



**TRANSPLANTASI SEL PUNCA HEMATOPOIETIK  
AUTOLOGOUS (*AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM  
CELL TRANSPLANTATION*) PADA *MULTIPLE SCLEROSIS***

***SYSTEMATIC REVIEW***

**SKRIPSI**

**ELMIRAZ TAKBIRANI**

**1810211037**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA**

**2022**



**TRANSPLANTASI SEL PUNCA HEMATOPOIETIK AUTOLOGOUS  
(*AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION*)  
PADA *MULTIPLE SCLEROSIS***

***SYSTEMATIC REVIEW***

**SKRIPSI**

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar Sarjana  
Kedokteran**

**ELMIRAZ TAKBIRANI**

**1810211037**

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA  
2022**

## PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan benar.

Nama : Elmiraz Takbirani

NRP : 1810211037

Tanggal : 13 Desember 2021

Bilamana di kemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan saya, maka saya bersedia dituntut dan diproses sesuai dengan ketentuan yang berlaku.

Jakarta, 13 Desember 2021

Yang menyatakan,



Elmiraz Takbirani

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan pada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulisan skripsi yang berjudul “Transplantasi Sel Punca Hematopoietik Autologous (*Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) pada *Multiple Sclerosis*” dapat penulis selesaikan. Penulisan dilakukan dalam rangka memenuhi syarat kelulusan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran S-1 di Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini tidak dapat diselesaikan tanpa bantuan banyak pihak, maka dari itu penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes, M.Pd.I selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.
2. Dr. Yudhi Nugraha, S.Si, M.Biomed selaku dosen pembimbing 1 yang senantiasa memberi motivasi dan pembelajaran yang berharga bagi penulis ditengah keterbatasan jarak dan perbedaan zona waktu.
3. Dr. dr. Winda Lestari, MKM selaku dosen pembimbing 2 yang selalu memberikan dukungan dan bimbingan kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
4. Andri Pramesyanti P, S.Si, M.Biomed, Ph.D selaku penguji skripsi yang telah memberikan umpan balik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
5. Kedua orang tua penulis yang senantiasa memberikan dukungan baik moril maupun materiil serta do'a yang tiada henti bagi penulis dalam menempuh akademik dan menyelesaikan skripsi ini.
6. Mirsal Fazrulloh sebagai orang terdekat penulis yang senantiasa memberikan semangat.
7. Teman-teman terdekat yaitu Amel, Inu, Redam, Jo, Akmal, Cia, Cipa, Pipah, Jerin, dan Gami yang selalu memberikan dukungan dan semangat serta menjadi pendengar keluh kesah penulis selama prelinik dan penyusunan skripsi ini.

8. Seluruh dosen pengajar FK UPNVJ yang telah memberikan ilmu dan wejangan yang sangat berguna bagi penulis.
9. Seluruh mahasiswa FK UPNVJ Angkatan 2018 yang menemani dan membantu penulis melalui masa preklinik dan penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan dan kesalahan, maka dari itu penulis menerima segala saran dan kritik yang membangun agar penulisan skripsi menjadi lebih baik. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

Jakarta, 24 Agustus 2021

Penulis

## PERYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

---

Sebagai civitas akademik Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Elmiraz Takbirani  
NRP : 1810211037  
Fakultas : Kedokteran  
Program Studi : Pendidikan Dokter

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta. Hak Bebas Royalti Non eksklusif (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: **“TRANSPLANTASI SEL PUNCA HEMATOPOIETIK AUTOLOGOUS (*AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION*) PADA *MULTIPLE SCLEROSIS*”**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti ini Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Jakarta, 13 Desember 2021

Yang Menyatakan,



METERAI  
TEMPEL  
F85BEAJX679346509

Elmiraz Takbirani

## LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh:

Nama : Elmiraz Takbirani  
NRP : 1810211037  
Program Studi : Pendidikan Kedokteran  
Judul Skripsi : Transplantasi Sel Punca Hematopoietik Autologous (*Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) pada *Multiple Sclerosis*

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Tim Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.

Andri Pramesyanti P, S.Si.

M.Biomed, Ph.D

Penguji

Dr. Yudhi Nugraha, S.Si.

M.Biomed

Pembimbing 1

Dr. dr. Winda Lestari.

MKM

Pembimbing 2

Tonoq Fredrik Pasiak,  
M.Kes, M.Pd.I  
Dekan Fakultas Kedokteran

dr. Mila Citrawati, M.Biomed  
Ketua Program Studi Kedokteran  
Program Sarjana

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal Ujian : 2 Oktober 2021

**TRANSPLANTASI SEL PUNCA HEMATOPOIETIK AUTOLOGOUS  
(AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION)  
PADA MULTIPLE SCLEROSIS**

**Elmiraz Takbirani**

**Abstrak**

*Multiple sclerosis* (MS) adalah penyakit autoimun yang berpotensi melumpuhkan otak dan sumsum tulang belakang. Sistem kekebalan menyerang selubung pelindung saraf (mielin) dan menyebabkan kerusakan permanen saraf. Belum ada obat yang berperan dalam memberikan remisi jangka panjang pada MS. Terapi berbasis stem sel merupakan terapi menjanjikan untuk memperbaiki dan menggantikan sel tubuh yang telah rusak. *Autologous hematopoietic stem cell transplantation* (AHSCT) merupakan terapi berbasis sel yang dapat mengatur ulang sistem imun pasien MS. Belum diketahui secara mendalam efikasi terapi ini terhadap remisi jangka panjang pada pasien MS serta keamanan terapi yang meliputi efek samping dan risiko kematian. Selain itu, pilihan rejimen transplantasi dan indikasi pasien yang mempengaruhi hasil AHSCT belum diketahui pasti. *Systematic review* ini membahas efikasi dan keamanan AHSCT secara komprehensif. Pencarian literatur dilakukan pada bulan Juni hingga Agustus 2021 melalui Pubmed dan *Google Scholar*. Literatur diseleksi dengan metode PRISMA-P menghasilkan 13 penelitian sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. AHSCT memiliki efikasi yang baik dalam memberikan remisi jangka panjang terutama pada pasien MS dengan kegagalan *disease modifying therapy* yang tersedia. Pasien dengan tipe *Relapsing Remitting* MS menunjukkan hasil yang lebih baik daripada tipe lainnya. Usia lebih muda (<40 tahun), riwayat imunoterapi sebelumnya yang lebih sedikit, dan skor *Expanded Disability Status Scale baseline* yang lebih rendah menunjukkan hasil yang lebih baik. Rejimen BCNU, Etoposide, Arabinosylcytosine, Melphalan (BEAM) menjadi pilihan utama karena memberikan hasil dan keamanan yang lebih baik dibandingkan rejimen dengan intensitas tinggi. Keamanan terapi AHSCT tinggi dengan jumlah kematian 13 kasus dari 694 sampel dan efek samping yang dapat diobati.

**Kata kunci:** *Multiple sclerosis, Autologous hematopoietic stem cell transplantation, efikasi, keamanan terapi*



**TRANSPLANTASI SEL PUNCA HEMATOPOIETIK AUTOLOGOUS  
(AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION)  
PADA MULTIPLE SCLEROSIS**

**Elmiraz Takbirani**

***Abstract***

*Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease that can potentially paralyze the brain and spinal cord. The immune system attacks the protective sheath of nerves (myelin) and causes permanent damage to nerves. No drug plays a role in providing long-term remission in MS. Stem cell-based therapy is a promising therapy to repair and replace damaged body cells. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) is a cell-based therapy that can reset the immune system. The efficacy of this therapy for long-term remission and safety is not yet fully known. In addition, the choice of transplant regimen and patient indications that affect the results of AHSCT is not known with certainty. A systematic review is needed that discusses the efficacy and safety of AHSCT comprehensively. The literature search was conducted from June to August 2021 via Pubmed and Google Scholar. The literature was selected using the PRISMA-P method, resulting in 13 studies according to the inclusion and exclusion criteria. AHSCT has good efficacy in providing long-term remission, especially in MS patients with failure of available disease-modifying therapy. Patients with the Relapsing Relapsing MS type showed better results than the other types. Younger age, less history of previous immunotherapy, and lower baseline Expanded Disability Status Scale scores indicated better outcomes. The BCNU, Etoposide, Arabinosylcytosine, Melphalan (BEAM) regimen is the first choice because it provides better results and safety than high-intensity regimens. The safety of AHSCT therapy is high, with a mortality number of 13 cases of 694 samples and treatable side effects.*

**Keywords :** *Multiple sclerosis, Autologous hematopoietic stem cell transplantation, efficacy, safety*

## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iv
<b>Abstrak</b> .....	viii
<i>Abstract</i> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	x
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR BAGAN</b> .....	xv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>DAFTAR GRAFIK</b> .....	xvii
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xviii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>I.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>I.2 Perumusan Masalah</b> .....	3
<b>I.3 Tujuan Penelitian</b> .....	4
<b>I.3.1 Tujuan Umum</b> .....	4
<b>I.3.2 Tujuan Khusus</b> .....	4
<b>I.4 Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>I.4.1 Manfaat Teoritis</b> .....	4
<b>I.4.2 Manfaat Praktis</b> .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
<b>II.1 Multiple Sclerosis</b> .....	6
<b>II.1.1 Definisi</b> .....	6
<b>II.1.2 Etiologi</b> .....	6
<b>II.1.3 Epidemiologi</b> .....	6
<b>II.1.4 Klasifikasi</b> .....	7

II.1.5 Patogenesis .....	7
II.1.6 Gejala Klinis.....	9
II.1.7 Diagnosis.....	10
II.1.8 <i>Expanded Disability Status Scale (EDSS)</i> .....	12
II.2 Terapi Berbasis Sel pada <i>Multiple Sclerosis</i> .....	15
II.2.1 <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)</i> .....	15
II.2.1.1 Definisi .....	15
II.2.1.2 Klasifikasi .....	15
II.2.1.3 Diferensiasi <i>Hematopoietic Stem Cell</i> .....	16
II.2.1.3 Mekanisme Kerja Terapi <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT)</i> pada <i>Multiple Sclerosis</i> .....	16
II.2.1.4 Prosedur <i>Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT)</i> pada <i>Multiple Sclerosis</i> .....	20
II.2.2 <i>Mesenchymal Stem Cell</i> .....	22
II.4 Kerangka Konsep .....	24
II.5 Penelitian Terkait .....	25
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	27
III.1 Desain Penelitian .....	27
III.2 Waktu Penelitian.....	27
III.3 Subjek Penelitian.....	27
III.3.1 Populasi.....	27
III.3.2 Sampel.....	27
III.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	28
III.4 Metode <i>Systematic Review</i> .....	28
III.4.1 Strategi Pencarian.....	30
III.4.2 Sumber Data .....	31

III.4.3 Ekstraksi Data .....	31
III.4.4 Penilaian Kualitas Literatur .....	31
III.4.5 Sintesis Data.....	31
III.4.6 Tahapan Proses Penelitian <i>Systematic Review</i> .....	32
III.5 Alur Penelitian.....	33
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>34</b>
<b>IV.1 Hasil Penelitian.....</b>	<b>34</b>
IV.1.1 Penilaian Kualitas Jurnal .....	34
IV.1.2 Ekstraksi Data .....	38
IV.1.3 Sintesis Data ( <i>Pooled Data</i> ).....	42
IV.1.3.1 Karakteristik Sampel.....	42
IV.1.3.2 Prosedur Terapi.....	43
IV.1.3.3 Efikasi AH SCT .....	50
IV.1.3.3.1 <i>Progression Free Survival, Relaps Free Survival, EDSS Baseline , dan EDSS setelah Terapi</i> .....	50
IV.1.3.3.2 MRI dan CSF.....	57
IV.1.3.4 Keamanan AH SCT .....	62
<b>IV.2 Pembahasan .....</b>	<b>68</b>
IV.2.1 Karakteristik Sampel.....	68
IV.2.2 Prosedur Terapi.....	71
IV.2.3 Efikasi AH SCT .....	73
IV.2.3.1 <i>Progression Free Survival, Relaps Free Survival, EDSS , dan EDSS setelah Terapi</i> .....	74
IV.2.3.2 MRI dan CSF.....	80
IV.2.4 Keamanan Terapi.....	81
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>84</b>

<b>V.1 Simpulan</b> .....	84
<b>V.2 Saran</b> .....	84
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	85
<b>LAMPIRAN</b> .....	99
<b>Lampiran 1. Riwayat Hidup Penulis</b> .....	99
<b>Lampiran 2. Penilaian Kriteria JBI Studi Kuasi Eksperimental</b> .....	100
<b>Lampiran 3. Penilaian Kriteria JBI Studi Kohort</b> .....	102
<b>Lampiran 4. Hasil Uji Turnitin</b> .....	107

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Gejala Klinis <i>Multiple Sclerosis</i> berdasarkan Lokasi Lesi .....	9
Tabel 2. Diagnosis MS .....	10
Tabel 3. <i>Expanded Disability Status Scale</i> (EDSS) .....	13
Tabel 4. Penelitian Terkait .....	25
Tabel 5. Strategi Pencarian Literatur PICO .....	30
Tabel 6. Kualitas Jurnal Studi Kuasi Eksperimental.....	34
Tabel 7. Kualitas Jurnal Studi Kohort.....	35
Tabel 8. Hasil Ekstraksi Data.....	38
Tabel 9. Karakteristik Sampel.....	42
Tabel 10. Prosedur Terapi .....	43
Tabel 11. <i>Progression Free Survival, Relaps Free Survival, EDSS Baseline</i> , dan EDSS setelah Terapi.....	50
Tabel 12. MRI dan CSF .....	57
Tabel 13. Keamanan AHSCT .....	62

## DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Mekanisme Efikasi AHSCT .....	18
Bagan 2. Kerangka Teori .....	23
Bagan 3. Kerangka Konsep.....	24
Bagan 4. Metode Penelitian .....	29
Bagan 5. Tahapan Proses Penelitian <i>Systematic Review</i> .....	32
Bagan 6. Alur Penelitian .....	33

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis <i>Multiple Sclerosis</i> .....	8
Gambar 2. Diferensiasi <i>Hematopoietic Stem Cell</i> .....	16
Gambar 3. Mekanisme Kerja AHSCT pada <i>Multiple Sclerosis</i> .....	17
Gambar 4. Prosedur AHSCT pada <i>Multiple Sclerosis</i> .....	20
Gambar 5. Efikasi AHSCT pada MS berdasarkan EDSS .....	76



## DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. <i>Progression Free Survival</i> dan <i>Relaps Free Survival</i> .....	75
Grafik 2. Perubahan EDSS pada <i>Follow-up</i> .....	77
Grafik 3. Mortalitas pada AHSCT .....	83

## DAFTAR SINGKATAN

AHSCT	: <i>Autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>
ARR	: <i>Annualized relapse rate</i>
BBB	: <i>Brain blood barrier</i>
BEAM	: <i>BCNU, Arabinosylcytosine, Etoposide, dan Melphalan</i>
CSF	: <i>Cerebrospinal fluid</i>
DIS	: <i>Dissemination in space</i>
DIT	: <i>Dissemination in time</i>
DMT	: <i>Disease modifying therapy</i>
EDSS	: <i>Expanded disability status scale</i>
FOXO1	: <i>Forkhead box protein O1</i>
Gd	: <i>Gadolinium</i>
GVHD	: <i>Graft versus host disease</i>
HST	: <i>Hematopoietic stem cell</i>
IFN $\gamma$	: <i>Interferon <math>\gamma</math></i>
MAITs	: <i>Mucosal associated invariant T cells</i>
MBP	: <i>Myelin basic protein</i>
MRI	: <i>Magnetic resonance imaging</i>
MS	: <i>Multiple sclerosis</i>
MSC	: <i>Mesenchymal stem cell</i>
OCB	: <i>Oligoclonal band</i>
PD-1	: <i>Programmed cell death protein 1</i>
PFS	: <i>Progression free survival</i>
PPMS	: <i>Primary progressive multiple sclerosis</i>
PRMS	: <i>Progressive relapsing multiple sclerosis</i>
RFS	: <i>Relaps free survival</i>
RRMS	: <i>Relapsing remitting multiple sclerosis</i>
SF	: <i>Sistem fungsional</i>
SPMS	: <i>Secondary progressive multiple sclerosis</i>
SSP	: <i>Sistem saraf pusat</i>