EFEKTIVITAS PENGGUNAAN *STEM CELL* PADA PETANI PENDERITA PPOK

Fataya Aulia Zakki[1], Baiq Niki Ayuningtia[2], Aldhiya Azmy Bayanaka[3]

[1,2,3]*Universitas Mataram*
E-mail : yayangfatayaauliazakki@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan : PPOK (penyakit paru obstruktif kronis) merupakan penyakit paru paru yang membuat aliran udara menjadi terbatas akibat adanya kerusakan atau peradangan pada saluran paru. Terjadi sekitar 600.000 kasus keracunan pestisida dan 20.000 kematian akibat paparan tersebut setiap tahunnya berdasarkan data WHO (2020). Metode : Literatur diperoleh menggunakan mesin pencarian pada database PubMed dengan kata kunci ("*Mesenchymal Stem Cell*" *OR* "*MSC*") AND ("*COPD*" *OR* "*Chronic Obstructive Pulmonary Disease" OR "Lung Disease" OR "Respiratory Diseases*") *AND ("Systematic Review" OR "Meta-analysis") AND ("Preclinical" OR "Cell Therapy" OR "Conditioned Media" OR "Regenerative Medicine*"). Dari hasil pencarian ditemukan 4 literatur yang sesuai. Pembahasan : Mesenchymal Stem Cell (MSC) memiliki potensi sebagai terapi pada penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) melalui mekanisme anti-inflamasi, regeneratif, dan imunomodulasi. Beberapa penelitian melaporkan peningkatan kapasitas olahraga, nilai FEV1, serta peningkatan produksi sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan faktor pertumbuhan VEGF, HGF, dan TGF-β. Kesimpulan : MSC memiliki potensi besar, namun penggunaannya masih berada pada tahap pre-klinis.

Kata Kunci : *Mesenchymal Stem Cell, MSC, COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Lung Disease, Respiratory Diseases, Systematic Review, Meta-Analysis, Preclinical, Cell Therapy, Conditioned Media, Regenerative Medicine*

ABSTRACT

Introduction : Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a lung condition that causes airflow limitation due to damage or inflammation in the airways. According to WHO (2020), there are around 600,000 cases of pesticide poisoning and 20,000 deaths each year linked to such exposure. Method: Literature was obtained through a search on the PubMed database using the keywords: ("Mesenchymal Stem Cell" OR "MSC") AND ("COPD" OR "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" OR "Lung Disease" OR "Respiratory Diseases") AND ("Systematic Review" OR "Meta-analysis") AND ("Preclinical" OR "Cell Therapy" OR "Conditioned Media" OR "Regenerative Medicine"). A total of four relevant articles were identified based on these search criteria. Discussion: Mesenchymal Stem Cells (MSCs) have shown promise as a therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) through their anti-inflammatory, regenerative, and immunomodulatory effects. Several studies report that MSC treatment leads to improved exercise capacity, increased FEV_1, and elevated production of anti-inflammatory cytokines such as interleukin-10 (IL-10), as well as growth factors including VEGF, HGF, and TGF-β. Conclusion: MSCs hold great potential as a therapy; however, their application remains largely at the preclinical stage.

Keywords : *Mesenchymal Stem Cell, MSC, COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Lung Disease, Respiratory Diseases, Systematic Review, Meta-Analysis, Preclinical, Cell Therapy, Conditioned Media, Regenerative Medicine*

PENDAHULUAN

Agrikultur merupakan salah satu sektor penting dalam negara yang sedang dilakukan peningkatan oleh pemerintah sebagai salah satu usaha untuk menyejahterakan masyarakat. Pada tahun 2024 sebanyak 40.720.959 atau 14,45 % dari 218,6 juta jiwa lebih bekerja di sektor agrikultur yang meliputi pertanian, kehutanan, dan perikanan [1–3]. Pestisida adalah semua zat kimia dan bahan lain serta jasad renik (mikroba) dan virus yang digunakan untuk memberantas atau mencegah hama-hama dan penyakit yang merusak tanaman [4]. Pestisida biasanya digunakan oleh petani sebagai usaha untuk membunuh hama, tetapi jika terpapar dan terhirup melalui hidung atau mulut dapat menyebabkan dampak negatif [5,6]. Setiap tahunnya terjadi sekitar 600.000 kasus keracunan pestisida, dengan sekitar 20.000 kematian akibat paparan tersebut. Selain itu, antara 5.000 hingga 10.000 orang mengalami efek jangka panjang seperti kanker, gangguan hati, cacat tubuh, dan berbagai penyakit kronis lainnya. Kejadian ini paling banyak ditemukan di negara-negara berkembang [7]. Seseorang yang terpapar oleh pestisida dalam jangka waktu cukup lama dapat menyebabkan seseorang mengalami keracunan pestisida yang bisa menyebabkan seseorang terkena PPOK (penyakit Paru Obstruktif Kronis) yang dibuktikan pada petani yang bekerja lebih dari 10 tahun dengan frekuensi paparan mingguan, sebanyak 57% mengalami keracunan pestisida [8]. Keracunan pestisida akibat paparan berulang terhadap antigen dan proses sensitisasi akan menimbulkan respons imun dan gejala, serta pada kondisi kronik dapat menyebabkan fibrosis paru [9]. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah kondisi paru yang heterogen dan progresif, ditandai dengan hambatan aliran udara yang persisten akibat pembengkakan serta gejala pernapasan kronis seperti dispnea, batuk, dan produksi dahak [10,11].

Pada tahun 2021 PPOK merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan kematian terbanyak, yaitu 35 juta orang yang mana angka kejadian PPOK lebih tinggi terjadi pada pekerja pertanian yang lebih sering terpapar daripada yang lebih jarang [10,12]. Ada berebrapa metode terapi yang dapat digunakan untuk penyembuhan dari PPOK, salah satunya yaitu penggunaan LABA (Long-acting muscarinic antagonist) dan LABA (Long Acting B2- Agonist). Penggunaan LABA/LAMA sebagai kombinasi dalam pengobatan PPOK lebih efektif dibandingkan monoterapi menggunakan LABA atau LAMA yang ditunjukan dengan penurunan eksaserbasi pada pasien [13]. Namun, penggunaan terapi ini dapat menyebabkan berberapa efek samping, seperti pada sebuah penelitian yang dilakukan pada 226 orang pengguna LABA/LAMA dan LABA atau LAMA sebagai terapinya ditemukan adanya efek samping yang dirasakan, sebanyak 38 – 56% responden merasakan sensasi tidak nyaman, dan keram otot di sekitar bagian mulut yang diikuti dengan tenggorokan kering. Sebanyak 20% pasien merasakan jantung berdebar dan pusing, hingga sekitar 10% pasien meraskan efek samping yang membuat aktivitas mereka terganggu [14].

Untuk mengatasi hal ini, penerapan terapi lain yang minim efek samping harus dilakukan. Oleh karena itu, efektivitas penggunaan *stem cell* pada petani yang menderita PPOK perlu dibahas.

METODE

Pencarian literatur dilakukan berdasarkan metode PICO (*population*, *indicator*, *comparison*, dan *outcome*). **Populasi (P)** adalah Petani yang mengalami PPOK *(Penyakit Paru Obstruktif Kronik)*. **Intervensi (I)** Faktor yang akan dipertimbangkan di jurnal ini adalah adalah Stem Sel. **Perbandingan (C)** adalah Individu yang tidak mengalami paparan pestisida. **Hasil (O)** yang diteliti adalah efektivitas terapi stem cell sebagai salah satu upaya pengobatan terhadap petani

yang mengalami PPOK. Literatur diperoleh menggunakan mesin pencarian pada *database* PubMed dengan kata kunci ("*Mesenchymal Stem Cell*" OR "MSC") AND ("COPD" OR "*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*" OR "*Lung Disease*" OR "*Respiratory Diseases*") AND ("*Systematic Review*" OR "*Meta-analysis*") AND ("*Preclinica*l" OR "*Cell Therapy*" OR "*Conditioned Media*" OR "*Regenerative Medicine*"). Dari hasil pencarian ditemukan 37 literatur, selanjutnya, dilakukan proses eksklusi terhadap literatur yang tidak meneliti populasi maupun efek yang sesuai dengan fokus kajian. Literatur yang tidak tersedia dalam bentuk teks lengkap juga dikeluarkan dari analisis. Berdasarkan hasil seleksi, diperoleh 4 literatur yang dinilai relevan dan layak untuk digunakan dalam pengkajian ini.

Pembahasan

Penggunaan MSC terhadap pengobatan PPOK memberikan potensi yang menjanjikan. Sebuah penelitian mendapatkan hasil bahwa MSC hanya meningkatkan kapasitas olahraga dan FEV1, tetapi tidak meningkatkan nilai FVC dibandingkan dengan baseline atau CTL [15].

MSC dianggap berpotensi dalam pengobatan PPOK karena dapat menjadi terapi sel dan memperbaiki jaringan rusak. MSC secara signifikan dapat meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi yaitu interleukin-10, serta dapat meningkatkan faktor VEGF, HGF, dan TGF-β. Selain itu, MSC juga dapat menurunkan aktivitas sitokin pro-inflamasi seperti IL-1β dan IL-6 [16].

Berdasarkan metode injeksi, pemberian MSC dapat dilakukan melalui intravena, intratrakea, intranasal, dan intraperitoneal. injeksi MSC melalui intravena dapat menimbulkan reaksi atau gejala, namun tidak mengarah pada penyakit tertentu [17]. Hal ini didukung bahwa injeksi BM-MSC yang dilakukan melalui jalur intratrakea lebih baik dibandingkan intravena untuk mengurangi kandungan serat kolagen dan hiperinflasi alveolar dalam penyakit emfisema [16].

Jenis MSC memengaruhi hasil penelitian yang ditimbulkan, dan menjadi tantangan tersendiri dalam penerapan klinis. Adapun contoh-contoh MSC antara lain BM-MSC (bone marrow), AD-MSC (adiposa), dan UC-MSC (tali pusat). Penggunaan MSC ini memberikan hasil yang bervariasi tergantung pada sumber selnya.

Sebagai contoh perbedaan jenis sel punca dapat menimbulkan reaksi yang berbeda [15]. Hal ini diperkuat oleh jurnal yang menunjukkan bahwa injeksi intravena lipid-MSC menyebabkan kematian tikus penerima. Sebaliknya, injeksi BM-MSC dan AD-MSC melalui intravena atau intratrakea secara berangsur-angsur menunjukkan hasil yang efektif dan aman dalam mengatasi PPOK [16].

Beeberapa studi menunjukkan terkait farmakokinetik in vivo menunjukkan bahwa injeksi alogenik dan autologus didistribusikan dengan cara yang sama. Pada tahap awal, injeksi intravena BM-MSC didistribusikan ke paru-paru, hati, dan limpa. Hal ini sejalan dengan ditemukannya DNA donor MSC pada paru-paru, getah bening, dan usus pada autopsi dari 18 pasien yang mendapatkan MSC dengan antigen leukosit manusia (HLA). Oleh karena itu, organ sebagai tempat awal distribusi MSC adalah paru-paru. Selanjutnya, pada pemeriksaan makroskopis atau histologis tidak ditemukan adanya tanda-tanda tumor ganas ektopik [16,18].

Meskipun MSC memberikan hasil positif sebagai terapi stem cell dalam pengobatan PPOK, kelemahan utama dari literatur yang ada adalah bahwa penelitian masih terbatas pada tahap praklinis. Penelitian yang dilakukan Liu, Xiangde *et al.* (2016) mengkaji 21 publikasi pada tahap praklinis pada fase akut di hewan coba [16].

Studi klinis yang dilakukan sejauh ini dilakukan pada pasien dengan kondisi peradangan kronis atau tahap lanjut penyakit. Sedangkan penelitian lainnya dilakukan pada penilaian hewan coba pada fase akut dan non-subakut [15].

Kelemahan terhadap model MSC adalah belum ditetapkannya jumlah sel punca pada setiap dosis, waktu pemberian, sumber sel punca, dan jadwal pengobatan. Penelitian uji klinis pada pemberian MSC pada pasien PPOK masih dalam tahap penelitian. Penelitian ini dilakukan untuk menilai keamanan dan kemanfaatan pemberian sistemik MSC autologus dan alogenik pada pengobatan PPOK. Berdasarkan studi sekretom yang berasal dari MSC dinilai lebih potensial untuk terapi berbasis MSC. Penggunaan sekretom dinilai lebih aman karena tidak menyebabkan diferensiasi sel yang dapat memicu pertumbuhan jaringan yang tidak diinginkan akibat respon terhadap faktor pertumbuhan lokal [15]

Di sisi lain, MSC yang diinfuskan dapat memiliki potensi terjadinya diferensiasi sel yang tidak stabil, yang dapat merespon faktor pertumbuhan lokal dan menyebabkan perubahan yang tidak diinginkan

KESIMPULAN

MSC memiliki potensi besar, namun penggunaannya masih berada pada tahap pre-klinis. Studi klinis yang ada belum memenuhi kebutuhan data yang kuat, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui lebih dalam efektivitas terapi stem cell pada pasien PPOK

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait stem cell dan memperluas area pengujian hingga tahap klinis

DAFTAR PUSTAKA

Badan Pusat Statistik Indonesia. Indikator Pertanian 2024 [Internet]. Marpaung TH, editor. Vol. 37. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2024 [cited 2025 May 31]. Available from: https://www.bps.go.id/id/publication/2024/10/14/8a17b449f72bcd692f99c4ec/indikator-pertanian-2023.html

Badan Pusat Statistik. Penduduk 15 Tahun Ke Atas yang Bekerja menurut Lapangan Pekerjaan Utama 1986 - 2024 [Internet]. 2025 [cited 2025 May 31]. Available from: https://www.bps.go.id/id/statistics-table/1/OTcwIzE%3D/penduduk-15-tahun-ke-atas-yang-bekerja-menurut-lapangan-pekerjaan-utama-1986---2024.html?utm_source=chatgpt.com

Badan Pusat Statistik. Jumlah Penduduk Pertengahan Tahun (Ribu Jiwa), 2022-2024 [Internet]. 2024 [cited 2025 May 31]. Available from: https://www.bps.go.id/id/statistics-table/2/MTk3NSMy/jumlah-penduduk-pertengahan-tahun--ribu-jiwa-.html

Prajawahyudo T, K. P. Asiaka F, Ludang E. Peranan Keamanan Pestisida di Bidang Pertanian bagi Petani dan Lingkungan. JOURNAL SOCIO ECONOMICS AGRICULTURAL [Internet]. 2022 Mar 23;17(1):1–9. Available from: https://e-journal.upr.ac.id/index.php/j-sea/article/view/4227

Hasanuddin F. Identifikasi Pengetahuan Petani Padi dalam Penggunaan Pestisida di Desa Duampanua Kecamatan Baranti Kabupaten Sidenreng Rappang. PLANTKLOPEDIA: Jurnal Sains dan Teknologi Pertanian [Internet]. 2021 Mar 25;1(1):9–18. Available from: http://jurnal.umsrappang.ac.id/plantklopedia/article/view/258

Sinambela BR. Dampak Penggunaan Pestisida dalam Kegiatan Pertanian terhadap Lingkungan Hidup dan Kesehatan. AGROTEK: Jurnal Ilmiah Ilmu Pertanian [Internet]. 2024 May 6;8(2):76–85. Available from: https://jurnal.fp.umi.ac.id/index.php/agrotek/article/view/478

Rahmadani R, Melda Yenni, T. Samsul Hilal. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kesehatan pada Pekerja di Toko Pertanian Kecamatan Pasar Kota Jambi Tahun 2022. Jurnal Cakrawala Ilmiah [Internet]. 2023 Feb 13;2(6):2715–24. Available from: https://bajangjournal.com/index.php/JCI/article/view/5050

Sinaga J, Nurliyani N, Saleh YD. Paparan pestisida terhadap kejadian penyakit paru obstruktif kronis pada petani. Berita Kedokteran Masyarakat [Internet]. 2017 Nov 1;33(11):529. Available from: https://jurnal.ugm.ac.id/bkm/article/view/24160

Agustiyanto C, Permatasari A. Farmer's Lung Disease. Jurnal Respirasi [Internet]. 2021 Sep 30;7(3):152. Available from: https://e-journal.unair.ac.id/JR/article/view/26239

WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Internet]. 2024 [cited 2025 May 31]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2024. Global Strategy for the Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report [Internet]. 2024 [cited 2025 May 28]. Available from: https://goldcopd.org/2024-gold-report/

Guillien A, Puyraveau M, Soumagne T, Guillot S, Rannou F, Marquette D, et al. Prevalence and Risk Factors for COPD in Farmers: A Cross-Sectional Controlled Study. European Respiratory Journal [Internet]. 2016 Jan 1;47(1):95–103. Available from: https://publications.ersnet.org/lookup/doi/10.1183/13993003.00153-2015

Miravitlles M, Kawayama T, Dreher M. LABA/LAMA as First-Line Therapy for COPD: A Summary of the Evidence and Guideline Recommendations. J Clin Med [Internet]. 2022 Nov 8;11(22):6623. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/11/22/6623

Kalakeche H, Rodrigue C, Forget A, Blais L, Beauchesne MF. Real-World Adverse Reactions in COPD Patients on Inhaled Long-Acting Bronchodilators. Canadian Journal of General Internal Medicine [Internet]. 2022 Aug 16;17(3):47–56. Available from: https://utppublishing.com/doi/abs/10.22374/cjgim.v17i3.619

Calzetta L, Aiello M, Frizzelli A, Camardelli F, Cazzola M, Rogliani P, et al. Stem Cell-Based Regenerative Therapy and Derived Products in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cells [Internet]. 2022 May 30;11(11):1797. Available from: https://www.mdpi.com/2073-4409/11/11/1797

Liu X, Fang Q, Kim H. Preclinical Studies of Mesenchymal Stem Cell (MSC) Administration in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Review and Meta-Analysis. del Cañizo MC, editor. PLoS One [Internet]. 2016 Jun 9;11(6):e0157099. Available from: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0157099

Zhao R, Su Z, Wu J, Ji HL. Serious Adverse Events of Cell Therapy for Respiratory Diseases: a Systematic Review and Meta-Analysis. Oncotarget [Internet]. 2017;8(18):30511–23. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/

Moreira A, Naqvi R, Hall K, Emukah C, Martinez J, Moreira A, et al. Effects of Mesenchymal Stromal Cell-Conditioned Media on Measures of Lung Structure and Function: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies. Stem Cell Res Ther [Internet]. 2020 Dec 15;11(1):399. Available from: https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-020-01900-7