

dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.

Terapi gen merupakan suatu pengobatan dalam tingkat molekular yang canggih, dengan cara menemukan kelainan pada gen yang menyebabkan penyakit dan kemudian memperbaiki atau menggantikannya dengan gen yang normal, sehingga orang tersebut dapat sembuh dan generasi selanjutnya dapat terhindar dari penyakit genetik (Kurnia, 2005).

Salah satu pendekatan terapi gen yang berkembang adalah dengan menambahkan gen gen normal ke dalam sel yang mengalami ketidaknormalan (Malik, 2005). Pengembangan obat atau gen alternatif untuk mengobati luka telah dilakukan selama bertahun-tahun. Salah satu terapi yang digunakan saat ini adalah dengan memanfaatkan sel punca tali pusat(. (Yuliana & Suryani, 2012).

TERAPI GEN Miracle of Placenta

BAGIAN BIODOKTERAN BIOMOLEKULER DAN FISILOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS LAMPUNG

2017

AURA
ANUGRAH UTAMA RAHARJA

 Aura-Publishing
 @Aura_Publishing
 www.aura-publishing.com

ISBN: 978-602-5636-06-6



9 786025 163606 6

TERAPI GEN

Miracle of Placenta

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

Kutipan Pasal 72 :

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

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

dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.

TERAPI GEN

Miracle of Placenta

Perpustakaan Nasional RI:
Katalog Dalam Terbitan (KDT)

TERAPI GEN MIRACLE OF PLACENTA

Penulis:

dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.

Desain Cover & Layout

Team Aura Creative

Penerbit

AURA

(CV. Anugrah Utama Raharja)

Anggota IKAPI

No.003/LPU/2013

Alamat

Jl. Prof. Dr. Soemantri Brojonegoro, Komplek Unila

Gedongmeneng Bandar Lampung

HP. 081281430268

E-mail : redaksiaura@gmail.com

Website : www.aura-publishing.com

viii + 56 hal : 20,5 x 29 cm

Cetakan Desember 2017

ISBN : 978-602-5636-06-6

Hak Cipta dilindungi Undang-undang

DAFTAR ISI

PENDAHULUAN.....	1
BAB I.	
A. Sel Punca Tali Pusat	3
B. Klasifikasi Sel Punca.....	5
C. Human Umbilical Cord Stem Cells	8
D. Klasifikasi <i>Stem Cells</i>	9
E. Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia	18
BAB II.	
A. Kegunaan Terapi.....	23
B. Tujuan Terapi Gen.....	26
C. Pengobatan dengan Terapi Gen.....	27
D. Teknik Transfer Gen	28
E. Sel Target	30
F. Hambatan Terapi Gen	31
G. Prasyarat Terapi Gen.....	32
H. Pengobatan Sel Kanker	33
I. Terapi Gen Untuk Penyakit Kanker.....	42
DAFTAR PUSTAKA	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme Kerja Sel Punca Mesenkimal.....	11
Gambar 2. Ilustrasi Diagramatik Penampang Melintang Tali Pusat Manusia	21
Gambar 3. Tali Pusat Bayi.....	21
Gambar 4. Ex vivo dan In vivo	35
Gambar 5. Metode Terapi Gen.....	36
Gambar 6. <i>Antisense Strategy</i>	37
Gambar 7. Kanker Usus Besar.....	44
Gambar 8. Kanker Cervix.....	45
Gambar 9. Transfer Gen	47

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sekresi Molekul Bioaktif Punca Mesenkimal.....	12
---	----

PENDAHULUAN

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

Terapi gen saat ini telah berkembang pesat sejak diperkenalkan pertama kali pada tahun 1990. Terapi gen merupakan teknik untuk mengoreksi gen cacat yang bertanggung jawab terhadap suatu penyakit. Salah satu pendekatan terapi gen yang berkembang adalah dengan menambahkan gen gen normal ke dalam sel yang mengalami ketidaknormalan (Malik, 2005). Pengembangan obat atau gen alternatif untuk mengobati luka telah dilakukan selama bertahun-tahun. Salah satu terapi yang digunakan saat ini adalah dengan memanfaatkan sel punca. Sel punca merupakan sel yang belum berdiferensiasi dan dapat berdiferensiasi

menjadi berbagai sel lain (Yuliana & Suryani, 2012). Proses diferensiasi dipicu oleh adanya sinyal dari dalam dan luar sel. Sinyal dari dalam dipengaruhi oleh gen DNA yang membawa kode untuk struktur dan fungsi sel. Sedangkan sinyal dari luar yang berperan pada diferensiasi sel adalah zat kimia yang disekresi oleh sel lain, kontak fisik dengan sel sebelahnya, dan molekul tertentu dalam lingkungan mikro di sekitar sel punca tersebut. Interaksi sinyal selama proses diferensiasi menyebabkan DNA mengalami perubahan epigenetik yang menyebabkan perubahan ekspresi DNA yang akan berdiferensiasi menjadi sel tertentu. Perubahan epigenetik ini dapat diturunkan melalui pembelahan sel (Yuliana & Suryani, 2012)

BAB 1

SEL PUNCA TALI PUSAT

A. Sel Punca Tali Pusat

Tali pusat terdiri dari dua arteri umbilikal yang mengalirkan darah kotor (berisi zat metabolit) dari janin ke plasenta; dan sebuah vena umbilikal yang mengalirkan darah segar (kaya akan oksigen dan nutrient) dari plasenta ke janin. Dua arteri umbilikal dan satu vena umbilikal ini berada di dalam jaringan mukoid (Wharton jelly) dan dibungkus selaput amnion. Diameter dari arteri umbilikal sekitar 0,4 cm dan diameter vena umbilikal sekitar 1 cm, tetapi vena umbilikal mempunyai lapisan muskular yang lebih tebal (Karsono, 2010).

Tali pusat berada bebas di dalam kantung amnion dan bentuknya bergulung, sehingga panjang tali pusat tidak dapat diukur melalui pemeriksaan USG. Tali pusat akan bertambah panjang selama kehamilan, dan bisa mencapai panjang sekitar 50-60 cm pada kehamilan 28 minggu. Panjang tali pusat juga dipengaruhi oleh mobilitas janin. Pada janin yang banyak bergerak dijumpai tali pusat yang panjang, sedangkan pada janin yang sedikit bergerak dijumpai tali pusat yang pendek, seperti pada keadaan oligohidramnion (Karsono, 2010).

Akordia adalah suatu keadaan berupa tidak terbentuknya tali pusat atau tali pusat yang sangat pendek. Kelainan ini jarang dijumpai, tetapi bersifat letal. Pada pemeriksaan USG tampak struktur tali pusat sulit

terdeteksi dan janin seperti menempel pada plasenta. Akordia sering disertai kelainan omfalosel, kelainan pada toraks dan diafragma, kelainan ekstremitas, defek tabung neural, dan deformitas spina (Karsono, 2010).

Diameter tali pusat normalnya sekitar 1-2 cm. tali pusat yang besar atau lebih dari 3 cm tidak selalu berarti tidak normal, karena dapat terjadi pada keadaan normal bila Wharton Jelly jumlahnya cukup banyak. Beberapa keadaan yang dapat menyebabkan tali pusat membesar, seperti diabetes mellitus, hematoma, hernia umbilikalis, tumor tali pusat, edema tali pusat, dan defek dinding abdomen. Fungsi Wharton Jelly adalah sebagai pelindung pembuluh darah umbilikal. Wharton Jelly yang sedikit dapat menyebabkan striktur pembuluh darah dan mempermudah terjadinya simpul tali pusat (Karsono, 2010).

Tali pusat manusia merupakan membran ekstraembrional yang kaya akan sel induk mesenkimal yang didapat dari Wharton Jelly. Wharton Jelly ini memiliki karakteristik yang diinginkan seperti, mudah di dapat, prosedur pengumpulan tidak invasif dan tidak menyakitkan, dan tidak kontroversial. Sel induk mesenkimal yang di dapat dari Wharton Jelly pada tali pusat telah terbukti memiliki proliferasi lebih cepat dan kemampuan ekspansi yang lebih besar dibandingkan sel induk mesenkimal dewasa (Antoninus, et al., 2012). Sel induk mesenkimal dianggap sebagai pengobatan baru yang muncul dan agen terapi dalam pengobatan regeneratif. Terapi potensial dari sel induk mesenkimal dapat langsung di eksekusi oleh sel-sel pengganti dari jaringan yang terluka atau oleh efek parakrin dari lingkungan sekitar yang secara tidak langsung mendukung revaskularisasi, melindungi jaringan dari apoptosis yang disebabkan oleh stress, dan tepat memodulasi respon inflamasi (Kalaszczynska & Ferdyn, 2015). Sel induk mesenkimal memiliki kemampuan untuk pembaruan diri dan transformasi dan sangat efektif untuk memperbaiki luka kulit (Nan, et al., 2015).

Istilah sel punca diambil dari kata stem cell dan mulai populer di dunia kedokteran sekitar pertengahan tahun 2008 (Djauhari, 2010). Istilah stem cells pertama kali diusulkan pada tahun 1908 oleh histolog Russia,

Alexander Maximov yang mempostulatkan adanya sel induk yang membentuk sel-sel darah. Teori tersebut berhasil terbukti pada tahun 1978 dengan ditemukan sel sel punca di sumsum tulang belakang manusia yang mampu membentuk seluruh jenis sel darah, jenis stem cells tersebut dikenal sebagai hematopoietic stem cells (Djauhari, 2010). Stem cells berasal dari kata stem yang berarti batang dan cells yang berarti sel, merupakan awal mula dari pembentukan berbagai sel penyusun keseluruhan tubuh manusia. Komisi Bioetika Nasional dan Pusat Bahasa telah menyetujui stem cells dalam bahasa Indonesia dapat diartikan menjadi sel punca, yaitu sel yang menjadi awal mula (Djauhari, 2010). Sel punca merupakan sel yang belum berdiferensiasi dan memiliki potensi untuk berdiferensiasi menjadi berbagai sel lain, serta mampu membelah untuk memperbaharui dirinya sendiri dalam jangka waktu lama (Yuliana & Suryani, 2012). Proses diferensiasi dipicu oleh sinyal yang berasal dari dalam dan luar sel. Gen pada DNA yang membawa kode untuk struktur dan fungsi sel merupakan sinyal dari dalam sel yang mempengaruhi proses diferensiasi, sedangkan zat kimia yang disekresi oleh sel lain, kontak fisiki dengan sel disebelahnya, dan molekul tertentu dalam lingkungan mikro merupakan sinyal dari luar sel yang mempengaruhi proses diferensiasi. Hal tersebut menyebabkan DNA mengalami perubahan ekspresi dan berujung pada diferensiasi menjadi sel tertentu yang diturunkan melalui pembelahan sel (Yuliana & Suryani, 2012).

B. Klasifikasi Sel Punca

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

1. Berdasarkan Karakteristik

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

a. Sel punca totipoten

Sel punca totipoten mampu untuk berdiferensiasi menjadi seluruh sel dan jaringan yang menyusun embrio dan mendukung perkembangan fetus seperti zigot atau ovum yang dibuahi (Imantika, 2014; Djauhari, 2010).

b. Sel punca pluripoten

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

c. Sel punca multipoten

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

d. Sel punca unipoten

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

e. Sel punca oligopoten

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

2. Berdasarkan Asal

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

a. Sel punca embrionik

Sel punca embrionik merupakan sel yang diambil dari inner cell mass, yaitu suatu kumpulan sel yang terletak di satu sisi blastocyst berumur 5 hari dan terdiri dari 100 sel. Sel diisolasi dari inner cell mass dan dikultur secara in vitro (Djauhari, 2010). Sel punca ini

memiliki sifat dapat berkembang biak secara terus menerus dalam media kultur optimal dan dalam keadaan tertentu dapat diarahkan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai sel yang terdiferensiasi seperti sel jantung, sel kulit, neuron, hepatosit, dan sebagainya (Setiawan, 2006; Yuliana & Suryani, 2012).

b. Sel punca fetal

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

c. Sel punca ekstraembrional

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

d. Sel punca dewasa

Sel punca dewasa merupakan sel yang terdapat di semua organ tubuh, terutama di dalam sumsum tulang dan berfungsi melakukan regenerasi untuk mengatasi kerusakan yang terjadi dalam kehidupan (Setiawan, 2006). Sel punca dewasa memiliki sifat multipoten yang

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

C. Human Umbilical Cord Stem Cells

Human umbilical cord atau dalam bahasa Indonesia adalah tali pusat manusia, mengandung dua arteri dan satu vena yang dikelilingi oleh jaringan ikat mukoid yang disebut Wharton's jelly (Wang, et al., 2004). Wharton's jelly adalah jaringan seperti agar-agar dalam tali pusat yang berisi myofibroblast-like stromal cells yang dapat menyintesis kolagen, matriks ekstraselular, dan berperan dalam penyembuhan luka (Kim, et al., 2013). Sel khusus dalam Wharton jelly yang diusulkan memiliki fenotip sel punca adalah sel-sel stromal mesenkimal atau MSC (Mesenchymal Stem Cells) (Kim et al. 2013). Sel p unca mesenkimal memiliki kemampuan untuk pembaruan diri dan transformasi dan sangat efektif untuk memperbaiki luka kulit (Nan, et al., 2015). Terapi potensial dari sel punca mesenkimal dapat langsung di eksekusi oleh sel-sel pengganti dari jaringan yang terluka atau oleh efek parakrin dari lingkungan sekitar yang secara tidak langsung mendukung revaskularisasi, melindungi jaringan dari apoptosis yang disebabkan oleh stress, dan tepat memodulasi respon inflamasi (Kalaszczynska & Ferdyn, 2015). Sel punca mesenkimal yang di dapat dari Wharton Jelly pada tali pusat telah terbukti memiliki proliferasi lebih cepat dan kemampuan ekspansi yang lebih besar dibandingkan sel induk mesenkimal dewasa (Antoninus, et al., 2012).

Stem cell adalah sel yang belum memiliki kemampuan untuk membentuk jaringan tubuh (Jusuf, 2008). *Stem cell* merupakan awal mula keseluruhan tubuh manusia, sehingga dalam bahasa Indonesia diterjemahkan menjadi sel punca, punca berarti awal mula. Kata sel punca telah di setujui oleh pusat bahasa diusulkan pertama kali oleh Komisi Bioetika Nasional (Djauari, 2010). Beberapa tahun terakhir penelitian mengenai sel punca (*Stem cell*) sedang banyak dilakukan. Sel Punca mempunyai 2 sifat yang khas yaitu *Differentiate* yaitu kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel lain dan *Self regenerate* yaitu kemampuan untuk memperbaharui atau meregenerasi dirinya sendiri. *Stem cells* mampu membuat salinan sel yang persis sama dengan dirinya melalui pembelahan sel (Jusuf, 2008).

D. Klasifikasi *Stem cells*

1. Berdasarkan Asalnya

Berdasarkan tempat asalnya *stem cells* dikelompokkan ke dalam beberapa kelompok yaitu:

a. Sel punca ekstraembrional

Sel punca ekstraembrional dapat diambil dari placenta, sumsum tulang, dan jaringan lemak. Sel punca ekstraembrional dapat menjadi sel punca hematopoetik dan sel punca mesenkimal yang dapat berproliferasi dengan baik. Untuk transplantasinya tidak membutuhkan HLA (*human leukocytes antigen*) karena imunogenitasnya yang rendah. (Djauhari, 2010) Yuliana & Suryani, 2012)

b. Sel punca fetal

Sel punca ini merupakan sel punca yang premitif, dapat ditemukan pada organ janin. Otak dapat menghasilkan sel neural, jaringan pankreas menghasilkan sel beta, serta darah, placenta, dan talus pusat kaya akan sel punca hematopoietik (Djauhari, 2010)

c. Sel punca embrionik

Sel punca embrionik diambil dari embrio pada fase blastosit, sel-sel di isolasi dan di kultur secara *in vitro*. Sel punca embrional dapat menjadi semua sel yang terdapat pada orang dewasa seperti sel darah, sel otot, sel hati, sel ginjal serta sel lainnya (Djauhari, 2010).

2. Berdasarkan Karakteristiknya

Berdasarkan karakteristiknya stem cells dibagi menjadi :

a. Totipoten

Sel punca totipoten merupakan sel punca yang dapat berdiferensiasi menjadi semua jenis sel termasuk menjadi placenta dan tali pusat. sel punca kelompok ini mempunyai kemampuan untuk membentuk satu individu yang utuh. zigot dan morula termasuk dalam jenis sel punca totipoten (Jusuf, 2008; Morus *et al.*, 2014)

b. Pluripoten

sel punca pluripoten dapat berdiferensiasi menjadi 3 lapisan germinal (ektoderm, mesoderm, dan endoderm). Yang termasuk sel punca pluripoten adalah sel punca embrionik (*embryonic stem cells*) (Jusuf, 2008; Morus *et al.*, 2014).

c. Multipoten

Sel punca multipoten merupakan sel punca yang dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel seperti sel punca hemopoetik dan sel punca mesenkimal yang bisa di dapat dari sumsum tulang dan tali pusat. (Jusuf, 2008; Morus *et al.*, 2014).

d. Unipoten

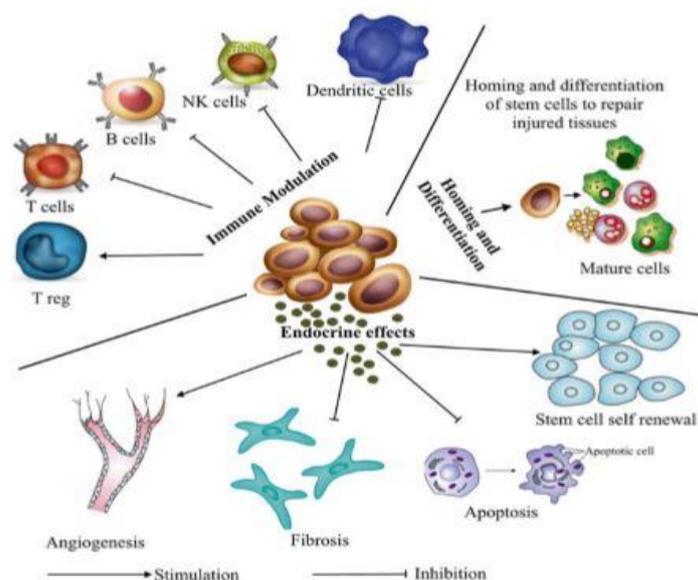
Sel punca unipotent adalah sel punca yang hanya dapat berdiferensiasi menjadi 1 jenis sel. Contohnya *erythroid progenitor cells* hanya mampu berdiferensiasi menjadi sel darah merah (Jusuf, 2008; Morus *et al.*, 2014).

e. Oligopoten

Sel punca oligopoten memiliki kemampuan diferensiasi menjadi beberapa jenis sel, seperti sel punca mieloid atau sel punca limfoid (Kalra dan Tomar, 2014)

Tali pusat atau dalam istilah kedokteran disebut *Umbilical cord* merupakan organ yang berfungsi menghubungkan antara placenta dengan tubuh janin sehingga janin mendapatkan asupan makanan, oksigen, serta antibodi dari ibu. Tali pusat terdiri dari satu buah vena umbilikal, mengalirkan darah yang kaya akan nutrisi serta oksigen dan dua buah arteri umbilikal yang berisi darah kotor. Tali pusat terus bertambah panjang selama hamil dan panjang akhirnya bisa mencapai sekitar 30-90 cm. Didalam tali pusat terdapat matriks mukopolisakarida yang biasanya disebut jeli Wharton yang ditutupi oleh epitel amnion (Kim *et al.*, 2013; Prawirohardjo, 2014)

Sel punca mesenkimal tali pusat manusia merupakan sel punca yang memiliki kemampuan multipoten, sel punca jenis ini relatif mudah didapatkan dan bisa digunakan tanpa masalah etik, karena prosedur pengambilannya tidak invasif dan tali pusat merupakan jaringan yang dibuang setelah melahirkan (Kim *et al.*, 2013)



Gambar 1. Mekanisme Kerja Sel Punca Mesenkimal (Pham, 2016)

Sel punca mesenkimal memiliki efek imunomodulator dengan menekan proliferasi dari sel T, inhibisi proliferasi dari sel B, menekan migrasi, maturasi dan presentasi dari sel dendritik. Sel punca merenkimal juga mensekresikan molekul bioaktif penting berupa:

Tabel 1.. Sekresi Molekul Bioaktif Sel Punca Mesenkimal

No	Bioaktif molekul	Fungsi
1	Prostaglandin E2	Antiinflamasi
2	Interleukin 10 (IL-10)	Antiinflamasi
3	Transforming growth factor β -1 (TGF β 1), hepatosit growth factor (HGF)	Supresi proliferasi sel T
4	LL-37	Antimikroba, mengurangi inflamasi
5	Angiopoietin-1	Mengembalikan permeabilitas epitel
6	MMP3, MMP9	Memediasi neovaskularisasi
7	Vascular Endotelial growth factor (VEGF), Epidermal growth factor (EGF)	Meningkatkan proliferasi endotel, percepatan reepitelisasi

Sumber : (Pham, 2016)

Terdapat berbagai macam cara terapi untuk perbaikan dan regenerasi kulit, salah satunya melalui metode terapi gen. Gen disalurkan melalui dua cara yaitu *in vivo* dan *ex vivo*. Pada teknik *in vivo* gen disalurkan langsung kepada jaringan target baik dengan cara topikal maupun injeksi. Penyisipan gen dapat menggunakan cara DNA isolasi atau *naked DNA application* cara ini paling sering digunakan karna prosesnya yang lebih mudah. Teknik *ex*

vivo jarang digunakan karena gen harus diisolasi dan ditanam di sel tertentu (Branski et al., 2014).

Sel punca ditemukan dalam berbagai jaringan tubuh. Berdasarkan sumbernya, sel punca dibagi menjadi: (Saputra, 2006)

a. *Zygote*

Yaitu pada tahap sesaat setelah sperma bertemu dengan sel telur.

b. *Embryonic stem cell*

Diambil dari inner cell mass dari suatu blastokista (embrio yang terdiri dari 50 - 150 sel, kira-kira hari ke-5 pasca pembuahan). *Embryonic stem cell* biasanya didapatkan dari sisa embrio yang tidak dipakai pada IVF (*in vitro fertilization*). Tapi saat ini telah dikembangkan teknik pengambilan *embryonic stem cell* yang tidak membahayakan embrio tersebut, sehingga dapat terus hidup dan bertumbuh. Untuk masa depan hal ini mungkin dapat mengurangi kontroversi etis terhadap *embryonic stem cell*.

c. Fetus

Fetus dapat diperoleh dari klinik aborsi.

d. *Umbilical Cord Blood Stem cell*

Diambil dari darah plasenta dan tali pusat segera setelah bayi lahir. Sel punca dari darah tali pusat merupakan jenis *hematopoietic stem cell*, dan ada yang menggolongkan jenis stem cell ini ke dalam *adult stem cell*.

e. *Adult stem cell*

Diambil dari jaringan dewasa, antara lain dari sumsum tulang. *Adult stem cell* mempunyai sifat plastis, artinya selain berdiferensiasi menjadi sel yang sesuai dengan jaringan asalnya, *adult stem cell* juga dapat berdiferensiasi menjadi sel jaringan lain. Misalnya: *neural stem cell* dapat berubah menjadi sel darah, atau *stromal stem cell* dari sumsum tulang dapat berubah menjadi sel otot jantung, dan

sebagainya (Biehl & Russel, 2014) . Ada 2 jenis stem cell dari sumsum tulang: (Saputra, 2006)

- *Hematopoietic stem cell*

Selain dari darah tali pusat dan dari sumsum tulang, *hematopoietic stem cell* dapat diperoleh juga dari darah tepi.

- *Stromal stem cell* atau disebut juga *mesenchymal stem cell*

Jaringan lain pada dewasa seperti pada: susunan saraf pusat, adiposit (jaringan lemak), otot rangka, pankreas.

Sel punca pluripoten yang digunakan dalam penelitian saat ini terutama berasal dari embrio (sel punca embrionik). Dibanding sel punca pluripoten, sel punca multipoten merupakan pilihan yang lebih tepat untuk penggunaan klinis. Sel-sel ini memiliki plastisitas untuk menjadi sel progenitor pada lapisan germinal tertentu atau terbatas untuk menjadi hanya satu atau dua jenis sel khusus dari jaringan tertentu. Sel punca multipoten dengan potensi diferensiasi tertinggi ditemukan pada embrio yang sedang berkembang pada tahap gastrulasi (hari 14-15 pada manusia, hari 6,5-7 pada mencit). Sel punca multipoten yang paling dikenal adalah sel punca yang ditemukan di sumsum tulang karena sudah digunakan secara terapeutik sejak tahun 1960an untuk mengobati leukemia, myeloma, dan limfoma. Penelitian terkini telah menemukan sumber baru untuk sel punca multipoten yang memiliki plastisitas lebih besar, yaitu pada plasenta dan darah tali pusat (Biehl & Russel, 2014).

Sel punca mesenkimal, sel punca utama untuk terapi sel, telah digunakan selama kurang lebih 10 tahun. Dari penelitian eksperimental dengan hewan sampai uji klinis, sel punca mesenkimal banyak digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit, terutama pada cedera jaringan dan gangguan kekebalan tubuh (Wei et al., 2013).

Adanya keterbatasan penggunaan sel punca embrionik pluripoten di klinik karena terdapat masalah etis dan kecenderungan menjadi teratoma,

penelitian banyak berkembang di ranah sel punca mesenkimal yang terbebas dari masalah-masalah tersebut. Sel-sel ini pertama kali diisolasi dikarakterisasi oleh Friedenstein dan rekan-rekannya pada tahun 1974. Sel punca mesenkimal (*mesencymal stem cells*) disebut juga sel stroma mesenkimal (*mesenchymal stromal cells*), adalah subset dari *non-hematopoietic adult stem cells* yang berasal dari mesoderm. Sel-sel ini memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri dan dapat berdiferensiasi tidak hanya menjadi sel yang berasal dari mesoderm, seperti kondrosit, osteosit, dan adiposit, tetapi juga sel ektodermik dan sel endodermik. Sel punca mesenkimal terdapat di hampir semua jaringan. Sel ini dapat secara mudah diisolasi dari sumsum tulang, jaringan adiposa, tali pusat, hati janin, otot, dan paru (Shin et al., 2017).

Sampai saat ini, terdapat banyak uji klinis yang bertujuan untuk mengevaluasi potensi dari terapi sel punca mesenkimal. Penelitian menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal efektif untuk pengobatan berbagai penyakit, termasuk penyakit imun dan penyakit non imun (Wei et al., 2013). Sel punca mesenkimal juga telah digunakan secara klinis selama lebih dari 10 tahun terakhir ini dan terbukti aman dan efektif untuk terapi berbagai penyakit autoimun yang sulit diobati dan penyakit inflamasi, dengan sifat imunomodulatornya (Shin et al., 2017).

Banyak penelitian preklinis dan klinis menunjukkan peran penting sel punca mesenkimal dalam penyembuhan cedera jaringan, salah satu contohnya dalam penyembuhan luka. Sel ini dipercaya bertanggung jawab atas pertumbuhan, penyembuhan luka, pergantian sel yang hilang karena aktivitas sehari-hari dan keadaan patologik, seperti luka. Karena fungsinya tersebut, sel ini terbukti efektif dalam perawatan cedera jaringan dan penyakit degeneratif. Dalam studi preklinis yang dilakukan oleh Tim Prockop, menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal efektif dalam mengobati infark miokard dan kerusakan kornea melalui sekresi *tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein*, yang dapat mengurangi peradangan dan meningkatkan rekonstruksi jaringan. (Wei et al., 2013).

Selain kemampuan untuk mengobati cedera jaringan, sel punca mesenkimal juga dipakai untuk meringankan gangguan imun atau kekebalan tubuh karena sel punca mesenkimal memiliki kapasitas yang besar untuk mengatur respon imun. Karena sifat immunosupresif yang dimilikinya, sel ini telah banyak digunakan untuk mengobati penyakit inflamasi (Khosrotehrani, 2013).

Sebagai contoh, sel punca mesenkimal telah berhasil diterapkan untuk membalikkan *graft-versus-host disease* (penyakit GvHD) pada pasien yang menerima transplantasi sumsum tulang, terutama pada pasien yang didiagnosis dengan resistensi steroid berat. Dalam studi klinis fase II yang dilakukan oleh (Blanc et al., 2008), dari 55 pasien dengan resistensi steroid dan GvHD akut berat, 30 pasien (54,5%) menunjukkan respon lengkap (*complete response*) yang ditandai dengan menghilangnya gejala GvHD akut setelah diterapi dengan infus IV BMSC (*Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell*) alogenik.

Demikian juga pada penyakit autoimun, seperti lupus eritematosus sistemik dan *Crohn*, sel punca mesenkimal autologous dan alogenik mampu menekan peradangan dan mengurangi kerusakan pada ginjal dan usus kemungkinan melalui induksi sel T regulator (Wei et al., 2013; Khosrotehrani, 2013).

Sel punca mesenkimal telah banyak digunakan dalam pengobatan karena beberapa alasan berikut, yaitu (1) sel punca mesenkimal dapat menuju ke daerah peradangan dan jaringan yang rusak seperti luka atau tumor; (2) sel punca mesenkimal memiliki kemampuan immunosupresif. Sel ini dapat memodulasi respon imun bawaan dan adaptif; (3) sel punca mesenkimal memiliki kemampuan untuk mendukung sel lain melalui faktor parakrin. Sejumlah penelitian melaporkan bahwa faktor parakrin mendukung angiogenesis atau proses perbaikan sel lainnya; (4) sel punca mesenkimal dapat berdiferensiasi menjadi kartilago, tulang, lemak, dan sel lainnya dalam garis keturunan mesenkimal. Dalam dermatologi, sel punca

mesenkimal dapat berdiferensiasi menjadi fibroblas secara *in vitro* jika terpapar dengan faktor pertumbuhan jaringan ikat (Khosrotehrani, 2013).

Sel punca mesenkimal juga sudah banyak dipakai dalam penelitian di bidang dermatologi. Kebutuhan terapi sel dalam dermatologi terutama dalam penyembuhan luka. Penyembuhan luka pada kulit adalah proses yang kompleks dan terdiri dari tiga tahap yang dapat tumpang tindih, yaitu fase inflamasi yang bisa menjadi kronis jika luka persisten; fase pembentukan jaringan baru termasuk perekrutan miofibroblast, angiogenesis, dan *reepidermisation*; dan fase *remodelling* dimana fibroblas dari dermis menuju jaringan parut dan mengatur ulang kolagen. Proses ini dapat menghasilkan jaringan parut. Perbaikan jaringan parut telah diamati dengan penggunaan fibroblast alogenik. Hal ini mendukung gagasan bahwa sel punca mesenkimal mungkin bermanfaat dalam penyembuhan luka dengan menghasilkan dermis baru. Selain itu, sel punca mesenkimal dermis dapat menopang epidermis interfolikular *in vivo* selama perkembangan, homeostasis atau pada kultur *organotypic* dengan memproduksi faktor pertumbuhan, seperti GM-CSF, faktor pertumbuhan keratinosit, atau IGF-1. Hal tersebut memungkinkan sel punca mesenkimal untuk mempercepat penutupan luka, mengurangi terjadinya jaringan parut, dan meningkatkan angiogenesis. Penggunaan sel punca mesenkimal dilaporkan telah berhasil dalam mengobati penderita ulkus diabetikum, luka bakar kulit yang parah (40% permukaan tubuh) (Khosrotehrani, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh (Falanga et al., 2007) juga melaporkan bahwa pemberian topikal sel punca mesenkimal menghasilkan akselerasi penyembuhan luka akut maupun kronis pada manusia dan hewan percobaan (tikus). Studi preklinis dan klinis terkini juga telah menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal berhasil digunakan untuk pengobatan dermatitis atopik (Shin et al., 2017).

Sel punca mesenkimal dianggap memiliki sifat *hypo-immunogenicity* karena rendahnya tingkat ekspresi molekul MHC (*Major Histocompatibility Complex*) kelas I yang dimilikinya, kurangnya molekul MHC kelas II, dan

molekul *co-stimulatory* seperti CD80, CD86, dan CD40. Hal ini memungkinkan sel punca mesenkimal untuk aman digunakan secara alogenk tanpa risiko penolakan oleh tubuh (Shin et al., 2017).

Sel punca mesenkimal dapat memodulasi respon imun pejamu dengan mengubah polarisasi makrofag dan sel T. Sel ini dapat menginduksi sel T regulator dan menghambat pembentukan TH 17 dengan mekanisme kontak langsung maupun tidak langsung. Sel ini juga dapat memodulasi subpopulasi makrofag yang terlibat dalam penyembuhan luka pada kulit. Sel punca mesenkimal memicu penyembuhan luka dengan cara memicu makrofag yang mengurangi inflamasi dan mempercepat penyembuhan serta meningkatkan kapasitas angiogenesis. Sel ini juga mampu untuk memodulasi sinyal dari kerusakan jaringan yang menghasilkan kaskade dari ekspresi kemokin, perekrutan leukosit, dan kerusakan jaringan lebih lanjut. Sejumlah penelitian juga mengaitkan keberhasilan penutupan luka menggunakan terapi sel punca mesenkimal dengan faktor parakrin yang dimilikinya, seperti VEGF, EGF, KGF, IGF, MMP 9, atau sitokin seperti IL 6 atau IL 8. Manfaat terapeutik dari sel ini nampaknya disebabkan oleh aktivitas parakrin sel punca dengan efek spesifik pada makrofag luka (Khosrotehrani, 2013).

E. Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat Manusia

Sel punca mesenkimal dari sumsum tulang, organ dewasa, dan fetus memiliki kelemahan karena isolasinya bersifat invasif, jumlah sel yang terbatas, dan adanya kendala etika. Sedangkan, sel punca embrionik, pluripoten, dan pluripoten yang diinduksi memiliki potensi untuk mengalami penolakan oleh sistem imun dan menjadi sel tumor. Halangan tersebut telah mendorong penelitian dan evaluasi lebih lanjut terhadap sel punca yang berasal dari sumber lain. Tali pusat, saat ini, telah menjadi sumber sel punca mesenkimal yang paling populer (Bongso & Fong, 2012).

Dari berbagai sumber sel punca mesenkimal yang tersedia, tali pusat memiliki kelebihan, yaitu ekonomis, bersifat produktif, layak, dapat

diterima, dan merupakan sumber universal untuk isolasi sel punca mesenkimal. Selain itu, beberapa peneliti juga menganggap bahwa sel punca yang berasal dari tali pusat juga lebih menguntungkan dibandingkan dengan sel punca mesenkimal yang berasal sumsum tulang belakang (*bone marrow mesenchymal stem cells*) (BM-MSCs) dan adiposa (*adipose-derived mesenchymal stem cells*). Hal ini dikarenakan isolasi sel punca mesenkimal dari sumsum tulang memerlukan prosedur yang invasif dan menimbulkan rasa sakit pada pasien berbeda dengan sel punca mesenkimal tali pusat yang tidak memerlukan prosedur tersebut (Arno *et al.*, 2014; Puranik *et al.*, 2012).

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

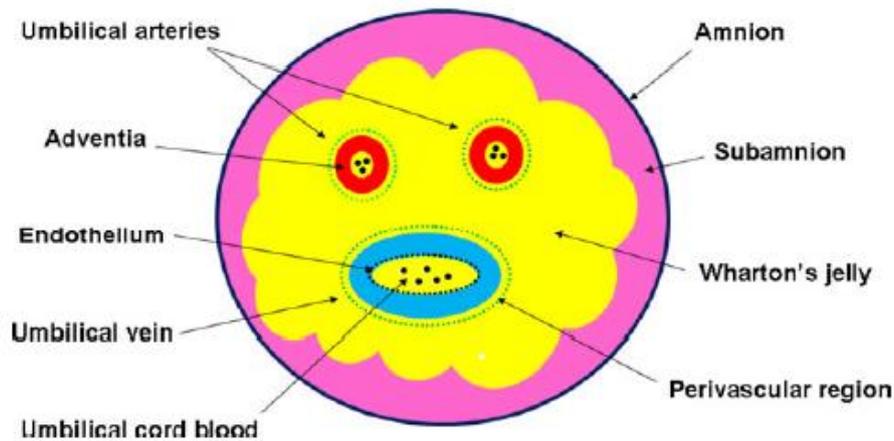
(Sun *et al.*, 2010) juga melaporkan penggunaan transplantasi sel punca mesenkimal tali pusat manusia dengan infus intravena pada terapi lupus eritematosus sistemik. Hasil yang dicapai adalah adanya perbaikan klinis penyakit, perubahan serologis, dan stabilisasi sitokin proinflamasi.

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

Sel punca yang berasal dari *Wharton's jelly* nampaknya menawarkan utilitas klinis terbaik karena properti uniknya yang menguntungkan. Sel punca ini tidak kontroversial, dapat diambil dalam jumlah banyak tanpa menimbulkan rasa sakit, bersifat proliferasif, multipoten, *hypoimmunogenic* dan tidak menginduksi pembentukan tumor (Bongso & Fong, 2012).

Penelitian sebelumnya dengan sel punca mesenkimal tali pusat manusia (*umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells*) (WJ-MSCs), telah menunjukkan bahwa sel punca tersebut menghasilkan banyak sel muda, non-tumorigenik, dan memiliki kemampuan imunomodulator yang mungkin dapat ditransplantasi secara alogenik untuk meregenerasi hati, jantung, tulang, tulang rawan, lemak, pankreas, saraf, vaskular/endotel, dan komponen kulit (Arno et al., 2014). WJ-MSCs yang diisolasi dari kambing telah menunjukkan untuk mempercepat penutupan luka pada hewan dari spesies yang sama, sambil meminimalkan jaringan granulasi dan peradangan (Azari et al., 2011). WJ-MSC yang diisolasi manusia terbukti dapat menurunkan fibrosis paru, ginjal, dan hati dan dapat berdiferensiasi menjadi sel mirip kelenjar keringat sehingga dapat mendorong regenerasi kulit. WJ-MSCs dapat mensekresi proangiogenik dan faktor pendukung penyembuhan luka, seperti *transforming growth factor beta* (TGF- β), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet-derived growth factor*, *insulin-like growth factor-I*, *interleukin-6* (IL-6) dan IL-8 (Arno et al., 2014).

Tali pusat manusia mulai berkembang sekitar minggu kelima masa kehamilan dan pada umumnya rata-rata memiliki panjang sekitar 50 cm. Terdapat beberapa kompartemen pada tali pusat manusia (Bongso & Fong, 2012).



Gambar 2. Ilustrasi diagramatik dari penampang melintang tali pusat manusia yang menunjukkan kompartemen dari mana sel punca diisolasi (amnion, subamnion, *Wharton's jelly*, perivaskular, adventitia, endotelium, darah tali pusat) (Bongso & Fong, 2012).



Gambar 3. Tali Pusat bayi (sehat alami, 2012).

Populasi sel punca dengan sifat sel punca yang bervariasi telah dilaporkan pada masing-masing kompartemen tersebut. Populasi sel punca pada masing-masing kompartemen belum diketahui apakah sama atau tidak karena tidak ada batasan yang jelas secara histologis. Sampai saat ini,

tampaknya sel punca dari kompartemen Wharton jelly's merupakan sel punca yang paling dapat dijelaskan dengan beberapa karakteristik unik (Bongso & Fong, 2012). Beberapa peneliti melaporkan bahwa sel punca mesenkimal yang diisolasi dari darah tali pusat, *Wharton Jelly's*, dan daerah perivaskular pada tali pusat memiliki utilitas klinis yang lebih baik karena frekuensi isolasi dari *colony forming unit-fibroblasts* (CFU-Fs) sangat tinggi dan keterlambatan pemrosesan sampai 48 jam tidak mempengaruhi isolasi tersebut, berbeda dengan darah tali pusat, dimana penundaan lima jam bisa mengurangi efisiensi isolasi sampai 60% (Prasanna & Jahnavi, 2011).

Terdapat dua macam metode untuk mengisolasi sel punca mesenkimal tali pusat manusia, yaitu metode eksplan (*explant method*) dan pencernaan enzimatik (*enzymatic digestion*). Dalam metode pencernaan enzimatik, enzim yang digunakan bervariasi, yaitu mulai dari kolagenase sampai kombinasi kolagenase dan dan hyaluronidase dengan atau tanpa tripsin. Metode ini dapat memberikan populasi sel yang lebih homogen dan konsisten dibanding dengan metode eksplan (Ding et al., 2015)

BAB II

KEGUNAAN TERAPI GEN

A. Terapi Gen

Sejak ditemukan bahwa informasi genetik pada semua makhluk hidup ternyata terdapat pada DNA, maka pengetahuan genetika dan biologi molekuler tumbuh dengan sangat pesat. Secara genetika sejumlah penyakit keturunan telah diidentifikasi dan diharapkan gen penyebab dapat diklon dan dikarakterisasi. Dunia pengobatan merasakan keuntungan dengan perkembangan biologi molekuler melalui penemuan cara diagnosis dan penemuan obat. Lebih lanjut, pada masa mendatang diharapkan pengetahuan tentang penyakit pada aras molekuler akan lebih banyak dipahami sehingga akan mempermudah pengobatan atau peningkatan prognosis suatu penyakit. Dengan cara memasukan gene terapetik kedalam sel pasien, maka fungsi gen yang rusak digantikan oleh gen terapetik.

Sejak tahun 1953 saat Watson dan Crick menemukan struktur double helix DNA, teknologi biologi molecular dan rekombinan DNA berkembang dengan sangat cepat. Bahkan urutan DNA yang lengkap yang berasal dari genom manusia yang berjumlah 3 milyar pasangan basa telah berhasil diidentifikasi melalui proyek genom manusia (1990-2003). Kemajuan ini membuka jalan bagi generasi baru kedokteran yang berbasis teknologi canggih, termasuk kedokteran gen (diagnosis genetik dan terapi genetik),

kedokteran regeneratif, kedokteran robotik, kedokteran molekular, dan nanomedicine (Wargasetia, 2005).

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

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

1. Terapi gen tipe germ

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

2. Terapi gen tipe somatik

Terapi gen tipe somatik adalah terapi gen yang dilakukan untuk memperbaiki sel-sel tubuh yang tidak berfungsi normal atau melibatkan koreksi gen pada sel somatik penderita. Umumnya sel somatik ini di ambil dari tubuh penderita, ditransfer dengan gen normal, kemudian dikembalikan ke dalam tubuh penderita. Terapi gen somatik ini tidak diturunkan kepada generasi berikutnya (Gaffar, 2007; Kurnia, 2005).

Terapi gen adalah teknik memperbaiki gen yang rusak atau cacat yang bertanggungjawab atas timbulnya penyakit tertentu. Seorang ahli menyatakan bahwa terapi gen merupakan teknologi masa kini yang membolehkan gen-gen yang rusak diganti dengan gen-gen normal dimana kita menggunakan vektor untuk menyisipkan DNA yang diinginkan ke dalam sel dan disuntikkan ke dalam tubuh. Terapi ini pertama kali diperkenalkan pada tahun 1990. Selama ini pendekatan terapi gen yang berkembang adalah menambahkan gen-gen normal ke dalam sel yang mengalami ketidaknormalan. Pendekatan lain adalah melenyapkan gen abnormal dengan melakukan rekombinasi homolog. Pendekatan ketiga adalah mereparasi gen abnormal dengan cara mutasi balik selektif, sedemikian rupa sehingga akan mengembalikan fungsi gen tersebut. Selain pendekatan-pendekatan tersebut, ada pendekatan lain untuk terapi gen yaitu mengendalikan regulasi ekspresi gen abnormal tersebut.

Pengobatan dengan terapi gen telah berkembang dengan pesat sejak clinical trial terapi ini pertama kali diperkenalkan pada tahun 1990. Terapi gen adalah teknik untuk mengoreksi gen-gen yang cacat yang bertanggung jawab terhadap suatu penyakit atau perbaikan kelainan genetik dengan memperbaiki gen.

Terapi gen adalah teknik untuk mengoreksi gen-gen yang cacat yang bertanggung jawab terhadap suatu penyakit. Selama ini pendekatan terapi gen yang berkembang adalah menambahkan gen-gen normal ke dalam sel

yang mengalami ketidak normalan. Terapi, merupakan suatu program perawatan yang dilakukan pada penderita. Di mana terapi ini dapat bersifat paliatif atau simtomatis (mengatasi gejala saja), kuratif (pengobatan), rehabilitatif (pemeliharaan) ataupun promotif (peningkatan). Pada terapi paliatif dan kuratif, dokter memegang peranan utama, sedangkan pada aspek promotif dan rehabilitatif, maka peranan Ners yaang diutamakan berjalan dengan baik dengan berkolaborasi dengan profesi kesehatan lainnya.

Terapi gen (*Gene Therapy*) adalah penyisipan gen ke individu sel dan jaringan untuk mengobati penyakit. Penyakit yang dapat diobati seperti penyakit keturunan di mana merugikan muatan alel digantikan dengan satu fungsional. Walaupun teknologi ini masih dalam masa bayi, telah digunakan dengan beberapa keberhasilan. Terobosan ilmiah terus bergerak menuju arus utama gen terapi obat. Meskipun kontroversial, beberapa percaya bahwa dengan perkembangan ilmiah lebih lanjut, mungkin Terapi gen (*Gene Therapy*) akhirnya mampu mengizinkan modifikasi genetik manusia menuju tujuan yang dikehendaki atau perangkat tambahan.

Pendekatan lain adalah melenyapkan gen abnormal dengan gen normal dengan melakukan rekombinasi homolog. Pendekatan ketiga adalah mereparasi gen abnormal dengan cara mutasi balik selektif, sedemikian rupa sehingga akan mengembalikan fungsi normal gen tersebut. Selain pendekatan-pendekatan tersebut, ada pendekatan lain untuk terapi gen, yaitu mengendalikan regulasi ekspresi gen abnormal tersebut.

B. Tujuan Terapi Gen

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

1. Menambah gen

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

2. Menghambat gen

Pada otosomal dominan, alel yang sakit menghasilkan protein yang dapat berfungsi sebagai racun atau mengganggu produksi alel yang normal. Untuk menghambat ekspresi gen yang sakit, dimasukan RNA atau asam nukleat sintetik yang dapat mengikat dRNA sehingga tidak terjadi translasi.

3. Reparasi gen

Yaitu dengan cara memasukan sekuens gen DNA normal sebagai suatu cetakan yang akan memperbaiki DNA yang cacat

4. Memusnahkan sel sakit

Yaitu dengan cara memasukan gen tertentu yang menghasilkan produk yang dapat mematikan sel yang sakit. Biasanya untuk pengobatan sel kanker.

C. Pengobatan Dengan Terapi Gen

Pengobatan dengan terapi gen meliputi:

1. Immunoterapi

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

2. Viro onkolitik

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

3. Transfer Gen

Teknik ini relative baru, dengan cara memperkenalkan 2 gen baru yang dimasukkan ke dalam sel kanker atau mengelilingi jaringan kanker sehingga dapat menghentikan pertumbuhan dan menghancurkan sel kanker.

D. Teknik Transfer Gen

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

1. Menggunakan vektor biologi yaitu virus.

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

Virus yang dapat digunakan sebagai vektor :

Ⓜ Retro virus

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

Ⓜ Adeno virus

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

Keuntungannya adalah dapat diproduksi dalam jumlah besar dan immunogenisitas pada sel inang yang rendah

® Adeno associated virus

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

® Virus herpes

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

2. Menggunakan cara non virus

➤ Ø Oligonucleotides

Metoda menginaktifkan gen-gen yang terlibat dalam proses penyakit.

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

➤ Ø Lipoplexes dan polyplexes

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

- Ø Hibrid methods
Untuk meningkatkan efisiensi transfer transgen dikembangkan metoda hibrid (campuran) yaitu kombinasi liposome dengan virus influenza atau HIV yang diinaktifkan
- Ø Transfer Liposom
Liposom dapat membawa gen ke dalam sel somatik karena sifat-sifat fisik dan kimianya untuk mengganti gen yang abnormal.
- Ø Kimiawi
Kalsium dan fosfat dapat membuat lobang sementara pada membran sel yang dapat dilalui DNA pengganti
- Ø Elektroporasi
Lubang pada membran dibuat dengan bantuan arus listrik.
- Ø Mikro injeksi
DNA baru diinjeksikan dengan menggunakan jarum mikro ke sel normal.
- Ø Bombardir partikel
Dengan bantuan tekanan udara, DNA pengganti yang dilapisi partikel metal dapat memasuki sel resipien.
- Ø Chimeroplasti
Merangsang sel mutasi untuk memperbaiki DNanya sendiri. Chimeroplast terdiri dari DNA dan RNA dengan 25-40 nukleotida.

E. Sel Target

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

1. Sel Gametik

Terjadi perubahan DNA sel gamet yang akan menyebabkan perubahan DNA seluruh sel dari individu tersebut. Terapi ini

diturunkan pada generasi berikutnya, sperma pada laki-laki, sel telur pada wanita dan zigot. Terapi gen germ-cell pada manusia tidak diperkenankan karena alasan moral.

2. Sel Somatik

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

Penyakit Untuk Terapi Gen

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

F. Hambatan Terapi Gen

- ❖ Masa hidup alami terapi gen yang pendek (Short-lived nature of gene therapy).

Gen yang dimasukkan kedalam sel-sel target harus dapat berfungsi. Sel-sel yang mengandung gen terapi ini harus dapat hidup lama dan stabil.

- ❖ Respons Imunologik.

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

- ❖ Masalah dengan virus yang berfungsi sebagai vektor.
Toksisitas, reaksi imunologik dan inflamasi, kontrol gen dan jaringan sasaran. Kemungkinan pulihnya kembali kemampuan virus untuk menyebabkan penyakit pada manusia
- ❖ Kelainan gen multipel
Terapi gen sulit digunakan untuk mengobati penyakit-penyakit yang disebabkan oleh adanya kombinasi gen-gen yang mengalami kerusakan. Seperti penyakit jantung, tekanan darah tinggi, Alzheimer, artritis dan diabetes.
- ❖ Potensi untuk timbulnya tumor
Bila DNA diintegrasikan pada tempat yang salah di dalam genom, misalnya pada daerah tumor suppressor gene, hal ini dapat menyebabkan timbulnya tumor. Contohnya, pasien dengan X-linked severe combined immunodeficiency (X-SCID) yang diterapi dengan sel punca darah (Hematopoietic stem cells) yang diinfeksi oleh retrovirus yang mengandung transgen. Tiga dari 20 pasien yang diterapi menderita leukemia.

G . Prasyarat Terapi Gen

National Institute of Health (NIH)

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

▪ Contoh Terapi Gen

Terapi gen yang dipakai untuk mengobati cystic fibrosis (CF).

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

H. Pengobatan Sel Kanker.

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

Menambahkan gen sehat pada sel yang memiliki gen cacat atau tidak lengkap. Contohnya sel sehat memiliki gen penekan tumor seperti p53 yang mencegah terjadinya kanker. Setelah diteliti, ternyata pada kebanyakan sel kanker gen p53 rusak atau bahkan tidak ada. Dengan memasukkan gen p53 yang normal ke dalam sel kanker, diharapkan sel tersebut akan normal dan sehat kembali.

Menghentikan aktivitas gen kanker (oncogenes). Gen kanker merupakan hasil mutasi dari sel normal, yang menyebabkan sel tersebut membelah secara liar menjadi kanker. Ada juga gen yang menyebabkan sel kanker bermetastase (menjalar) ke bagian tubuh lain. Menghentikan aktivitas gen ini atau protein yang dibentuknya dapat mencegah kanker membesar maupun menyebar.

Menambahkan gen tertentu pada sel kanker sehingga lebih peka terhadap kemoterapi maupun radiasi, atau menghalangi kerja gen yang dapat membuat sel kanker kebal terhadap obat-obat kemoterapi. Juga dicoba cara lain, membuat sel sehat lebih kebal terhadap kemoterapi dosis tinggi, sehingga tidak menimbulkan efek samping.

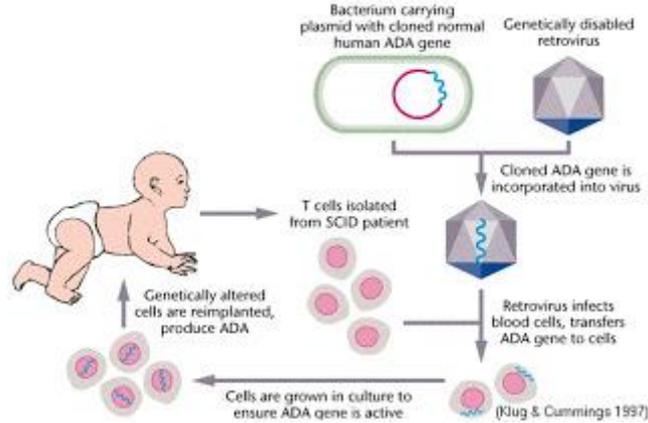
Menambahkan gen tertentu sehingga sel-sel tumor/kanker mudah dikenali dan dihancurkan oleh sistem kekebalan tubuh. Atau sebaliknya, menambahkan gen pada sel-sel kekebalan tubuh sehingga lebih mudah terdeteksi dan menghancurkan sel-sel kanker.

Menghentikan gen yang berperan dalam pembentukan jaringan pembuluh darah baru atau menambahkan gen yang bisa mencegah angiogenesis. Jika suplai darah dan makannya terhenti, kanker akan berhenti tumbuh atau bahkan mengecil lalu mati.

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

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

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



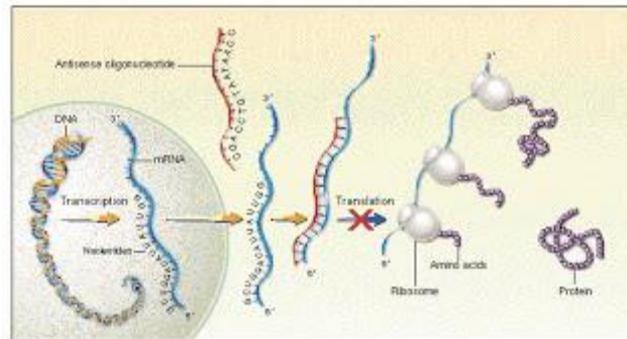
Gambar 5. Metode Terapi Gen

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

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

dari RNA ke protein. Metode terapi gen tentu saja jauh lebih efektif daripada metode konvensional.

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



Gambar 6. :Antisense Strategy

- 1. Strategi antisense.** Disebut juga anti RNA karena bertujuan menghambat mRNA untuk membentuk protein. Untuk dapat membentuk protein, single strain mRNA harus melalui proses translasi. Strategi antisense ditujukan untuk menghambat proses translasi mRNA sehingga tidak dapat menghasilkan protein penyebab penyakit. Proses penghambatan atau inhibisi mRNA menggunakan strain oligonucleotide pendek. Jadi, mRNA yang mula-mula single strain berubah menjadi double strain karena diblok oleh single strain nucleotide. Proses ini dilakukan dengan dua kali injeksi (multiple injection) pada masing-masing mRNA yang awalnya terbentuk dari satu molekul DNA.
- 2. Strategi antigene.** Pada strategi antigene, penghambatan ekspresi gen dilakukan pada tahapan yang lebih dini, yaitu transkripsi DNA. Seperti strategi antisense, strategi antigene juga menggunakan single strain oligonucleotide pendek sebagai penghambat. Bedanya, pada strategi antigene yang diblok/dihambat adalah DNA sehingga tidak dapat ditranskripsikan menjadi mRNA. DNA yang mulanya double

strain berubah menjadi triple strain setelah dihambat oleh single strain oligonucleotide. Strategi antigene hanya memerlukan sekali injeksi pada DNA yang bermasalah.

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

Hari Kamis ini (12/10) Badan Pengawas Makanan dan Obat-obatan Amerika, FDA akan mempertimbangkan apakah akan menyetujui pengobatan gen untuk memperbaiki penglihatan orang-orang yang buta karena keturunan.

Pengobatan gen itu telah sangat memperbaiki penglihatan tiga orang anak yang tadinya buta. Kalau disetujui oleh FDA, terapi gen ini akan menjadi yang pertama di Amerika guna mengobati penyakit yang diperoleh secara keturunan, dan terapi gen yang pertama dimana gen untuk memperbaiki penyakit itu disuntikkan langsung kepada pasien.

Saat ini, hanya ada satu terapi gen yang boleh dijual di Amerika, untuk mengobati sejenis penyakit kanker. Terapi itu disetujui oleh FDA bulan Agustus, dimana para pakar merekayasa sel-sel darah pasien di laboratorium untuk kemudian disuntikkan ke dalam tubuh pasien.

Terapi untuk mengobati kebutaan ini, menurut para pakar berhasil untuk mengobati gangguan penglihatan yang disebut Leber Congenital

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

Orang-orang yang dilahirkan dengan gen yang rusak ini tidak bisa membuat protein yang dibutuhkan oleh jaringan retina pada bagian belakang mata, yang mengubah cahaya menjadi sinyal-sinyal yang dikirim ke otak dan memungkinkan orang melihat.

Penderita LCA seringkali hanya bisa melihat sumber cahaya yang sangat terang dan bentuk-bentuk benda atau manusia yang kabur. Tanpa pengobatan, penderita nantinya akan kehilangan kemampuan untuk melihat sama sekali dan dunianya akan menjadi gelap.

Orang tua adalah pembawa gen yang rusak itu, yang mungkin tidak akan muncul selama beberapa generasi, sampai tiba saatnya seorang anak mendapat dua kopi dari gen itu. “Biasanya orang tua akan sangat heran ketika mengetahui anaknya buta,” kata dr Jean Bennet, periset pada Universitas Pennsylvania yang mengadakan percobaan terapi gen itu di rumah sakit anak-anak di Philadelphia.

Dr. Paul Yang, spesialis mata di Universitas Kesehatan dan Science di negara bagian Oregon mengatakan, “Pengobatan ini sangat menarik, dan dalam beberapa kasus tertentu bisa memulihkan penglihatan dengan baik, walaupun belum diketahui berapa lama perbaikan (penglihatan) itu akan berlangsung.”

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

Dr. Albert Maguire dari rumah sakit anak-anak di Philadelphia itu mengatakan, hanya dibutuhkan “operasi” selama 45 menit untuk terapi gen itu. Caranya dengan membuat sayatan kecil pada bagian putih mata dan menyuntikkan virus yang telah dimodifikasi dan mengandung gen yang

sudah dikoreksi langsung ke jaringan retina. Hasilnya baru bisa dilihat sebulan kemudian.

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

Sebagian pasien yang tadinya dinyatakan “buta secara hukum” kini bisa melihat kembali dengan baik. “Ada anak-anak yang tadinya hanya bisa membaca buku dengan tulisan Braille, kini pindah ke sekolah untuk anak-anak yang normal.

Dr. Katherine High presiden perusahaan Spark Therapeutics dan pakar utama yang mengembangkan pengobatan ini mengatakan, “Ada seorang pasien yang tidak pernah bekerja karena buta, kini telah mendapat pekerjaan tetap (VOA Kesehatan, 2017)

Hari Kamis ini (12/10) Badan Pengawas Makanan dan Obat-obatan Amerika, FDA akan mempertimbangkan apakah akan menyetujui pengobatan gen untuk memperbaiki penglihatan orang-orang yang buta karena keturunan.

Pengobatan gen itu telah sangat memperbaiki penglihatan tiga orang anak yang tadinya buta. Kalau disetujui oleh FDA, terapi gen ini akan menjadi yang pertama di Amerika guna mengobati penyakit yang diperoleh secara keturunan, dan terapi gen yang pertama dimana gen untuk memperbaiki penyakit itu disuntikkan langsung kepada pasien.

Saat ini, hanya ada satu terapi gen yang boleh dijual di Amerika, untuk mengobati sejenis penyakit kanker. Terapi itu disetujui oleh FDA bulan Agustus, dimana para pakar merekayasa sel-sel darah pasien di laboratorium untuk kemudian disuntikkan ke dalam tubuh pasien.

Terapi untuk mengobati kebutaan ini, menurut para pakar berhasil untuk mengobati gangguan penglihatan yang disebut Leber Congenital Amaurosis atau LCA. LCA disebabkan oleh kerusakan pada gen yang disebut RPE65.

Orang-orang yang dilahirkan dengan gen yang rusak ini tidak bisa membuat protein yang dibutuhkan oleh jaringan retina pada bagian belakang mata, yang mengubah cahaya menjadi sinyal-sinyal yang dikirim ke otak dan memungkinkan orang melihat.

Penderita LCA seringkali hanya bisa melihat sumber cahaya yang sangat terang dan bentuk-bentuk benda atau manusia yang kabur. Tanpa pengobatan, penderita nantinya akan kehilangan kemampuan untuk melihat sama sekali dan dunianya akan menjadi gelap.

Orang tua adalah pembawa gen yang rusak itu, yang mungkin tidak akan muncul selama beberapa generasi, sampai tiba saatnya seorang anak mendapat dua kopi dari gen itu. “Biasanya orang tua akan sangat heran ketika mengetahui anaknya buta,” kata dr Jean Bennet, periset pada Universitas Pennsylvania yang mengadakan percobaan terapi gen itu di rumah sakit anak-anak di Philadelphia.

Dr. Paul Yang, spesialis mata di Universitas Kesehatan dan Science di negara bagian Oregon mengatakan, “Pengobatan ini sangat menarik, dan dalam beberapa kasus tertentu bisa memulihkan penglihatan dengan baik, walaupun belum diketahui berapa lama perbaikan (penglihatan) itu akan berlangsung.”

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

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

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

Sebagian pasien yang tadinya dinyatakan “buta secara hukum” kini bisa melihat kembali dengan baik. “Ada anak-anak yang tadinya hanya bisa membaca buku dengan tulisan Braille, kini pindah ke sekolah untuk anak-anak yang normal.

Dr. Katherine High presiden perusahaan Spark Therapeutics dan pakar utama yang mengembangkan pengobatan ini mengatakan, “Ada seorang pasien yang tidak pernah bekerja karena buta, kini telah mendapat pekerjaan tetap (BH On Line, 2017)

I. Terapi Gen untuk Penyakit Kanker

Pengobatan dengan terapi gen telah berkembang dengan pesat sejak clinical trial terapi ini pertama kali diperkenalkan pada tahun 1990. Terapi gen adalah teknik untuk mengoreksi gen-gen yang cacat yang bertanggung jawab terhadap suatu penyakit. Selama ini pendekatan terapi gen yang berkembang adalah menambahkan gen-gen normal ke dalam sel yang mengalami ketidaknormalan.

Pendekatan lain adalah melenyapkan gen abnormal dengan gen normal dengan melakukan ekombinasi homolog. Pendekatan ketiga adalah mereparasi gen abnormal dengan cara mutasi balik selektif, sedemikian rupa sehingga akan mengembalikan fungsi normal gen tersebut. Selain pendekatan-pendekatan tersebut ada pendekatan lain untuk terapi gen tersebut, yaitu mengendalikan regulasi ekspresi gen abnormal tersebut.

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

1. Menambahkan gen sehat pada sel yang memiliki gen cacat atau tidak lengkap. Contohnya, sel sehat memiliki “gen penekan tumor” seperti p53 yang mencegah terjadinya kanker. Setelah diteliti, ternyata pada kebanyakan sel kanker gen p53 rusak atau bahkan tidak ada. Dengan

memasukkan gen p53 yang normal ke dalam sel kanker, diharapkan sel tersebut akan normal dan sehat kembali.

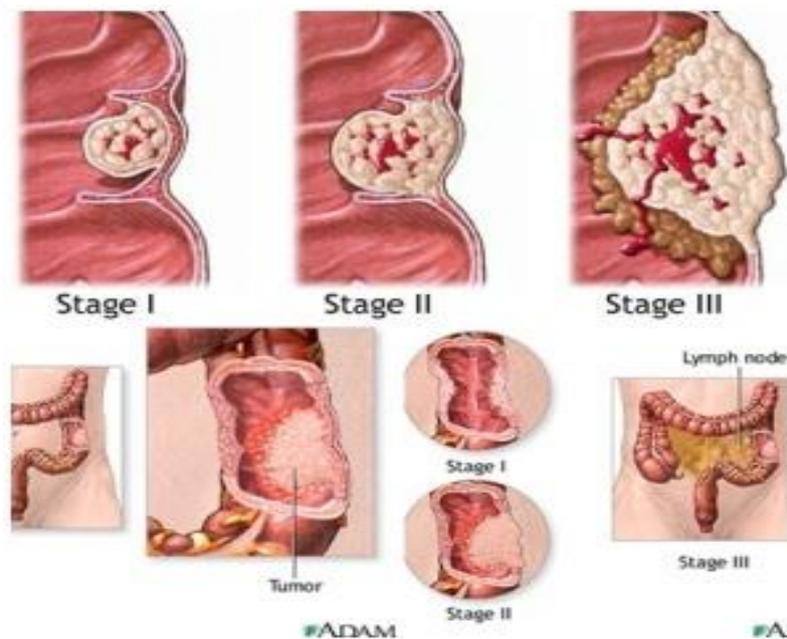
2. Menghentikan aktivitas “gen kanker” (oncogenes). “Gen kanker” merupakan hasil mutasi dari sel normal, yang menyebabkan sel tersebut membelah secara liar menjadi kanker. Ada juga gen yang menyebabkan sel kanker bermetastase (menjalar) ke bagian tubuh lain. Menghentikan aktivitas gen ini atau protein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

Sejak kanker diketahui sebagai suatu penyakit genetik yang disebabkan oleh mutasi atau perubahan – perubahan lain pada gen. penggunaan teknik DNA rekombinan semakin sering digunakan dalam menghambat perkembangan penyakit tersebut. Salah satu metode yang sering diandalkan

adalah pendekatan terapi gen.. Sejak diketahui bahwa kanker merupakan penyakit akibat mutasi gen, para ahli mulai berfikir bahwa terapi gen tentu efektif untuk mengobatinya. Apalagi kanker jauh lebih banyak penderitanya dibandingkan dengan penyakit keturunan akibat kelainan genetik yang selama ini diobati dengan terapi gen.

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

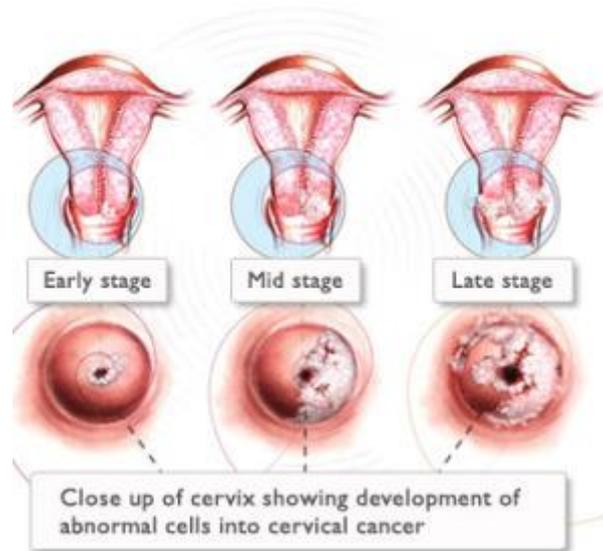
❖ **kanker usus besar**



(sumber : <http://www.squidoo.com>)

Gambar 7. kanker usus besar

❖ kanker cervix



Gambar 8. kanker cervix

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

Terapi gen merupakan pengobatan atau pencegahan penyakit melalui transfer bahan genetik ke tubuh pasien. Dengan demikian melalui terapi gen bukan gejala yang diobati tetapi penyebab munculnya gejala penyakit tersebut. Studi klinis terapi gen pertama kali dilakukan pada tahun 1990.

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

jumlah kecil) untuk meningkatkan tinggi dan mendorong rambut normal dan pertumbuhan otot. Beberapa pasien mungkin mengambil hormon estrogen pada wanita untuk mempromosikan perkembangan seksual yang normal (Muladno, 2002). Pengobatannya suportif supaya si penderita tinggi badan bertambah, serta kelainan pada bagian fisiknya maka, bisa diberikan hormon pertumbuhan. Terapi gen penghasil

hormon estrogen dimulai pada usia 12-13 tahun untuk merangsang pertumbuhan ciri seksual sekunder sehingga penderita akan memiliki penampilan yang lebih normal pada masa dewasa nanti. Tetapi terapi estrogen tidak dapat mengatasi kemandulan. Untuk mencegah kekeringan, rasa gatal dan nyeri selama melakukan hubungan seksual, bisa digunakan pelumas vagina. Untuk memperbaiki kelainan jantung kadang perlu dilakukan pembedahan.

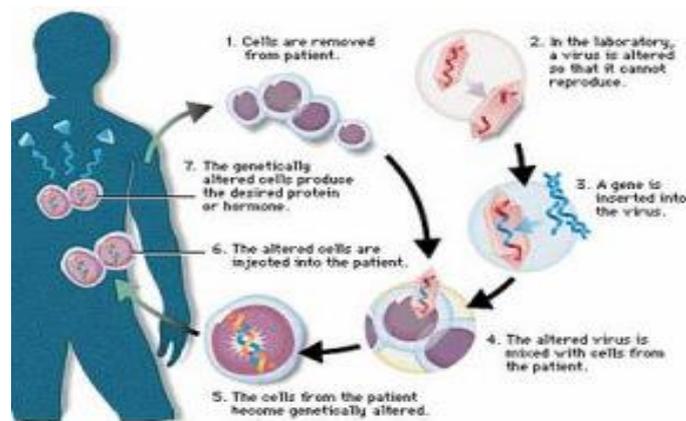
Uji klinis transfer gen untuk penyembuhan Sindroma down hanya dilakukan terhadap sel-sel somatik bukan ke sperma atau ovum yang jika dilakukan pasti akan menimbulkan kecaman dan pelanggaran etika. Transfer gen ke sel somatik dapat dilakukan melalui dua metode yaitu *ex vivo* atau *in vitro*. Melalui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

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

Terapi gen Sindroma down saat ini menggunakan teknik *in vivo*, yaitu transfer langsung gen target ke tubuh pasien dengan menggunakan pengemban (vektor). Pengemban yang paling sering dipakai untuk mengantarkan gen asing ke tubuh pasien adalah *Adenovirus*. Selain itu dikembangkan juga pengemban-pengemban lain yaitu *Retrovirus*,

Lentivirus, Adeno-associated virus, DNA telanjang (*naked DNA*), lipida kationik dan partikel DNA terkondensasi. (Smaglik, P, 2000).

Berikut Bagan teknik terapi gen pada penderita Syndroma Down melalui pendekatan *ex vivo*: Pasien penderita Syndroma Down mengubah gen-gen yang ekspresinya menyebabkan kerusakan, atau membuat gen-gen tertentu lebih resisten terhadap ketidakimbangan gen yang terdapat dalam sel melalui vektor yang mengantarkan gen asing ke tubuh pasien adalah Adenovirus (Kee, L.H.2002



Gambar 9: Transver gen (Transver gen yang memanfaatkan adenovirus untuk dimasukkan dalam sel somatic penderita Syndrom Down).

DAFTAR PUSTAKA

- Antoninus, 2012 Antoninus, A.A., Agustina, D., Wijaya, L., Hariyanto, V., Yanti, Merlina, M. et al., 2012. Wharton ' s Jelly - Derived Mesenchymal Stem Cells : Isolation and Characterization., 39(8), hal.588-591.
- Arno, A.I. et al., 2014. Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells promote skin wound healing through paracrine signaling. *Stem cell research & therapy*, 5(1), pp.28-41.
- Azari, O., Babaei, H. & Derakhshanfar, A., 2011. Effects of transplanted mesenchymal stem cells isolated from Wharton' s jelly of caprine umbilical cord on cutaneous wound healing; histopathological evaluation. *Springer*, pp.211-222.
- Biehl, J.K. & Russel, B., 2014. Introduction to Stem Cell Therapy. , 24(2), pp.98-105. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4104807/pdf/nihms100185.pdf>.
- Bongso, A. & Fong, C., 2012. The Therapeutic Potential , Challenges and Future Clinical Directions of Stem Cells from the Wharton ' s Jelly of the Human Umbilical Cord.
- Branski LK, Gauglitz GG, Herndon DN, Jeschke MG. 2014. A review of gene and stem cell therapy in cutaneous wound healing. *National Institute of Health*. 35(2):171-80
- Chen, H. et al., 2016. Treatment of Psoriasis with Mesenchymal Stem Cells. *The American Journal of Medicine*.

- Ding, D.-C. et al., 2015. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy. *Cell transplantation*, 24(3), pp.339–47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25622293>.
- Djauhari, 2010. Sel Punca. *Jurnal Saintika Medika*, 6(13), hal.91–96
- Imantika, 2014. Peran Sel Punca (Stem Cells) dalam Mengatasi Masalah Infertilitas Pada Wanita. *Medula*, 2(3), hal.47–55.
- Jusuf AA. 2008. Aspek dasar sel punca embrionik (embryonic stem cell) dan potensi pengembangannya [Online Jurnal][diunduh 3 juli 2017]. Tersedia dari: <http://staff.ui.ac.id>.
- Kalaszczynska dan Ferdyn 2015. Wharton' s Jelly Derived Mesenchymal Stem Cells: Future of Regenerative Medicine? Recent Findings and Clinical Significance. *BioMed Research International*, 2015, hal. 1–11.
- Kalra K, Tomar PC. 2014. Stem cell: basics, classification and applications. *Ajpct*. 2(7):919–30
- Kim, D.W., Staples, M., Shinozuka, K., Pantcheva, P., Kang, S., Borlongan C.V. et al., 2013. Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells: Phenotypic Characterization and Optimizing Their Therapeutic Potential for Clinical Applications. *Int. J. Mol. Sci.*, 14(6), hal.11692–11712.
- Malik, A., 2005. RNA Therapeutic , Pendekatan Baru Dalam Terapi Gen. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, 2(2), hal.51–61.
- Morus M, Baran M, Rost-roszkowska M, Skotnicka-graca U. 2014 . Plant stem cells as innovation in cosmetics. *Acta Pol Pharm*. 71(5):701–7.
- Nan, W., Liu, R., Chen, H., Xu, Z., Wang, M., Yuan, Z. et al., 2015. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Combined With a Collagen-fibrin Double layered Membrane Accelerates Wound Healing. *WOUNDS*, 27(5), hal.134– 140.
- Pham PV. 2016. Stem cell processing. Edisi ke-1. USA:Springer
- Prasanna, S.J. & Jahnavi, V.S., 2011. Wharton' s Jelly Mesenchymal Stem Cells as Off-The-Shelf Cellular Therapeutics: A Closer Look into their Regenerative and Immunomodulatory Properties. *The Open Tissue*

- Engineering and Regenerative Medicine Journal*, pp.28–38.
- Prawirohardjo S. 2014. Ilmu kebidanan. Edisi ke-4. Jakarta: PT.Bina Pustaka Sarwono
- Prayogo dan Wijaya M.T., 2006. Kultur dan Potensi Stem Cells dari Darah Tali Pusat. *Cermin Dunia Kedokteran* (153), hal.26–28.
- Saputra, V., 2006. Dasar-dasar Stem Cell dan Potensi Aplikasinya dalam Ilmu Kedokteran. , (153), pp.21–25.
- Setiawan 2006. Aplikasi Terapeutik Sel Stem Embrionik pada Berbagai Penyakit Degeneratif. *Cermin Dunia Kedokteran*, (153), hal.5–8.
- Shin, T.-H. et al., 2017. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Inflammatory Skin Diseases: Clinical Potential and Mode of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), p.244. Available at: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/2/244>.
- Wang HS, Hung, SC, Peng, ST, Huang, CC, Wei, HM, Guo, YJ. et al., 2004. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord.
- Wei, X. et al., 2013. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. *Nature Publishing Group*, 34(6), pp.747–754. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/aps.2013.50>.
- Yuliana dan Suryani 2012. Terapi Sel Punca pada Infark Miokard Stem Cell Therapy in Myocardial Infarction. *Bioteknologi*, 11(2), hal.176–190.

Curriculum Vitae

Nama : Dr. Evi Kurniawaty, M.Sc
NIP : 19760120 200312 2001
NIDN : 0020017608
Tempat/tgl lahir : 20 Januari 1976
Alamat Rumah : Jl. Anggun Cik Tunggal Gg. Dr Evi no.2 T Betung B
Lampung 35215
Agama : Islam
Pekerjaan : Dosen Biokimia-Biomol Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung
Alamat : Jl. Prof. Sumantri Brojonegoro No.1 Bandar Lampung
Pangkat/ Gol : Lektor/ III C
Telp : 0811723473
Email : evikurniawatyherlambang@yahoo.co.id

Riwayat Pendidikan

Sarjana S1 : Fakultas Kedokteran Unjani Bandung
Sarjana s2 : Fakultas Kedokteran Prodi Biomedis, UGM Jogjakarta
Sarjana s3 : Fakultas Kedokteran Prodi Biomedik, Unand Padang

Riwayat penelitian :

NO	Tahun	Judul	Jurnal
1	2010	Pengaruh minuman energi drink terhadap kecepatan denyut jantung team olahraga FKIP Unila (ketua)	
2	2010	Hubungan kadar kalsium darah dengan perokok pada dosen dan pegawai di universitas lampung (ketua)	
3	2010	Pengaruh pemberian minuman berenergi terhadap perubahan tekanan darah sistolik dan diastolik pada UKM Hindu Universitas Lampung(Ketua)	
4	2010	Pengaruh pemberian madu terhadap penurunan kadar enzim AST pada plasma darah tikus putih yang diinduksi dengan parasetamol	
5	2010	Hubungan pengetahuan dan sikap pedagang cabe merah giling terhadap perilaku penggunaan pewarna Rhodamin B di 5 pasar tradisional Bandar lampung	Prosiding seminar nasional MIPA
6	2011	POLIMORFISME ANGIOTENSI II TIPE 1RESEPTOR (AGTR1)SEBAGAI FAKTOR RESIKO NEFROPATI DEABETIKA PADA PASIEN DM TIPE 2 PADA SUKU JAWA DI YOGYAKARTA (anggota)	Jurnal Nasional tidak terakreditasi (ISSN)
7	2011	Angiotensinogen (AGT) Gene Polymorphism as Risk Factor for Diabetic Nephropathy in type 2 Diabetes Mellitus at Java ethnic in Jogjakarta	Prosiding seminar nasional PDKI ISBN 978-979-18348-5-8
8	2011	Prevalensi penggunaan pewarna berbahaya Rhodamin B pada jajanan anak SD dan hubungannya dengan tingkat pengetahuan	Prosiding seminar hasil penelitian

		dan sikap pedagang jajanan di Bandar Lampung tahun 2011	
9	2012	PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL JAHE PUTIH (<i>Zingiber officinale</i> Roscoe) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI TESTIS MENCIT (<i>Mus musculus</i> Z, JANTAN GALUR DDY YANG DIINDUKSI ETANOL (anggota)	Jurnal Nasional tidak terakreditasi (ISSN)
10	2012	HUBUNGAN PEMAKAIAN KONTRASEPSI SUNTIK KOMBINASI MEDROKSIPROGESTERON ASETAT DAN ESTRADIOL SIPIONAT TERHADAP SIGNIFIKANSI KENAIKAN BERAT BADAN DI KOTA BANDAR LAMPUNG (anggota)	Jurnal Nasional tidak terakreditasi (ISSN)
11	2013	Pengaruh pemberian ekstrak Tempe terhadap gambaran Histopatologi Ginjal tikus putih jantan yang diinduksi Parasetamol (Ketua)	Majority 2013
12	2013	Hubungan dan sikap pedagang cabe merah giling terhadap perilaku penggunaan pewarna rhodamin B di % pasar Tradisional Bandarlampung tahun 2010 (anggota)	Jurnal Majority
13	2013	Pengaruh minuman yang mengandung Taurin dan Kafein sebelum olahraga terhadap perubahan denyut nadi dan tekanan darah pada atlet Baseball PON 2008 Propinsi Lampung (Ketua)	Prosiding nasional Sains & teknologi V satek Universitas Lampung
14	2014	Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Jengkol (<i>Pithecellobium lobatum</i> Benth.) Terhadap Kadar Kolestrol Total Dalam Darah Tikus Diabetes yang di Induksi Aloksan (ketua)	Jurnal Majority
15	2014	Artikel Diabetes Melitus	Jurnal Juke

16	2014	Pengaruh Protektif Pemberian Extra Virgin Olive (EVOO) dan Madu Terhadap Kadar LDL Darah Tikus Putih Jantan GALur Sprangae Dawley Yang Diinduksi Diet Tinggi Kolesterol (anggota)	Jurnal Majority
17	2015	Amplifikasi gen formin binding protein 1-like (FNBP1L) sebagai tahap pendahuluan identifikasi mutasi gen yang berhubungan dengan tingkat IQ	
18	2015	Anemia pada infeksi HIV (anggota)	Jurnal Majority
19	2016	Perbandingan dosis toksik amoksisilin generik berlogo dengan bermerek terhadap kadar reduced glutathione hepar tikus rattus norvegicus galur sprague dawley (anggota)	Jurnal Juke
20	2016	Faktor faktor yang berhubungan dengan kejadian Diabetes mellitus tipe 2 (anggota)	Jurnal Majority
21	2016	Diagnosis dan terapi pada pasien gangguan ansietas menyeluruh pria usia 60 tahun(anggota)	Jurnal Medulla
22	2016	Pengaruh konsumsi bluberry terhadap penurunan oksidasi LDL sebagai pengobatan untuk pengobatan jantung koroner (Anggota)	Jurnal Majority
23	2016	Manfaat sarang semut sebagai terapi anti diabetes (ketua)	Jurnal Majority
24	2016	Tn R72 tahun dengan Gout Arthritis dan Hipertensi Tingkat 1 (anggota)	Jurnal Medulla)
25	2016	Pengaruh kopi terhadap hipertensi (Ketua)	Jurnal Majority

Riwayat Pengabdian

NO	Judul	Keterangan
1	Peningkatan pengetahuan efektifitas KB IUD pada masyarakat kelurahan Sumur Putri Kecamatan Teluk Betung Utara, Bandar Lampung	Tahun 2014
2	Peningkatan Pengetahuan Bahaya Pewarna tekstil makanan dan minuman pada Murid SD Negeri 1 Sumur Putri Kecamatan Teluk Betung Utara B.Lampung	Tahun 2010
3	Peningkatan pengetahuan Dengue Hemoragic Fever (DHF) pada Masyarakat Kelurahan Sumur Putri Kecamatan Teluk Betung Utara, Bandar Lampung.	Tahun 2010
4	Peningkatan kesadaran melakukan Pap Smear sebagai cara ampuh mencegah Carcinoma Cervix pada kader kesehatan dan Masyarakat Kelurahan Sumur Putri Kecamatan Teluk Betung Utara, Bandar Lampung	Tahun 2011

Riwayat pembuatan Buku :

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

Riwayat Organisaai

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