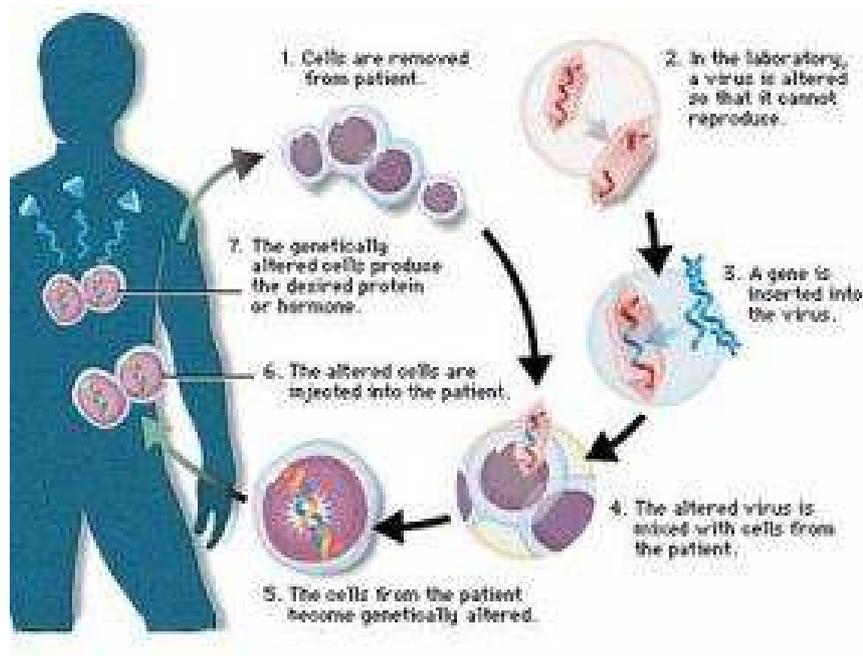
Uji klinis transfer gen untuk penyembuhan Syndroma down hanya dilakukan terhadap sel-sel somatik bukan ke sperma atau ovum yang jika dilakukan pasti akan menimbulkan kecaman dan pelanggaran etika. Transfer gen ke sel somatik dapat dilakukan melalui dua metode yaitu *ex vivo* atau *in vitro*. Melalui pendekatan *ex vivo*, sel diambil dari tubuh pasien, direkayasa secara genetik dan dimasukkan kembali ke tubuh pasien (Smaglik, P, 2000).

Keunggulan metode ini adalah transfer gen menjadi lebih efisien dan sel terekayasa mampu membelah dengan baik dan menghasilkan produk sasaran. Kelemahannya, yaitu memunculkan immunogenisitas sel pada pasien-pasien yang peka, biaya lebih mahal dan sel terekayasa sulit dikontrol (Smaglik, P, 2000).

Terapi gen Syndroma down saat ini menggunakan teknik *in vivo*, yaitu transfer langsung gen target ke tubuh pasien dengan menggunakan pengemban (vektor). Pengemban yang paling sering dipakai untuk mengantarkan gen asing ke tubuh pasien adalah *Adenovirus*. Selain itu dikembangkan juga pengemban-pengemban lain yaitu *Retrovirus*, *Lentivirus*, *Adeno-associated virus*, DNA telanjang (*naked DNA*), lipida kationik dan partikel DNA terkondensasi. (Smaglik, P, 2000).

Berikut Bagan teknik terapi gen pada penderita Syndroma Down melalui pendekatan *ex vivo*: Pasien penderita Syndroma

Down mengubah gen-gen yang ekspresinya menyebabkan kerusakan, atau membuat gen-gen tertentu lebih resisten terhadap ketidakimbangan gen yang terdapat dalam sel melalui vektor yang mengantarkan gen asing ke tubuh pasien adalah *Adenovirus* (Kee, L.H.2002



**Gambar 10** Transver gen (Transver gen yang memanfaatkan adenovirus untuk dimasukkan dalam sel somatic penderita Syndrom Down). (Celltherapy, 2017)

#### b. Pengobatan regenerasi jantung

Efek parakrin diusulkan sebagai strategi kerja untuk meningkatkan mekanisme perbaikan dan regenerasi endogen dari dalam jaringan jantung. Sel induk dewasa dan embrio, menunjukkan pembaharuan diri yang tinggi. Tetapi tidak bersifat tumorigenik sehingga tidak menimbulkan masalah.

Sementara sel punca janin dan perinatal menunjukkan peningkatan fungsi jantung saat disuntikkan di jantung yang terluka, karakterisasi komprehensif dari keracunan untuk aplikasi

masa depan masih dalam tahap awal. Potensi parakrin dari sekret sel induk janin dan perinatal untuk memperbaiki jantung dan mengembalikan mekanisme regenerasi jantung yang tidak aktif. sel induk dewasa memiliki kemampuan untuk regenerasi jantung dan telah dianalisis secara luas dengan hasil positif untuk terapi di masa depan (Balbi, et al., 2017)

## **i. TRANSPLANTASI SEL**

Transplantasi sel induk dapat berupa:

Transplantasi autologus (menggunakan sel induk pasien sendiri, yang dikumpulkan sebelum pemberian kemoterapi dosis tinggi)

Transplantasi alogenik (menggunakan sel induk dari donor yang cocok, baik dengan hubungan keluarga atau tanpa hubungan keluarga),

Transplantasi singenik (menggunakan sel induk dari saudara kembar identik).

### **Jenis-jenis transplantasi *Stem sel***

Menurut sumbernya transplantasi sel induk dapat dibagi menjadi:

#### **A. Transplantasi Stem sel dari sumsum tulang**

Umumnya Stem Sel diambil dari sumsum tulang belakang karena memiliki lebih banyak Stem Sel. Hanya ada satu sel punca dalam 10.000 sel sumsum tulang belakang. Sedangkan dalam darah, hanya ada satu Stem Sel di antara 100.000 sel. Isolasi Stem Sel dipastikan dengan fluorescence activated cell sorting (FACS) atau flowcytometer. FACS merupakan alat pendeteksi karakteristik suatu sel berdasarkan pendaran sinar fluoresens. FACS melihat tanda penomoran tertentu pada sel punca, yang dikenal sebagai cluster of differentiation. Misalnya, CD105 dan CD73 untuk penanda sel punca mesenkimal (mampu berdiferensiasi menjadi sel penyusun jaringan ikat, seperti

osteosit, kondrosit, dan adiposit), Stem Sel hematopoietik CD34, sel punca saraf CD133, dan sel punca jantung Sca-1.

Stem Sel yang diisolasi kemudian dibiakkan dalam larutan agar memperbanyak diri dan berdiferensiasi menjadi organ tubuh tertentu. Sumsum tulang adalah jaringan spons yang terdapat dalam tulang-tulang besar seperti tulang pinggang, tulang dada, tulang punggung, dan tulang rusuk. Sumsum tulang merupakan sumber yang kaya akan sel induk hematopoietik. Sejak dilakukan pertama kali kira-kira 30 tahun yang lalu, transplantasi sumsum tulang digunakan sebagai bagian dari pengobatan leukemia, limfoma jenis tertentu, dan anemia aplastik. Karena teknik dan angka keberhasilannya semakin meningkat, maka pemakaian transplantasi sumsum tulang sekarang ini semakin meluas. Namun, prosedur transplantasi sumsum tulang memiliki kelemahan karena sel darah putih resipien telah dihancurkan oleh terapi radiasi dan kemoterapi. Selain itu, risiko kontaminasi virus lebih tinggi dan prosedur pencarian donor yang memakan waktu lama.

#### **B. Transplantasi Stem sel darah tepi**

Seperti halnya sumsum tulang, peredaran darah tepi merupakan sumber sel induk walaupun jumlah sel induk yang dikandung tidak sebanyak pada sumsum tulang. Transplantasi sel induk darah tepi pertama kali berhasil dilakukan pada tahun 1986. Keuntungan transplantasi sel induk darah tepi adalah lebih mudah didapat. Selain itu, pengambilan sel induk darah tepi tidak menyakitkan dan hanya perlu sekitar 100 cc. Keuntungan lain, sel induk darah tepi lebih mudah tumbuh. Namun, sel induk darah tepi lebih rentan, tidak setahan sumsum tulang. Sumsum tulang juga lebih lengkap, selain mengandung sel induk juga ada jaringan penunjang untuk pertumbuhan sel. Karena itu, transplantasi sel induk darah tepi tetap perlu dicampur dengan sumsum tulang.

### C. Transplantasi sel induk darah tali pusat

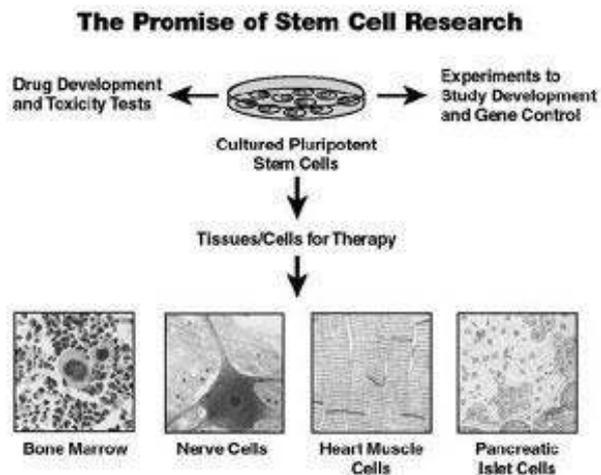
Pada tahun 1970-an, para peneliti menemukan bahwa darah plasenta manusia mengandung sel induk yang sama dengan sel induk yang ditemukan dalam sumsum tulang. Karena sel induk dari sumsum tulang telah berhasil mengobati pasien-pasien dengan penyakit-penyakit kelainan darah yang mengancam jiwa seperti leukemia dan gangguan-gangguan sistem kekebalan tubuh, maka para peneliti percaya bahwa mereka juga dapat menggunakan sel induk dari darah tali pusat untuk menyelamatkan jiwa pasien mereka. Darah tali pusat mengandung sejumlah sel induk yang bermakna dan memiliki keunggulan di atas transplantasi sel induk dari sumsum tulang atau dari darah tepi bagi pasien-pasien tertentu. Transplantasi sel induk dari darah tali pusat telah mengubah bahan sisa dari proses kelahiran menjadi sebuah sumber yang dapat menyelamatkan jiwa (Wang *et al.*, 2013)

### D. Transplantasi Gigi Susu

Saat ini peneliti sedang mempelajari bagaimana stem cell dari gigi susu ini dapat digunakan untuk mengobati sejumlah penyakit dan kondisi, termasuk diabetes, cedera tulang belakang, stroke dan masalah hati. Gigi susu bagian depan yang goyah lalu dicabut, kemudian pulpa gigi dari gigi susu ini dikumpulkan, dibekukan dan disimpan selama 30 tahun atau lebih sampai nanti dibutuhkan. Ternyata pulpa gigi ini dapat mengobati penyakit, dan hasil ekstraksi menemukan gigi susu ini bisa menjadi sumber stem cell yang baik. Di dalam giginya ada sel dan bisa disimpan di dalam lemari es yang besar. Jika nanti terjadi sesuatu atau membutuhkan operasi, maka sel-selnya ini akan membuatnya menjadi lebih baik.

### 3. PENGGUNAAN STEM CELLS DALAM PENGOBATAN PENYAKIT

Stem cell dapat hidup diluar tubuh manusia, misalnya di cawan Petri. Sifat ini dapat digunakan untuk melakukan manipulasi pada stem cells yang akan ditransplantasikan ke dalam organ tubuh untuk menangani penyakit-penyakit tertentu tanpa mengganggu organ tubuh. Sel induk yang berasal dari plasenta telah diteliti dalam sejumlah proses penyakit, termasuk penyembuhan luka, penyakit jantung iskemik, gangguan autoimun, dan cedera paru-paru atau hati kronis. Intervensi janin untuk cacat kongenital struktural, seperti bioma spina, telah berkembang dengan cepat sebagai pengobatan ibu hamil dan memperbaiki teknik bedah. Dalam pengobatan uterus gangguan struktural, serta non-struktural, kongenital dengan terapi berbasis sel sangat diminati mengingat ketidak matangan imunologis dan lingkungan imunotoler dari janin yang sedang berkembang. Potensi penggunaan sel induk yang diturunkan plasenta untuk pengobatan in utero kelainan bawaan. Sebagian besar penelitian masih dalam tahap praklinis, dengan menggunakan model hewan dari gangguan bawaan umum. Upaya penelitian di masa depan dapat mencakup transplantasi autologous, transfer gen, sel induk pluripoten yang diinduksi, atau terapi bebas sel yang berasal dari sel induk. Sel induk plasenta adalah agen terapeutik yang menjanjikan untuk intervensi janin dan untuk penyakit bawaan. Saat ini dalam pengobatan *stem sel* banyak diterapkan pada beberapa pengobatan (Vanover *et al.*, 2017).



Gambar 11 Berbagai peran Stem Cells (Anonim,2018)

### 1. Pengobatan jantung

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 intrakoronar, epikardial dan intravena (Alwi, 2012).

### 2. Pengobatan diabetes tipe I

Pada diabetes tipe I sel pankreas beta yang mensekresi insulin mengalami kerusakan oleh faktor genetik, lingkungan dan imunologik. Akibatnya terjadi defisiensi insulin dan menyebabkan hiperglikemi. Transplantasi seluruh organ pankreas kadaver dapat

menyembuhkan penderita. Tetapi jumlah kadaver sangat sedikit dan obat imunosupresi yang dibutuhkan untuk mencegah reaksi

imunologik menimbulkan banyak efek samping. Transplantasi sel stem merupakan alternatif baik dan telah menunjukkan hasil positif pada mencit. Tetapi masih banyak kendala yang harus diatasi supaya penggunaan sel stem untuk menyembuhkan pasien diabetes tipe I dapat terlaksana

### **3. Penderita Sirosis Hati**

Terapi Stem Sel untuk mengganti hati yang rusak akibat pengerutan hati atau sirosis kini sedang giat dikembangkan di China. Di dunia internasional, sejak beberapa puluh terakhir terus diteliti alternatif lain pencangkokan hati dengan sel punca. Terapi ini bertujuan untuk menggantikan sel atau organ yang rusak dengan sel-sel baru yang berasal dari sel punca. Dengan terapi ini, hati yang rusak dihidupkan kembali sehingga dapat berfungsi normal meski tanpa dilakukan transplantasi hati. Selama ini, transplantasi hati menjadi pilihan terbaik bagi pasien kanker hati atau sirosis hati yang sudah dalam stadium akhir. Akan tetapi, faktor utama yang membatasi terapi ini adalah terbatasnya jumlah donor dan biaya yang sangat mahal, mencapai miliaran rupiah. Untuk mengobati hati, sel punca diambil dari sumsum tulang atau sel darah plasenta. Pembiakan lalu dilakukan di luar tubuh (*in vitro*) kemudian dimasukkan kembali ke dalam tubuh melalui pembuluh arteri hati karena pembuluh ini adalah pemasuk nutrisi sehingga hasilnya lebih efektif. Metode sel punca pada sirosis hati stadium akhir harus dilakukan dengan dua kali pengambilan sel punca.

### **4. Penderita talasemia**

Pada penderita talasemia paling baik jika donor dari saudara kandung sendiri. Hanya saja, jumlah darah tali pusat sering tak mencukupi, selain tingkat keberhasilannya hanya 60 persen. Di Italia dan Thailand, sel punca darah tali pusat dikombinasikan dengan sel punca dari sumsum tulang dan tingkat

keberhasilannya menjadi lebih dari 90 persen untuk tingkat kelangsungan hidup 10 tahun.

## 5. Penderita stroke

Seorang pasien stroke asal Inggris mendapat suntikan dua juta sel punca saraf untuk memperbaiki sel-sel otak yang mati. Sel punca diharapkan membantu pasien sembuh dari stroke dengan cara merangsang otak menggunakan sel saraf yang matang. Laruence Dunn, ahli bedah saraf, berhasil menyuntikkan sel punca pada pasien stroke pertama sejak metode sel punca embrionik ini diizinkan. Sebagian sel punca saraf yang diinjeksi tersebut secara otomatis akan mengubah dirinya menjadi saraf. Beberapa uji menunjukkan sel punca juga memicu berbagai proses perbaikan pada tubuh, seperti membantu pertumbuhan pembuluh darah di otak yang baru serta memacu otak untuk menumbuhkan populasi sel punca sendiri. Terapi sel punca-ditandai oleh plastisitas seluler dan kemampuan untuk memperbaharui diri merupakan strategi yang menjanjikan untuk gangguan otak terkait perubahan patofisiologis yang umum, perawatan, dan keterbatasan, terapi sel induk pada penyakit neurodegeneratif terkait usia dan stroke. (Wang *et al.*, 2017)

## 6. Kulit Elastis dan Rambut Hitam

Di negara-negara maju seperti Jerman, Jepang, Korea dan Amerika sudah banyak yang menjalankan terapi ini. Stem cell yang masuk langsung menyebar ke dalam tubuh kemudian berikatan dengan kimia yang dilepaskan sel-sel yang rusak. Di sana sel punca kemudian mereparasi dan berkembang menjadi sel-sel baru menggantikan sel-sel yang telah rusak, sehingga terjadi proses peremajaan. Perlahan-lahan terapi juga mengurangi kulit yang kusam dan berkerut akibat penurunan produksi kolagen oleh proses degeneratif. Beberapa praktisi mengklaim bahwa terapi hasilnya kulit akan bertambah elastis, kulit semakin tebal dan mengurangi pigmentasi sehingga penampilan jauh lebih baik. Sedangkan efek lain yang didapat,

rambut juga semakin tebal dan menghitam karena mengurangi kerontokan dan menumbuhkan rambut baru yang hitam dan tebal

## 7. Baik Untuk Terapi Kesehatan

Terapi stem cell dapat digunakan untuk kebugaran secara menyeluruh. Sebagian besar sel punca yang masuk ke tubuh langsung mencari sasaran ke organ-organ yang membutuhkan. 37 % sel punca akan langsung menuju paru-paru, sisanya menuju limpa, ginjal, hati, pankreas, otak, jantung dan otot.

## 8. Sel Punca untuk Penyakit Parkinson

Pada pasien penderita Parkinson, ditemukan kematian neuron-neuron nigra-striatal, yang merupakan neuron dopaminergik. Dopamin merupakan neurotransmitter yang mempunyai peran dalam gerakan tubuh yang halus. Dengan berkurangnya dopamin, maka pada pasien penderita Parkinson ditemukan gejala-gejala gangguan gerakan halus. Pada transplantasi neuron dopamin diharapkan dapat memperbaiki gejala pada penderita penyakit Parkinson. Pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2001, dilakukan penelitian dengan menggunakan jaringan mesensefalik embrio manusia yang mengandung neuron-neuron dopamin. Setelah transplantasi ditemukan perbaikan dalam uji-uji standar untuk menilai penyakit Parkinson, peningkatan fungsi neuron dopamin yang tampak pada pemeriksaan PET (Positron Emission Tomography). Perbaikan yang bermakna ini lebih tampak pada penderita muda. Namun setelah 1 tahun 15 % dari pasien Parkinson yang ditransplantasi mengalami kekambuhan setelah dosis levodopa dikurangi atau dihentikan.

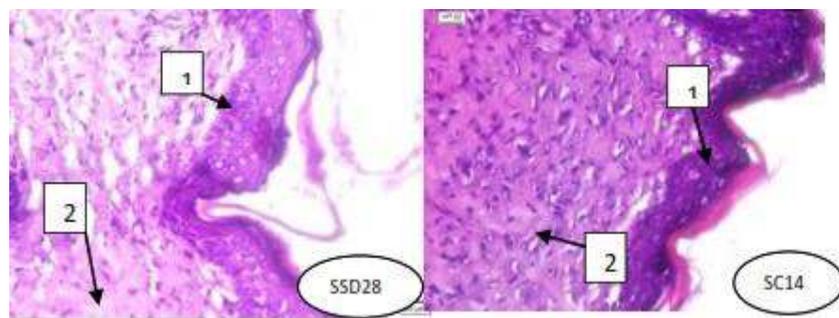
## 9. Sel Punca untuk *Skin Replacement*

Dengan bertambahnya penelitian penelitian yang semakin maju mengenai sel punca, maka saat ini peneliti telah dapat membuat epidermis dari keratinosit yang diperoleh dari folikel rambut yang dicabut. Penelitian ini memungkinkan transplantasi epidermis autolog, sehingga dapat menghindari masalah

penolakan. Pemakaian *sk in replacement* ini bermanfaat dalam terapi ulkus vena ataupun luka bakar.

Berdasarkan penelitian luka bakar untuk melihat perbedaan epitel dan kolagen pada tikus pemberian ekstrak sel punca lebih efektif . Dibuktikan dengan hasil penelitian terdapat perbedaan rerata ketebalan epitel pada luka bakar antara pemberian ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan silver sulfadiazine dan juga terdapat perbedaan jumlah kolagen pada luka bakar antara pemberian ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan silver sulfadiazine pada tikus putih jantan.

Berikut terlihat penampang mikroskopis dan makroskopis antara ekstrak sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan silver sulfadiazine dalam pembentukan epitel dan kolagen.



1. silver sulfadiazine

2. Sel punca

**Gambar 12** Mikroskopis epitel dan kolagen;Keterangan 1.Epitel, 2.kolagen(Ni Made,2018)



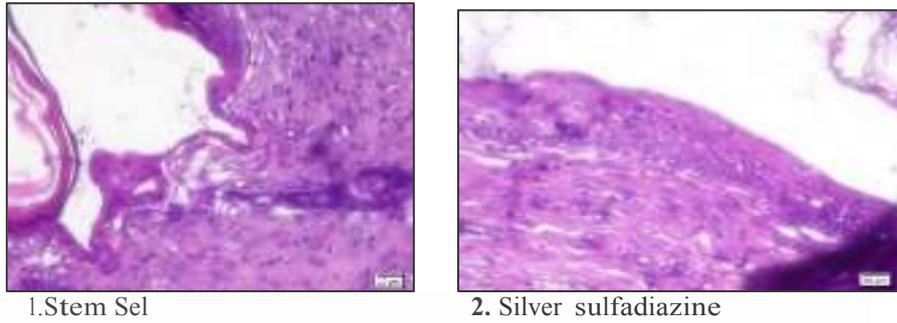
1. Sel punca



2. silver sulfadiazine

**Gambar 13** Makroskopis (Ni Made,2018)

Pada penelitian dengan objek yang sama menggunakan tikus menurut (titik, 2018) pemberian ekstrak sel punca lebih efektif dalam penyembuhan luka.



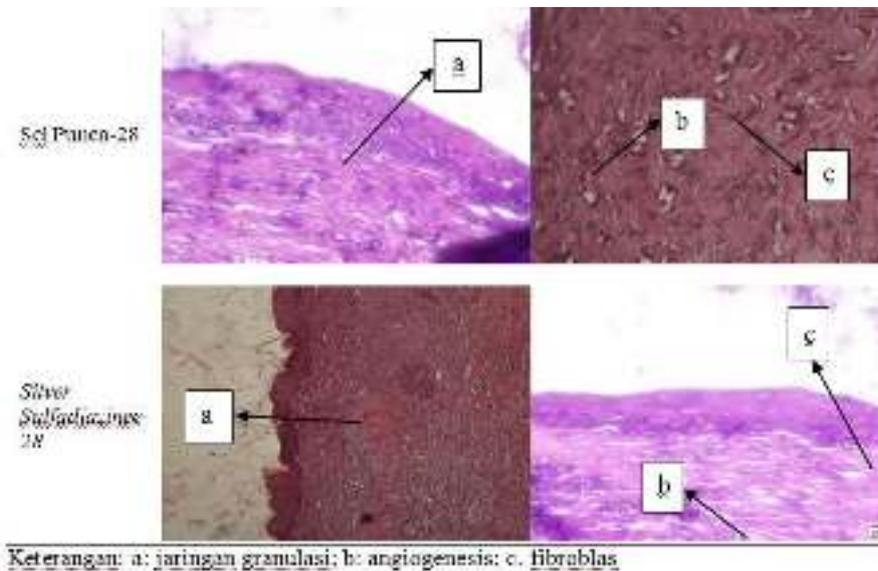
Gambar 14 Mikroskopis Jumlah sel radang PMN dan MN

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa Stem sel lebih efektif dalam penyembuhan luka dibuktikan dengan jumlah jaringan pada stem sel radang PMN dan MN lebih banyak dibandingkan jaringan pada pemberian silver sulfadiazine . untuk penampang lebih jelas nya dapat dilihat melalui gambar makroskopis



Gambar 14 Makroskopis Jumlah sel radang PMN dan MN

Selanjutnya penelitian luka bakar menurut (Natasha, 2018) menunjukkan tingkat penyembuhan ekstrak sel punca lebih cepat dan aman dalam pembentukan jaringan granulasi, angiogenesis dan fibroblas. Hasil penampang mikroskopis menunjukkan.



Gambar 14. Mikroskopis Perbedaan jaringan Granulasi,Angiogenesis dan Fibroblas (Natasha, 2018)

### c. Pengobatan Penglihatan

(12/10) Badan Pengawas Makanan dan Obat-obatan Amerika, FDA akan mempertimbangkan apakah akan menyetujui pengobatan gen untuk memperbaiki penglihatan orang-orang yang buta karena keturunan. Pengobatan gen itu telah sangat memperbaiki penglihatan tiga orang anak yang tadinya buta. Para pakar merekayasa sel-sel darah pasien di laboratorium untuk kemudian disuntikkan ke dalam tubuh pasien. Terapi untuk mengobati kebutaan ini, menurut para pakar berhasil untuk mengobati gangguan penglihatan yang disebut Leber Congenital Amaurosis

atau LCA. LCA disebabkan oleh kerusakan pada gen yang disebut RPE65.

Penderita LCA seringkali hanya bisa melihat sumber cahaya yang sangat terang dan bentuk-bentuk benda atau manusia yang kabur. Tanpa pengobatan, penderita nantinya akan kehilangan kemampuan untuk melihat sama sekali dan dunianya akan menjadi gelap. Dr. Paul Yang, spesialis mata di Universitas Kesehatan dan Science di negara bagian Oregon mengatakan, “Pengobatan ini sangat menarik, dan dalam beberapa kasus tertentu bisa memulihkan penglihatan dengan baik, walaupun belum diketahui berapa lama perbaikan (penglihatan) itu akan berlangsung dengan menggunakan metode terapi gen tersebut..”

Terapi gen itu yang disebut Luxturna, dibuat oleh Spark Therapeutics, sebuah perusahaan yang berpusat di Philadelphia. Pengobatan itu tidak akan memulihkan penglihatan sempurna, yang biasanya disebut 20-20, tapi studi yang diadakan perusahaan itu menunjukkan perbaikan penglihatan yang substansial bagi hampir semua pasien yang menderita LCA.

Dr. Albert Maguire dari rumah sakit anak-anak di Philadelphia itu mengatakan, hanya dibutuhkan “operasi” selama 45 menit untuk terapi gen itu. Caranya dengan membuat sayatan kecil pada bagian putih mata dan menyuntikkan virus yang telah dimodifikasi dan mengandung gen yang sudah dikoreksi langsung ke jaringan retina. Hasilnya baru bisa dilihat sebulan kemudian.

Kira-kira separuh pasien yang mendapat pengobatan ini berhasil memperbaiki sudut pandangannya dan bisa membaca tiga atau lebih baris dalam peta penglihatan yang terdapat di kamar periksa dokter mata

#### **Faktor hasil pengobatan stem sel:**

Ada beberapa faktor yang menentukan tingkat keberhasilan terapi sel punca, antara lain lamanya penyakit yang diderita, faktor usia, dan ada tidaknya riwayat penyakit lain.

Makin muda usianya, makin besar peluang kesembuhannya. Namun untuk sirosis hati, jika ditemukan ada tumor atau kanker terapi sel punca tidak kami lakukan.

Faktor kualitas sel induk. Cara pengkloningan yang sederhana dan pemasukan kembali pada tubuh pasien dari stem sel yang diambil dari darah atau sumsum tulang, pada umumnya tidak ada hasil yang efektif. Stem sel menggunakan teknologi khusus untuk pengkloningan dan perkembangbiakan sel.

Cara implan atau memasukkan stem sel ke tubuh pasien. Penggunaan cara transarterial intercurrent melalui pembuluh arteri hati. Sekarang ini di Internasional juga ada yang melalui pembuluh darah vena. Tetapi karena pembuluh arteri hati berfungsi sebagai pemasok nutrisi, sehingga hasil akan lebih efektif.

Periode pengobatan. Faktor kondisi pasien menentukan periode pengobatan, tetapi untuk menghemat biaya pengobatan dengan hasil pengobatan yang tetap terjamin harus dipertimbangkan secara menyeluruh.

### **Proses pengobatan stem sel**

Pengambilan sumsum tulang dari tubuh pasien

Pemisahan, pemeliharaan dan pengembang biakan sel induk di luar tubuh

Kemudian stem sel dimasukkan ke organ tubuh yang hendak dilakukan intervensi

Stem sel akan bekerja di dalam organ tubuh dan berdiferensiasi menjadi sel yang baru.

## BAB V EFEK SAMPING

Efek samping bisa terjadi dengan jenis perawatan apapun, namun pengalaman setiap orang berbeda. Beberapa orang mungkin memiliki banyak efek samping. Yang lainnya hanya sedikit atau tidak sama sekali. Efek samping bisa terjadi kapan saja, segera setelah atau sehari-hari sampai berbulan-bulan setelah transplantasi sel induk. Efek samping jangka pendek atau akut umumnya berkembang selama 100 hari pertama setelah transplantasi sel induk. Efek samping jangka panjang atau kronis umumnya berkembang 100 hari atau lebih setelah transplantasi. Sebagian besar efek samping hilang sendiri atau bisa diobati, namun beberapa efek samping bisa bertahan lama atau menjadi permanen. Efek samping dari transplantasi sel punca tergantung terutama pada: Jenis obat kemoterapi yang digunakan Jika terapi radiasi diberikan sebelum transplantasi jenis transplantasi yang digunakan kesehatan Anda secara keseluruhan

### 1. Pendarahan

Pendarahan adalah efek samping lain dari transplantasi sel punca. Ini terjadi saat pengkondisian atau terapi intensif menurunkan jumlah trombosit rendah, yang mengurangi kemampuan darah untuk menggumpal. Masalah perdarahan serius, atau perdarahan, bisa terjadi. Jumlah sel darah merah juga bisa diturunkan, yang bisa menyebabkan anemia. Sehingga memerlukan transfusi trombosit sampai sel induk mulai berkerja.

## **2. Infeksi**

Infeksi adalah salah satu efek samping yang paling umum dari transplantasi sel induk. Infeksi terjadi setelah transplantasi sel induk karena jumlah sel darah putih sangat rendah dan sistem kekebalan tubuh sangat lemah. Orang yang memiliki transplantasi allogeneic memiliki risiko infeksi tertinggi karena sistem kekebalan tubuh mereka dapat ditekan untuk mencegah penyakit graft-versus-host (GVHD). Risiko infeksi untuk semua jenis transplantasi tinggi sampai sumsum tulang mulai membuat sel darah putih, yang disebut engraftment. Ini memakan waktu 2-4 minggu. (Réjean, 2016).

## **3. Anemia**

Terapi intensif dapat menyebabkan anemia, yaitu jumlah sel darah merah yang rendah dan konsentrasi hemoglobin yang lebih rendah dalam sel darah. Anemia dapat menyebabkan kelelahan, pucat dan malaise, yang merupakan perasaan tidak nyaman atau sakit. (Réjean, 2016).

## **4. Penyakit graft-versus-host**

Sel induk donor disebut graft. Penerima disebut tuan rumah. GVHD akut terjadi ketika sel induk transplantasi donor melihat sel penerima berbeda dan menyerang mereka. GVHD kronis adalah masalah akhir yang paling umum dari transplantasi sel induk. Sebelum transplantasi allogeneic, sel T donor dapat dikeluarkan dari sel induk. Ini disebut deplesi sel-T. (Réjean, 2016).

## **5. Penyakit Veno-oklusif**

Penyakit Veno-oklusif (VOD) terjadi saat pembuluh darah kecil yang mengarah ke hati menjadi tersumbat. VOD lebih umum terjadi setelah transplantasi allogeneic. Hal ini dapat berkembang

dalam beberapa minggu pertama setelah transplantasi sel induk dan dapat menyebabkan kerusakan hati. Defibrotide (Prociclide)

adalah obat yang bisa digunakan untuk mencegah dan mengobati VOD. (Réjean, 2016)

#### **6. Masalah sistem pencernaan**

Masalah sistem pencernaan sering terjadi sesaat setelah transplantasi sel punca. Masalah ini terjadi karena jaringan di mulut, perut dan usus sensitif terhadap obat yang digunakan dalam terapi pengkondisian. Masalah pencernaan juga bisa disebabkan oleh infeksi atau GVHD. (Réjean, 2016).

#### **7. Masalah kulit dan rambut**

Pengkondisian atau terapi intensif untuk transplantasi sel punca dapat menyebabkan ruam kulit. Kerontokan rambut sementara juga bisa terjadi setelah pengkondisian untuk transplantasi sel induk. Rambut rontok jarang bersifat permanen. Biasanya tumbuh kembali dalam waktu 3-6 bulan setelah transplantasi. (Réjean, 2016).

#### **8. Peradangan pada kelenjar parotid**

Kelenjar parotid membuat air liur. Hal ini bisa menjadi meradang segera setelah pengobatan pertama atau kedua dari total iradiasi tubuh (TBI). Peradangan pada kelenjar parotid dapat dikurangi dengan kompres hangat dan obat nyeri (Réjean, 2016).

#### **9. Sindrom engraftment**

Sindrom engraftment meliputi demam (bukan karena infeksi), ruam kulit, diare, penambahan berat badan dan cairan di paru-paru (disebut edema paru. Sindrom engraftment mungkin terjadi sebelum sumsum tulang mulai bekerja sendiri. Obat steroid dapat digunakan untuk mengobati sindrom engraftment (Réjean, 2016)

#### **10. Sindrom kebocoran kapiler**

Pembuluh darah kecil disebut kapiler. Jika kapiler rusak, cairan bisa bocor keluar dari kapiler ke dalam tubuh dan mengganggu keseimbangan cairan dalam tubuh (Réjean, 2016)

### **11. Masalah paru-paru**

Masalah paru bisa berkembang karena adanya terapi pengkondisian, terapi intensif atau infeksi. Edema paru adalah penumpukan cairan di paru-paru yang menyebabkan sesak napas. Pneumonia adalah infeksi paru-paru yang disebabkan oleh bakteri, virus atau jamur. (Réjean, 2016)

### **12. Masalah saraf dan otot**

Masalah saraf dan otot bisa terjadi karena adanya pengkondisian atau terapi intensif atau infeksi. Masalah ini bisa disebabkan oleh obat penekan kekebalan tubuh seperti siklosporin (Neoral) atau steroid (Réjean, 2016)

### **13. Penolakan graft**

Graft, atau stem cell, penolakan terjadi jika tubuh penerima menolak sel induk yang ditransplantasikan. Hal ini lebih sering terjadi pada transplantasi allogeneic, terutama bila donor tidak terkait atau kurang cocok dengan penerima. Penolakan korupsinya merupakan masalah serius (Réjean, 2016).

### **14. Masalah jantung**

Masalah Jantung tidak umum terjadi setelah transplantasi sel induk namun bisa terjadi. Obat kemoterapi tertentu, seperti siklofosfamid (Cytosan, Procytox), dapat menyebabkan jantung bekerja kurang efisien. Mereka juga bisa menyebabkan radang jaringan di sekitar jantung (disebut perikarditis) (Réjean, 2016).

### **15. Masalah mata**

masalah mata, terutama katarak, setelah transplantasi sel induk. Katarak menutupi lensa mata dan bisa menyebabkan kehilangan penglihatan. Masalah mata bisa terjadi pada orang yang menerima penyinaran tubuh total (TBI) sebagai pengkondisian atau terapi intensif. Kemoterapi dan steroid juga dapat meningkatkan kemungkinan berkembangnya katarak (Réjean,

2016).

## 16. Masalah perkembangan

Pada anak-anak, keterlambatan perkembangan dan pertumbuhan adalah efek jangka panjang dari penyegaran tubuh total (TBI). Memperlambat perkembangan dan pertumbuhan terjadi karena radiasi ke kepala mempengaruhi hipotalamus di otak (Réjean, 2016)

## 17. Masalah sistem saraf pusat

Sistem saraf pusat (SSP) terdiri dari otak dan sumsum tulang belakang. Beberapa bagian proses transplantasi sel punca dapat mempengaruhi jaringan otak, termasuk: Kemoterapi digunakan dalam pengkondisian atau terapi intensif. Terapi radiasi ke otak GVHD kronis, infeksi kanker yang datang kembali, atau kambuh lagi. Masalah SSP dapat mencakup kerusakan pada otak (disebut leukoencephalopathy) dan masalah dengan fungsi mental, atau kognitif. (Réjean, 2016).

# 1. Kekurangan

## a. Kontroversi Stem Sel

Jasa penyimpanan tali pusat tersebut masih kontroversial. Belum ada jaminan apakah darah tali pusat yang disimpan dalam nitrogen cair pada suhu minus 196 derajat celsius akan tetap bertahan baik dan dapat dikembangbiakkan setelah puluhan tahun. Harus ada asuransi jika itu disimpan dalam bank darah swasta. Statistik menunjukkan peluang penggunaan darah tali pusat yang disimpan untuk diri sendiri hanya 1:100.000. Karena peluangnya amat kecil. Karena itu, maka beberapa klinisi hanya memilih menggunakan sel punca dari sumsum tulang dan dari darah tepi. Sedikitnya jumlah darah dalam tali pusat plus plasenta juga menjadi kendala, apalagi jika badan penerima transplantasi

beratnya puluhan kilogram. Selain itu, biaya transplantasi di sumsum tulang mencapai miliaran rupiah.

## **b. Kekurangan sel induk embrionik**

Dapat bersifat karsinogenik artinya setiap kontaminasi dengan sel yang tidak berdiferensiasi dapat menimbulkan kanker.

Selalu bersifat allogenik yaitu sel induk yang diambil berasal dari pendonor yang cocok, umumnya keluarga atau orang lain yang cocok sehingga berpotensi menimbulkan terjadinya rejeksi immunitas.

Secara kode etik masih kontroversial, di mana yang menjadi kontroversi dalam penggunaan *stem cell* embrio yakni sumber sel tersebut (embrio). Pengklonan embrio manusia untuk memperoleh *stem cell* menimbulkan kontroversi karena pengklonan manusia tersebut ditentang oleh semua agama, hal ini dikarenakan adanya anggapan bahwa embrio berstatus sama dengan manusia menyebabkan hal tersebut tidak dapat diterima. Selain itu status moral embrio, apakah embrio harus diperlakukan sebagai manusia atau sebagai sesuatu yang berpotensi untuk menjadi manusia atau sebagai jaringan hidup tubuh lainnya masih menjadi kontroversi.

## **c. Penggunaan sel induk dewasa (*adult stem cell*)**

Sel induk dewasa ditemukan dalam jumlah kecil di 12 tempat yang berbeda dalam tubuh (otak, darah, kornea, retina, jantung, lemak, kulit, daerah gigi, pembuluh darah pada sumsum tulang belakang, otot tengkorak, dan usus). sehingga sulit mendapatkan sel induk dewasa dalam jumlah banyak.

Masa hidupnya tidak selama sel induk embrionik.

Bersifat multipotent, yaitu dapat berdiferensiasi menjadi lebih dari satu macam sel sehingga differensiasi tidak seluas sel induk embrionik yang bersifat pluripotent.

**d. Penggunaan sel induk dari darah tali pusat.**

Kemungkinan terkena penyakit genetik. Ada beberapa penyakit genetik yang terdeteksi saat lahir sehingga diperlukan pengamatan setelah donor meningkat menjadi dewasa.

Jumlah sel induk relatif terbatas sehingga ada ketidaksesuaian antara jumlah sel induk yang diperlukan resipien dengan jumlah yang tersedia dari donor.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alwi I.2012. Perkembangan Terapi Sel Punca (Stem Cell) Pada Penyakit Jantung: Masa Kini dan Harapan Masa Depan. *Med Hosp 2012; vol 1 (2) : 71-79*
- Antoninus, 2012 Antoninus, A.A., Agustina, D., Wijaya, L., Hariyanto, V., Yanti, Merlina, M. et al., 2012. Wharton ' s Jelly – Derived Mesenchymal Stem Cells: *Isolation and Characterization.*, 39(8), hal.588–591.
- Anonim,2018.<https://www.kompasiana.com/kelvinvensius/59f070d3a208c064bb42ff22/sel-punca-sel-penyelamat> (diakses 22 Maret 2018)
- Anonim, 2018. <http://www.reeve.uci.edu/anatomy/stemcells.php>. (diakses 21 Maret 2018)
- Anonim, 2018. Modern Cancer Medical Guangzhou. ST Stamford International Medical <http://www.moderncancerhospital.Com/cancer-treatments/stem-cell-transportation/>( diakses 21 Maret 2018)
- Anonim,2018.[http://annualmeeting.asgct.org/about\\_gene\\_therapy/diseases.php](http://annualmeeting.asgct.org/about_gene_therapy/diseases.php)
- American Society of gene and cell therapy. 2017. Milwaukee
- Anonim, 2018. <https://listonsiburian.wordpress.com/2012/03/28/aspek-dasar-sel-punca-embrionik-embryonic-stem-cells-dan-potensi-pengembangannya/>

- Anonim.2018.*Kanker*. <http://id.wikipedia.org/wiki/kanker>. Diakses tanggal 22 Maret 2018
- Anonim, 2018 . <http://hallofbitech.blogspot.co.id/2011/08/medical-biotech-terapi-gen.html> (Diakses 22 Maret2018)
- Arno, A.I. et al., 2014. Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells promote skin wound healing through paracrine signaling. *Stem cell research & therapy*, 5(1), pp.28–41.
- Azari, O., Babaei, H. & Derakhshanfar, A., 2011. Effects of transplanted mesenchymal stem cells isolated from Wharton' s jelly of caprine umbilical cord on cutaneous wound healing; histopathological evaluation. *Springer*, pp.211–222.
- Balbi C., M.Sc., S. Bollini, PhD Dr. 2107. Fetal and perinatal stem cells in cardiac regeneration: Moving forward to the paracrine era.*Placenta 59(2017) hal 96-106*.
- Brain, PH (2006) Canine and feline histiocytic diseases. The Veterinarian March edn
- Biehl, J.K. & Russel, B., 2014. Introduction to Stem Cell Therapy. , 24(2), pp.98–105. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4104807/pdf/nihms100185.pdf>.
- Bongso A & Lee EH. 2005. *Stem Cells: From Bench to Bedside*.Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.
- Bongso, A. & Fong, C., 2012. The Therapeutic Potential , Challenges and Future Clinical Directions of Stem Cells from the Wharton ' s Jelly of the Human Umbilical Cord.
- Branski LK, Gauglitz GG, Herndon DN, Jeschke MG. 2014. A review of gene and stem cell therapy in cutaneous wound healing. National Institute of Health. 35(2):171–80
- Caplan AI.1994. The mesengenic process.*Clin Plast Surg* 21: 429–435.
- Chen, H. et al., 2016. Treatment of Psoriasis with Mesenchymal Stem Cells. *The American Journal of Medicine*.

Ding, D.-C. et al., 2015. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy. *Cell transplantation*, 24(3), pp.339–47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

25622293.

Djauhari, 2010. Sel Punca. *Jurnal Saintika Medika*, 6(13), hal.91–96

Hall, Vanessa J., Stojkovic, Petra and Stojkovic, Miodrag. 2006. Using therapeutic cloning to fight human disease: a conundrum or reality. *Stem Cells Technology Development: Concise Review*. Pp 1628–1637.

Kurniawaty E,. 2017. *Terapi Gen Of Placenta*. Lampung. CV.Anugrah Utama Raharja

Farias V.A., J.L. L. Fernández, J.L. Peñalver, J.A. P Colmenero, G.O. Ferrón, E.L. Duran, R.M. Fernández, E.G. Olivares, F. O'Valle, A. Puertas, F.J. Oliver, J.M. R. de Almodóvar. 2011. Human umbilical cord stromal stem cell express CD10 and exert contractile properties. *Placenta* 32(2011) hal 86–95

Hartono B.2016. Sel Punca : Karakteristik, Potensi dan Aplikasinya. *J. Kedokt Meditek Volume 22, No. 60 Sept-Des 2016*

Imantika, 2014. Peran Sel Punca (Stem Cells) dalam Mengatasi Masalah Infertilitas Pada Wanita. *Medula*, 2(3), hal.47–55.

Jiang Y, Jahagirder BN, Reindhardt RL, *et al.* 2002. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult bonemarrow. *Nature* 418:414

Jusuf AA. 2008. Aspek dasar sel punca embrionik (embryonic stem cell) dan potensi pengembangannya [Online Jurnal][diunduh 3 juli 2017]. Tersedia dari: <http://staff.ui.ac.id>.

Kalaszczynska dan Ferdyn 2015. Wharton's Jelly Derived Mesenchymal Stem Cells: Future of Regenerative Medicine? Recent Findings and Clinical Significance. *BioMed Research International*, 2015, hal. 1–11.

Kalra K, Tomar PC. 2014. Stem cell: basics, classification and applications. *Ajpct*. 2(7):919–30

Kim, D.W., Staples, M., Shinozuka, K., Pantcheva, P., Kang, S., Borlongan C.V. et al., 2013. Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells: Phenotypic Characterization and Optimizing Their

- Therapeutic Potential for Clinical Applications. *Int. J. Mol. Sci.*, 14(6), hal.11692–11712.
- Malik, A., 2005. RNA Therapeutic , Pendekatan Baru Dalam Terapi Gen. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 2(2), hal.51–61.
- Mochtar, Rustam. 1998. *Sinopsis Obstetri: Obstetri Fisiologi, Obstetri Patologi*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta
- Morus M, Baran M, Rost-rozkowska M, Skotnicka-graca U. 2014 . Plant stem cells as innovation in cosmetics. *Acta Pol Pharm.* 71(5):701–7.
- Nan, W., Liu, R., Chen, H., Xu, Z., Wang, M., Yuan, Z. et al., 2015. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Combined With a Collagen-fibrin Double layered Membrane Accelerates Wound Healing. *WOUNDS*, 27(5), hal.134– 140.
- Ni Made A.S., 2018. Perbedaan Epitel dan Kolagen pada Luka Bakar Derajat II Antara Pemberian Ekstrak Sel Punca Tali Pusat Manusia dengan Silver Sulfadiazine pada Tikus Putih jantan (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley*. *Skripsi* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
- Pham PV. 2016. *Stem cell processing*. Edisi ke-1. USA:Springer
- Prasanna, S.J. & Jahnavi, V.S., 2011. Wharton` s Jelly Mesenchymal Stem Cells as Off-The-Shelf Cellular Therapeutics: A Closer Look into their Regenerative and Immunomodulatory Properties. *The Open Tissue Enginering and Regenerative Medicine Journal*, pp.28–38.
- Prawirohardjo S. 2014. *Ilmu kebidanan*. Edisi ke-4. Jakarta: PT.Bina Pustaka Sarwono
- Prayogo dan Wijaya M.T., 2006. Kultur dan Potensi Stem Cells dari Darah Tali Pusat. *Cermin Dunia Kedokteran* (153), hal.26–28.
- Putri N.N.H.,2018. Perbedaan Jaringan Granulasi, Angiogenesis dan Fibroblas pada Luka Bakar Derajat II antara Pemberian Topikal Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia dengan krim *Silver Sulfadiazine* pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). *Skripsi* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

- Réjean .2016. Side effects of stem cell transplant . Canandian Cancer Society. diakses 19 Desember 2017. <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/stem-cell-transplant/side-effects-of-stem-cell-transplant/veno-occlusive-disease-vod/?region=on>
- Saputra, V., 2006. Dasar-dasar Stem Cell dan Potensi Aplikasinya dalam Ilmu Kedokteran. , (153), pp.21–25.
- Setiawan 2006. Aplikasi Terapeutik Sel Stem Embrionik pada Berbagai Penyakit Degeneratif. Cermin Dunia Kedokteran, (153), hal.5–8.
- Sehat Alami,2012 <https://www.caraalami.xyz/simpul-tali-pusat-saat-kehamilan/> (diakses 21 Maret 2018)
- Shin, T.-H. et al., 2017. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Inflammatory Skin Diseases: Clinical Potential and Mode of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), p.244. Available at: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/2/244>.
- Stem Cell and Developmental Biology Writing Group's Rebvport. 2004. *Natl Inst Diabetes & Digestive & Kidney Dses, NIH*. 1-27
- Stem cell basics". *National Institute of Health*. <http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics1.asp>. Diakses pada 1 Maret 2010.
- Herdawati T. 2018. Perbedaan Jumlah Sel Radang PMN dan MN pada Luka Bakar Derajat II antara Pemberian Topikal Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia dengan *Silver Sulfadiazine* Pada Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) GALUR *Sprague dawley*
- Vanover M, A Wang, D Farmer.2017. Potential clinical applications of placental stem cells for use in fetal therapy of birth defects. *Placenta 59 (2017) hall07-112*
- Wang HS, Hung, SC, Peng, ST, Huang, CC, Wei, HM, Guo, YJ. et al., 2004. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord.

Wang Y, X Ji, R.K.Leak, F Chen, G Cao. 2017. Stem cell therapies in age-related neurodegenerative diseases and stroke. *Ageing research reviews* 34(2017) hal 39-50

Wei, X. et al., 2013. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. *Nature Publishing Group*, 34(6), pp.747–754. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/aps.2013.50>.

Yuliana dan Suryani 2012. Terapi Sel Punca pada Infark Miokard Stem Cell Therapy in Myocardial Infarction. *Bioteknologi*, 11(2), hal.176–190.

## GLOSARIUM

1. Sel Punca merupakan sel yang belum berdiferensiasi dan mempunyai potensi yang sangat tinggi untuk berkembang menjadi banyak jenis sel yang berbeda di dalam tubuh.
2. Terapi Gen merupakan suatu teknik terapi yang digunakan untuk memperbaiki gen-gen mutan (abnormal/cacat) yang bertanggung jawab terhadap terjadinya suatu penyakit
3. Transplantasi pemindahan seluruh atau sebagian organ dari satu tubuh ke tubuh yang lain, atau dari suatu bagian ke bagian yang lain pada tubuh yang sama.
4. Berdiferensiasi merupakan sebuah proses umum dalam sel induk dewasa yang membelah dan berdiferensiasi menjadi sel anak yang lebih khusus.
5. Sel adalah unit struktural dan fungsional terkecil penyusun Mahluk Hidup.
6. Janin adalah hasil fertilisasi dari selesainya tahap pengembangan embrio di 8 minggu setelah fertilisasi sampai saat kelahiran
7. Placenta merupakan Jaringan yang terbentuk saat kehamilan terjadi, plasenta berfungsi sebagai pembawa makanan dan oksigen dari ibu ke janin dan mengeluarkan sampah metabolisme

dan karbondioksida dari janin dibuang melalui pembuluh darah vena.

8. Anemia merupakan suatu kondisi di mana jumlah sel darah merah (Hemoglobin) dalam sel darah merah berada di bawah normal
9. Thalasemia adalah penyakit kelainan darah yang diakibatkan oleh faktor genetika dan menyebabkan protein yang ada di dalam sel darah merah (hemoglobin) tidak berfungsi secara normal
10. Abnormal merupakan kondisi emosional seperti kecemasan dan depresi yang tidak sesuai dengan situasinya.
11. Mutasi merupakan perubahan yang terjadi pada bahan genetik (DNA maupun RNA), baik pada taraf urutan gen (disebut mutasi titik) maupun pada taraf kromosom. Mutasi pada tingkat kromosomal biasanya disebut aberasi.
12. Virus adalah parasit mikroskopik yang mampu menginfeksi sel organisme

## A

Anemia, 62

## B

berkembang, 61

## D

darah, 2, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 15, 25, 26,  
28, 31, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 45, 47,  
48, 49, 50, 52, 53, 54, 62

## F

fertilisasi, 61

## G

genetik, 62

## J

janin, 61

Janin, 61

## P

plasenta, 61

## S

Sel Punca, 61

Stem sel, 2, 4, 35, 36, 47

## T

talasemia, 2, 40

# Curriculum Vitae



Nama : Dr. Evi Kurniawaty, M.Sc  
NIP : 19760120 200312 2001  
NIDN : 0020017608  
Tempat/tgl lahir : 20 Januari 1976  
Alamat Rumah : Jl. Anggun Cik Tunggal Gg. Dr Evi no.2 T Betung  
B Lampung 35215  
Agama : Islam  
Pekerjaan : Dosen Biokimia-Biomol Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung  
Alamat : Jl. Prof. Sumantri Brojonegoro No.1 Bandar  
Lampung  
Pangkat/ Gol : Lektor/ III C  
Telp : 0811723473  
Email : evikurniawati800@gmail.com  
Riwayat Pendidikan  
Sarjana S1 : Fakultas Kedokteran Unjani Bandung  
Sarjana s2 : Fakultas Kedokteran Prodi Biomedis, UGM Jogjakarta



## Riwayat penelitian :

NO	Tahun	Judul	Jurnal
1	2010	Hubungan pengetahuan dan sikap pedagang cabe merah giling terhadap perilaku penggunaan pewarna Rhodamin B di 5 pasar tradisional Bandar Lampung	Prosiding seminar nasional MIPA
2	2011	POLIMORFISME ANGIOTENSI II TIPE 1 RESEPTOR (AGTR1) SEBAGAI FAKTOR RESIKO NEFROPATI DEABETIKA PADA PASIEN DM TIPE 2 PADA SUKU JAWA DI YOGYAKARTA (anggota)	Jurnal Nasional tidak terakreditasi (ISSN)
3	2011	Angiotensinogen (AGT) Gene Polymorphism as Risk Factor for Diabetic Nephropathy in type 2 Diabetes Mellitus at Java ethnic in Jogjakarta	Prosiding seminar nasional PDKI ISBN 978-979-18348-5-8
4	2011	Prevalensi penggunaan pewarna berbahaya Rhodamin B pada jajanan anak SD dan hubungannya dengan tingkat pengetahuan dan sikap pedagang jajanan di Bandar Lampung tahun 2011	Prosiding seminar hasil penelitian

5	2012	PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL JAHE PUTIH	Jurnal Nasional tidak
---	------	---	--------------------------

		(Zingiber officinale Roscoe) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI TESTIS MENCIT (Mus musculus Z, JANTAN GALUR DDY YANG DIINDUKSI ETANOL (anggota)	terakreditasi (ISSN)
6	2012	HUBUNGAN PEMAKAIAN KONTRASEPSI SUNTIK KOMBINASI MEDROKSIP ROGESTERON ASETAT DAN ESTRADIOL SIPIONAT TERHADAP SIGNIFIKANSI KENAIKAN BERAT BADAN DI KOTA BANDAR LAMPUNG (anggota)	Jurnal Nasional tidak terakreditasi (ISSN)
7	2013	Pengaruh pemberian ekstrak Tempe terhadap gambaran Histopatologi Ginjal tikus putih jantan yang diinduksi Parasetamol (Ketua)	Majority 2013
8	2013	Hubungan dan sikap pedagang cabe merah giling terhadap perilaku penggunaan pewarna rhodamin B di % pasar Tradisional Bandarlampung tahun 2010 (anggota)	Jurnal Majority

9	2013	Pengaruh minuman yang mengandung Taurin dan Kafein sebelum olahraga terhadap perubahan denyut nadi dan tekanan darah pada atlet	Prosiding nasional Sains & teknologi V satek Universitas Lampung
---	------	---	--

66 MANFAAT TALIPUSAT SEBAGAI TERAPI

		Baseball PON 2008 Propinsi Lampung (Ketua)	
10	2014	Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Jengkol ( <i>Pithecellobium lobatum</i> Benth.) Terhadap Kadar Kolestrol Total Dalam Darah Tikus Diabetes yang di Induksi Aloksan (ketua)	Jurnal Majority
11	2014	Artikel Diabetes Melitus	Jurnal Juke
12	2014	Pengaruh Protektif Pemberian Extra Virgin Olive (EVOO) dan Madu Terhadap Kadar LDL Darah Tikus Putih Jantan Galur Sprangae Dawley Yang Diinduksi Diet Tinggi Kolesterol (anggota)	Jurnal Majority
13	2015	Anemia pada infeksi HIV (anggota)	Jurnal Majority
14	2015	Description Of Mother Knowledge, Attitude and Behavior About Toddler's Nutrition	Jurnal Majority
15	2016	Perbandingan dosis toksik amoksisilin generik berlogo dengan bermerek terhadap kadar reduced glutathione hepar tikus <i>rattus norvegicus</i> galur sprague dawley (anggota)	Junal Juke

16	2016	Faktor faktor yang berhubungan dengan kejadian Diabetes mellitus tipe 2	Jurnal Majority
----	------	---	-----------------



		(anggota)	
17	2016	Diagnosis dan terapi pada pasien gangguan ansietas menyeluruh pria usia 60 tahun(anggota)	Jurnal Medulla
18	2016	Pengaruh konsumsi bluberry terhadap penurunan oksidasi LDL sebagai pengobatan untuk pengobatan jantung koroner (Anggota)	Jurnal Majority
19	2016	Manfaat sarang semut sebagai terapi anti diabetes (ketua)	Jurnal Majority
20	2016	Tn R72 tahun dengan Gout Arthritis dan Hipertensi Tingkat 1 (anggota)	Jurnal Medulla)
21	2016	Pengaruh kopi terhadap hipertensi (Ketua)	Jurnal Majority
22	2016	Pengaruh Pemberian Tempe Terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit ( <i>Mus musculus</i> L.) Obesitas	Jurnal Juke

23	2017	Genotype (AGTR1) as Risk Factor of Diabetic Nephropathy in Patients with Diabetic Millitus Type 2 in Different Countries	Dental and Biomedical Siences
----	------	--	-------------------------------

68 MANFAAT TALIPUSAT SEBAGAITERAPI



24	2017	Polymorphism Genotype of Angiotensinogen Gene (AGT) as Risk Factor of Diabetic Nephropathy in Patiens with Diabetes Mellitus Type 2 in Different Countries	International Journal of Pharma and Bio Ciences
25	2017	Hubungan Derajat Diferen siasi Histopatologik dengan Rekurensi Kanker Payudara di Rumah Sakit Umum Abdul Moeloek Bandar Lampung	Jurnal Majority
26	2017	Efek Perlakuan Treadmill terhadap Profil Lipid Mencit ( <i>Mus musculus L.</i> ) Obesitas	Jurnal Majority
27	2009	Perbandingan Tingkat Kesembuhan Luka Sayat Terbuka antara Permbrian Povidon Iodin dan Pemberian Propolis Secara Topikal pada Tikus Putih ( <i>Rattus novergicus</i> )	
28	2010	Pengaruh minuman energi drink terhadap kecepatan denyut jantung team olahraga FKIP Unila (ketua)	
29	2010	Hubungan kadar kalsium darah dengan perokok pada dosen dan pegawai di universitas lampung (ketua)	

30	2010	Pengaruh pemberian minuman berenergi terhadap perubahan tekanan darah sistolik dan diastolik pada UKM Hindu	
----	------	---	--



		Universitas Lampung(Ketua)	
31	2010	Pengaruh pemberian madu terhadap penurunan kadar enzim AST pada plasma darah tikus putih yang diinduksi dengan parasetamol	
32	2012	Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Berat Testis, Jumlah Sel Leydig, dan Diameter Tubulus Seminiferus Mencit ( <i>Mus Musculus L.</i> ) diinduksi Monosodium Glutamat	
33	2013	Faktor – Faktor yang Mempengaruhi Fungsi Seksual Pada Ibu Monopause di Kelurahan Kampung Baru.	
34	2013	Perbandingan Tingkat Kesembuhan Luka Sayat Terbuka Tikus Putih ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Dengan Pemberian Etakridin Laktat dan Pemberian Propolis Secara Topikal	
35	2015	Amplifikasi gen formin binding protein 1-like (FBNP1L) sebagai tahap pendahuluan identifikasi mutasi gen yang berhubungan dengan tingkat IQ	



36	2015	Hubungan Tingkat Kecemasan Dengan Prilaku Merokok	
----	------	---	--

70 MANFAAT TALIPUSAT SEBAGAI TERAPI



		Disiswa SMA Kelas XII di Bandar Lampung (anggota)	
37	2016	Perbandingan Efek Pemberian Dosis Maksimum Amoksisilin Generik Berlogo dan Generik Bermerek terhadap Kadar Glutation Ginjal Rattus norvegicus Galur Sprague Dawley”	
38	2016	Perbedaan luka Sayat Secara Makroskopis Antara Pemberian Topikal Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia Dengan <i>Povidone</i> dan <i>Iodine</i> Pada Tikus Jantan ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Galur <i>Sparague dawley</i>	
39	2016	Pengaruh Pemberian Tempe Terhadap Histopatologi Pangkreas Mencit ( <i>Mus mucus L.</i> ) Obesitas.	



40	2016	Perbandingan Dosis Toksik Antara Pemberian Amoksilin Generik Berlogo Dengan Generik Bermerek Terhadap Aktivitas Spesifik Enzim Katalase Pada Hati Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Galur <i>Sparague dawley</i>	
----	------	---	--



41	2016	Perbedaan Penyembuhan Luka Sayat Secara Makroskopis Antara Pemberian Topikal Ekstrak Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia Dengan Gel Bioplacenton Pada Tikus Putih Jantan ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Galur <i>Sparague dawley</i>	
42	2017	Perbedaan Tanda Klinis Penyembuhan Luka Bakar Antara Pemberian Topikal Ekstrak Sel Punca Tali pusat Dengan Krim Sulver Sulfadia Zine 1% Pada Tikus Putih Jantan ( <i>Rattus norvegicus</i> ) Galur <i>Sparague dawley</i>	





## Riwayat Pengabdian

<b>NO</b>	<b>Judul</b>	<b>Keterangan</b>
1	Peningkatan pengetahuan efektifitas KBIUD pada masyarakat kelurahan Sumur Putri Kecamatan Teluk Betung Utara, Bandar Lampung	Tahun 2014
2	Peningkatan Pengetahuan “Pentingnya” Asi Eksklusif Bagi Bayi Pada Masyarakat kelurahan Sumur Putri Kecamatan Teluk Betung Utara, Bandar Lampung	Tahun 2013
3	Peningkatan kesadaran melakukan Pap Smear sebagai cara ampuh mencegah Carcinoma Cervix pada kader kesehatan dan Masyarakat Kelurahan Sumur Putri Kecamatan Teluk Betung Utara, Bandar Lampung	Tahun 2011
4	Peningkatan Pengetahuan Bahaya Pewarna tekstil makanan dan minuman pada Murid SD Negeri Sumur Putri Kecamatan Teluk Betung Utara B. Lampung	Tahun 2010



5	Peningkatan pengetahuan Dengue Hemoragic Fever (DHF) pada Masyarakat Kelurahan Sumur Putri Kecamatan Teluk Betung Utara, Bandar Lampung.	Tahun 2010
---	--	------------



## Riwayat pembuatan Buku :

NO	Judul Buku (tahun)	Keterangan
1	Management Gastrointestinal	ISBN
2	Hormon dan penyakitnya (2016)	ISBN
3	Terapi gen, miracle of placenta (2017)	ISBN

## Riwayat Organisaai

NO	Organisasi	Jabatan	Masa bhakti
1	Ikatan Dokter Indonesia (IDI)	Pengurus Wilayah Lampung	Sd Sekarang
2	Perkumpulan Dokter Keluarga Indonesia (PDKI)	Anggota	Sd Sekarang
3	Masyarakat Hukum Kesehatan Indonesia (MHKI)	Pengurus Wilayah Lampung	Sd Sekarang
4	Perkumpulan Biokimia Biomol Cabang Lampung (PBBMI)	Ketua Cabang Wilayah Lampung	Sd Sekarang
5	Keluarga Alumni Gadjah Mada (KAGAMA)	Anggota Wilayah Lampung	Sd Sekarang
6	Traga Jaya Abadi (TJA)	Bendahara	Sd Sekarang





