

**PENGGUNAAN SEL PUNCA UNTUK MENCEGAH GAGAL
GINJAL PADA PASIEN DENGAN NEFROPATI DIABETIK:
LAPORAN KASUS DAN TINJAUAN PUSTAKA**

**USING STEM CELL TO PREVENT KIDNEY FAILURE IN
PATIENTS WITH DIABETIC NEFROPATHY: A CASE REPORT
AND REVIEW OF THE LITERATURE**

Bertvi Mayda Putri Andayani¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti Jakarta

Bertvi Mayda Putri Andayani

Jln. Tawakal Raya no.48, Grogol, Jakarta Barat

bertvimpa@gmail.com.

+6282213035809

ABSTRAK

PENGUNAAN SEL PUNCA UNTUK MENCEGAH GAGAL GINJAL PADA PASIEN DENGAN NEFROPATI DIABETIK

LATAR BELAKANG

Diabetes mellitus adalah salah satu penyakit kronis dimana kerusakan vaskular terjadi paling banyak seperti retinopati diabetes, nefropati diabetik, dan kejadian kardiovaskular yang merupakan komplikasi makro dan mikrovaskuler yang paling sering diamati. Dari jutaan orang yang mengidap penyakit ginjal kronis, ratusan ribu akan berkembang menjadi penyakit ginjal tahap akhir yang membutuhkan dialisis atau transplantasi ginjal. Beberapa penulis telah menunjukkan bahwa sel punca sumsum tulang dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel ginjal dan memperbaiki fungsi ginjal. Tujuan dari penggunaan sel punca ini adalah untuk memperbaiki ginjal diabetes dalam hal menunda laju perkembangan menjadi gagal ginjal.

LAPORAN KASUS

Seorang wanita berusia 62 tahun dengan diagnosa gagal ginjal kronis dengan hemodialisis selama 2 tahun, menderita diabetes mellitus yang mempengaruhi ginjalnya, dengan serum kreatinin 11 mg/dl, dan tidak bisa buang air kecil sejak saat itu. Pasien tersebut diobati dengan protokol implantasi sel punca mesenkimal. Protokol ini terdiri dari implantasi 16 juta sel punca mesenkimal secara intratekal dan 16 juta sel punca mesenkimal secara intravena. Hasil pada siklus pertama protokol pasien dapat buang air kecil setelah 2 tahun terakhir. Dan pada siklus kedua protokol, serum kreatinin pasien menurun dari 11 mg/dl menjadi 2 mg/dl.

KESIMPULAN

Perbaikan organ ginjal dengan menggunakan sel punca adalah proses yang kompleks yang melibatkan sel punca intrarenal dan sel punca sumsum tulang. Untuk perbaikan jangka panjang, sel punca yang terfraksinasi dan sel punca hematopoietik adalah yang paling sesuai dibandingkan sel punca mesenkimal yang memiliki efek parakrin jangka pendek. Dan untuk hasil yang lebih efektif dalam memperoleh keberhasilan adalah dengan mengombinasikan hematopoietik sel punca dengan mesenkimal sel punca.

Kata kunci

Sel punca, hematopoietik sel punca, mesenkimal sel punca, nefropati diabetik, gagal ginjal kronis

ABSTRACT

USING STEM CELL TO PREVENT KIDNEY FAILURE IN PATIENTS WITH DIABETIC NEFROPATHY

BACKGROUND

Diabetes mellitus is one of the chronic diseases where vascular damage occurs the most with diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, and cardiovascular events being the most commonly observed macro and microvascular complications. Millions people who have chronic kidney diseases, hundreds of thousands will progress to end stage renal disease requiring either dialysis or kidney transplant. Some authors have shown that bone marrow stem cells can differentiate into kidney cells and improve kidney function. The goal of using stem cells is to improve kidney diabetes in terms of delaying the rate of progression to renal failure.

CASE PRESENTATION

A 62 years old Indonesian woman previously diagnosed chronic renal failure on hemodialysis for 2 years, suffered diabetes mellitus which affected her kidney, with creatinine 11 mg/dl, and was unable to urinate since then. She was treated with the protocol for implantation of mesenchymal stem cells. This protocol consists of the implantation of 16 million intrathecally mesenchymal stem cells and 16 million intravenous mesenchymal stem cells. After the first cycle of protocol, patient can urinate normally after the last 2 years. And after the second cycle of protocol, creatinine level decrease from 11 mg/dl to 2 mg/dl.

CONCLUSION

Kidney repair by stem cell is a complex process involving intrarenal stem cells and bone marrow stem cells. For long-term repair, unfractionated bone marrow cells and hematopoietic stem cells are the most suitable compared to mesenchymal stem cells, which have a short-term paracrine effect. The combination of hematopoietic stem cell and mesenchymal stem cell was more effective

Keywords

Stem cells, hematopoietic stem cells, mesenchymal stem cells, diabetic nephropathy, chronic kidney failure

Pendahuluan

Nefropati Diabetik (ND) adalah suatu komplikasi dari diabetes mellitus, ditandai oleh penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR), peningkatan ekskresi albumin urin, dan adanya disfungsi tubulus ginjal tanpa disertai adanya penyakit ginjal lainnya.¹

Hingga saat ini, manajemen ND didasarkan pada pengendalian kadar glukosa darah, tekanan darah dan faktor-faktor risiko yang terkait, sedangkan untuk mempertahankan fungsi sistolik/diastolik dan mengurangi proteinuria dapat menggunakan *angiotensin-converting enzyme (ACEi) inhibitor* dan *angiotensin receptor blocker (ARB)*.²

Nefropati diabetik merupakan penyebab paling umum dari *end stage renal disease (ESRD)* yang merupakan suatu tahap akhir dari gagal ginjal kronik.³ Gagal ginjal kronik merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia, dan angka kejadian penyakit ini meningkat setiap tahunnya.⁴

Tatalaksana umum untuk gagal ginjal kronik, seperti hemodialisis dan dialisis peritoneal, tidak dapat secara fundamental meningkatkan kerusakan patologis ginjal atau

secara efektif mencegah terjadinya berbagai komplikasi. Transplantasi ginjal dapat menyelesaikan masalah, tetapi kurangnya organ donor dan penolakan imun setelah transplantasi membatasi penerapan metode pengobatan ini secara luas.⁵

Terapi sel punca berpotensi memperbaiki kerusakan organ melalui neovaskularisasi dan efek antifibrotik.⁶

Untuk memahami perbedaan yang ada di bidang penggunaan sel punca sumsum tulang untuk perbaikan ginjal, kami akan meninjau sumber-sumber potensial dari perbedaan-perbedaan ini.

Laporan Kasus

Seorang wanita berusia 62 tahun dengan diagnosa gagal ginjal kronis dengan hemodialisis selama 2 tahun, menderita diabetes mellitus yang mempengaruhi ginjalnya selama 10 tahun dan telah didiagnosis *end stage renal disease (ESRD)* dengan serum kreatinin 11 mg/dl dan tidak bisa buang air kecil sejak saat itu. Tidak ada riwayat penyakit diabetes mellitus ataupun disfungsi ginjal pada keluarga pasien. Wanita tersebut diobati dengan protokol implantasi sel punca mesenkimal tali pusat manusia atau *human*

Umbilical Cell-Mesenchymal stem cell (hUC-MSC). Protokol ini terdiri dari enam siklus implantasi intratekal hUC-MSC dan injeksi intravena hUC-MSC dengan interval selama 3 bulan. Satu siklus terdiri implantasi 16 juta hUC-MSC secara intratekal yang dilakukan tiga kali dan 16 juta hUC-MSC secara intravena yang dilakukan tiga kali. Setelah siklus pertama protokol hUC-MSC, ditemukan bahwa pasien telah buang air kecil untuk pertama kalinya dalam 2 tahun terakhir dan serum kreatinin menurun secara signifikan dari 11 mg/dl menjadi 2 mg/dl setelah siklus kedua protokol hUC-MSC.⁷

Pembahasan

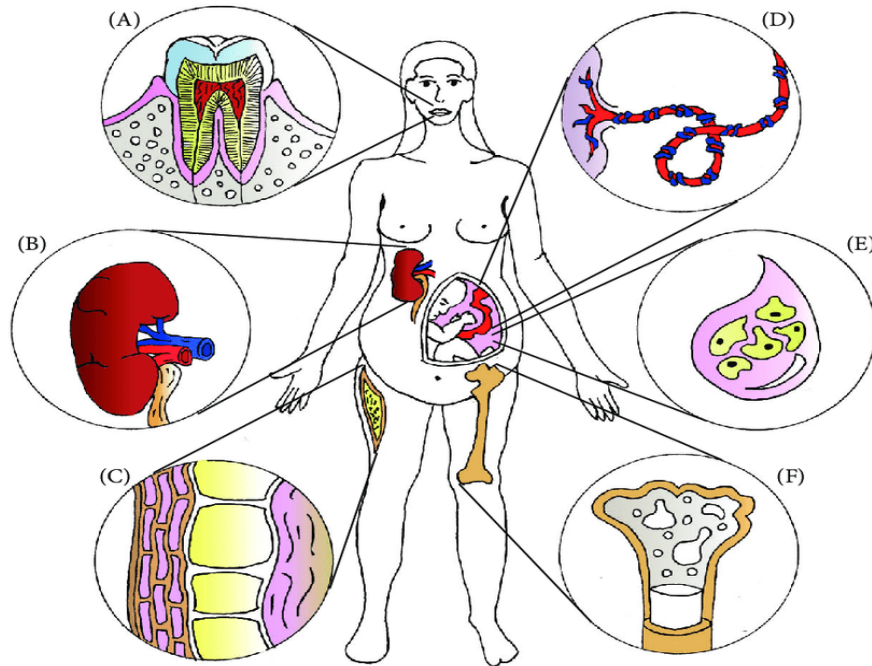
Ginjal manusia memiliki kapasitas intrinsik untuk memperbaiki setelah terjadinya cedera.⁸ Tiga asal mula utama untuk regenerasi ini meliputi: 1) masuknya kembali sel-sel parenkim ginjal ke dalam siklus sel-sel yang terdiferensiasi, 2) transdiferensiasi langsung dari satu jenis sel ke sel yang lain (yaitu, sel-sel tubular menjadi sel interstitial dan sebaliknya), dan 3) diferensiasi populasi sel punca dari ginjal atau sumsum tulang.⁹

Terdapat 4 jenis sel punca berbeda yang harus dipertimbangkan untuk perbaikan ginjal yaitu: sel sumsum tulang yang tidak terfraksinasi, sel punca hematopoietik, sel punca mesenkimal, dan sel progenitor intrinsik ginjal.⁹

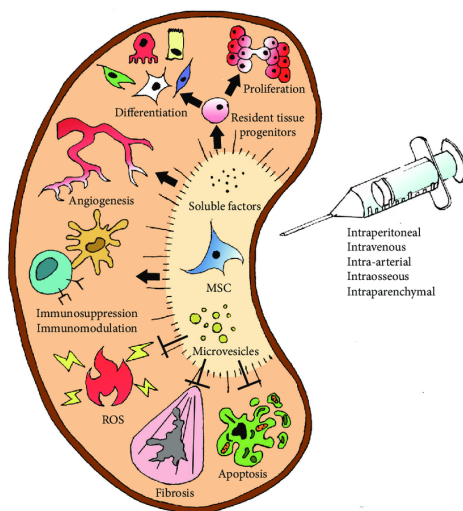
Pada sel sumsum tulang tak terfraksinasi, didapatkan adanya sel tubular yang membawa kromosom Y pada biopsi ginjal donor wanita dari pasien pria yang mengalami nekrosis tubular pasca transplantasi. Sebaliknya, tidak ada sel positif kromosom Y yang terdeteksi dengan fungsi ginjal yang normal setelah transplantasi.⁹

Sel punca hematopoietik atau *Hematopoietic stem cells* (HSC) menunjukkan adanya rekrutmen selektif dan lokalisasi sel-sel yang diturunkan dari sumsum tulang ke pembuluh darah ginjal yang mengakibatkan peningkatan pemulihan struktural dan fungsional serta peningkatan kelangsungan hidup.¹⁰

Beberapa peneliti menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal atau *Mesenchymal stem cells* (MSC) berfungsi melalui efek parakrin daripada *engraftment* dan proliferasi untuk memediasi



Gambar 1. Sumber MSC yang digunakan dapat diisolasi dari jaringan berikut : A) pulpa gigi, B) ginjal, C) jaringan adiposa , D) tali pusat, E) cairan amnion, dan F) sumsum tulang.¹¹



Gambar 2. Gambaran MSC pada penyakit ginjal

perbaikan ginjal. Kombinasi HSC dan MSC lebih efektif dalam memperoleh respon imun yang rendah terhadap donor dengan fungsi cangkakan yang stabil dan untuk mengurangi penolakan.^{12,13} MSC dibentuk oleh populasi sel heterogen yang cenderung memiliki asal pericytic yang sama. Mereka dapat diisolasi dari beberapa organ selain sumsum tulang, seperti darah tepi, jaringan ikat, otot rangka, jaringan adiposa, pulpa gigi, tali pusat umbilikal, darah tali pusat, cairan amnion, dan ginjal (gambar

1).¹¹ MSC, faktor terlarut atau mikrovesikel dapat dikirim ke ginjal melalui jalur intraperitoneal, intraarteri, intravena, intraparenkimal atau intraoesus. Sel tersebut mengerahkan serangkaian tindakan renoprotektif dan regeneratif pada jaringan yang teruka melalui berbagai mekanisme parakrin: antifibrotik dan antiapoptotik, proangiogenik, proliferasi dan diferensiasi, stres antioksidan, dan penekanan kekebalan dan imunomodulasi sistem kekebalan (gambar 2).¹¹ MSC merupakan salah satu terapi sel punca yang efektif, oleh sebab itu sudah banyak studi yang menggunakan terapi dengan sel punca sebagai pengobatannya salah satunya untuk terapi penyakit ginjal kronis (tabel 1).

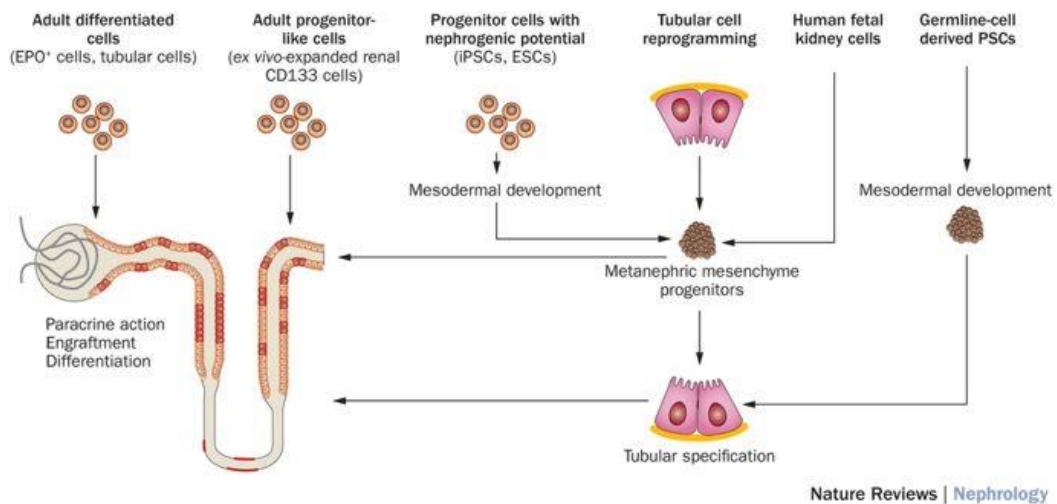
sel dalam ginjal yang mengekspresikan CD24 dan CD133, dan berbagi sifat fungsional dari sel punca tersebut. Progenitor ginjal telah ditemukan di beberapa tempat di dalam ginjal termasuk tubuli proksimal, glomeruli, kapiler peritubular, dan papila. Studi juga menunjukkan CD24 dan CD133 mengekspresikan sel secara aktif untuk berdiferensiasi menjadi podosit.¹⁴ RPC yang diidentifikasi dalam kapsula Bowman pada awalnya dianggap berkontribusi terhadap regenerasi podosit, ketika mereka bermigrasi ke dalam glomerulus selama masa bayi dan remaja, tetapi proses ini tidak diamati pada orang dewasa.¹⁵ RPC hanya dapat diperoleh dari sumber yang terbatas, rentang hidupnya pendek, sel tersebut dapat menjadi

Tabel 1. Studi praklinis menggunakan sel punca mesenkimal untuk pengobatan penyakit ginjal kronis⁷

Disease	Source	Dose	Route	Mechanism of action	Side effects
Diabetic nephropathy	Mice bone marrow	0.5×10^6 cells	Intravenous	Engraftment/direct effect	None
Diabetic nephropathy	Human bone marrow	2×10^6 cells	Intracardiac	Engraftment/direct effect	None
Partial nephrectomy	Rat bone marrow	1×10^6 cells	Intravenous	Paracrine effect	None
Chronic allograft nephropathy	Rat bone marrow	0.5×10^6 cells	Intravenous	Immunomodulatory effect	None
Renal revascularization	Allogeneic swine adipose tissue	10×10^6 cells	Intrarenal	Engraftment/direct effect/paracrine	None
Renal artery stenosis	Autologous swine adipose tissue	10×10^6 cells	Intrarenal	Engraftment/direct effect/paracrine	None

Sel punca progenitor intrinsik ginjal atau *Renal Progenitor Cell* (RPC) didasarkan pada identifikasi

tua dari waktu ke waktu serta membatasi potensi nefrogenik.¹⁶



Gambar 3. Strategi potensial terapi sel untuk regenerasi ginjal. EPO, erythropoietin; ESC, embryonic stem cell; iPSC, induced PSC; PSC, pluripotent stem cell.¹⁶

Dari beberapa tipe sel punca yang telah dijelaskan sebagai terapi alternatif untuk penyakit ginjal nefropati atau nefropati diabetik, terapi sel adalah terapi yang paling menjanjikan untuk regenerasi jaringan ginjal (gambar 3).

Kesimpulan

Sel punca telah sangat menarik bagi para peneliti karena kombinasi dari dua atribut yang unik. Pertama, dengan perawatan khusus sel punca dapat memperbanyak diri. Kedua, paparan fisiologis yang terkontrol dapat mempengaruhi sel punca untuk berdiferensiasi menjadi sel tertentu. Kami percaya bahwa perbaikan ginjal oleh sel punca merupakan suatu proses yang kompleks karena melibatkan

kronisitas cedera yang merupakan faktor penentu untuk memperoleh mobilisasi sel punca sumsum tulang yang efisien dan meluas. Asal usul cedera yang dapat menyebabkan kematian sel merupakan suatu hal yang penting karena respon sel punca sumsum tulang akan berbeda sesuai dengan model yang sel tersebut pilih. Untuk *engraftment* dan perbaikan sel punca jangka panjang, sel sumsum tulang tak terfraksinasi dan sel punca hematopoietik adalah yang paling sesuai dibandingkan dengan sel punca mesenkimal yang memiliki efek parakrin jangka pendek. Dan untuk hasil yang lebih efektif dalam memperoleh keberhasilan adalah dengan mengkombinasikan hematopoietik sel punca dengan mesenkimal sel

punca. Hal ini dikarenakan banyaknya sumber yang bisa didapatkan dari sel mesenkimal tersebut, dan dapat digunakan sebagai alternatif terapi untuk berbagai macam penyakit ginjal.

Singkatan

ND: Nefropati Diabetik, GFR: *Glomerulus Filtration Rate*; ACEi: *angiotensin-converting enzyme inhibitor* ; ARB: *angiotensin receptor blocker* ; ESRD : *end stage renal disease*; hUC-MSC: *human Umbilical Cell-Mesenchymal stem cell*; HSC: *Hematopoietic stem cells*; MSC: *Mesenchymal stem cells*; RPC: *Renal Progenitor Cell*

Referensi

- Williams WW et al. Association testing of previously reported variants in a large case-control meta-analysis of diabetic nephropathy. *Diabetes* .2012; 61(8):2187–2194
- National Kidney F. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* .2012; 60(5):850–86
- Pala C, Altun I, Koker Y, Kurnaz F, Sivgin S dan Koçyiğit I, et al. The effect of diabetes mellitus and end-stage renal disease on the number of CD34+ cells in the blood. *Ann Hematol*.2013;92:1189–1194. DOI 10.1007/s00277-013-1760-y
- Zhang L., Long J., Jiang W., Shi Y., He X., Zhou Z., et al. Trends in Chronic Kidney Disease in China. *N Engl J Med*, 2016. 375(9): 905±906. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1602469> PMID: 27579659
- Pan X-h, Zhou J, Yao X, Shu J, Liu J-f, Yang J-y, et al. (2017) Transplantation of induced mesenchymal stem cells for treating chronic renal insufficiency. *PLoS ONE* 12(4): e0176273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176273>
- Castellanos AM, Tompkins BA, Natsumeda M, Florea V, Rodriguez J, Rosado M, et al. Combination of allogeneic mesenchymal and kidney stem cells promotes kidney repair in chronic kidney disease. *Europe heart J*.2017;38(1).<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx504.P4463>
- Rahayussalim AJ, Saleh I, Kurniawati T, dan Lutfi APWY. Improvement of renal function after human umbilical cord mesenchymal stem cell treatment on chronic renal failure and thoracic spinal cord entrapment: a case report. *Journal of Medical Case Reports* (2017) 11:334. DOI 10.1186/s13256-017-1489-7
- Benigni A, Morigi M, Remuzzi G. Kidney regeneration. *Lancet* 2010; 375: 1310–17
- Yeagy BA dan Cherqui S. Kidney repair and stem cell a complex and controversial process. *Pediatr Nephrol* (2011) 26:1427–1434. DOI 10.1007/s00467-011-1789-x
- Li B, Cohen A, Hudson TE, Motlagh D, Amrani DL, Duffield JS. Mobilized human hematopoietic stem/progenitor cells promote kidney repair after ischemia/reperfusion injury. *Circulation*. 2010;121:2211–2220
- Peired AJ, Sisti A, dan Romagnani P. Mesenchymal stem cell based therapy for kidney diseases a review of clinical evidence. *Stem Cells International*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4798639>
- Baer PC, Geiger H. Mesenchymal stem cell interactions with growth factors on kidney repair. *Curr Opin Nephrol Hypertens*.2010;19:1–6
- Vanikar AV, Trivedi HL, Feroze A, Kanodia KV, Dave SD, Shah PR. Effect of co-transplantation of mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells as compared to hematopoietic stem cell transplantation alone in renal transplantation to achieve donor hyporesponsiveness. *Int Urol Nephrol*. 2010. doi:10.1007/s11255-009-9659-10
- Appel D, Kershaw DB, Smeets B, Yuan G, Fuss A, Frye B, Elger M, Kriz W, Floege J, Moeller MJ. Recruitment of podocytes from glomerular parietal epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:333–343
- Berger, K. et al. The regenerative potential of parietal epithelial cells in adult mice. *J. Am. Soc. Nephrol*. 25, 693–705 (2014).
- Bussolati B dan Camussi G. Therapeutic use of human renal progenitor cells for kidney regeneration. *Nat rev nephrol*. 2015;11:695-706.