



POLICY BRIEF

Dr. dr. Arief Nurudhin Sp.PD-KR FINASIM

Manfaat Terapi Sekretome Sel Punca Mesenkimal Pada Pasien Penyakit Lupus

RINGKASAN EKSEKUTIF (EXECUTIVE SUMMARY)

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) adalah penyakit autoimun sistemik yang dapat merusak berbagai organ dan masih menjadi penyebab morbiditas serta mortalitas tinggi. Hingga kini belum ada obat yang benar-benar menyembuhkan; terapi yang tersedia hanya menekan peradangan dan aktivitas penyakit, tetapi sering menimbulkan efek samping berat. Karena itu, diperlukan pendekatan baru yang lebih efektif dan aman. Sekretom sel punca mesenkimal (UCMSC secretome) memiliki sifat anti-peradangan, anti-fibrosis, memperbaiki jaringan, dan menstimulasi pembentukan pembuluh darah baru, sehingga berpotensi sebagai terapi tambahan SLE dengan efek samping minimal.

Penelitian ini adalah uji klinis Double Blind Randomized Controlled Trial pada 29 pasien perempuan dengan SLE derajat sedang. Pasien dibagi acak menjadi dua kelompok: menerima suntikan sekretom UCMSC (1,5 cc) atau plasebo (NaCl 0,9%) intramuskular, seminggu sekali selama enam minggu. Efektivitas diukur dengan skor aktivitas penyakit MEX-SLEDAI, kadar komplemen C3 dan C4, sitokin IL-6, TNF- α , dan antibodi anti-dsDNA pada hari ke-0, 22, dan 43. Hasil menunjukkan penurunan signifikan skor MEX-SLEDAI pada kelompok sekretom dibanding plasebo ($p < 0,05$). Kadar C3 meningkat signifikan di hari ke-43, menandakan perbaikan sistem imun, sedangkan C4 tidak berbeda antar kelompok. IL-6 dan TNF- α menunjukkan tren penurunan, begitu juga anti-dsDNA, meski belum signifikan secara statistik. Tidak ditemukan efek samping berat selama penelitian. Kesimpulannya, UCMSC secretome aman, menunjukkan efek imunomodulator dan anti-inflamasi, serta mampu menurunkan aktivitas penyakit. Temuan ini mendukung potensinya sebagai terapi tambahan yang efektif dan aman untuk pasien SLE.

Penelitian ini diharapkan menjadi salah satu acuan dalam penyusunan rekomendasi penanganan pasien **SLE** di Indonesia. Diperlukan percepatan implementasi terapi berbasis **sel punca** dan produk metabolitnya seperti sekretom, baik melalui penguatan regulasi (Standar Layanan Medis Kemenkes), penyediaan sarana-prasarana, maupun pengembangan fasilitas kesehatan. Edukasi dan sosialisasi tentang

manfaat serta potensi terapeutik sekretom bagi pasien SLE juga penting dilakukan, tidak hanya kepada klinisi tetapi juga masyarakat luas. Selain itu, dibutuhkan dukungan kebijakan, regulasi, dan pendanaan untuk memperkuat laboratorium sel punca di **RS Dr. Moewardi** sebagai rumah sakit rujukan milik Pemprov Jateng. Dukungan penelitian lanjutan mengenai pemanfaatan sel punca mesenkimal untuk berbagai penyakit di lingkungan rumah sakit dan universitas di Jawa Tengah juga menjadi langkah strategis ke depan.

PENDAHULUAN

Lupus eritematosus sistemik (SLE) adalah penyakit autoimun kronis yang menyerang banyak organ tubuh. Data saat ini jumlah penderita SLE di dunia cukup bervariasi, antara 20 hingga 150 orang per 100.000 penduduk. Penyakit ini masih menjadi masalah serius karena tingkat kesakitan dan kematiannya tinggi, sementara belum ada obat yang benar-benar menyembuhkan. Terapi yang ada saat ini masih berfokus pada obat anti-peradangan dan penekan sistem imun, namun hasilnya sering terbatas, efek sampingnya besar dan tidak spesifik [1-3].

Penyakit ini terjadi karena gabungan faktor genetik dan lingkungan yang membuat sistem imun kehilangan “rem pengaman.” Akibatnya, sel imun yang seharusnya melindungi tubuh justru menyerang, membentuk antibodi abnormal, dan menimbulkan peradangan serta kerusakan jaringan. Antibodi tertentu (seperti anti-dsDNA), kadar protein pelindung tubuh (komplemen C3 dan C4) yang turun, serta tingginya zat pemicu peradangan (seperti IL-6 dan TNF- α) menjadi tanda aktifnya penyakit ini. Komplikasi serius seperti radang ginjal (lupus nefritis) dialami sekitar setengah dari pasien.[4-6]

Dalam beberapa tahun terakhir, terapi berbasis **sel punca mesenkimal (MSC)** mulai menarik perhatian. Sel ini memiliki kemampuan menekan reaksi berlebihan sistem imun dan mengurangi peradangan. Bahkan, produk turunannya yang disebut **sekretom**—cairan yang mengandung molekul bioaktif seperti protein, faktor pertumbuhan, dan vesikel kecil—terbukti bisa menyeimbangkan kembali sistem imun. Sekretom dapat menekan sel imun perusak, meningkatkan sel imun pelindung, serta mengurangi produksi antibodi abnormal. Dibandingkan terapi sel utuh, sekretom lebih mudah diberikan, lebih aman, biayanya lebih rendah, dan risiko penolakan tubuh juga lebih kecil [7-9].

Penelitian praklinis menunjukkan hasil menjanjikan, namun bukti klinis pada pasien lupus masih terbatas. Karena itu, evaluasi sekretom MSC tali pusat (UCMSC) penting dilakukan untuk menilai potensi terapi ini dalam menurunkan derajat penyakit SLE (MEX SLEDAI), kadar antibodi abnormal (anti ds-DNA) dan tanda Peradangan (C3, C4, IL-6, TNF- α), sebagai pilihan tambahan yang lebih efektif dan aman bagi penderita lupus di masa depan.

TEMUAN DAN PEMBAHASAN

Temuan

Dalam penelitian ini, terlihat adanya perbaikan aktivitas penyakit lupus setelah pemberian sekretom UCMSC. Hal ini ditunjukkan dengan penurunan skor MEX-SLEDAI

dari $7,429 \pm 1,158$ pada hari ke-0 menjadi $5,143 \pm 2,214$ pada hari ke-43, atau berkurang sekitar 55,5% dari skor awal. Artinya, sekretom berpotensi menurunkan tingkat keaktifan penyakit pada pasien SLE. Selain itu, kadar protein pelindung tubuh C3 dan C4 cenderung meningkat setelah terapi. Secara statistik, peningkatan kadar C3 bermakna, sementara peningkatan kadar C4 tidak signifikan. Penanda peradangan, yaitu TNF- α dan IL-6, juga menurun setelah pemberian sekretom, menunjukkan adanya efek antiinflamasi. Begitu pula dengan antibodi abnormal anti-dsDNA, yang kadar darahnya menurun pada hari ke-22 dan ke-43 setelah terapi. Ringkasan lengkap hasil penelitian ditunjukkan pada Tabel 1.

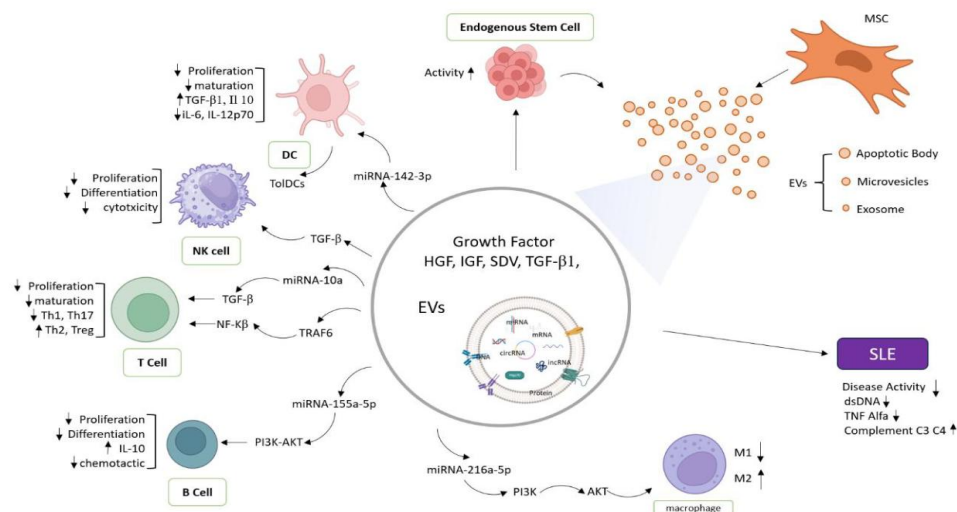
Tabel 1. Hasil Perbandingan MEX SLEDAI, C3, C4, TNF- α s, IL-6 dan Anti-dsDNA

MEX-SLEDAI score	Control group (n=14)		Secretome group (n=15)		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Day 0	7.429	1.158	7.333	1.047	0.821 ^a
Day 22	5.714	1.816	4.000	1.558	0.010 ^{a*}
Day 43	5.143	2.214	3.267	1.486	0.012 ^{b*}
p-value	0.001 ^{c*}		<0.001 ^{c*}		
Complement C3 levels (mg/dL)	Control group (n=14)		Secretome group (n=15)		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Day 0	1.267	0.283	1.147	0.235	0.222 ^a
Day 22	1.205	0.345	1.097	0.234	0.338 ^a
Day 43	1.333	0.228	1.144	0.251	0.044 ^{a*}
p-value	0.163 ^b		0.780 ^b		
Complement C4 levels (mg/dL)	Control group (n=14)		Secretome group (n=15)		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Day 0	0.259	0.076	0.228	0.076	0.287 ^a
Day 22	0.252	0.105	0.212	0.082	0.258 ^a
Day 43	0.296	0.114	0.241	0.111	0.205 ^a
p-value	0.311 ^b		0.105 ^b		
IL-6 levels (pg/mL)	Control group (n=14)		Secretome group (n=15)		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Day 0	67.61	44.42	62.73	43.06	0.566 ^a
Day 22	49.71	75.35	51.45	74.27	0.663 ^a
Day 43	15.63	13.16	15.57	15.60	0.485 ^b
p-value	0.024 ^{c*}		0.005 ^{c*}		
TNF- α levels (pg/mL)	Control group (n=14)		Secretome group (n=15)		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Day 0	37.39	36.08	24.56	16.53	0.793 ^a
Day 22	23.88	28.67	11.80	6.52	0.116 ^a
Day 43	11.92	6.43	10.87	7.29	0.631 ^b
p-value	0.145 ^{c*}		0.004 ^{c*}		
Anti-dsDNA (pg/L)	Control group (n=14)		Secretome group (n=15)		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Day 0	42.43	76.54	31.06	50.62	0.683 ^a
Day 22	45.36	71.78	32.14	46.54	0.310 ^a
Day 43	40.52	75.72	17.45	24.44	0.123 ^a
p-value	0.135 ^b		0.936 ^b		

Pembahasan

Studi ini menunjukkan potensi sekretom turunan UCMSC sebagai terapi tambahan lupus (SLE) melalui mekanisme multitarget yang lebih komprehensif dibanding immunosupresif tradisional. Sekretom terbukti menurunkan aktivitas penyakit dengan mengatur sitokin peradangan (IL-6, TNF- α), memulihkan protein pelindung tubuh (C3), serta menurunkan antibodi abnormal (anti-dsDNA), tercermin dari penurunan signifikan skor MEX-SLEDAI sebesar 55,5% yang menggeser aktivitas penyakit dari sedang menjadi ringan [13]. Hasil ini konsisten dengan penelitian lain

mengenai sifat imunomodulatori dan antiinflamasi terapi berbasis sel punca mesenkimal [14,15], sebagaimana dirangkum pada Gambar 2. Parameter hematologi juga membaik [16]; anemia ditemukan pada 51% pasien, angka yang sejalan dengan prevalensi 70,73% pada studi sebelumnya [17], dengan penyebab yang beragam baik imunologis (misalnya antibodi terhadap eritropoietin, peradangan) maupun nonimunologis (anemia penyakit kronis, hemolitik autoimun, defisiensi besi) [18-20]. Sementara itu, trombositopenia hanya terjadi pada satu pasien dan membaik setelah terapi sekretom, sesuai temuan sebelumnya bahwa disfungsi sel punca mesenkimal dapat meningkatkan TNF- α dan memperburuk trombositopenia autoimun [16,20-22].



Gambar 1. Mekanisme dan komposisi sekretom turunan MSC pada SLE dan dampak imunologinya.

Sekretom MSC mengandung zat aktif seperti faktor pertumbuhan (TGF- β 1, HGF, SGF, IGF), sitokin, dan ekstraseluler vesikel (EV) yang membawa protein, lemak, serta materi genetik. Komponen ini berperan penting dalam mengatur kembali sistem imun pada lupus, antara lain dengan menekan aktivitas sel B melalui jalur PI3K-AKT, menyeimbangkan sel T (menekan Th1/Th17 proinflamasi dan meningkatkan Treg/Th2 antiinflamasi melalui jalur TGF- β /NF- κ B), menghambat pematangan sel dendritik, menggeser makrofag menjadi tipe antiinflamasi (M2), serta menekan sel NK. Sekretom juga dapat merangsang sel punca tubuh sendiri untuk menghasilkan sekretom tambahan, sehingga efek toleransi imun makin kuat dan berkelanjutan. Secara klinis, sekretom meningkatkan kadar C3 pada pasien lupus nefritis, terutama pada Hari ke-43, dengan hasil lebih baik dibanding kontrol [12,23-25], sementara kadar C4 tidak banyak berubah, kemungkinan karena degradasi cepat saat penanganan sampel [25-27]. Pada kelompok sekretom, IL-6 menurun signifikan di Hari ke-43, sejalan dengan studi in vitro yang menunjukkan MSC dapat menekan sitokin proinflamasi (IFN- γ , IL-2, TNF- α , IL-6, IL-12) dan meningkatkan sitokin antiinflamasi (IL-4, IL-10) [24,31,32]. Peran EV semakin menegaskan mekanisme imunoregulatori sekretom dengan membawa molekul bioaktif yang membuat makrofag, monosit, dan sel dendritik lebih toleran, menghambat proliferasi sel T, serta meningkatkan sel T regulator [29]. Kadar anti-dsDNA juga menurun pada kedua kelompok, namun lebih jelas pada kelompok

sekretom, konsisten dengan model hewan lupus nefritis yang menunjukkan penurunan signifikan anti-dsDNA setelah terapi sekretom MSC [28].

Penelitian ini menunjukkan bahwa sekretom turunan UCMSC memiliki profil keamanan yang baik, tanpa efek samping berat, sehingga berpotensi untuk aplikasi jangka panjang pada SLE. Hal ini penting mengingat terapi SLE konvensional sering menimbulkan risiko infeksi, toksisitas organ, dan komplikasi kardiovaskular akibat imunosupresi berkepanjangan [41]. Efikasi sekretom terlihat dari penurunan signifikan aktivitas penyakit (skor MEX-SLEDAI), disertai perbaikan kadar C3, IL-6, TNF- α , dan anti-dsDNA, meskipun beberapa belum signifikan secara statistik. Temuan ini mendukung peran sekretom UCMSC sebagai terapi adjuvan potensial untuk memodulasi disregulasi imun pada SLE aktivitas sedang. Dibandingkan dengan terapi konvensional hanya berfokus menekan sistem imun, memerlukan kombinasi banyak obat untuk dapat menghasilkan efek multi modal seperti sekretome, yang tentunya akan meningkatkan efek samping. Dari segi kepatuhan penggunaan sekretome akan meningkatkan kepatuhan karena pada dosis maintenance, hanya digunakan 1x sebulan. Dari segi pembiayaan memiliki potensi lebih murah dengan estimasi saat ini 1 dosis sekretome sebesar Rp. 900.000,00 dibandingkan kombinasi biaya obat konvensional bisa mencapai Rp. 3.000.000,-/ bulan. Aplikasi sekretome saat ini masih terbatas dalam penelitian, tetapi dengan dorongan regulasi, pembuatan standar layanan oleh kemenkes, di waktu kedepan penggunaan Sekretom dapat dilakukan di semua Faskes. Keterbatasan utama studi ini adalah jumlah sampel yang kecil karena kriteria inklusi-eksklusi yang ketat, sehingga hasilnya belum bisa digeneralisasi secara luas. Diperlukan penelitian multi-pusat dengan jumlah pasien lupus (SLE) yang lebih besar dan beragam untuk memastikan efektivitas dan keamanan sekretom UCMSC secara lebih meyakinkan. Penelitian ini sejalan dengan visi misi gubernur Jawa Tengah, menjadi Indonesia Emas 2045 dengan menjadi pusat layanan terpadu berbasis sel, menjadi pusat tujuan berobat stem cell serta membangun SDM yang memiliki kemampuan dan pengetahuan tentang terapi berbasis sel, sehingga mampu bersaing dengan dokter luar negeri. Penelitian ini juga sesuai dengan dengan 11 program prioritas, yaitu melahirkan pemerintahan yang CGC dan Collaborative Governance melalui peningkatan kesejahteraan, profesionalisme dan kualitas ASN dan Perangkat Desa terutama peningkatan terapi berbasis sel pada ASN dibidang Kedokteran.

REKOMENDASI KEBIJAKAN

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu referensi pembuatan rekomendasi penanganan Pasien SLE
2. Perlunya percepatan implementasi terapi stem sel dan produk metabolitnya seperti Secretome dan yang lain, baik dari segi regulasi (Standar Layanan Medis Kemenkes), fasilitas dan sarana prasarana
3. Edukasi, Sosialisasi dan promosi tentang manfaat dan potensi terapeutik secretome sel punca pada pasien dengan SLE pada klinisi dan Masyarakat.
4. Dukungan kebijakan, Regulasi dan Pendanaan untuk percepatan pemanfaatan laboratorium sel punca di RS Dr Moewardi sebagai salah satu RS PemProv Jateng.
5. Dukungan dan support penelitian lebih lanjut tentang pemanfaatan sel punca

mesenkimal untuk berbagai penyakit di lingkungan RS dan Universitas di Jawa tengah

REFERENSI

1. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515-532. doi:10.1038/s41584-021-00668-1
2. Karrar S, et al. Review: Abnormal B Cell Development in Systemic Lupus Erythematosus: What the Genetics Tell Us. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(4):496-507. doi:10.1002/art.40396
3. Ameer MA, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus*. 2022. doi:10.7759/cureus.30330
4. Schur PH. Laboratory Evaluation of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. In: *Systemic Lupus Erythematosus*. Elsevier; 2011:629-653.
5. Liu CC, et al. Complement and Tissue Injury in SLE. In: *Systemic Lupus Erythematosus*. Elsevier; 2011:339-363.
6. Li J, et al. Immunomodulatory Activity of Mesenchymal Stem Cells in Lupus Nephritis: Advances and Applications. *Front Immunol*. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.843192
7. Müzes G, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome: A Potential Therapeutic Option for Autoimmune and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Cells*. 2022;11(15):2300. doi:10.3390/cells11152300
8. Sun L, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2010;62(8):2467-2475. doi:10.1002/art.27548
9. Zhou T, et al. Clinical Efficacy and Safety of Mesenchymal Stem Cells for Systemic Lupus Erythematosus. *Stem Cells Int*. 2020;2020:1-11. doi:10.1155/2020/6518508
10. Accapezzato D, et al. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6578. doi:10.3390/ijms24076578
11. Nurudhin A. The Effects of Mesenchymal Stem Cell Secretome on Anti-DsDNA Antibody Levels, Complement C3, Histological Characteristics of Lung Blood Vessels, and Histological Characteristics of Kidneys in a Pristane-Induced Lupus Mouse Model. Dissertation. Universitas Sebelas Maret; 2017.
12. 12. Diagnosis dan Penatalaksanaan Osteoarthritis. Rekomendasi IRA untuk Diagnosis dan Penatalaksanaan Lupus Eritematosus Sistemik. Jakarta: Indonesian Rheumatology Association (IRA); 2019.
13. Sebtelia D, Ladyani F, Kriswiastiny R, Esfandiari F. The Relationship Between Disease Activity Level and Health Status in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients in the Odapus Community in Lampung. *MAHESA: Malahayati Health Student Journal*. 2022;2(4):667-673. doi:10.33024/mahesa.v2i4.5593
14. Fathollahi A, Gabalou NB, Aslani S. Mesenchymal stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus, a mesenchymal stem cell disorder. *Lupus*. 2018;27(7):1053-1064. doi:10.1177/0961203318768889
15. Sharma J, Hampton JM, Valiente GR, et al. Therapeutic Development of Mesenchymal Stem Cells or Their Extracellular Vesicles to Inhibit Autoimmune-Mediated Inflammatory Processes in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2017;8. doi:10.3389/fimmu.2017.00526
16. Ratnadi PC, Suega K, Rena NMRA. The association between hemoglobin level with

- disease severity in patients with systemic lupus erythematosus in sanglah general hospital. E-Jurnal Medika Udayana. Published online February 2015. Accessed January 22, 2024. <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/download/20926>
17. Bertsias GCRBDT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. Eular. Published online April 21, 2012:476-505.
 18. Ardalan MR. Anemia in lupus nephritis; etiological profile. J Renal Inj Prev. 2013;2(3):103-104. doi:10.12861/jrip.2013.32
 19. Ahmed SA, Farha MA, Rashed LA, Hamaad M. Pathogenic role of érythropoïétine in Egyptian systemic lupus erthymatosus anemic patients: Prevalence of different types of anemia in SLE. Revista Colombiana de Reumatología. 2019;26(3):151-159. doi:10.1016/j.rcreu.2019.05.003
 20. Chen Y, Xie Y, Ruan M, Shi J. The Levels of T Lymphocyte Subsets in Immune Thrombocytopenia Associated with Anti-GPIIb/IIIa- and/or Anti-GPIb α -Mediated Responses Are Differentially Sensitive to Dexamethasone. Acta Haematol. 2018;140(1):60-66. doi:10.1159/000491977
 21. Rossi F, Tortora C, Palumbo G, et al. CB2 Receptor Stimulation and Dexamethasone Restore the Anti-Inflammatory and Immune-Regulatory Properties of Mesenchymal Stromal Cells of Children with Immune Thrombocytopenia. Int J Mol Sci. 2019;20(5):1049. doi:10.3390/ijms20051049
 22. Zufferey A, Kapur R, Semple J. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J Clin Med. 2017;6(2):16. doi:10.3390/jcm6020016
 23. Setiawati MCN, Ikawati Z, Meika W.N, Kertia Nyoman, Melani F. Evaluasi penggunaan obat, pengukuran aktivitas penyakit dan pemberian konseling pasien systemic lupus erythematosus (SLE). Media Farmasi Indonesia. Published online 2014. Accessed January 22, 2024. <https://mfi.stifar.ac.id/MFI/article/view/59>
 24. Sun L, Wang D, Liang J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2010;62(8):2467-2475. doi:10.1002/art.27548
 25. Zhou T, Li HY, Liao C, Lin W, Lin S. Clinical Efficacy and Safety of Mesenchymal Stem Cells for Systemic Lupus Erythematosus. Stem Cells Int. 2020;2020:1-11. doi:10.1155/2020/6518508
 26. Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst AM, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2017;56(suppl_1):i55-i66. doi:10.1093/rheumatology/kew427
 27. Liu CC, Ahearn JM. Complement and Tissue Injury in SLE. In: Systemic Lupus Erythematosus. Elsevier; 2011:339-363. doi:10.1016/B978-0-12-374994-9.10020-8
 28. Crilly A, Kolta S, Dougados M, et al. Effect of cyclosporin A on interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1995;54(2):137-139. doi:10.1136/ard.54.2.137