

UMBILICAL CORD-MESENCHYMAL STEM CELLS (UC-MSCS) DAN STEM CELL MARKER TRA-1-60:INTERAKSI SELULER SEL MULTIPOTEN DALAM MENGATASI GAGAL GINJAL KRONIK*

Riyan Sopiyan, Haifa Auriana Sagita Putri, Rido Maulana
Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta
Korespondensi: ridomaulana28@gmail.com

ABSTRAK

Permasalahan yang harus dihadapi terkait gagal ginjal kronik (GGK) tidak hanya prevalensi yang tinggi, tetapi juga efektivitas dan efek samping pengobatan serta biaya pengobatan yang masih sangat mahal. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa *Umbilical Cord-Stem Cells* (UC-MSCs) serta interaksinya dengan TRA-1-60 sebagai *marker stem cell* pada ginjal yang rusak dapat menjadi solusi alternatif. UC-MSCs merupakan sel multipoten yang berasal dari plasenta bayi yang baru dilahirkan sehingga penggunaan *stem cell* ini lebih aman dan jauh dari permasalahan etis. Pada aplikasinya, *stem cell* diinjeksikan ke dalam kapsul ginjal pasien GGK sebanyak 15-20 juta sel/kgBB. Sitokin yang dikeluarkan oleh sel-sel ginjal yang rusak mengundang *stem cell* berakumulasi di tempat yang mengalami kerusakan. Di lain sisi, sel-sel ginjal yang rusak juga mengekspresikan TRA-1-60 untuk kemudian dikenali oleh *stem cell* sehingga *stem cell* mampu menjalankan fungsi *repair system* dengan baik. Mekanisme perbaikan sel ginjal terbagi menjadi dua jalur, yaitu jalur parakrin dan endokrin yang mampu mempengaruhi dediferensiasi dan regenerasi sel nefron. Dengan melihat keuntungan-keuntungan yang dimiliki UC-MSCs membuat sel ini berpotensi untuk dijadikan solusi alternatif terapi yang lebih baik bagi GGK. Namun, untuk mendukung hal tersebut perlu adanya pusat pengembangan dan pemeliharaan *stem cell* di Indonesia, serta publikasi kepada masyarakat luas mengenai potensi *stem cell* dalam mengatasi GGK.

Kata kunci: GGK, UC-MSCs, TRA-1-60, plasenta

ABSTRACT

Chronic Renal Failure (CRF) related problem was not only CRF high prevalence, but also the effectiveness and expensive treatment. Previous study found that the CRF-Umbilical Cord Stem Cells (UC-MSCs) can be an alternative solutions to solve problems by using and take advantage of it's interaction with the TRA-1-60 as a marker of stem cells in damaged kidneys. UC-MSCs are multipotent cells derived from the placenta of newborns. It makes use of stem cells is safer and alot of ethical issues. In the application, stem cells injected into the kidney capsule of patients CRF as much as 15-20 million cells/kgBW. Cytokines released by cells of the kidney is damaged inviting stem cell to accumulate in places that were damaged. On the other hand, the cells of damaged kidneys also express TRA-1-60 to then be recognized by the stem cells so that the stem cell system capable of running the repair function properly. Renal cell repair mechanism is divided into two paths, namely paracrine and endocrine pathways that can influence the de-differentiation and cell regeneration of the nephron. By looking at the advantages possessed by the UC-MSCs make these cells have the potential to serve as a therapeutic alternative solution is better for CRF. However, it is necessary to support the development and maintenance of the center of stem cells in Indonesia, and publications to the general public about the potential of stem cells for overcoming CRF problems.

Keywords: CRF, UC-MSCs, TRA-1-60, placenta

*Dipresentasikan pada Final Lomba Karya Tulis Ilmiah Hasanudin Scientific Fair 2012 di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin

PENDAHULUAN

Gagal Ginjal Kronik (GGK) adalah perkembangan gagal ginjal yang progresif dan lambat (biasanya berlangsung beberapa

tahun).⁽¹⁾ GGK merupakan masalah kesehatan karena melihat hasil dari Survei Perhimpunan Nefrologi Indonesia menunjukkan 12,5 % dari populasi (25 juta penduduk) mengalami

penurunan fungsi ginjal, sedangkan pada tahun 2005 di seluruh dunia terdapat 1,1 juta orang menjalani dialisis kronik. Selain itu, jumlah penderita GGK terus meningkat dan diperkirakan pertumbuhannya sekitar 10% setiap tahun. Penelitian WHO (1999) memperkirakan di Indonesia akan mengalami peningkatan penderita gagal ginjal antara tahun 1995 – 2025 sebesar 414%.

Tingginya angka prevalensi GGK tidak disertai dengan penatalaksanaan yang efektif. Sejauh ini, terapi yang diterapkan bagi penderita GGK hanya merupakan terapi konservatif berupa penurunan tekanan darah, penurunan proteinuria, penggunaan kalsium bloker, penurunan kadar kolesterol, terapi antiplatelet, modifikasi diet, serta modifikasi gaya hidup yang tentunya tidak secara tuntas mengatasi masalah GGK ini.⁽²⁾ Selain itu, penerapan terapi pengganti ginjal bagi penderita penyakit ginjal kronik pada stadium 5 berupa hemodialisis, dialisis peritoneal, dan transplantasi ginjal yang sampai sekarang masih terbentur oleh banyak masalah terutama masalah biaya.

Sebagai contoh dialisis, yang membutuhkan biaya sekitar \$35.000 (sekitar Rp315.000.000) per tahun diluar obat dan biaya medis yang lain.⁽³⁾ Artinya bahwa terapi pengganti ginjal tidak bisa dijadikan sebagai terapi utama yang menjanjikan terutama bagi penderita GGK kalangan menengah ke bawah.

Biaya bukan merupakan masalah terapi pengganti ginjal satu-satunya karena efek samping penggunaan terapi ini pun selalu membayangi pasien GGK. Hemodialisis sendiri memiliki efek samping di antaranya tekanan darah rendah, anemia, kram otot, detak jantung tidak teratur, mual, muntah, sakit

kepala, infeksi, pembekuan darah (thrombus), dan udara dalam pembuluh darah (emboli), bahkan dilaporkan hemodialisis bermanifestasi terhadap aterosklerosis yang berhubungan erat dengan tingkat mortalitas dan morbiditas penderita GGK⁴. Oleh karena itu, mutlak diperlukan suatu terapi alternatif lain yang lebih baik agar permasalahan GGK mampu diatasi. Salah satu terapi alternatif yang menjanjikan dalam terapi GGK adalah dengan penggunaan *Umbilical Cord- Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSCs) dengan memanfaatkan TRA-1-60 sebagai *marker*.

Stem cell sendiri merupakan sel yang belum terspesialisasi yang terdapat di dalam tubuh manusia. Sel ini memiliki kemampuan yang luar biasa dalam berkembang menjadi bermacam-macam sel lain di dalam tubuh manusia. Selain itu, fungsi sistem perbaikan (*repair system*) yang dimilikinya membuat *stem cell* mampu berkembang dan membelah diri secara cepat untuk menggantikan sel-sel yang telah mati pada organ-organ tubuh manusia. *Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSCs) adalah jenis *stem cell* yang paling melimpah di antara *stemcell* lainnya. Sifat dari *stem cell* yang berasal dari tali pusat ini adalah *multipotent stem cell* yang dapat berkembang menjadi sel-sel organ tubuh manusia seperti sel saraf, sel otot, dan sel darah merah. Selain itu, *stem cell* yang berasal dari tali pusat merupakan sumber *hematopoietic umbilical cord-mesenchymal stem cells* (UC-MSCs) yang potensial untuk digunakan sebagai terapi pada berbagai macam penyakit khususnya pada GGK.

Studi terakhir menunjukkan bahwa MSCs yang berasal dari tali pusat (*umbilical cord-mesenchymal stem cells*) mempunyai jumlah *stem cell* yang paling banyak jika

dibandingkan dengan MSCs yang berasal dari sumsum tulang (*bone marrow mesenchymal stem cells*) dan fetus (*fetal mesenchymal stem cells*). Selain itu, UC-MSCs dapat diperoleh secara mudah pada tali pusat dan tidak menimbulkan masalah etik seperti pada *stem cell* yang berasal dari janin (*fetal stem cell*). Pengambilan *stem cell* yang berasal dari BM-MSCs juga dinilai sangat sulit dan dapat mengakibatkan cedera pada sang donor seperti infeksi. *Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSCs) adalah *stem cell* yang berpotensi untuk dijadikan terapi pada penyakit GJK mengingat kemampuannya yang multipoten dan dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel nefron pada ginjal yang berguna untuk mengobati penyakit GJK. Selain itu, pengambilan UC-MSCs pada tali pusat tidak menimbulkan kerusakan sama sekali karena tali pusat tidak dibutuhkan lagi oleh bayi sejak dilahirkan dan selama ini tali pusat hanya sebagai limbah rumah sakit yang tidak dimanfaatkan.⁽⁵⁾

Berdasarkan latar belakang di atas, maka karya tulis ilmiah mengenai potensi *Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSCs) sebagai terapi pada GJK ini disusun dengan harapan mampu memberikan solusi akan permasalahan GJK yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat Indonesia

ANALISIS DAN SINTESIS

Stem Cell dan Jenis-jenisnya

Stem cell atau sel punca adalah sel yang belum terspesialisasi yang mempunyai kemampuan luar biasa dalam berkembang menjadi bermacam-macam sel lain di dalam tubuh manusia. *Stem cell* berfungsi dalam sistem perbaikan (*repair system*) di dalam tubuh manusia. Sel ini dapat berkembang dan

membelah diri secara cepat untuk menggantikan sel-sel yang telah mati pada organ-organ tubuh manusia. Saat ini *stem cell* telah banyak digunakan dan diisolasi oleh para ilmuwan untuk mengobati suatu penyakit. Sifat dari *stem cell* tersebut bisa menjadi pluripoten atau multipoten yang keduanya sangat berpotensi menjadi sel mesoderm, endoderm, ekoderm, dan sel-sel lain yang lebih spesifik.

Stem cell sebenarnya berjumlah sangat sedikit di setiap jaringan dan ketika satu jenis *stem cell* diambil dari dalam tubuh, kemampuan mereka untuk berproliferasi menjadi sangat terbatas. Maka dari itu, para ilmuwan membuat suatu metode yang bernama sel kultur untuk memperbanyak *stem cell* yang akan berguna dalam mengobati bermacam-macam penyakit seperti penyakit jantung, GJK, penyakit saraf, dan diabetes melitus.

Stem cell dapat diklasifikasikan menjadi empat tipe berdasarkan dari tempat asalnya, di antaranya adalah *stem cell* dari embrio, *stem cell* dari fetus, *stem cell* dari tali pusat (*umbilical cord*), dan *stem cell* dari orang dewasa (*adult*).⁽⁷⁾

Stem Cell Embrio

Stem cell yang berasal dari embrio terdapat pada *inner cell mass* (ICM) *blastocyst* dan merupakan sumber yang potensial dari *stem cell* yang bersifat pluripoten (hESCs). Pluripoten *stem cell* yang berasal dari embrio dapat berkembang menjadi banyak sel secara *in vitro*.

Stem Cell Fetus

Stem cell yang berasal dari janin (fetus) adalah *stem cell* yang primitif dan ditemukan di dalam organ janin. Sel-sel tersebut adalah *hematopoietic stem cells*, *neural crest stem cells*, dan *pancreatic islet*

progenitor yang telah di isolasi dari pasien abortus.⁽⁸⁾Selain itu, pada otak janin juga ditemukan *stem cell* yang berdiferensiasi menjadi sel-sel neuron dan glial.

Stem Cell/Tali Pusat

Sifat dari *stem cell* yang berasal dari tali pusat ini adalah *multipotent stem cell* yang dapat berkembang menjadi sel-sel organ tubuh manusia seperti sel saraf, sel otot, dan sel darah merah. Selain itu, *stem cell* yang berasal dari tali pusat merupakan sumber *hematopoietic umbilical cord-mesenchymal stem cells* (UC-MSCs) yang potensial untuk digunakan sebagai terapi pada berbagai macam penyakit. Tali pusat merupakan sumber *stem cell* yang sangat potensial. Plasenta sendiri berperan sebagai paru, hati, dan ginjal pada janin di dalam kandungan.⁽⁹⁾

Stem Cell Dewasa

Mayoritas *stem cell* pada orang dewasa adalah *hematopoietic stem cell* yang berarti *stem cell* tersebut merupakan bentuk awal dari pembentukan semua tipe sel-sel darah di dalam tubuh manusia.⁽¹⁰⁾ Sumber *adult stem cell* adalah dari sumsum tulang, darah perifer, sel otak, otot rangka, dan jantung.

Stem Cells Mesenkimal (MSCs)

Mesenchymal stem cells (MSCs) merupakan *stem cell* yang berasal dari *bone marrow stroma* dan termasuk ke dalam kelompok *non-hematopoietic stem cell*. Selain itu, MSCs juga dapat berasal dari tali pusat (*umbilical cord*) yang termasuk dalam kelompok *hematopoietic stem cell* dan bisa disebut dengan *umbilical cord-mesenchymal stem cells* (UC-MSCs). MSCs merupakan sel yang multipoten yang bisa berdiferensiasi menjadi bermacam-macam tipe sel seperti osteoblas, kondrosit, adiposit, dan mioblas.⁽¹²⁾

Mesenchymal stem cells (MSCs) mempunyai beberapa antigen determinan yang berfungsi sebagai *marker* atau penanda untuk identifikasi dari MSCs itu sendiri. Para ilmuwan telah menemukan beberapa *marker* MSCs seperti CD105 dan CD73. Banyak pendapat bahwa CD105 merupakan antigen determinan yang sangat penting dalam suatu identifikasi dari MSCs. Selain itu, beberapa *marker* lain seperti CD29, CD44, dan CD90 merupakan suatu determinan yang juga penting dalam identifikasi MSCs.⁽¹³⁾

Studi terakhir menunjukkan bahwa sel-sel ginjal yang rusak mempunyai *marker* yang lebih spesifik yang mampu dikenali oleh MSCs dan sedang dikembangkan saat ini oleh para ilmuwan, *marker* tersebut adalah TRA-1-60 yang selalu diekspresikan oleh sel-sel ginjal ketika terserang suatu penyakit.⁽¹⁴⁾ Pengembangan *marker stem cell* TRA-1-60 pada penyakit ginjal diharapkan dapat memberikan terapi yang lebih spesifik dan efektif dalam penanganan penyakit ginjal khususnya pada gagal ginjal kronik (GGK).

Potensi UC-MSCs

Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells(UC-MSCs) merupakan sumber *stem cell* yang kaya akan sifat multipoten. Apabila dibandingkan dengan *stem cell* dewasa dari sumber lain, UC-MSCs memiliki beberapa kelebihan diantaranya dapat dikembangkan menjadi berbagai galur sel karena memiliki sifat yang paling muda dari jenis *stem cell* dewasa, memiliki potensi imunogenik rendah, dan memiliki jumlah *stem cell* terbanyak di antara jenis *stem cell* lainnya. Selain itu, proses isolasinya pun lebih mudah dan sederhana bila dibandingkan dengan *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* (BM-

MSCs) yang sulit dan dapat mengakibatkan infeksi. Isolasi UC-MSCs pun dapat disimpan selama bertahun-tahun tanpa mengalami diferensiasi, sehingga menjadikan UC-MSCs sebagai sumber favorit bank *stem cell* di seluruh dunia. Selain itu, penggunaan UC-MSCs tidak menimbulkan masalah etik yang sering menjadi kendala dalam dunia keagamaan dan moral.

Keunggulan yang dimiliki oleh UC-MSCs dibandingkan dengan hemodialisis yaitu dari segi waktu UC-MSCs hanya memerlukan satu kali terapi, sedangkan hemodialisis memerlukan waktu 3 kali terapi setiap minggu dengan lama pengobatan sekitar tiga sampai lima jam. Hal ini dapat membuat pasien sulit untuk mengatur waktu antara pengobatan hemodialisis dengan kegiatannya sehari-hari. Hal ini dapat pula terjadi pada terapi dialisis peritoneal yang memerlukan waktu yang lama pula yaitu 3 sampai 4 jam setiap hari. Kerugian yang paling dirasakan oleh pasien pada terapi hemodialisis dan dialisis peritoneal adalah terapi ini dilakukan seumur hidup, sehingga akan menyita banyak waktu dan dana pasien gagal ginjal kronik (GGK).⁽⁹⁾

Terapi lain yang selama ini digunakan untuk mengatasi penyakit GGK adalah transplantasi ginjal. Namun pada praktiknya, transplantasi ginjal juga memiliki banyak kendala. Kendala dalam transplantasi ginjal yang merupakan salah satu terapi GGK adalah sulitnya mencari donor ginjal yang cocok, seperti yang berasal dari kadaver atau keluarga sehingga pasien harus menunggu lama.⁽⁹⁾ Hal ini bertolak belakang dengan penggunaan UC-MSCs yang tidak harus menunggu beberapa hari untuk membudidayakan sel-sel darah tali pusat. Selain itu, transplantasi ginjal memerlukan dua

orang (pendonor dan penerima) yang berisiko terjadi infeksi dan komplikasi yang mengancam jiwa pendonor maupun penerima, sedangkan UC-MSCs hanya memerlukan penerima dan sel-sel darah tali pusat. Kemudian, pasca operasi transplantasi ginjal pasien harus mengonsumsi immunosupresan, sedangkan pada terapi UC-MSCs tidak memerlukan hal tersebut karena sel-sel darah tali pusat tidak akan diakui sebagai benda asing oleh sistem kekebalan tubuh berdasarkan sifatnya yang imunogenik rendah. Keunggulan lain terapi UC-MSCs dibandingkan terapi transplantasi ginjal yaitu pada terapi UC-MSCs hanya dilakukan satu kali terapi, sedangkan pada terapi transplantasi ginjal dapat dilakukan dua sampai tiga kali terapi.

Hal yang paling menjadi kendala bagi sebagian besar penderita GGK adalah besarnya biaya pengobatan. Pada dialisis membutuhkan biaya sekitar \$35.000 (sekitar Rp 315.000.000) per tahun. Selain itu, pada transplantasi ginjal membutuhkan biaya sekitar \$40.000 (sekitar Rp 360.000.000) hingga \$50.000 (sekitar Rp 450.000.000) dengan biaya perawatan \$10.000 (sekitar Rp 900.000.000) per tahun.⁽⁹⁾ Pada terapi UC-MSCs, khususnya di Indonesia, biaya pengambilan darah, pemrosesan, dan penyimpanan pada tahun pertama memerlukan biaya sekitar sekitar \$1.000 (sekitar Rp9.000.000), sedangkan biaya penyimpanan per tahun berikutnya sekitar \$167 (sekitar Rp1.500.000).⁽³⁾ Pemberian terapi UC-MSCs untuk pasien memerlukan biaya transplantasi yaitu sekitar \$125 (sekitar Rp1.125.000). Apabila seseorang menderita GGK pada usia 23 tahun, maka perbandingan biaya dialisis, transplantasi ginjal, dan UC-

MSCs yang ia butuhkan sampai 2 tahun kemudian yaitu dialisis akan membutuhkan biaya sekitar \$70.000 (sekitar Rp630.000.000), transplantasi ginjal sekitar \$60.000 (sekitar Rp540.000.000), dan UC-MSCs hanya sekitar \$4.799 (sekitar Rp43.191.000). Dialisis dan transplantasi ginjal akan memerlukan dana sepanjang tahun seumur hidup pasien, sedangkan UC-MSCs tidak memerlukan hal tersebut.

Dengan demikian, penggunaan terapi UC-MSCs memiliki banyak keunggulan dibandingkan terapi GSK yang lain. Penghematan waktu bagi pasien, sumber UC-MSCs yang melimpah, keamanan yang lebih terjaga, proses yang lebih mudah, serta biaya yang lebih murah merupakan sedikit dari banyaknya keunggulan penggunaan terapi UC-MSCs pada pasien GSK.

Preparasi dan Pengambilan UC-MSC dari Tali Pusat Janin

Tali pusat (*umbilical cord*) yang baru diperoleh dari janin yang baru lahir dikumpulkan dan di masukan ke dalam pendingin dengan suhu rendah (4°C) selama enam jam.⁽¹⁵⁾ Setelah itu, jaringan pada tali pusat dipotong dengan ukuran yang kecil-kecil (1-2mm³) dan diinkubasi selama 30 menit dengan 0.075% kolegenase tipe II (Sigma) dan 0.125 % tripsin (Gibco). Kemudian, setelah inkubasi tersebut diputar selama 30 menit, maka akan didapatkan campuran (*mixture*) jaringan tali pusat dengan 0.075% kolegenase tipe II (Sigma) dengan 0.125 % tripsin (Gibco).



Gambar 1.Preparasi pengambilan stem cell pada tali pusat(Sumber : *Rune Hellestad corbis*)

Campuran sel tersebut akan difiltrasi pada ukuran filter 100 mm untuk mendapatkan suspensi sel. Sel-sel yang sudah tersuspensi tersebut ditempatkan pada densitas 1×10^6 sel/cm² di dalam kultur yang tidak dilapisi oleh sel T-25 (*non-coated T-25 cell*). Medium pertumbuhan dari kultur sel tersebut mengandung glukosa yang rendah dan 5 % serum *fetal bovine* lalu kultur tersebut juga disuplementasi dengan 10 ng/ml *vascular endothelial growth factor* (VEGF), 10 ng/ml *epidermal growth factor* (EGF), 100 U/ml penisilin, 100 mg/ml streptomycin, dan 2 mmol/L glutamine. Kultur tersebut dipertahankan dan dipelihara pada atmosfer yang lembap sekitar 5 % CO₂ pada suhu 37°C. Setelah 2 minggu sel-sel tersebut dianalisis dengan metode *fluorescence-activated cell sorting* (FACS) dan UC-MSCs menunjukkan beberapa antigen determinan positif seperti CD13, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, HLA-1, tetapi negatif untuk CD3, CD14, CD15, CD33, CD34, CD38, CD45, dan HLA-DR.⁽¹⁶⁾

UC-MSCs sebagai Terapi pada GSK

Metode pengobatan dengan menggunakan UC-MSCs ini dilakukan dengan

mentransplantasikan UC-MSCs ke organ yang organ yang rusak. Transplantasi dilakukan dengan menginjeksikan UC-MSCs pada kapsul ginjal. Sesuai sifatnya, *stem cell* akan berkembang menjadi sel baru sehingga memperbaiki jaringan yang sudah rusak tersebut. Banyaknya *stem cell* yang ditransplantasi disesuaikan dengan berat badan penderita yaitu sekitar 15-20 juta *stem cell* per kilogram berat badan.⁽³⁾

Terdapat mekanisme penting dalam pemanfaatan UC-MSCs pada terapi GGK yaitu melalui jalur regenerasi dan jalur endokrin atau parakrin. Jalur regenerasi merupakan mekanisme di mana UC-MSCs memproduksi faktor-faktor pertumbuhan yang menginduksi dediferensiasi, meningkatkan pembentukan pembuluh darah (revaskularisasi), dan proliferasi dari sel-sel epitel tubular yang rusak pada GGK.⁽¹⁸⁾Selain itu, UC-MSCs sendiri dapat berkembang menjadi sel-sel nefron ginjal yang rusak melalui jalur endokrin dan parakrin.

Jaringan yang rusak pada GGK dapat mengundang populasi dari UC-MSCs dengan mensekresikan sejumlah faktor seperti asam hialuronat, *human growth factor* (HGF), dan faktor-faktor kemotaktik. Faktor-faktor kemotaktik tersebut dapat mengundang UC-

MSCs ke tempat kerusakan terjadi, sehingga terjadi peningkatan migrasi UC-MSCs. Hal ini dikarenakan UC-MSCs mempunyai reseptor seperti CD44, c-met, dan SDF-1 yang dapat mengenali faktor-faktor tersebut.⁽¹⁷⁾UC-MSCs yang bermigrasi ke tempat yang mengalami kerusakan pada ginjal mengenali *marker* yang diekspresikan oleh sel-sel ginjal yang mengalami kelainan yaitu TRA-1-60. TRA-1-60 merupakan satu dari sedikit antigen yang secara luas digunakan dalam riset *stem cell* manusia sebagai indikator positif *stem cell*.⁽¹⁹⁾ Antigen ini diekspresikan bersama PAX-2 yang merupakan anggota dari keluarga PAX dan berfungsi sebagai faktor transkripsi. TRA-1-60 diekspresikan pada sel epitel tubulus ginjal dan terlibat dalam morfogenesis dan perbaikan tubular serta telah diketahui sebagai *marker stem cell*. TRA-1-60 diekspresikan di beberapa tempat pada organ ginjal yaitu duktus kolektivus, lengkung henle, tubulus proksimal, dan tubulus distal (**Tabel 1**). Selain itu, TRA-1-60 diekspresikan dalam jumlah yang lebih banyak pada saat terjadi kelainan pada ginjal baik akut maupun kronis.⁽¹⁹⁾ Stimulasi *stem cell* oleh TRA-1-60 merangsang UC-MSCs untuk bekerja sesuai fungsinya dalam memperbaiki kerusakan yang telah terjadi.

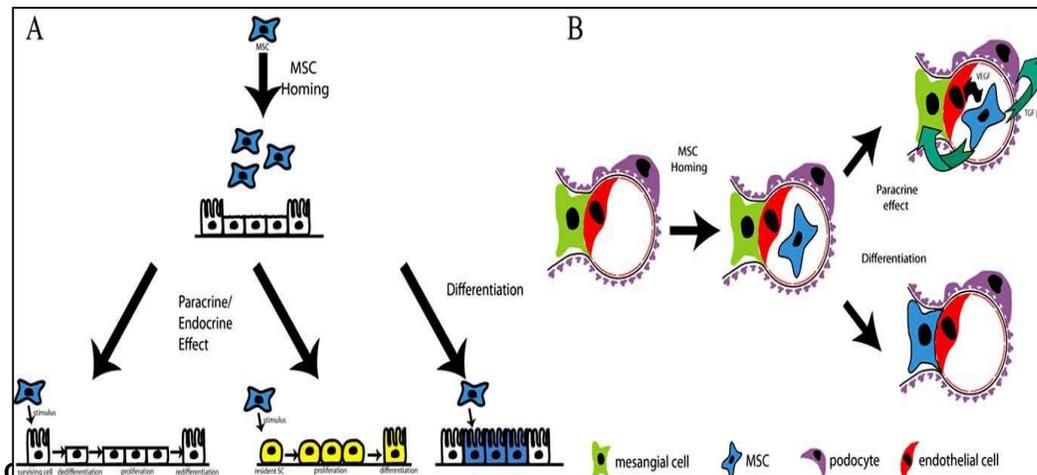
Tabel 1. Lokalisasi ekspresi TRA-1-60 (*Sumber: Fesenko, 2010*)

Zona anatomi ginjal	Struktur yang berada pada zona	Struktur yang mengekspresikan TRA-1-60
Medulla dalam/Papilla	Duktus kolektivus, lengkung henle tipis	Duktus kolektivus, lengkung henle tipis
Medulla luar		
Garis dalam	Duktus kolektivus, lengkung henle tebal	Duktus kolektivus, lengkung

	pars ascending, lengkung henle tipis	henle tebal pars ascending, lengkung henle tipis
Garis luar	Duktus kolektivus, lengkung henle tipis, tubulus proksimal lurus	Lengkung henle tipis
Korteks	Duktus kolektivus, lengkung henle tebal pars ascending, tubulus proksimal, renal corpuscle, tubulus distal	Ansa henle tebal pars ascending, tubulus distal

Setelah UC-MSCs diinjeksikan pada pasien GJK, akan terlihat efek dari penggunaan UC-MSCs mulai pada 16 jam pertama. Efek tersebut diduga melalui jalur parakrin, di antaranya seperti sekresi HGF, VEGF, dan

bFGF. Sekresi faktor-faktor ini bertujuan untuk mengurangi inflamasi pada jaringan yang rusak dan meningkatkan proliferasi sel yang sudah rusak.



efek pada sel yang rusak melalui jalur parakrin dan endokrin (Sumber: *Renal and Vascular Physiopathology Laboratory, Department of Internal Medicine, Molecular Biotechnology Centre and Research Centre for Molecular Medicine, University of Torino, Torino, Italy, 2009*).

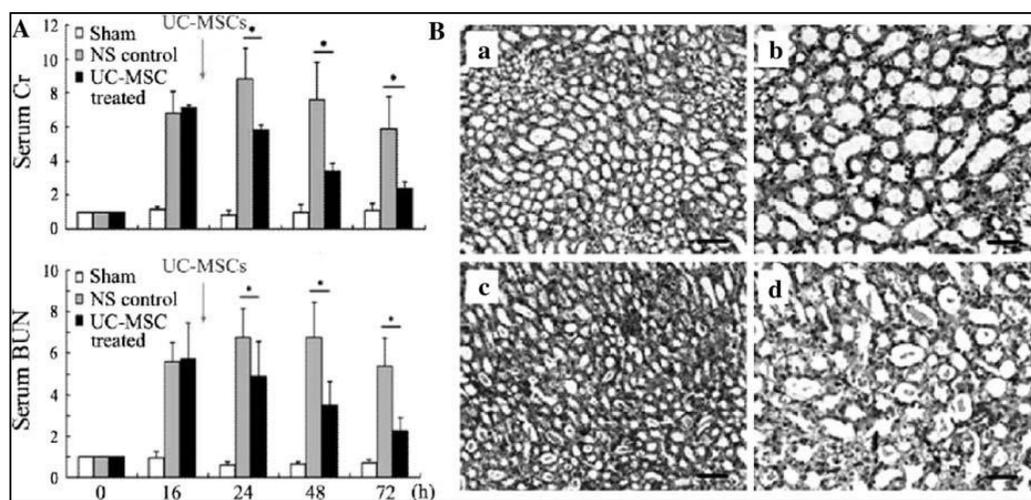
Percobaan yang dilakukan oleh Rumah Sakit Universitas Jianguo, China menunjukkan bahwa terjadi penurunan serum kreatinin sebanyak 4.8 kali dan urea nitrogen sebanyak 3.6 kali pada tikus yang telah ditransplantasikan UC-MSCs pada ginjalnya. Selain itu, terjadi penurunan faktor-faktor pro

inflamasi (IL-1, TNF- α , IL-6) dan terjadi penghambatan apoptosis.

Pada penelitian yang dilakukan pada tikus yang menderita gagal ginjal dengan kadar kreatinin dan nitrogen urea (BUN) yang tinggi, dilakukan injeksi UC-MSCs. Hasilnya 16 jam pasca pemberian UC-MSCs pada tikus, kadar kreatinin dan BUN menurun lebih cepat

jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diinjeksi UC-MSCs (dari 7.2 ± 1.5 menjadi 2.4 ± 1.8 untuk kadar kreatinin; 5.8 ± 1.6 menjadi 2.2 ± 0.7 untuk kadar BUN pada kelompok sampel yang diinjeksi dengan UC-MSCs, sedangkan pada kelompok kontrol terjadi penurunan yang jauh lebih lambat yaitu 6.9 ± 1.1 menjadi 6.0 ± 1.8 untuk kadar kreatinin; dari 5.6 ± 0.9 menjadi 5.4 ± 1.2 untuk kadar BUN).⁽²⁰⁾

Penemuan hasil tersebut membuat UC-MSCs menjadi suatu terapi yang menjanjikan dan potensial untuk pasien dengan GGK. Sehingga diharapkan dengan memaksimalkan pemanfaatan UC-MSCs untuk terapi GGK mampu memberikan hasil yang lebih baik jika dibandingkan dengan terapi yang banyak diterapkan pada saat ini baik dalam hal efektivitas, efek samping, biaya, serta prognosis penyakit.



Gambar 3. A) Efek terapi UC-MSCs pada tikus percobaan yang mengalami GGK; B) Patologi jaringan dari tikus percobaan; (a,b) tikus yang diterapi dengan UC-MSCs, (c,d) kelompok kontrol tikus (Sumber : *Clinical Laboratory Medicine of Affiliated ,Hospital, Jiangsu University, China. 2009*)

SIMPULAN

Penggunaan *Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSCs) dengan memanfaatkan marker *stem cell* yaitu TRA-1-60 dinilai sangat potensial untuk diterapkan pada pasien GGK. Keunggulan yang dimiliki oleh UC-MSCs dibandingkan dengan hemodialisis yaitu dari segi waktu UC-MSCs hanya memerlukan satu kali terapi, sedangkan hemodialisis memerlukan waktu tiga kali terapi setiap minggu dengan lama pengobatan sekitar tiga sampai lima jam. Selain itu, untuk mendapatkan UC-MSCs dinilai sangat mudah

dikarenakan sampai sekarang tali pusat pada bayi-bayi di Indonesia masih menjadi limbah rumah sakit yang tidak dimanfaatkan. Selain itu, menurut beberapa penelitian terbaru menyebutkan bahwa transplantasi UC-MSCs pada GGK dapat menurunkan kadar serum kreatinin dan BUN yang cukup signifikan. Oleh karena itu, penggunaan UC-MSCs dengan memanfaatkan marker *stem cell* TRA-1-60 diharapkan dapat menjawab segala permasalahan GGK yang masih menjadi masalah yang kompleks di Indonesia.

SARAN

1. Direkomendasikan untuk pendirian bank *stem cell* di Indonesia mengingat potensi *stem cell* yang cukup tinggi dalam penanganan berbagai penyakit khususnya pada gagal ginjal kronik (GGK).
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui efek negatif yang mungkin ditimbulkan UC-MSCs pada pasien dengan gagal ginjal kronik (GGK).
3. Diperlukan publikasi secara luas kepada masyarakat mengenai potensi UC-MSCs untuk gagal ginjal kronik (GGK).

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis ucapkan kepada pembimbing karya tulis kami, yaitu dr. Anwar Wardy Warongan, Sp.S, DFM (K), serta dekan fakultas kedokteran dan kesehatan universitas Muhammadiyah Jakarta, dr. Toha Muhaimin, M.Sc.

DAFTAR PUSTAKA

1. George L. Bakris and Eberhard Ritz, 2009, *Hypertension and Kidney Disease, A Marriage that Should Be Prevented*, *Kidney International* 75, 449-452
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2008, *Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease. A National Clinical Guideline*. Scotland
3. Evariny A. Keajaiban Darah Tali Pusat. Diambil dari: <http://www.hypno-birthing.web.id/?p=634>. Diunduh tanggal 25 Mei 2010 Pukul 7:43 am.
4. Ebihara, Isao; Nakamura, Tsukasa; dkk. *Metalloproteinase-9 mRNA Expression in Monocyte from Patients with Chronic Renal Failure*. Division of Nephrology Department of Medicine Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan; 18:305-310
5. Placental Stem Cells - The Important Role of the Placenta. 2008. <http://www.isci.com>. Diunduh pada tanggal 21 Maret 2010
6. Bongso, Ariff, Eng Hin Lee. *Stem Cells : Their Definition, Classification and Sources*. Department of Obstetrics & Gynaecology National University of Singapore : Singapore
7. Anderson DJ, Gage FH, Weissman IL. 2001, *Can stem cells cross lineage boundaries?* *Nature* 7: 393-395.
8. Kiessling AA, Anderson SC, 2003, *Human embryonic stem cells*. Boston: Jones and Bartlett.
9. Edward A. Copelan, 2006, *Hematopoietic Stem-Cell Transplantation*, *The New England Journal of Medicine*, Volume 354:1813-182
10. *Stem Cell Basic*. diunduh dari : <http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics4.asp> pada tanggal 30 Desember 2011 Jam 07.00
11. *Stem Cell and Developmental Biology* Writing Group's Report. (2004) Natl. Inst Diabetes & Digestive & Kidney Dses, NIH. 1-27.
12. Gu, Z, Akiyama, K, dkk. 2010. *Transplantation of Umbilical cord Mesenchymal Stem Cells Alleviates Lupus Nephritis in MRL/lpr Mice*. Department of Rheumatology : Beijing, China
13. Schopperle WM, DeWolf WC, 2007, *The TRA-1-60 and TRA-1-81 human pluripotent stem cell markers are expressed on podocalyxin in embryonal carcinoma*. *Stem Cells* 25:723-730
14. Edwin M. Horwitz. 2002. *Mesenchymal Cells : A Basic Review*.
15. Cao, Huiling, Qian, Hui, dkk. 2010. *Mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord ameliorate*

- ischemia/reperfusion-induced acute renal failure in rats*. *Biotechnol Lett* : China
16. Gu, Z, Akiyama, K, dkk. 2010. *Transplantation of Umbilical cord Mesenchymal Stem Cells Alleviates Lupus Nephritis in MRL/lpr Mice*. Department of Rheumatology : Beijing, China
17. Rookmaaker MB, Verhaar MC, de Boer HC, et al. 2007, *Met-RANTES reduces endothelial progenitor cell homing to activated (glomerular) endothelium in vitro and in vivo*. *Am J Physiol Renal Physiol.*; 293: F624-30.
18. Herrera MB, Bussolati B, Bruno S et al , 2007, *Exogenous mesenchymal stem cells localize to the kidney by means of CD44 following acute tubular injury*. *Kidney Int* 72:430–441).
19. Schopperle WM, DeWolf WC , 2007, *The TRA-1-60 and TRA-1-81 human pluripotent stem cell markers are expressed on podocalyxin in embryonal carcinoma*. *Stem Cells* 25:723–730
- Fesenko, Irina; dkk. 2010. *Stem cell marker TRA-1-60 is expressed in foetal and adult kidney and upregulated in tubulo-interstitial disease*. *Histochem Cell Biol* (2010) 134:355–369 DOI 10.1007/s00418-010-0741-7