

Tinjauan Pustaka

BMV-CSC PATCH: SEL PUNCA JANTUNG DENGAN *BIOMIMETIC* *MICROVESSEL* BERBASIS HUVEC SEBAGAI INOVASI POTENSIAL UNTUK TERAPI INFARK MIOKARDIUM AKUT

Firyali Rahmani Shidqi¹, Namira Assyfa Nurazizah¹,
Yitzchak Millenard Sigilipu¹

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas
Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit jantung koroner (PJK) adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Bentuk paling umum dari PJK adalah infark miokardium akut (IMA). Terapi sel punca jantung (CSC) untuk menggantikan jaringan infark merupakan pendekatan yang menjanjikan. Namun, terapi ini masih mengalami hambatan akibat retensi dan kelangsungan hidup sel-sel punca yang rendah setelah injeksi ke dalam miokardium iskemik. Pendekatan baru yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah tersebut adalah membuat *patch* jantung terovaskularisasi menggunakan teknik *hydrodynamic focusing* untuk membuat *biomimetic microvessels* (BMVs) yang mencakup sel endotel vena umbilikal manusia (HUVECs) pada permukaan luminalnya. Penelitian terkini melaporkan bahwa endotel BMV meniru arsitektur dan fungsi alami kapiler. Hasil BMV kemudian diintegrasikan dengan CSC dalam gel fibrin dan dibentuk menjadi *patch*.

Metode: Metode yang digunakan dalam pembuatan tinjauan pustaka ini yaitu melalui pencarian literatur menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Selanjutnya kami analisis, sintesis, dan rangkum dalam tinjauan pustaka ini.

Pembahasan: Hasil ELISA menunjukkan BMV-CSC *patch* dapat melepaskan faktor parakrin yang lebih tinggi. Pada penelitian *in vivo*, terapi BMV-CSC *patch* menginduksi aktivitas mitosis kardiomyosit tertinggi di wilayah peri-infark. Selain itu, juga terjadi peningkatan kepadatan kapiler miokardium serta angiogenesis di area infark secara signifikan pada metode BMV-CSC *patch* dibandingkan dengan teknologi sel punca jantung konvensional.

Kesimpulan: Penggunaan BMV-CSC *patch* memberikan manfaat signifikan dan memiliki potensi untuk digunakan sebagai terapi penyakit IMA.

Kata Kunci: angiogenesis, tambalan jantung, sel punca jantung, Infark Miokardium Akut (IMA), pembuluh kecil



BMV-CSC PATCH: HEART STEM CELLS WITH HUVEC-BASED BIOMIMETIC MICROVESSEL AS A POTENTIAL INNOVATION OF ACUTE MYOCARDIUM INFARCT THERAPY

ABSTRACT

Background: Coronary heart disease (CHD) is the leading cause of morbidity and mortality worldwide. The most common form of CHD is acute myocardial infarction (AMI). Cardiac stem cell therapy (CSC) to replace infarct tissue is a promising approach. Further development of this approach is hampered by the low retention and survival of stem cells after injection in the ischemic myocardium. A new approach that can be used to overcome this problem is to make a vascularized heart patch using microfluidics with a hydrodynamic focusing technique to create biomimetic microvessels (BMVs) which include HUVECs on the luminal surface. Recent studies have reported that BMV endothelium mimics the natural architecture and function of capillaries. The BMV product was then integrated with CSC in fibrin gel and formed into a patch.

Method: The method used in this literature review is through literature searches using inclusion and exclusion criteria. Next, we analyze, synthesize, and summarize in this literature review.

Discussion: ELISA results show that the BMV-CSC patch can release higher levels of paracrine factors. In *in vivo* studies, BMV-CSC patch therapy induced the highest mitotic activity of cardiomyocytes in the peri-infarct region. In addition, there was also a significant increase in myocardial capillary density and angiogenesis in the infarct area with the BMV-CSC patch method compared to conventional heart stem cell technology.

Conclusion: BMV-CSC patch provides significant benefits and has the potential to be used as a therapy for AMI disease.

Keywords: acute myocardial infarction, angiogenesis, cardiac patch, cardiac stem cells, microvessels

PENDAHULUAN

Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Berdasarkan data World Health Organization (WHO) tahun 2015, sekitar 7,4 juta kematian disebabkan oleh PJK dan diperkirakan akan mencapai 23,3 juta kematian pada tahun 2030.^[1] Bentuk paling umum dari PJK adalah infark miokardium yang berkontribusi terhadap lebih dari 15% kematian. Di seluruh dunia, setiap tahun lebih dari 7 juta orang mengalami infark miokardium.^[2] Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014, sebanyak 478.000 pasien di Indonesia terdiagnosis PJK disertai peningkatan dari 25% ke 40% pada prevalensi IMA dengan ST-elevasi saat ini.^[3] Infark miokardium dapat terjadi pada semua umur, namun insidensinya meningkat secara progresif seiring bertambahnya usia. Sekitar 10% infark miokardium terjadi sebelum usia 40 tahun, dan 45% terjadi sebelum usia 65 tahun. Pria memiliki risiko yang lebih besar dibandingkan wanita sebelum

menopause dengan selisih yang semakin mengecil seiring pertambahan usia.^[4]

Infark miokardium atau pada umumnya dikenal sebagai “serangan jantung”, merupakan kerusakan otot jantung akibat nekrosis yang disebabkan iskemia berkepanjangan.^[4,5] IMA dapat dibagi menjadi dua kategori yakni infark miokardium tanpa ST-elevasi (NSTEMI) dan infark miokardium dengan ST-elevasi (STEMI).^[5] Infark miokardium akut paling sering disebabkan oleh penurunan atau terhambatnya aliran darah ke bagian jantung tertentu sehingga otot jantung pada daerah tersebut mengalami nekrosis. Penurunan aliran darah koroner bersifat multifaktorial, 70% diantaranya disebabkan adanya oklusi dari plak aterosklerosis. Suplai darah menuju otot jantung diperoleh dari arteri koroner yang ukurannya kecil. Apabila terbentuk plak aterosklerosis, pasokan darah dan oksigen melalui arteri ini tidak dapat memenuhi kebutuhannya sehingga mengakibatkan iskemia jantung. Jika



iskemia berlangsung terus menerus, kematian sel pada miokardium akan semakin meluas.^[6] Plak aterosklerosis yang ruptur dapat menyebabkan kaskade inflamasi monosit dan makrofag, agregasi trombosit, serta pembentukan trombus. Hal ini kemudian akan menurunkan pasokan oksigen melalui arteri koroner sehingga oksigenasi miokardium berkurang. Sel-sel miokardium mengalami kegagalan produksi ATP dalam mitokondria sehingga menyebabkan kematian yang sel-sel miokardium dan kehilangan fungsi kontraktile jantung.^[7] Selain plak aterosklerosis, IMA juga dapat disebabkan oleh emboli arteri koroner, iskemia yang diinduksi kokain, diseksi koroner, dan vasospasme arteri koroner.^[8]

Masalah mendasar pengobatan infark miokardium terletak pada kapasitas regenerasi jantung yang minimal.^[9] Miokardium merupakan jenis jaringan yang memberikan kekuatan kontraktile persisten melalui pengaturan ketat untuk dapat memompa darah ke seluruh tubuh. Fungsi kontraksi normal jaringan jantung memerlukan suplai darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme yang tinggi.^[10] Pembentukan infark akan menyebabkan jantung kehilangan banyak kardiomyosit dan meluasnya jaringan parut sehingga fungsi jantung berkurang secara permanen. Penurunan fungsi yang berlangsung secara terus menerus dapat menyebabkan gagal jantung.^[11,12] Secara global, terdapat 40 juta orang penderita gagal jantung.

Saat ini, terapi yang dianggap paling efektif untuk STEMI adalah dengan reperfusi tepat waktu menggunakan *Primary Percutaneous Coronary Intervention* (PPCI) untuk menurunkan ukuran infark, menjaga fungsi sistolik ventrikel kiri, dan mencegah gagal jantung.^[11,12] Pendekatan terapi PPCI masih menghadapi masalah terkait identifikasi rentang waktu optimal untuk memilih strategi reperfusi terbaik. Pinto et al melaporkan bahwa manfaat PPCI hilang ketika waktu tundanya 114 menit atau lebih. *National Registry of Myocardial Infarction* melaporkan manfaat PPCI menurun untuk pasien muda dengan infark anterior luas dengan penundaan

>60 menit, sedangkan pada pasien usia lanjut dengan infark non-anterior manfaat menurun dengan penundaan >180 menit. Hal ini menunjukkan bahwa pendekatan terapi PPCI masih sangat terbatas oleh waktu terapi.^[13]

Selain itu, prasyarat untuk menyelamatkan miokardium adalah reperfusi miokardium. Intervensi reperfusi miokardium dapat mengurangi setengah ukuran infark. Namun, intervensi ini dapat mengakibatkan cedera reperfusi miokardium yang memiliki kemungkinan berkontribusi sebesar 50% pada ukuran akhir infark.^[11] Cedera reperfusi mengurangi manfaat penuh dari reperfusi dalam menurunkan ukuran akhir infark miokardium.^[12] Proses reperfusi miokardium dapat dioptimalkan dengan teknologi stent yang lebih canggih, obat antiplatelet baru (seperti prasugrel, ticagrelor dan abciximab), dan agen antitrombotik baru (seperti terapi bivalirudin). Namun terapi tersebut belum cukup efektif untuk mempertahankan reologi aliran darah guna mencegah cedera reperfusi miokardium pada pasien yang menerima tindakan PPCI.^[14]

Terapi sel punca merupakan pendekatan yang potensial untuk pengobatan infark miokardium. Pengembangan lebih jauh dari pendekatan sel punca untuk IMA masih terkendala oleh retensi yang rendah dan kelangsungan hidup sel-sel punca setelah injeksi ke dalam miokardium yang mengalami iskemia.^[15] Versi sebelumnya dari strategi *patch* jantung berhasil meningkatkan retensi sel punca dan menginduksi perbaikan jaringan jantung setelah infark miokardium.^[16,17] Terapi yang menargetkan proliferasi kardiomyosit dan pembentukan pembuluh darah baru memiliki potensi besar untuk perlindungan terhadap IMA.^[18] Strategi baru dikembangkan untuk membuat *patch* jantung terovaskularisasi dengan memanfaatkan mikrofluida menggunakan teknik *hydrodynamic focusing* membentuk *biomimetic microvessels* (BMVs) mencakup sel endotel vena umbilikalis manusia (HUVECs) untuk melapisi permukaan lumen. Vaskularisasi BMV kemudian dimasukkan dalam gel fibrin yang disisipkan dengan *cardiac stem cell* (CSC) manusia.^[19] Strategi ini

merupakan pendekatan potensial untuk terapi IMA sekaligus pengembalian fungsi jantung yang hilang akibat IMA.

4. METODE

Studi tinjauan pustaka ini disusun berdasarkan analisis dan sintesis dari berbagai referensi. Penulis memasukkan berbagai kata kunci ke dalam mesin pencari yaitu *microvessels*, *cardiac patch*, *cardiac stem cells*, *angiogenesis*, dan *acute myocardial infarction*. Berdasarkan jurnal yang didapatkan, penulis memilih jurnal yang berupa full-text dan berkaitan dengan topik. Jurnal yang diperoleh dipastikan juga relevansinya. Referensi didapatkan dari jurnal yang dipublikasikan secara global yang dapat diakses melalui Google Scholar, *International Library of Medicine* (Pubmed), *clinical key*, dan PlosOne. Penulis melakukan analisa dan sintesa dari berbagai referensi untuk membuat tinjauan pustaka ini.

5. PEMBAHASAN

3.3 Teknologi Sel Punca Jantung

Jantung manusia, selama ini dianggap sebagai organ yang telah terdiferensiasi secara terminal. Beltrami et al melaporkan bahwa jantung mamalia dewasa memiliki sel punca dengan kemampuan replikasi dan regenerasi yang dikenal sebagai *cardiac stem cell* (CSC).^[20,21] Populasi CSC pada dasarnya terdiri dari berbagai jenis sel dengan karakteristik dan kemampuan diferensiasi yang berbeda-beda, sehingga untuk memperoleh jenis CSC yang dapat berdiferensiasi menjadi kardiomyosit, diperlukan isolasi dan purifikasi.^[22] Karakterisasi dan isolasi dari CSC telah berhasil dilakukan dengan menggunakan berbagai metode.^[23-27] Sel punca yang diperoleh kemudian dapat digunakan untuk memperbaiki jaringan yang rusak pada jantung.^[28]

Populasi sel punca yang digunakan untuk terapi merupakan sel derivat *cardiosphere*. Studi oleh Li et al membandingkan sel punca (CSC) derivat *cardiosphere* dengan sel punca derivat sumsum tulang dan jaringan adiposa. Hasil CSC derivat dari *cardiosphere* (CDC) mengekspresikan faktor pertumbuhan secara lebih stabil. Faktor pertumbuhan yang diekspresikan antara lain adalah angiopoietin-2, bFGF, HGF,

IGF-1, SDF-1, dan VEGF. Ekspresi faktor pertumbuhan yang stabil dapat membantu perbaikan sel otot jantung melalui sinyal parakrin.^[29]

CSC yang digunakan berasal dari biopsi jaringan endomiokardium dari pasien manusia dewasa. Jaringan hasil biopsi kemudian dipotong hingga berukuran kecil dan di kultur dalam piringan berlapis fibronektin sehingga menghasilkan produk sel jantung. Sel-sel tersebut kemudian dipanen dengan pencernaan enzimatik menjadi *cardiosphere-forming cells*. Sel-sel yang dipilih adalah sel-sel yang menempel pada piringan, dan bukan yang mengapung bebas teragregasi karena sel-sel ini biasanya memicu diferensiasi dan kardiogenesis. *Cardiosphere-forming cells* kemudian ditanam ke dalam cawan yang dilapisi *poly-D-lysine*. Sel-sel yang tidak menempel akan dipindahkan ke labu yang dilapisi fibronectin sebagai bentuk akhir CSC derivat *cardiosphere*.^[30] Selain berasal dari biopsi jaringan pasien, studi oleh Sun et al mengemukakan bahwa sel-sel CSC juga dapat diambil dari cadaver meskipun kadarnya akan semakin berkurang seiring dengan penambahan waktu post mortem.^[31]

Penerapan terapi dengan CSC sampai saat ini telah mencapai uji klinis tahap I dengan berbagai metode infus intrakoroner. Hasil yang diperoleh adalah penurunan massa jaringan parut, peningkatan massa otot jantung fungsional, dan peningkatan kontraktilitas serta ketebalan dinding otot jantung.^[32] Metode-metode terapi dengan CSC yang digunakan saat ini masih memiliki kelemahan, yakni dalam hal mempertahankan viabilitas sel punca sehingga hanya bertahan selama 24 jam pertama.^[32] Metode untuk meningkatkan angiogenesis pada tempat jaringan rusak setelah implantasi diperlukan untuk meningkatkan viabilitas sel punca dan efektivitas terapi dapat ditingkatkan.^[18]

3.4 Teknologi Desain dan Fabrikasi Jaringan Tervaskularisasi

Peningkatan viabilitas jaringan dapat dilakukan dengan membentuk *patch* yang terintegrasi pembuluh darah. Integrasi dengan pembuluh darah juga dapat mempercepat proses perbaikan



jaringan. Kebanyakan strategi yang dikembangkan berfokus pada penanaman sel pembentuk pembuluh ke dalam kerangka sintesis^[33], pembentukan lembaran atau *spheroid* berupa sel^[34], dan implantasi fragmen mikrovaskuler^[19]. Pendekatan ini diharapkan dapat meningkatkan pertumbuhan pembuluh darah, perfusi jaringan, dan aktivitas seluler secara *in vivo*. Pendekatan-pendekatan tersebut masih bergantung pada proses angiogenesis alami yang membutuhkan waktu berminggu-minggu hingga berbulan-bulan. Hal ini tidak menguntungkan dalam konteks terapi infark miokardium akut, sehingga diperlukan pendekatan lain yang dapat mempercepat proses angiogenesis dan proliferasi sel punca.^[19]

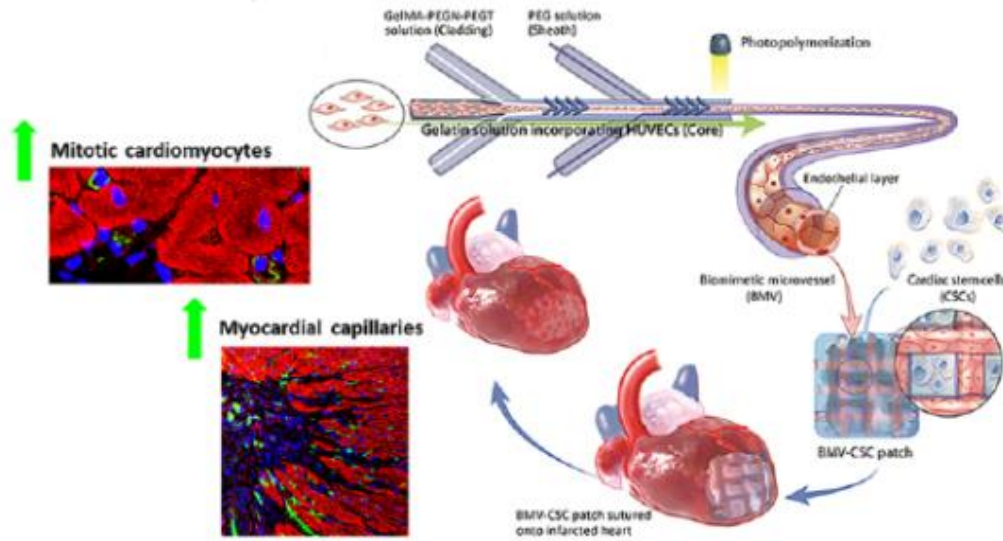
3.5 Biomimetic Microvessels dengan Basis Sel Endotel Vena Umbilikalis Manusia

Pembuatan patch jantung terovaskularisasi melalui mikrofluida dengan teknik hydrodynamic focusing, untuk membuat *biomimetic microvessels* (BMVs) dengan sel endotel vena umbilikal manusia (HUVECs). Teknik ini bertujuan untuk menyusun HUVEC sehingga melapisi permukaan luminal pada struktur biomimetic microvessels (BMV) menyerupai struktur kapiler dan venul. Peralatan yang digunakan adalah saluran mikro dengan dua daerah pembentuk. Setiap daerah pembentuk memiliki empat alur berbentuk *chevron* pada dinding salurannya. Tiga jenis larutan digunakan sebagai fluida, yaitu larutan inti, larutan salut, dan larutan polyethylene glycol (PEG) yang tersuspensi di PBS sebagai larutan selubung luar (outer sheath). Larutan inti terdiri dari HUVEC yang tersuspensi dalam gelatin, kemudian dilarutkan dalam media pertumbuhan HUVEC.

Larutan salut terdiri dari dari gelatin methacrylamide (GelMA) yang dicampur dengan poli (etilen glikol)-tetra-norbornene dan poli (etilen glikol) -tetra-thiol dengan rasio berat 2: 1: 1 dalam phosphate-buffered saline (PBS). Fibronectin ditambahkan untuk melengkapi campuran GelMA-PEG untuk mendukung perlekatan sel. Penggunaan fokus hidrodinamik pada saluran mikrofluida berfungsi untuk mengarahkan ketiga larutan tersebut membentuk pola aliran koaksial (Gambar 1). Pemfokusan hidrodinamik digunakan untuk menyatukan sel HUVEC dengan matriksnya dengan sel HUVEC pada permukaan luminal dari BMV dengan larutan-larutan lain sebagai perekat pada sisi luar BMV. Arsitektur BMV yang terbentuk akan menyerupai pembuluh kapiler dan venul. Penelitian uji klinis oleh Tang et al melaporkan bahwa *cardiac stem cell* (CSCs) derivat *cardiosphere* aman dan efektif dalam pengobatan MI melalui sinyal parakrin. Integrasi BMV dengan CSC dalam gel fibrin merupakan strategi baru untuk membuat *cardiac stem cell patch* terovaskularisasi (BMV-CSC patch) yang dapat meningkatkan proliferasi kardiomyosit dan neovaskularisasi setelah cedera jantung iskemik.^[35]

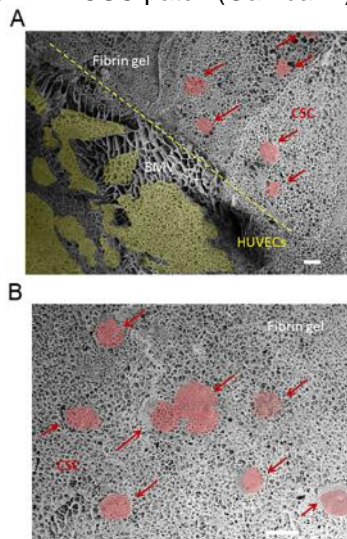
Biomimetic microvessels dikultur selama 17 hari, kemudian disusun secara biaksial pada permukaan dasar salah satu sumur dari pelat 12 sumur. Kit gel fibrin Tisseel kemudian digunakan untuk melapisi BMV dan CSC. Komposisi akhir gel fibrin terdiri dari 37 mg·mL⁻¹ fibrinogen, 8.0 ×10⁶ CSC per mL, 217 U·mL⁻¹ trombin, dan 1270 U·mL⁻¹ aprotinin. Gel fibrin diinkubasi pada suhu 37°C dengan kadar CO₂ 5% selama 15 menit untuk memungkinkan polimerisasi sepenuhnya sebelum ditambahkan media pertumbuhan HUVEC dan CSC dengan perbandingan 1:1.^[35]





Gambar 1. Proses Penyusunan *Biomimetic Microvessels* (BMV) dengan HUVEC menggunakan pola aliran koaksial dan integrasi dengan CSC menjadi BMV-CSC patch.^[19]

BMV-CSC *patch* yang sudah siap ditransplantasikan diperoleh dengan memotong fibrin gel menjadi potongan persegi (5 mm x 5 mm x 1 mm). Untuk memastikan bahwa CSC terdapat pada patch, maka dilakukan kultur BMV-CSC secara *in vitro* selama 22 hari. Kumpulan HUVEC akan tersusun disepanjang lumen BMV, sedangkan CSC terletak berdekatan dengan BMV dan terdistribusi dengan baik pada struktur mikro BMV-CSC patch (Gambar 2).^[35]

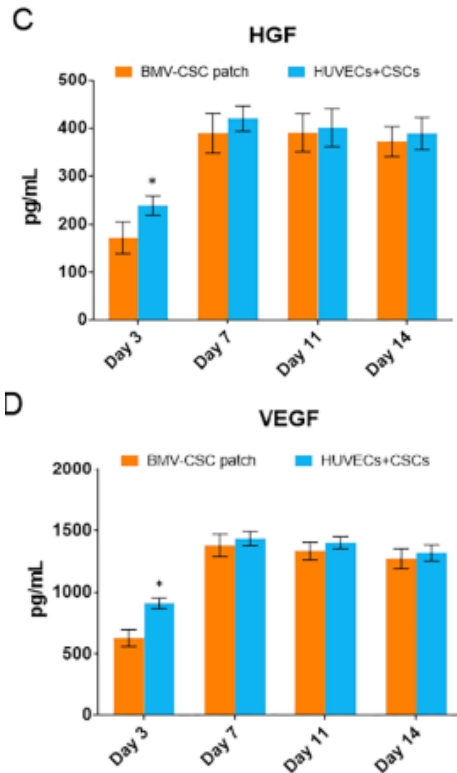


Gambar 2. Struktur mikro BMV-CSC *patch* mengandung BMV (A) dan CSC manusia (B) setelah 22 hari kultur *in vitro*.^[19]

Manfaat terapeutik utama sel punca jantung yaitu berupa peningkatan efek parakrin melalui pelepasan dua faktor parakrin: *hepatocyte growth factor* (HGF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang diukur menggunakan ELISA.^[36,37] Hasil ini diukur secara berkala pada hari ke-tiga, ke-tujuh, kesebelas dan ke-empat belas (Gambar 3).

Faktor parakrin dari CSC akan memicu regenerasi sel jantung serta menghambat fibrosis dan inflamasi.^[37] Hasil ELISA menunjukkan BMV-CSC *patch* secara terus-menerus melepaskan faktor pro-miogenik dan pro-angiogenik selama 14 hari.^[17,38] VEGF merupakan faktor pro-angiogenik sedangkan HGF mendorong peningkatan proliferasi sel, motilitas, morfogenesis, dan angiogenesis serta memberi proteksi jaringan setelah cedera.^[39,40]

Tikus yang digunakan pada penelitian ini berupa *nude rats*, tikus dengan defisiensi sel T untuk meminimalisir reaksi penolakan kekebalan tubuh hewan setelah transplantasi *patch*. Tiga puluh satu *nude rat* (berusia 5 – 7 minggu) dianestesi dengan inhalasi isofluran 3% dalam oksigen 100% dengan tingkat aliran



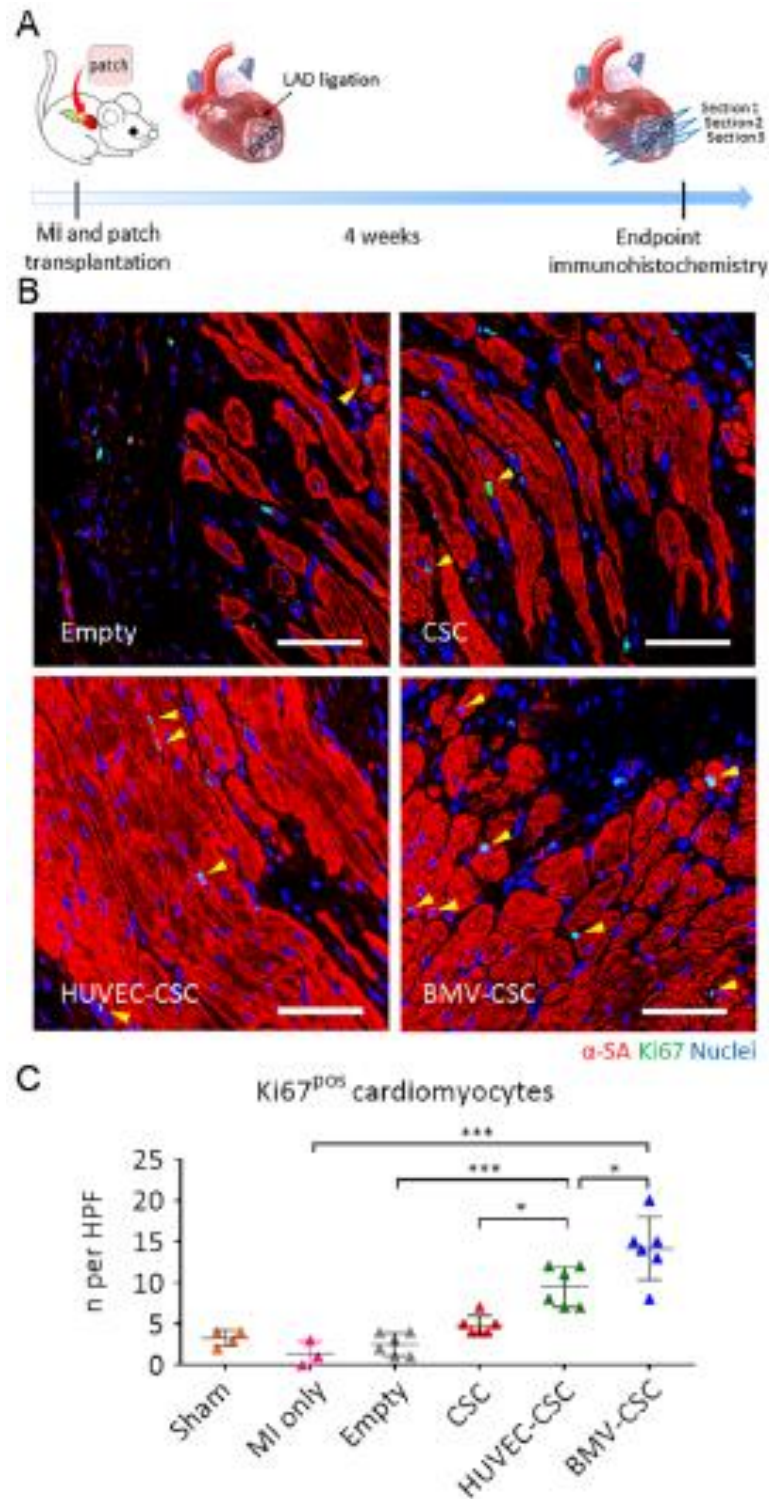
Gambar 3. Pelepasan faktor parakrin yaitu HGF dan VEGF.^[38]

2 L·min⁻¹. Thorakotomi invasif minimal di sebelah kiri dilakukan dan area IMA dicapai melalui ligasia permanen pada arteri *left anterior descending* (Gambar 4A). Terdapat empat grup yaitu *nude rat* dengan *patch* tanpa sel (*empty patch*), *CSC patch*, *HUVEC-CSC patch*, dan *BMV-CSC patch*.^[38]

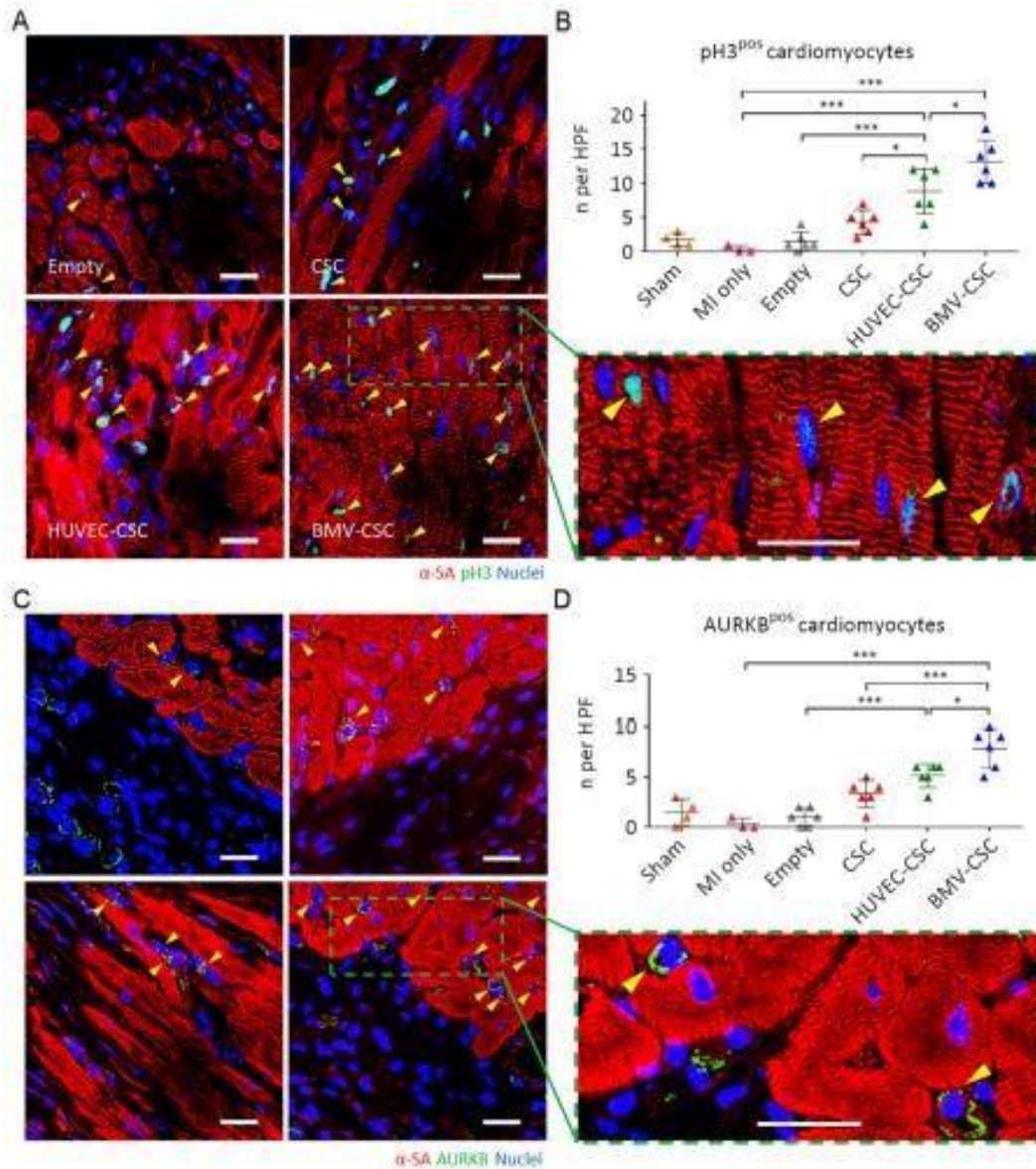
Aktivitas kardiomyosit dinilai setelah 4 minggu implantasi melalui ekspresi α -sarcomeric actinin (α -SA) dan Ki67 (Gambar 4B dan 4C). Aktivitas kardiomyosit paling tinggi pada daerah

peri-infarct terjadi pada tikus resipien *BMV-CSC patch*.^[38] *BMV-CSC patch* menginduksi aktivitas mitosis kardiomyosit yang kuat pada jaringan jantung yang cedera ditandai dengan adanya peningkatan pH3 dan AURKB (Gambar 5). Ekspresi AURKB menunjukkan bahwa kardiomyosit telah mengalami sitokinesis.^[41] Proliferasi kardiomyosit yang tidak mengekspresikan *human nuclear antigen* (HNA), mengindikasikan bahwa proliferasi sel tidak berasal dari CSC pada *patch* namun berasal dari jaringan jantung tersebut. Terapi menggunakan *BMV-CSC patch* dapat menginduksi aktivitas mitotik kardiomyosit pada daerah peri-infarct setelah MI.^[38,42,43]

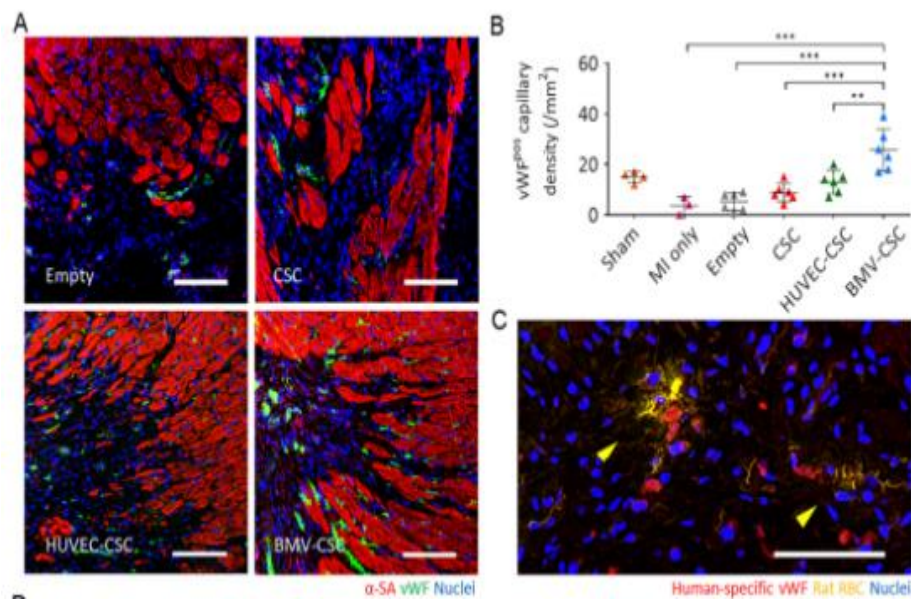
BMV-CSC patch memicu proliferasi kardiomyosit endogen, disertai dengan peningkatan pertumbuhan pembuluh darah di pasca-MI. Pembuluh mikro pada *BMV-CSC patch* dapat beranastomosis dengan pembuluh darah resipien, sehingga perfusinya menjadi baik (Gambar 6A-6C). Integrasi *biomimetic microvessel* (BMV) dengan sel punca jantung (CSC) dalam gel fibrin merupakan strategi baru untuk membuat *cardiac stem cell patch* terovaskularisasi (*BMV-CSC patch*) yang dapat meningkatkan proliferasi kardiomyosit dan neovaskularisasi setelah cedera jantung iskemik. Gel fibrin yang ditambahkan dapat menstabilkan bioaktivitas dari *basic fibroblast growth factor* (bFGF) karena kemampuan gel fibrin yang lebih dapat mencegah pertumbuhan fibroblast yang berlebihan dibanding dengan menggunakan *basic FG* yang ditambahkan langsung ke dalam medium kultur.



Gambar 4. (A) Skema ilustrasi *animal study design*. **(B)** Gambar representatif menunjukkan siklus kardiomiosit (panah kuning) seperti yang ditunjukkan oleh α -SA dan Ki67 kardiomiosit di daerah peri-infark pada *empty patch*-, *CSC patch*, *HUVEC-CSC patch* dan *BMV-CSC patch* setelah implantasi 4 minggu. **(C)** Kuantifikasi Ki67-positif pada kardiomiosit setelah 4 minggu.^[19]



Gambar 5. (A) Gambar representatif menunjukkan siklus kardiomiosit (panah kuning) seperti yang ditunjukkan oleh pH3 kardiomiosit di daerah peri-infark pada *empty patch*-, *CSC patch*-, *HUVEC-CSC patch* dan *BMV-CSC patch* setelah implantasi 4 minggu. **(B)** Kuantifikasi pH3-positif pada kardiomiosit setelah 4 minggu. **(C)** Gambar representatif menunjukkan siklus kardiomiosit (panah kuning) seperti yang ditunjukkan oleh AURKB kardiomiosit di daerah peri-infark pada *empty patch*-, *CSC patch*-, *HUVEC-CSC patch* dan *BMV-CSC patch* setelah implantasi 4 minggu. **(D)** Kuantifikasi AURKB-positif pada kardiomiosit setelah 4 minggu.^[19]



Gambar 6. (A) Gambar menunjukkan vWF-positif pada vaskular di daerah peri-infark pada 4 tipe *patch* berbeda. **(B)** Kuantifikasi vWF-positif pada densitas kapiler pada minggu ke-4. **(C)** Pewarnaan sel darah merah pada tikus (kuning) menunjukkan perfusi sel darah merah di vWF-positif (merah) di daerah peri-infark BMV-CSC *patch* setelah implantasi 4 minggu.^[19]

Manfaat terapeutik utama BMV-CSC *patch* adalah berupa efek parakrin yang memicu regenerasi sel jantung, menghambat fibrosis dan inflamasi serta mendorong peningkatan proliferasi sel, motilitas, morfogenesis, dan angiogenesis untuk memberi proteksi jaringan setelah cedera. Berdasarkan hal tersebut, dapat disimpulkan bahwa BMV-CSC *patch* dapat memaksimalkan fungsi dari PPCI dengan mengembalikan fungsi kontraktilitas jantung sehingga menjadi solusi masalah jeda waktu terhadap terapi pada IMA serta mencegah cedera reperfusi dengan efek proteksi yang diberikan.^[19]

Sejauh tinjauan pustaka yang dilakukan, belum ditemukan penelitian yang melaporkan efek samping signifikan yang mengarah ke malignansi. Penelitian sel punca jantung ini masih belum mencapai tahap uji efek samping sehingga masih perlu dikembangkan agar mencapai strategi terapi yang optimal. Pendekatan BMV berbasis HUVEC memiliki potensi yang baik untuk diterapkan sebagai terapi IMA di kemudian hari.

6. KESIMPULAN

Patch BMV dengan sel endotel vena umbilikal manusia (HUVECs) memiliki struktur endotel yang menyerupai arsitektur dan fungsi alami pembuluh kapiler dan venule. BMV mendukung penempelan, proliferasi dan maturasi dari sel endotel HUVEC, angiogenesis dan peningkatan pembuluh darah di jaringan iskemik. Pembuatan *cardiac stem cell patch* tervaskularisasi (BMV-CSC *patch*) sehingga dapat menjadi titik terang perkembangan teknologi sel punca pada jaringan iskemik, yakni dalam hal menjaga viabilitas sel punca.

Pendekatan ini merupakan aplikasi dalam rekayasa jaringan dan kedokteran regeneratif yang sangat potensial. Terlepas dari semua manfaat fungsional yang didemonstrasikan BMV-CSC, masih diperlukan penelitian lebih lanjut agar dapat memastikan bahwa sel betul-betul terdiferensiasi menjadi kardiomyosit dan jaringan yang terbentuk sesuai dengan susunan sirkuit pacu jantung. Metode administrasi juga dapat dikembangkan menjadi lebih non invasif. Bila pengembangan lebih lanjut dari BMV-CSC *patch* berhasil dilakukan, diharapkan metode ini dapat meningkatkan efektifitas pengobatan

IMA sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas dari penyakit tersebut. Tujuan akhir yang diharapkan dari pengembangan metode ini adalah peningkatan efektifitas terapi IMA sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas dari IMA di seluruh dunia.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Life Expectancy [Internet]. [cited 2019 Oct 9]. Available from: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/en/
2. Mendis S, Armstrong T, Bettcher D, Branca F, Lauer J, Mace C, et al. *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014*. World Health Organization. 2014.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Penyakit Jantung Penyebab Kematian Tertinggi* [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 10].
4. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Elsevier Saunders. Elsevier; 2013. 377 p.
5. Nascimento BR, Brant LCC, Marino BCA, Passaglia LG, Ribeiro ALP. *Implementing myocardial infarction systems of care in low/middle-income countries*. *Heart*. 2019;105(1):20–6.
6. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. *Multiple Complex Coronary Plaques in Patients with Acute Myocardial Infarction*. *N Engl J Med*. 2000;343(13):915–22.
7. Haig C, Carrick D, Carberry J, Mangion K, Maznyczka A, Wetherall K, et al. *Current Smoking and Prognosis After Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: New Pathophysiological Insights*. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019;12(6):993–1003.
8. Massberg S, Polzin A. *Update ESC-Guideline 2017: Dual Antiplatelet Therapy*. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2018;143(15):1090–3.
9. Prabhu SD, Frangogiannis NG. *The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction*. *Circ Res*. 2016;119:91–112.
10. Sun X, Altalhi W, Nunes SS. *Vascularization strategies of engineered tissues and their application in cardiac regeneration*. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2016;96:183–94.
11. Yellon DM, Hausenloy DJ. *Myocardial Reperfusion Injury*. *N Engl J Med*. 2007;357:1121–35.
12. Hausenloy DJ, Yellon DM. *Targeting Myocardial Reperfusion Injury - The Search Continues*. *N Engl J Med*. 2015;373:1073–5.
13. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, et al. *Benefit of Transferring ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction patients for Percutaneous Coronary Intervention Compared with Administration of Onsite Fibrinolytic Declines as Delays Increase*. *Circulation*. 2011;124:2512–21.
14. Heusch G, Libby P, Gersh B, Yellon D, Böhm M, Lopaschuk G, et al. *Cardiovascular Remodelling in Coronary Artery Disease and Heart failure*. *Lancet*. 2014;383:1933–43.
15. Bolli R, Ghafghazi S. *Stem Cells: Cell therapy for cardiac repair: what is needed to move forward?* *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(5):257–8.
16. Annabi N, Tsang K, Mithieux SM, Nikkiah M, Ameri A, Khademhosseini A, et al. *Highly Elastic Micropatterned Hydrogel for Engineering Functional Cardiac Tissue*. *Adv Funct Mater*. 2013;23:4950–9.
17. Tang J, Vandergriff A, Wang Z, Hensley MT, Cores J, Allen TA, et al. *A Regenerative Cardiac Patch Formed by Spray Painting of Biomaterials onto the Heart*. *Tissue Eng - Part C Methods*. 2017;23(3):146–55.
18. Riemenschneider SB, Mattia DJ,



- Wendel JS, Schaefer JA, Ye L, Guzman PA, et al. *Inosculation and Perfusion of Pre-vascularized Tissue Patches Containing Aligned Human Microvessels After Myocardial Infarction*. *Biomaterials*.2016;97:51–61.
19. Su T, Huang K, Daniele MA, Hensley MT, Young AT, Tang J, et al. *Cardiac Stem Cell Patch Integrated with Microengineered Blood Vessels Promotes Cardiomyocyte Proliferation and Neovascularization after Acute Myocardial Infarction*. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018;10(39):33088–96.
20. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, et al. *Evidence that Human Cardiac Myocytes Divide After Myocardial Infarction*. *N Engl J Med*. 2001;379(19):1870.
21. Barile L, Messina E, Giacomello A, Marbán E. *Endogenous Cardiac Stem Cells*. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;50(1):31–48.
22. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, et al. *Adult Cardiac Stem Cells are Multipotent and Support Myocardial Regeneration*. *Cell*. 2003;114(6):763–76.
23. Tang YL, Shen L, Qian K, Phillips MI. *A novel two-step procedure to expand cardiac Sca-1+ cells clonally*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;359(4):877–83.
24. Laugwitz KL, Moretti A, Lam J, Gruber P, Chen Y, Woodard S, et al. *Postnatal isl1+ Cardioblasts Enter Fully Differentiated Cardiomyocyte Lineages*. *Nature*. 2005;433(7026):647–53.
25. Oh H, Chi X, Bradfute SB, Mishina Y, Pocius J, Michael LH, et al. *Cardiac Muscle Plasticity in Adult and Embryo by Heart-Derived Progenitor Cells*. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004. p. 182–9.
26. Smits AM, van Vliet P, Metz CH, Korfage T, Sluijter JPG, Doevendans PA, et al. *Human Cardiomyocyte Progenitor Cells Differentiate into Functional Mature Cardiomyocytes: An In Vitro Model for Studying Human Cardiac Physiology and Pathophysiology*. *Nat Protoc*. 2009;4(2):232–43.
27. Martin CM, Meeson AP, Robertson SM, Hawke TJ, Richardson JA, Bates S, et al. *Persistent Expression of the ATP-Binding Cassette Transporter, Abcg2, Identifies Cardiac SP Cells in the Developing and Adult Heart*. *Dev Biol*. 2004;265(1):262–75.
28. Riegler J, Tiburcy M, Ebert A, Tzatzalos E, Raaz U, Abilez OJ, et al. *Human Engineered Heart Muscles Engraft and Survive Long Term in a Rodent Myocardial Infarction Model*. *Circ Res*. 2015;117(8):720–30.
29. Li TS, Cheng K, Malliaras K, Smith RR, Zhang Y, Sun B, et al. *Direct Comparison of Different Stem Cell Types and Subpopulations Reveals Superior Paracrine Potency and Myocardial Repair Efficacy with Cardiosphere-Derived Cells*. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10):942–53.
30. Smith RR, Barile L, Cho HC, Leppo MK, Hare JM, Messina E, et al. *Regenerative Potential of Cardiosphere-Derived Cells Expanded from Percutaneous Endomyocardial Biopsy Specimens*. *Circulation*. 2007;115(7):896–908.
31. Sun Y, Chi D, Tan M, Kang K, Zhang M, Jin X, et al. *Cadaveric Cardiosphere-Derived Cells Can Maintain Regenerative Capacity and Improve the Heart Function of Cardiomyopathy*. *Cell Cycle*. 2016;15(9):1248–56.
32. Ashur C, Frishman WH. *Cardiosphere-Derived Cells and Ischemic Heart Failure*. *Cardiol Rev*. 2018;26(1):8–21.
33. Takebe T, Sekine K, Enomura M, Koike H, Kimura M, Ogaeri T, et al. *Vascularized and Functional Human Liver from an iPSC-Derived Organ Bud Transplant*. *Nature*. 2013;499(7459):481–4.
34. Laschke MW, Menger MD. *Adipose Tissue-Derived Microvascular Fragments:*



- Natural Vascularization Units for Regenerative Medicine*. Trends Biotechnol. 2015;33(8):442–8.
35. Su T, Huang K, Daniele MA. *Cardiac Stem Cell Patch Integrated with Microengineered Blood Vessels Promotes Cardiomyocyte Proliferation and Neovascularization after Acute Myocardial Infarction*. ACS Appl Mater Interfaces. 2018;10(39):33088–96.
36. Tang J, Cui X, Caranasos TG, Hensley MT, Vandergriff AC, Hartanto Y, et al. *Heart Repair Using Nanogel-Encapsulated Human Cardiac Stem Cells in Mice and Pigs with Myocardial Infarction*. ACS Nano. 2017;11(10):9738–49.
37. Qian L, Shim W, Gu Y, Shirhan M, Lim KP, Tan LP, et al. *Hemodynamic contribution of stem cell scaffolding in acute injured myocardium*. Tissue Eng - Part A. 2012;18(15–16):1652–63.
38. Tang J, Shen D, Caranasos TG, Wang Z, Vandergriff AC, Allen TA, et al. *Therapeutic microparticles functionalized with biomimetic cardiac stem cell membranes and secretome*. Nat Commun. 2017;
39. Jeon O, Soo HR, Ji HC, Kim BS. *Control of Basic Fibroblast Growth Factor Release from Fibrin Gel with Heparin and Concentrations of Fibrinogen and Thrombin*. J Control Release. 2005;105(3):249–59.
40. Gomez-Gaviro MV, Lovell-Badge R, Fernandez-Aviles F. *The Vascular Stem Cell Niche*. 2012;5(5):618–30.
41. Wang D, Li L, Dai T, Wang A. *Adult Stem Cells in Vascular Remodeling*. Theranostics. 2018;8(3):815–29.
42. DiVito KA, Daniele MA, Roberts SA. *Microfabricated Blood Vessels Undergo Neoangiogenesis*. Biomaterials. 2017;138:142–52.
43. Daniele MA, Adams AA, Naciri J. *Interpenetrating Networks Based on Gelatin Methacrylamide and PEG Formed using Concurrent Thiol Click Chemistries for Hydrogel Tissue Engineering Scaffolds*. Biomaterials. 2014;35(6):1845–56.

