

Transplantasi Sel Punca Darah Tali Pusat sebagai Pengobatan Penyakit akibat Kelainan Darah

Nurul Hasanah¹, Anggraini Janar Wulan², Arif Yudho Prabowo³

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

^{2,3}Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Sel punca (*stem cell*) memiliki potensi besar untuk berkembang menjadi berbagai jenis sel berbeda di dalam tubuh selama proses pertumbuhan. *Stem cell* memiliki dua sifat kardinal yaitu mampu memperbarui diri sendiri (*self regeneration*) dengan menghasilkan salinan yang sempurna dari diri mereka saat proses pembelahan dan berdiferensiasi menjadi jenis sel khusus yang memiliki fungsi spesifik pada tubuh. Dalam mengobati penyakit ganas seperti kanker, imunodefisiensi, atau penyakit hereditas akibat kelainan genetik dilakukan transplantasi. Transplantasi merupakan suatu metode penanaman sel punca yang berasal dari orang lain. Transplantasi sel punca yang telah umum dilakukan adalah transplantasi sumsum tulang. Namun, berbagai faktor menyebabkan transplantasi ini sulit dilakukan, seperti sulitnya mencari donor yang tepat dan sesuai, prosedur yang sulit dan menyakitkan, biaya yang tidak murah. Oleh karena itu, ilmuwan mencari alternatif lain yang dapat digunakan sebagai pengganti transplantasi sumsum tulang. Pada tahun 1988 telah berhasil dilakukan transplantasi sel punca dari darah tali pusat. Transplantasi pertama ini dilakukan pada pasien anemia Fanconi dan memberikan hasil yang baik, tidak ada efek samping yang muncul setelah transplantasi. Saat ini sel punca pada darah tali pusat telah digunakan sebagai pengobatan berbagai penyakit ganas maupun tidak. Darah tali pusat saat ini dapat dikumpulkan dan disimpan di bank darah tali pusat untuk digunakan baik untuk diri pendonor (*autologous*) maupun untuk orang lain.

Kata kunci: darah tali pusat, sel punca, sumsum tulang, transplantasi

Cord Blood Umbilical Stem Cell Transplantation as a Treatment of a Blood Disease

Abstract

Stem cells have great potential to develop into different types of cells in the body during growth. Stem cells have two cardinal properties that are capable of renewing themselves (*self renew*) by producing a perfect copy of themselves during the process of cleavage and differentiate into special cell types that have specific functions in the body. In treating malignant diseases such as cancer, immunodeficiency, or hereditary diseases due to genetic abnormalities performed transplantation. Transplantation is a method of planting stem cells originating from others. The stem cell transplant that has been commonly performed is bone marrow transplantation. However, various factors make this transplant difficult, such as the difficulty of finding a match and appropriate donor, difficult and painful procedures, not cheap fees. Therefore, scientists look for other alternatives that can be used as a substitute for bone marrow transplantation. In 1988 had successfully transplanted stem cells from umbilical cord blood. This first transplant was performed in an Fanconi's anemia patient and gave good results, no side effects arose after transplantation. Currently stem cells in umbilical cord blood have been used as a treatment for various malignant or not. Current umbilical cord blood may be collected and stored in the cord blood bank for use both for autologous self and for others.

Keywords: bone marrow, cord blood umbilical, stem cell, transplantation

Korespondensi: Nurul Hasanah, alamat Jl. Abdul Muis VIII No. 47 Gedong Meneng, Rajabasa, Bandar Lampung, HP 081271872263, e-mail Nurul.nurulhasanah@gmail.com

Pendahuluan

Transplantasi berbasis sel punca saat ini semakin banyak dimanfaatkan dengan hasil yang menjanjikan, baik pada kelainan yang ganas (*malignant*) maupun yang tidak (*non-malignant*).¹ Transplantasi sel punca hematopoietic adalah modalitas pengobatan yang berpotensi kuratif dalam berbagai kelainan genetik, hematologi, dan onkologi.² Sejak suksesnya transplantasi sel darah tali pusat (*Cord Blood Umbilical* (CBU)) pertama kali pada

tahun 1988, teknik ini semakin banyak digunakan sebagai alternatif sel hematopoietik untuk transplantasi dalam pengobatan penyakit darah.³ Saat ini telah dari 20.000 kasus transplantasi CBU yang dilakukan untuk mengobati berbagai gangguan atau kelainan darah baik *malignant* maupun *non-malignant*. Yang termasuk *malignant disorder* adalah leukemia myeloid akut dan kronik, leukemia limfoid akut dan kronik, sindrom myelodisplasia,

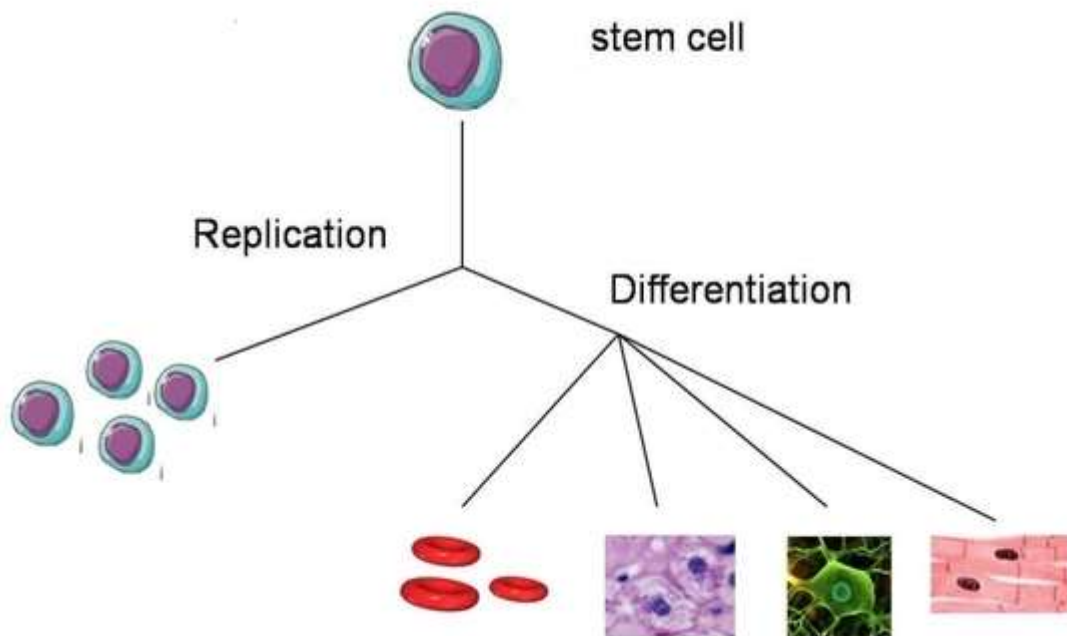
dan berbagai tumor padat. *Non-malignant disorder* yang diobati dengan CBU meliputi hemoglobinopati, gangguan metabolik, leukodistrofi, dan imunodefisiensi primer.⁴

Umbilical cord blood dapat disimpan di bank darah tali pusat (*Cord Blood Bank (CBB)*) dan dapat digunakan baik sebagai *autologous* (untuk diri pasien yang mendonorkan darah tersebut), untuk keluarga, atau untuk orang lain yang membutuhkan. Terdapat 3 jenis CBB yaitu bank umum (*public bank*), bank swasta (*private bank*), dan bank donasi langsung (*direct donation bank*).⁵

Isi

Sel punca (*stem cell*) memiliki potensi

besar untuk berkembang menjadi berbagai jenis sel berbeda di dalam tubuh selama proses pertumbuhan. Selain itu, sel punca berfungsi sebagai sistem perbaikan interna pada jaringan tubuh dan tidak terbatas selama manusia atau hewan tetap hidup. Ketika sel punca membelah, masing-masing sel baru tersebut berpotensi menjadi sel punca atau tumbuh menjadi sel jenis lain yang memiliki fungsi lebih spesifik seperti sel otot, sel darah merah, atau sel otak.⁶ *Stem cell* memiliki dua sifat kardinal yaitu mampu memperbarui diri sendiri (*self renew*) dengan menghasilkan salinan yang sempurna dari diri mereka saat proses pembelahan dan berdiferensiasi menjadi jenis sel khusus yang memiliki fungsi spesifik pada tubuh.⁷⁻⁸



Gambar 1: karakteristik *stem cell*⁸

Stem cell dapat diklasifikasikan berdasarkan potensi sel dan sumber sel. Berdasarkan potensi, *stem cell* dibagi menjadi lima sub tipe yaitu: totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent, dan unipotent. Totipotent adalah kemampuan sel untuk berdiferensiasi menjadi semua jenis sel. Pluripotent yaitu kemampuan sel untuk berdiferensiasi menjadi hampir semua jenis sel. Multipotent yaitu kemampuan sel untuk berdiferensiasi menjadi sebuah sel terdekat, contohnya hematopoietik *stem cell* bisa menjadi sel darah merah atau sel darah putih. Oligopotent adalah kemampuan sel untuk berdiferensiasi menjadi beberapa sel, sebagai

contoh adalah sel sel punca limfoid atau myeloid. Unipotent adalah kemampuan sel untuk memproduksi sel dari jenis mereka sendiri, namun memiliki kemampuan untuk *self renewal*, oleh karena itu dapat disebut juga *stem cell*. Sedangkan berdasarkan sumbernya, sel punca diklasifikasikan sebagai sel punca embrional (*embryonic stem cell*) dan sel dewasa (*adult or mature stem cell*).⁸ *Embryonic stem cell* merupakan jenis sel pluripotent yang berasal dari embrio pada stadium awal sampai dengan fase blastokista.⁶ *Adult stem cell* adalah sel totipotent atau multipotent yang tidak berdiferensiasi. Peran utama *adult stem cell* adalah untuk merawat dan memperbaiki

jaringan dalam tubuh.^{6,8}

Para peneliti sudah banyak mengembangkan ilmu pengetahuan mengenai pengobatan berbagai penyakit. Salah satu perkembangan yang luar biasa adalah transplantasi *stem cell* sebagai usaha penyembuhan berbagai penyakit seperti kanker, gangguan darah, gangguan metabolik kongenital, dan imunodefisiensi.⁵ *Stem cell* yang digunakan untuk transplantasi adalah sel yang berasal dari sumsum tulang (*bone marrow*). Namun, sejak transplantasi pertama pada tahun 1988 yang dilakukan kepada pasien anemia Fanconi dengan menggunakan *umbilical cord blood stem cell*, ilmuwan mulai mengembangkan teknik transplantasi ini.⁹

Darah tali pusat adalah darah yang ditemukan pada pembuluh darah pada tali pusat dan plasenta.¹⁰ Secara anatomis tali pusat terdiri dari tiga pembuluh darah yaitu satu pembuluh darah vena dan dua pembuluh darah arteri.¹¹ Pembuluh darah tersebut memiliki tiga macam sel punca. Tali pusat adalah tali yang menghubungkan fetus dengan plasenta. Melalui tali pusat tersebut fetus memperoleh suplai oksigen dan *nutrient*.¹⁰

Meningkatnya minat para ahli pada darah tali pusat berasal dari penggunaannya dalam bidang hematologi. Berbagai upaya klinis difokuskan untuk menganalisis komponen pada darah tali pusat. Disamping sel darah, yang meliputi sel darah merah, sel darah putih, dan platelet, ditemukan 3 jenis *stem cell* dengan fitur yang unik, yang tidak terdapat pada darah tepi. Tiga jenis sel tersebut adalah: *Hematopoietic Stem Cells* (HSCs), *Multipotent non-Hematopoietic Stem Cells*, dan *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs). Hematopoietik adalah suatu proses yang akan menghasilkan sel darah sebagai produk akhirnya. Semua komponen sel darah merupakan derivat dari populasi sel punca multipotent yang disebut *hematopoietic stem cell*. Darah tali pusat menunjukkan adanya komponen HSCs dalam berbagai fase atau tingkatan (*stage*), dengan karakteristik antigen yang berbeda yaitu CD133, CD34, dan CD45. Hal tersebut menunjukkan bahwa HSCs tali pusat dapat diinduksikan secara selektif menjadi eritroid, megakaryotik, dan monositik. *Mesenchymal Stem Cell* adalah sebuah sel multipotent yang biasanya ditemukan pada sumsum tulang. Sel ini memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi osteogenik, adipogenik, dan kondrogenik.

Mesenchymal Stem Cell tali pusat menunjukkan morfologi dan *molecular* yang mirip dengan MSCs sumsum tulang, namun jumlahnya tidak sebanyak pada sumsum tulang. Meskipun demikian, MSCs tali pusat menunjukkan proliferasi yang lebih cepat dibandingkan MSCs sumsum tulang dan telah berhasil berdiferensiasi secara *in vitro* menjadi osteogenik, kondrogenik, *neural lineage*, dan *hepatic lineage*. Jenis sel punca terakhir yang terdapat pada darah tali pusat adalah *Multipotent Non-Hematopoietic Stem Cells*. Sel ini berukuran kecil, terdapat pada kepadatan yang rendah (*low density*) dan memiliki penanda hematopoietik utama CD45 yang negatif. Sel punca ini telah terbukti berdiferensiasi kedalam berbagai jenis sel yang mewakili 3 lapisan germinal, yaitu ektoderm, endoderm, dan mesoderm.^{10,12}

Saat ini *stem cell* darah tali pusat telah banyak digunakan sebagai pengobatan hampir 80 jenis penyakit, termasuk berbagai jenis kanker, kelainan genetik, dan kelainan darah. Sel punca tali pusat memiliki kelebihan tertentu dibandingkan sel punca sumsum tulang dalam transplantasi dan telah digunakan lebih dari 20 tahun untuk mengobati penyakit dan gangguan yang mengancam jiwa.¹ Saat ini diperkirakan lebih dari 20.000 transplantasi *stem cell* darah tali pusat telah dilakukan. Pada tahun 2009, transplantasi ini lebih banyak dilakukan daripada transplantasi *stem cell* sumsum tulang.¹³

Terdapat beberapa kelebihan transplantasi *stem cell* darah tali pusat dibandingkan sumsum tulang (tabel 1). Kelebihan pertama adalah proses pengumpulan *stem cell* darah tali pusat lebih mudah. Setelah darah terkumpul, darah tersebut dikirim dan disimpan di bank darah, kemudian setelah beberapa hari atau minggu setelah proses, darah tersebut dapat digunakan. Hal ini jauh berbeda dengan *stem cell* sumsum tulang, dimana pasien harus menunggu lama untuk mendapatkan donor yang sesuai. Proses transplantasi sumsum tulang dapat membutuhkan waktu beberapa minggu hingga bulan.^{4-5,9,14} Proses pengumpulan darah tali pusat tidak menyakitkan baik untuk ibu maupun bayi dan bisa dilakukan sebelum ataupun setelah melahirkan plasenta. Transplantasi sumsum tulang mengharuskan pendonor untuk dirawat di rumah sakit, diberikan anastesi, mengalami rasa nyeri pasca transplantasi, dan ketidaknyamanan. Jadi, dibandingkan dengan

darah tali pusat, pengumpulan sumsum tulang dan transplantasi sel punca menjadi lebih mahal. Kelebihan lainnya adalah dengan menggunakan transplantasi darah tali pusat akan mengurangi risiko transmisi penyakit infeksi. Kelebihan khusus ini sebagian karena tali pusat hampir tidak pernah terkontaminasi *Epstein-Barr-Virus* atau *Cytomegalovirus*. Sel punca darah pusat

lebih jarang mengalami penolakan dalam transplantasi karena sel tersebut masih imatur sehingga menghasilkan reaksi imun alami yang lebih rendah.⁵ *Mesenchymal Stem Cells* pada darah tali pusat berproliferasi lebih cepat dibandingkan yang terdapat dalam sumsum tulang.^{10,12}

Tabel 1. Kelebihan Transplantasi Darah Tali Pusat vs. Sumsum Tulang^{4-5,9,14}

No	Kelebihan
1	Proses pengumpulan mudah Proliferasi MSCs lebih cepat
2	Proses cepat
3	Lebih murah
4	Risiko transmisi penyakit infeksi minimal
5	Risiko penolakan minimal
6	Tidak berisiko untuk ibu dan anak

Selain kelebihan, terdapat kekurangan transplantasi darah tali pusat dibandingkan sumsum tulang (tabel 2). Agar transplantasi sel punca berhasil, harus ada tanda-tanda penanaman (*engraftment*). Tanda tersebut dapat diukur dari produksi neutrofil dan platelet. Dua tanda klinis pemulihan ini memakan waktu lebih lama pada transplantasi darah tali pusat dibandingkan dengan sumsum tulang. Salah satu faktor yang berpengaruh terhadap *engraftment* adalah dosis sel. Dosis sel berhubungan langsung dengan volume darah tali pusat yang terkumpulkan. Dosis sel mengacu pada jumlah sel punca yang dapat digunakan dalam sampel darah. Karena volume sel yang dikumpulkan dari darah tali pusat terbatas, jumlah sel punca dalam darah tali pusat sekitar 10% lebih rendah dari jumlah yang diperoleh

dari sumsum tulang. Kerugian penting lainnya adalah penggunaan *stem cell* darah tali pusat bagi pemilik *stem cell* tersebut. Terdapat beberapa kasus dimana darah tali pusat seseorang dikontraindikasikan, seperti pada kasus kelainan genetik. Misalnya, seseorang yang menderita kanker karena mutasi gen tidak dapat diberikan transplantasi *stem cell* autologous karena mutasi sudah terdapat pada DNA pertimbangan penting lainnya adalah bahwa saat ini belum diketahui berapa lama darah tali pusat akan mempertahankan fungsinya saat dibekukan. Penelitian menunjukkan bahwa sel punca tali pusat dapat dipertahankan hingga 15 tahun, namun tidak diketahui apakah sel akan dipertahankan selama seumur hidup seseorang.⁵

Tabel 2: Kerugian Transplantasi Darah Tali Pusat vs. Sumsum Tulang⁵

No	Kekurangan
1.	Slow engraftmen
2.	Dosis sel terbatas
3.	Transplantasi autologous dapat dikontraindikasikan pada pasien dengan kelainan genetic
4.	Batas waktu penyimpanan belum diketahui

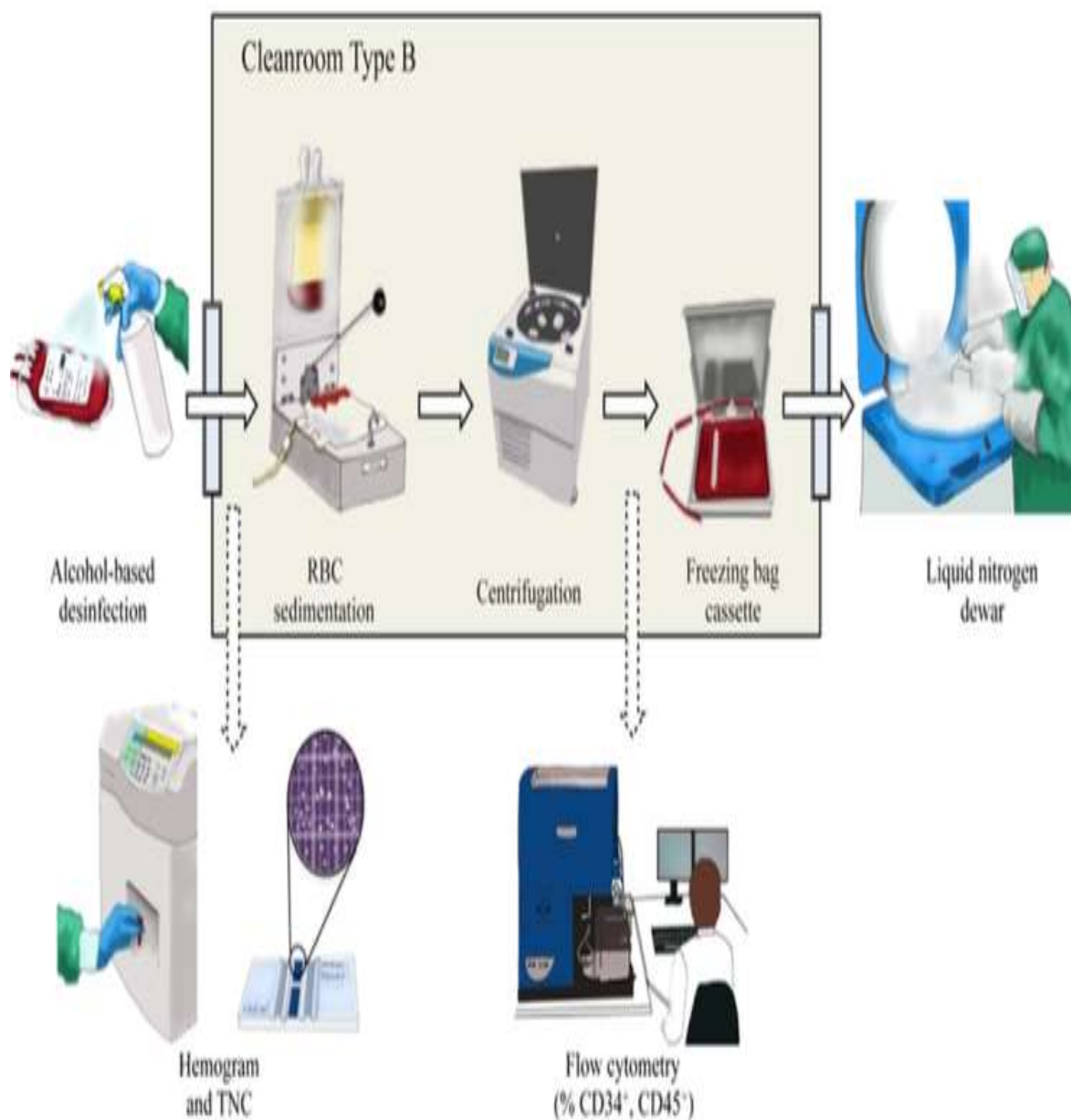
Proses pengumpulan *stem cell* darah tali pusat didahului dengan *inform consent* yang dilakukan kepada orang tua, yang sebaiknya dilakukan pada trimester ketiga. Tahap pertama yaitu memberikan informasi mengenai bank darah tali pusat, termasuk risiko, manfaat,

keuntungan, dan keterbatasan kepada orang tua sebagai bentuk *parental care*. Tahap kedua adalah ketika ibu dirawat di unit bersalin untuk persalinan. Kriteria untuk kelayakan pengumpulan darah tali pusat adalah tidak adanya persalinan aktif, selaput utuh, kehamilan

tunggal, tidak ada riwayat penyakit virus, penyakit bawaan atau genetik, dan kemampuan ibu untuk memahami implikasi pengumpulan darah tali pusat. Pengumpulan darah tali pusat dilakukan melalui vena umbilikal, baik sebelum (*in utero*) maupun setelah (*ex utero*) melahirkan plasenta. Kedua teknik tersebut memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing. Sebagian besar bank darah tali pusat menggunakan teknik *in utero* karena volume darah yang terkumpul akan lebih banyak dibandingkan teknik *ex utero*. Selain itu, teknik *in utero* juga dapat meminimalisir terjadinya infeksi dan kontaminasi *maternal-fetal-fluid*. Prosedur membutuhkan waktu sekitar 5-10 menit. Faktor yang dapat mempengaruhi

reduksi volume darah tali pusat adalah hipertensi, *intrauterine growth restriction*, plasenta abnormal, merokok, *multiple gestation*, kelahiran preterm. Faktor yang berhubungan dengan volume darah tali pusat yang tinggi adalah berat lahir, berat plasenta, usia gestasi, kelahiran pertama, bayi perempuan.¹⁵

Setelah darah dikumpulkan, sampel dimasukkan dalam kantong steril (kira-kira berukuran 250 mL), yang kemudian ditempatkan dalam kit ekstraksi dimana suhu, pH, dan CO₂ dan O₂ dan faktor-faktor lain bergantung hanya pada waktu dan kondisi eksternal. Sistem yang terenkapsulasi ini membantu menjamin kondisi darah sewaktu ditransportasikan ke laboratorium pengolahan sel.³



Gambar 2: Umbilical cord blood collecting, processing, and banking³

Setelah darah tali pusat terkumpul, darah akan dikirim ke bank darah tali pusat. Terdapat 3 jenis bank darah tali pusat, yaitu bank umum, bank swasta, dan *direct-donation bank*.⁵ Bank darah tali pusat pertama didirikan di *Indiana University School of Medicine* pada tahun 1980.¹³ Bank umum pertama didirikan pada tahun 1991 oleh *New York Blood Center*.¹⁶ Bank swasta bersifat komersial dan nirlaba, yang sering mengiklankan secara langsung kepada calon orang tua. Bank swasta mengenakan biaya awal untuk pengumpulan dan pemrosesan, kemudian biaya tahunan untuk mempertahankan spesimen. Biaya lain sering dikeluarkan untuk pengujian atau perawatan.⁵ Bank swasta pada awalnya dikembangkan untuk menyimpan sel induk dari darah tali pusat untuk penggunaan *autologous* jika anak tersebut mengembangkan penyakit di kemudian hari atau untuk digunakan oleh anggota keluarga lainnya.¹⁶ Bank umum darah tali pusat menerima sumbangan darah tali pusat untuk digunakan masyarakat umum berdasarkan kebutuhan. Bank umum tidak mengenakan biaya sumbangan.⁵ Bank umum didukung melalui hibah pemerintah, sumbangan pribadi, dan kompensasi untuk unit darah tali pusat yang dikumpulkan untuk transplantasi. *Direct-donation Bank* darah tali pusat berfungsi sebagai gabungan bank umum dan bank swasta. Bank donasi langsung mengumpulkan darah tali pusat tanpa mengenakan biaya. Selain itu, mereka

juga menerima sumbangan *autologous* dan menyimpannya hanya untuk keluarga donatur, terutama untuk keluarga yang bayinya memiliki saudara dengan gangguan yang dapat diobati dengan sel punca darah tali pusat.⁵

Ringkasan

Transplantasi *stem cell* merupakan sebuah metode atau teknik pengobatan yang menjanjikan untuk berbagai macam penyakit akibat kelainan darah, baik ganas maupun tidak ganas. Transplantasi tersebut dapat dilakukan menggunakan *stem cell* yang terdapat pada sumsum tulang dan juga pada darah tali pusat.

Stem cell pada darah tali pusat telah banyak diteliti dan dilakukan secara berhasil tanpa memberikan efek samping yang buruk. Kelebihan transplantasi darah tali pusat dibandingkan dengan sumsum tulang menjadikannya pilihan utama dengan teknik transplantasi *stem cell* apabila tidak terdapat kontra indikasi. *Cord blood umbilical* lebih mudah dan cepat didapatkan daripada mencari pendonor sumsum tulang yang sesuai. Teknik pengumpulan CBU tidak menyakitkan dan tidak berisiko, baik bagi ibu maupun bayi.

Darah tali pusat yang sudah terkumpulkan akan disimpan di bank darah tali pusat dalam bentuk beku (*frozen*), yang kemudian bisa dipakat untuk penyumbang sendiri (*autologous*), keluarga (*allogous*), ataupun orang lain yang membutuhkan.

maupun bukan. Transplantasi ini dapat menggantikan transplantasi sumsum tulang apabila sulit menemukan pendonor yang sesuai atau tepat.

Simpulan

Cord Blood Umbilical Transplantation saat ini telah banyak digunakan untuk mengobati berbagai kelainan darah, baik keganasan

Daftar Pustaka

1. Sasidharan M, Ranju M, Sreedurga TS, Surendran SA. Stem Cell Transplantation: Umbilical Cord. *Internat J Pharm Res & Rev*. 2015; 4(3):15–21.
2. Rosenthal J, Woolfrey AE, Pawlowska A, Thomas AH, Appelbaum F, Forman S, Dkk. Review: Hematopoietic Cell Transplantation With Autologous Cord Blood in Patients With Severe Aplastic Anemia: An Opportunity to Revisit the Controversy Regarding Cord Blood Banking for Private Use. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;56(1):1009–12.
3. Roura S, Pujal J, Gálvez-montón C, Bayes-genis, A. The role and potential of umbilical cord blood in an era of new therapies: a review. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(12):1–11.
4. Broxmeyer HE. Cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *StemBook*. The Stem Cell Research Community, StemBook,doi/10.3824/stembook.1.52.1.
5. Waller-wise R. Umbilical Cord Blood: Information for Childbirth Educators. *J Perinat Edu*. 2011; 20(1):54–60.
6. National Institute of Health. Stem Cell Basics. US: Departement of Health and Human Services; 2015.
7. Euro Stem Cell. Stem Cell Research: Trends and Perspectives on the Evolving

- International Landscape. Heidelberg: Elsavier; 2013.
8. Kalra K, Tomar PC. Stem Cell: Basics, Classification and Applications. Amer J Phytomed Clin Therapeu. 2014; 2(7):919-30.
 9. Mckenna D, Sheth J. Umbilical cord blood: Current Status & Promise for The Future. Indian J Med Res. 2011; 134(1):261–9.
 10. Ali H, Al-mulla F. Defining Umbilical Cord Blood Stem Cells. SciRes. 2012; 2(1):15–23.
 11. Cassar P, Blundell R. The Use of Umbilical Stem Cells. SciRes. 2016; 5(1):41–56.
 12. Ali H, Bahbahani H. Umbilical cord blood stem cells – potential therapeutic tool for neural injuries and disorders. Acta Neurobiol Exp. 2010; 70(1):316-24.
 13. Bashir Q, Robinson SN, Delima MJ, Parmar S, Shpall E. Umbilical Cord Blood Transplantation. Clin Adv HEm Onc. 2010; 8(11):786–801.
 14. Butler MG, Menitove JE. Umbilical Cord Blood Banking: An update. J Assist Reprod Genet. 2014;1(1):1-20
 15. Armson A, Allan DS, Casper RF. Umbilical Cord Blood: Counselling, Collecting, and Banking. J Obstet Gynecol Can. 2015; 37(9):832–44.
 16. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Umbilical Cord Blood Banking. Committee Opinion. 2015; 64(8):1-3.