



**EFIKASI DAN KEAMANAN TERAPI SEL PUNCA MESENKIMAL
AUTOLOG TERHADAP REGENERASI JANTUNG PASCA INFARK
MIOKARD**

SYSTEMATIC REVIEW

SKRIPSI

SAKHIA SYAHDA ASMARA

1810211019

UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA

FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA

2021



**EFIKASI DAN KEAMANAN TERAPI SEL PUNCA MESENKIMAL
AUTOLOG TERHADAP REGENERASI JANTUNG PASCA INFARK
MIOKARD**

SYSTEMATIC REVIEW

SKRIPSI

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

SAKHIA SYAHDA ASMARA

1810211019

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA
2021**

PERNYATAAN ORISINALITAS

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

Nama : Sakhia Syahda Asmara

NIM : 1810211019

Tanggal : 22 Januari 2022

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

Jakarta, 22 Januari 2022

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink is written over a red rectangular stamp. The stamp contains the text 'SEPULUH RIBU RUPIAH' at the top, '1000' in large digits in the center, and 'METERAI TEMPEL' at the bottom. Below the stamp, the alphanumeric code 'FD011AJX684081559' is printed.

Sakhia Syahda Asmara

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama : Sakhia Syahda Asmara
NRP : 1810211019
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pembangunan Nasional “Veteran” Jakarta. Hak Bebas Royalti Non eksklusif (*Non-exclusive Royalti Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: **“EFIKASI DAN KEMANAN TERAPI SEL PUNCA MESENKIMAL AUTOLOG TERHADAP REGENERASI JANTUNG PASCA INFARK MIOKARD: *SYSTEMATIC REVIEW*”**.

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, 22 Januari 2022

Yang menyatakan,



Sakhia Syahda Asmara

PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh:

Nama : Sakhia Syahda Asmara
NRP : 1810211019
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana
Judul Skripsi : Efikasi dan Keamanan Terapi Sel Punca Mesenkimal
Autolog Terhadap Regenerasi Jantung Pasca Infark
Miokard: *Systematic Review*

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.

Assist. Prof. Dr.Med. Dr.Sc. dr. Yanto
Sandy Tjang, Sp. BTKV(K), MAB,
MPH, MSc, PhD, FACS, FETCS, FICS

Dr. Yudhi Nugraha,
S.Si, M.Biomed
Pembimbing 1

drg. Nunuk
Nugrohowati, MS
Pembimbing 2

Penguji



Dr. dr. H. Taufiq 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 : 30 Desember 2021

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena dengan rahmat dan karunia-Nya, skripsi yang berjudul “Efikasi dan Keamanan Terapi Sel Punca Mesenkimal Autolog Terhadap Regenerasi Jantung Pasca Infark Miokard: *Systematic Review*” dapat berjalan dengan lancar dan selesai. Penulisan skripsi 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 sehingga penulis ingin mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya 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 selalu memberikan semangat dan apresiasi terbaiknya bagi penulis, meskipun dibatasi oleh jarak dan waktu.
3. drg. Nunuk Nugrohowati, MS selaku dosen pembimbing 2 yang selalu memberikan dukungan dan bimbingan kepada penulis.
4. Assist. Prof. Dr.Med. Dr.Sc. dr. Yanto Sandy Tjang, Sp.BTKV(K), MAB, MPH, MSc, Ph.D, FACS, FETCS, FICS selaku dosen penguji utama skripsi yang telah memberikan umpan balik dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
5. Keluarga penulis yang selalu memberi dukungan serta doa terbaik tiada henti dalam menyelesaikan perkuliahan dan skripsi ini.
6. Lingkaran persahabatan paling suportif bagi penulis yaitu Soya, Rena, Rachma, Yuni, dan Chacha, yang selalu mendukung dan menjadi sumber tertawa dari hari pertama sampai saat ini.
7. Teman spesialis satu bimbingan yaitu Emil, Diana, Cia, yang selalu mendukung dan membantu dari awal pembuatan skripsi sampai selesai.

8. Teman-teman mahasiswa FK UPN Veteran Jakarta Angkatan 2018 dengan korsaanya yang selalu mengelilingi penulis dengan orang-orang baik di dalam lingkungan FK dari awal sampai akhir.

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, 10 Desember 2021

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Sakhia' followed by a stylized flourish.

Sakhia Syahda Asmara

DAFTAR ISI

PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR BAGAN.....	xii
DAFTAR GRAFIK.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xvii
<i>ABSTRACT</i>	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Perumusan Masalah	3
I.3. Tujuan Penelitian	3
I.3.1. Tujuan Umum	3
I.3.2. Tujuan Khusus.....	3
I.4. Manfaat Penelitian	3
I.3.1. Manfaat Teoritis	3
I.3.2. Manfaat Praktis	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II.1. Infark Miokard.....	5
II.1.1. Definisi.....	5
II.1.2. Epidemiologi.....	5
II.1.3. Etiologi.....	5
II.1.4. Patogenesis.....	6
II.1.4.1 Infark Miokard.....	6
II.1.4.2 <i>Remodeling</i>	7
II.1.5. Gejala	8
II.1.6. Diagnosis.....	9

II.2. Sel Punca Mesenkimal.....	10
II.2.1. Definisi.....	10
II.2.2. Klasifikasi	10
II.2.3. Mekanisme Sel Punca Mesenkimal terhadap Infark Miokard.....	11
II.2.4. Cara Pemberian Sel Punca Mesenkimal	14
II.3. Kerangka Teori	15
II.4. Kerangka Konsep.....	15
II.5. Penelitian Terkait.....	16
BAB III METODE PENELITIAN.....	18
III.1. Desain Penelitian	18
III.2. Waktu Penelitian	18
III.3. Subjek Penelitian.....	18
III.3.1. Populasi	18
III.3.2. Sampel.....	18
III.3.3. Kriteria	19
III.4. Metode Penelitian.....	19
III.4.1. Strategi Pencarian.....	20
III.4.2. Sumber Data.....	21
III.4.3. Ekstraksi Data	22
III.4.4. Penilaian Kualitas Literatur.....	22
III.4.5. Sintesis Data.....	23
III.4.6. Tahapan Proses Penelitian.....	23
III.5. Alur Penelitian.....	24
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
IV.1. Hasil	25
IV.1.1. Penilaian Kualitas Jurnal	25
IV.1.2. Ekstraksi Data.....	27
IV.1.3. Sintesis Data	31
IV.2. Pembahasan.....	46
IV.2.1. Karakteristik Sampel	46
IV.2.2. Prosedur Terapi	47
IV.2.3. Keamanan Terapi.....	49
IV.2.4. Efikasi Terapi	51
IV.3. Keterbatasan Penelitian	57

BAB V SIMPULAN DAN SARAN	59
V.1. Simpulan.....	59
V.2. Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	61
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	67
LAMPIRAN.....	69
LAMPIRAN 1	69
LAMPIRAN 2	77
LAMPIRAN 3	79

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Klasifikasi Infark Miokard Berdasarkan Etiologi	6
Tabel 2 Gejala Tipikal dan Atipikal pada Infark Miokard.....	9
Tabel 3 Klasifikasi Infark Miokard Berdasarkan Gambaran EKG	10
Tabel 4 Beberapa Mekanisme Komponen Eksosom dan Mikrovesikel	14
Tabel 5 Daftar Jurnal Penelitian Terkait	16
Tabel 6 Strategi Pencarian Literatur Metode PICO	20
Tabel 7 Kualitas Jurnal Studi RCT	25
Tabel 8 Kualitas Jurnal Studi Kuasi Eksperimental.....	27
Tabel 9 Ekstraksi Data	28
Tabel 10 Karakteristik Sampel.....	32
Tabel 11 Prosedur Terapi	34
Tabel 12 Efikasi Terapi Mengenai Perubahan Fungsional	37
Tabel 13 Efikasi Terapi Mengenai Perubahan Struktural	39
Tabel 14 Keamanan Terapi	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Gambaran Pembentukan Fibrosis.....	8
Gambar 2 Fluktuasi Serum Troponin I dan T	10
Gambar 3 Mekanisme Kerja Sel Punca Mesenkimal terhadap Sel Target	13

DAFTAR BAGAN

Bagan 1 Kerangka Teori	16
Bagan 2 Kerangka Konsep	16
Bagan 3 Alur Diagram PRISMA	20
Bagan 4 Tahapan Proses Penelitian <i>Systematic Review</i>	23
Bagan 5 Alur Penelitian	24
Bagan 6 Mekanisme Terapi MSC pasca IM	50

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1 Peningkatan LVEF pada <i>Follow-up</i> Terakhir dari <i>Baseline</i>	53
Grafik 2 Persentase Keamanan Terapi MSC Autolog Pasca IM	56

DAFTAR SINGKATAN

99mTc-sestamibi	: <i>Technetium (^{99m}Tc)-sestamibi</i>
ACC	: <i>The American College of Cardiology</i>
ACE-I	: <i>ACE Receptor Inhibitor</i>
A-DMSC	: <i>Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells</i>
AMPK	: <i>AMP-activated Protein Kinase</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
BM-DMSC	: <i>Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells</i>
BMMC	: <i>Bone Marrow Mononuclear Cells</i>
BM-MSc	: <i>Bone Marrow-Mesenchymal Stem Cells</i>
BNP	: <i>Brain Natriuretic Peptide</i>
CABG	: <i>Coronary Artery Bypass Graft</i>
EKG	: <i>Elektrokardiogram</i>
eNOS	: <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
ESC	: <i>European Society of Cardiology</i>
F-18-FDG	: <i>F-18-Fluorodeoxyglucose</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
GCSF	: <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
GDF-11	: <i>Growth Differentiation Factor-11</i>
GF	: <i>Growth Factor</i>
HGF	: <i>Hepatocyte Growth Factor</i>
HSA	: <i>Human Serum Albumin</i>
IC	: <i>Intracoronary</i>
IM	: <i>Infark Miokard</i>
IM	: <i>Intramyocardial</i>
IR	: <i>Infarcted Region</i>
IS	: <i>Infarct Size</i>
ISS	: <i>Infarct Scar Size</i>
JBIC	: <i>The Joanna Briggs Institute</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LVBp	: <i>Left Ventricular Blood Pool</i>

LVDD	: <i>Left Ventricular end-Diastolic Dimension</i>
LVEDV	: <i>Left Ventricle End Diastolic Volume</i>
LVEF	: <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>
LVESV	: <i>Left Ventricular End Systolic Volume</i>
MACE	: <i>Major Adverse Cardiac Events</i>
MES	: <i>Matriks Ekstraseluler</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MiR	: <i>Micro RNA</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MSC	: <i>Mesenchymal Stem Cells</i>
NAC	: <i>N Acetylcysteine</i>
NSTEMI	: <i>Non-ST Elevation Myocardial Infarction</i>
NYHA	: <i>New York Heart Association</i>
P13K/Akt	: <i>Phosphatidylinositol-3 Kinase/Protein Kinase B</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
PCI	: <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>
PDSs	: <i>Perfusion Defect Scores</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin-E2</i>
PICO	: <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>
PRISMA-P	: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols</i>
RCT	: <i>Randomized-Controlled Trial</i>
Riskeddas	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SAE	: <i>Serious Adverse Events</i>
SDF-1	: <i>Stromal-Derived Factor-1</i>
SPECT	: <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SRS	: <i>Summed Rest Score</i>
SSS	: <i>Summed Stress Score</i>
STEMI	: <i>ST Elevation Myocardial Infarction</i>
SV	: <i>Stroke Volume</i>

TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
UCB-DMSC	: <i>Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WMAI	: <i>Wall Motion Abnormality Index</i>
WMSI	: <i>Wall Motion Score Index</i>

EFIKASI DAN KEAMANAN TERAPI SEL PUNCA MESENKIMAL AUTOLOG TERHADAP REGENERASI JANTUNG PASCA INFARK MIOKARD

Abstrak

Infark Miokard (IM) merupakan nekrosis miokardium akibat penurunan atau blokade aliran darah ke jantung. Nekrosis diikuti dengan *remodeling* jaringan yang menyebabkan disfungsi ventrikel sinistra dengan LVEF kurang dari 50%. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *remodeling* dapat diperbaiki dengan pemberian sel punca mesenkimal melalui mekanisme parakrin yang dimilikinya. *Systematic review* ini akan mengulas keamanan dan efikasi sel punca mesenkimal autolog pada regenerasi jantung pasca infark miokard agar dapat mengurangi komplikasi dan meningkatkan kualitas hidup pasien di kemudian hari. **Metode:** *systematic review* dilakukan dengan pencarian literatur pada basis data Pubmed, Google Scholar, Cochrane, dan Science Direct menggunakan metode PRISMA-P 2020 dan diseleksi kembali melalui JBI *Critical Appraisal Checklist*. **Hasil:** sel punca mesenkimal autolog dapat meningkatkan fungsi jantung yang ditandai dengan meningkatnya parameter fungsional dan struktural. Parameter fungsional terdiri dari LVEF, LVESV, LVEDV, dan WMSI, sedangkan parameter struktural terdiri dari viabilitas, perfusi, dan massa infark. Hasil dari efikasi ini ditandai dengan rata-rata peningkatan parameter fungsional yaitu LVEF sebesar 7,8% dengan empat dari delapan literatur berpengaruh secara signifikan. Selain itu, empat dari enam literatur memberikan pengaruh pada parameter struktural secara signifikan. Sel punca mesenkimal juga memiliki persentase keamanan yang tinggi (89%) dengan insidensi MACE (9%) dan efek samping ringan lainnya (2%) dari total 145 sampel. **Kesimpulan:** sel punca mesenkimal autolog aman dan efektif terhadap regenerasi jantung pasca infark miokard.

Kata Kunci : Sel Punca Mesenkimal, Infark Miokard, *Remodeling*, Efikasi, Keamanan

EFIKASI DAN KEAMANAN TERAPI SEL PUNCA MESENKIMAL AUTOLOG TERHADAP REGENERASI JANTUNG PASCA INFARK MIOKARD

Abstract

*Myocardial Infarction (MI) is necrosis of the myocardium due to blood flow decreased or blockage to the heart. The necrosis is followed by tissue remodelling leading to left ventricular dysfunction with an LVEF of less than 50%. Several studies have showed that remodelling can be improved by presenting mesenchymal stem cells via the proposed paracrine mechanism. This systematic review will analyze the safety and efficacy of autologous mesenchymal stem cells in cardiac regeneration after myocardial infarction to lower complications and increase patients' quality of life in the future. **Methods:** A systematic review was conducted by searching the literatures on the Pubmed, Google Scholar, Cochrane, and Science Direct databases, guided by the PRISMA-P 2020 method, and re-selected through the JBI Critical Appraisal Checklist. **Results:** autologous mesenchymal stem cells could improve heart function, characterized by increased functional and structural parameters. Functional parameters consist of LVEF, LVESV, LVEDV, and WMSI, while structural parameters consist of viability, perfusion, and infarct mass. The efficacy is indicated by an average increase in the functional parameter, namely LVEF of 7.8% with significant increase in four of the eight literatures. In addition, four of the six literatures have a significant improvement on the structural parameters. Mesenchymal stem cells also had a high proportion of safety (89%) with an incidence of MACE (9%) and other mild side effects (2%) out of a total of 145 samples. **Conclusion:** autologous mesenchymal stem cells are safe and effective for cardiac regeneration after myocardial infarction.*

Keywords: Mesenchymal Stem Cells, Myocardial Infarction, Remodelling, Efficacy, Safety