

## PELUANG DAN TANTANGAN TERAPI REGENERATIF DENGAN STEM CELL DALAM PENANGANAN DIABETES TIPE 1

Karen Bernadette<sup>1</sup>, Syaifun Niam<sup>2\*</sup>

Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia<sup>1</sup>, Departemen Ilmu Penyakit

Dalam RSD K.R.M.T. Wongsonegoro, Semarang, Indonesia<sup>2</sup>

\*Corresponding Author : sniam@yahoo.com

### ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 1 (T1DM) adalah kondisi autoimun yang merusak sel beta pankreas, menyebabkan ketergantungan pada insulin eksogen. Meskipun terapi insulin mengendalikan kadar glukosa, komplikasi jangka panjang tetap menjadi masalah. Terapi regeneratif dengan stem cell berpotensi menggantikan sel beta yang rusak dan mengembalikan kemampuan tubuh untuk memproduksi insulin secara alami. Namun, tantangan besar yang dihadapi adalah proses diferensiasi stem cell menjadi sel beta pankreas yang fungsional, reaksi imun terhadap sel transplantasi, dan pemilihan sumber stem cell yang tepat. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi peluang dan tantangan dalam pengembangan terapi stem cell untuk T1DM, dengan fokus pada mekanisme diferensiasi, risiko, dan hambatan dalam penerapan terapi ini. Hasil kajian menunjukkan bahwa mesenchymal stem cells (MSC) dan pluripotent stem cells (PSC) memiliki potensi untuk regenerasi sel beta, meskipun tantangan seperti efisiensi diferensiasi dan integrasi sel dalam pankreas masih perlu diatasi. Terapi stem cell ini berpotensi menjadi solusi dalam pengobatan T1DM jika teknologi dan pemahaman lebih lanjut dapat dikembangkan.

**Kata kunci** : diabetes tipe 1, diferensiasi, reaksi imun, sel beta pankreas, stem cell, terapi regeneratif

### ABSTRACT

*Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune condition that destroys pancreatic beta cells, leading to dependence on exogenous insulin. Although insulin therapy controls glucose levels, long-term complications remain a problem. Regenerative therapy with stem cells has the potential to replace damaged beta cells and restore the body's ability to produce insulin naturally. However, major challenges are the process of stem cell differentiation into functional pancreatic beta cells, the immune response to transplanted cells, and the selection of the right stem cell source. This study aims to evaluate the opportunities and challenges in the development of stem cell therapy for T1DM, focusing on the differentiation mechanism, risks, and obstacles in the application of this therapy. The results of the study indicate that mesenchymal stem cells (MSCs) and pluripotent stem cells (PSCs) have the potential to regenerate beta cells, although challenges such as differentiation efficiency and cell integration in the pancreas still need to be overcome. This stem cell therapy has the potential to be a solution in the treatment of T1DM if further technology and understanding can be developed.*

**Keywords** : type 1 diabetes, stem cells, regenerative therapy, pancreatic beta cells, differentiation, immune response

### PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit kronis yang paling umum di dunia, dengan prevalensi yang terus meningkat secara signifikan. Kondisi ini ditandai oleh hiperglikemia kronis yang disebabkan oleh gangguan pada sekresi insulin, fungsi insulin, atau kombinasi keduanya. Data dari *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021 menunjukkan bahwa jumlah penderita diabetes di dunia mencapai angka 537 juta, dan angka ini diproyeksikan akan terus meningkat hingga 643 juta pada tahun 2030 serta 783 juta pada tahun 2045. Di Indonesia, situasinya tidak kalah mengkhawatirkan. Pada tahun yang sama, Indonesia menduduki peringkat kelima dunia dengan jumlah penderita diabetes terbanyak,

yakni 19,5 juta orang. Angka ini diprediksi melonjak menjadi 28,6 juta pada tahun 2045, sebuah lonjakan yang mengindikasikan kebutuhan mendesak untuk menangani masalah diabetes secara komprehensif.

Diabetes melitus dikenal sebagai “ibu dari segala penyakit” karena dampaknya yang luas terhadap tubuh manusia, mencakup komplikasi kardiovaskular, gagal ginjal, kebutaan, hingga amputasi. Hal ini menjadikan diabetes salah satu masalah kesehatan utama yang mendapatkan perhatian besar dari pemerintah, termasuk Kementerian Kesehatan Indonesia. Selain itu, tingginya angka kejadian diabetes memberikan tantangan besar bagi sistem kesehatan, baik dalam hal pencegahan, pengobatan, maupun pengelolaan komplikasi jangka panjang. Penyakit ini umumnya dibagi menjadi tiga tipe utama. Diabetes tipe 1, yang sering disebut sebagai diabetes juvenil-onset, disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas akibat mekanisme autoimun. Hal ini mengakibatkan defisiensi absolut insulin yang diperlukan untuk metabolisme glukosa. Tipe ini paling sering terjadi pada anak-anak dan remaja, meskipun juga dapat menyerang orang dewasa.

Diabetes tipe 2, jenis yang paling umum, terkait erat dengan resistensi insulin, yakni ketidakmampuan tubuh menggunakan insulin secara efektif, sering kali diperparah oleh obesitas dan gaya hidup tidak sehat. Sekitar 90-95% penderita diabetes di dunia termasuk dalam kategori ini. Diabetes gestasional, tipe ketiga, terjadi selama kehamilan, terutama pada trimester kedua, dan dapat berdampak pada ibu maupun bayi jika tidak ditangani dengan baik. Meskipun umumnya bersifat sementara, diabetes gestasional dapat meningkatkan risiko komplikasi selama kehamilan dan melahirkan, serta meningkatkan kemungkinan ibu mengembangkan diabetes tipe 2 di kemudian hari. Meskipun ketiga tipe diabetes memiliki mekanisme penyebab yang berbeda, mereka memiliki gejala utama seperti hiperglikemia, intoleransi glukosa, dan komplikasi metabolik lainnya. Pengelolaan diabetes selama ini umumnya dilakukan dengan terapi tradisional, seperti pemberian insulin eksogen atau obat hipoglikemik oral. Namun, pendekatan ini memiliki keterbatasan, terutama dalam mencegah komplikasi serius seperti hipoglikemia yang sering kali berbahaya. Oleh karena itu, muncul kebutuhan mendesak untuk menemukan metode terapi yang lebih inovatif dan efektif.

Salah satu pendekatan baru yang menjanjikan adalah penelitian terkait regenerasi sel penghasil insulin (*insulin-producing cells/IPC*). Penelitian ini membuka peluang besar untuk menciptakan terapi regeneratif yang lebih berkelanjutan. Selain sel beta pankreas sebagai sumber utama, IPC dapat dihasilkan dari berbagai sumber alternatif, termasuk sel punca embrionik, sel punca dewasa, sel mesenkimal, dan sel hematopoietik. Pembentukan IPC melalui berbagai mekanisme seperti proliferasi, diferensiasi, neogenesis, hingga trans-diferensiasi memberikan potensi besar untuk menggantikan sel beta yang rusak pada penderita diabetes. Transplantasi pankreas atau sel pulau pankreas telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam meningkatkan kemandirian insulin pada pasien diabetes. Namun, tantangan utama terapi ini adalah keterbatasan sumber donor sel beta atau pulau pankreas yang cukup memadai.

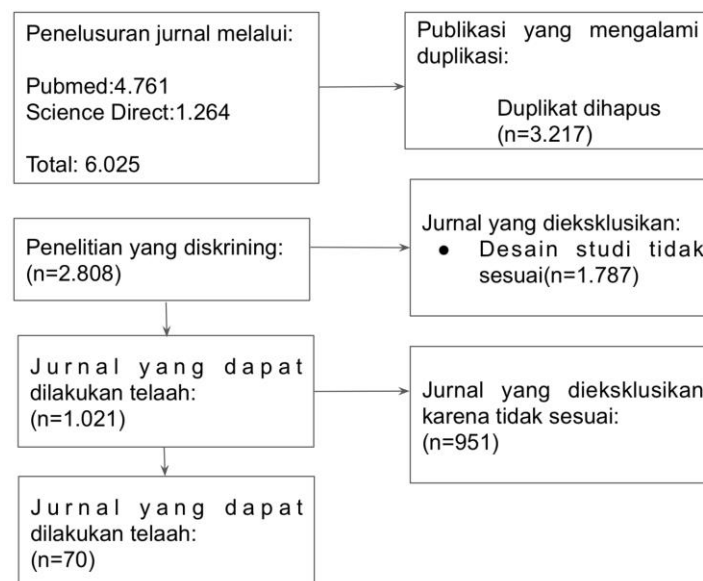
Dengan meningkatnya jumlah penderita diabetes di Indonesia dan dunia, eksplorasi terhadap terapi regeneratif berbasis regenerasi IPC menjadi semakin relevan. Pendekatan ini tidak hanya memberikan harapan baru bagi pasien diabetes, tetapi juga dapat menjadi solusi untuk mengatasi tantangan utama dalam pengelolaan penyakit ini di masa depan. Penelitian dan pengembangan lebih lanjut diharapkan mampu menghasilkan terapi yang lebih efektif dan berkelanjutan, sehingga dapat membantu menurunkan angka prevalensi diabetes serta komplikasi yang ditimbulkannya.

## METODE

Dalam penyusunan kajian tentang terapi regeneratif berbasis stem cell untuk diabetes tipe 1 (T1DM), penelusuran literatur dilakukan melalui database jurnal ilmiah utama seperti

PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Pencarian literatur bertujuan untuk mengidentifikasi penelitian terkini dan pedoman klinis yang relevan terkait terapi stem cell untuk regenerasi sel beta pankreas. Kata kunci yang digunakan meliputi “*stem cell therapy for type 1 diabetes*,” “*regenerative medicine for diabetes*,” “*insulin-producing cells*,” dan “*mesenchymal stem cells for diabetes*.” Penelitian ini difokuskan pada mekanisme diferensiasi stem cell, tantangan terapi, dan potensi pengaplikasiannya dalam pengobatan T1DM.

Artikel yang menyajikan data kuantitatif atau kualitatif tentang regenerasi sel beta menggunakan *stem cell* atau terapi berbasis *stem cell* lainnya, khususnya dalam penanganan T1DM. Artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi akan dikecualikan. Artikel yang menggunakan bahasa selain Inggris atau Indonesia dan tidak tersedia dalam format teks lengkap akan dikecualikan. Selain itu, penelitian yang lebih dari lima tahun lalu tanpa relevansi signifikan dengan kemajuan terbaru juga tidak dimasukkan. Proses seleksi literatur menggunakan pendekatan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Artikel yang ditemukan melalui pencarian awal diskriminasi untuk menghilangkan duplikasi dan mengevaluasi relevansi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Setiap artikel ditelaah secara rinci untuk menentukan kelayakan dan relevansinya dalam kajian ini.



Gambar 1. PRISMA

## HASIL

Penelusuran literatur untuk memahami peluang dan tantangan terapi regeneratif dengan stem cell dalam penanganan diabetes tipe 1 dilakukan melalui dua database utama, yaitu *PubMed* dan *Science Direct*. Total publikasi yang ditemukan mencapai 6.025 artikel. Proses awal dilakukan untuk mengidentifikasi dan menghapus duplikasi, sebanyak 3.217 artikel yang merupakan duplikasi dihapus, sehingga menyisakan 2.808 artikel untuk proses skrining lebih lanjut. Pada tahap skrining, artikel ditinjau berdasarkan relevansinya terhadap topik penelitian, yaitu aplikasi stem cell dalam terapi diabetes tipe 1. Sebanyak 1.787 artikel dieliminasi karena desain studi yang tidak sesuai dengan tujuan penelitian. Misalnya, beberapa artikel hanya berfokus pada penyakit lain yang tidak relevan dengan diabetes tipe 1, atau menggunakan metodologi yang tidak mendukung analisis yang diinginkan.

Setelah tahap skrining awal, sebanyak 1.021 artikel masih dianggap memenuhi kriteria awal dan dilanjutkan untuk telaah mendalam. Namun, dalam seleksi akhir, sebanyak 951 artikel

kembali dieksklusikan. Artikel-artikel ini dikeluarkan karena alasan tertentu, seperti kurangnya relevansi dengan isu terkini dalam terapi regeneratif berbasis *stem cell* atau data yang disajikan tidak mencukupi untuk dilakukan analisis yang mendalam. Banyak dari artikel ini juga tidak membahas aspek spesifik tentang tantangan klinis yang dihadapi, seperti risiko imunogenisitas atau tumorigenesis yang menjadi perhatian utama dalam terapi berbasis *stem cell*. Akhirnya, sebanyak 70 artikel dipilih karena memenuhi semua kriteria yang telah ditetapkan. Artikel-artikel ini berfokus pada berbagai aspek peluang dan tantangan terapi regeneratif menggunakan *stem cell* dalam penanganan diabetes tipe 1. Beberapa artikel memberikan wawasan tentang keberhasilan eksperimen diferensiasi *stem cell* menjadi sel beta pankreas penghasil insulin, sementara lainnya membahas tantangan utama seperti efektivitas diferensiasi, pengendalian risiko tumor, dan kebutuhan pengembangan teknologi untuk transplantasi sel yang lebih aman dan efisien.

Artikel-artikel yang ditelaah menunjukkan bahwa terapi regeneratif menggunakan *stem cell* menawarkan peluang besar dalam pengobatan diabetes tipe 1. *Stem cell*, terutama *mesenchymal stem cells* (MSC) dan *induced pluripotent stem cells* (iPSC), telah menunjukkan kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel beta pankreas yang dapat memproduksi insulin. Selain itu, penelitian juga menunjukkan bahwa pankreas dewasa mungkin mengandung sel progenitor yang dapat dirangsang untuk regenerasi endogen. Hal ini membuka peluang untuk mengurangi kebutuhan akan transplantasi eksternal dan fokus pada stimulasi regenerasi internal, yang dapat mengurangi risiko reaksi imun. Penggunaan MSC dari plasenta menjadi salah satu topik yang banyak dibahas dalam artikel yang dianalisis. MSC dari plasenta memiliki keunggulan seperti ketersediaan yang tinggi, kemampuan imunomodulator, dan potensi diferensiasi yang lebih baik dibandingkan MSC dari sumber lain seperti sumsum tulang. Artikel-artikel ini memberikan wawasan bahwa terapi berbasis MSC dapat menjadi alternatif yang aman untuk pasien diabetes tipe 1, terutama mereka yang membutuhkan pengobatan jangka panjang tanpa risiko besar.

## PEMBAHASAN

### Etiologi DM Tipe 1

Diabetes Melitus Tipe 1 (T1DM) adalah penyakit autoimun yang disebabkan oleh penghancuran sel beta pankreas yang berperan penting dalam produksi insulin, hormon utama yang mengatur kadar glukosa darah. Pada T1DM, sistem imun tubuh menyerang sel beta di Pulau Langerhans, sehingga tubuh kehilangan kemampuan untuk memproduksi insulin yang cukup, yang akhirnya menyebabkan hiperglikemia (kadar gula darah tinggi). Etiologi T1DM merupakan hasil dari interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, dan mekanisme imunologi.

### Faktor Genetik

Faktor genetik memiliki pengaruh besar dalam risiko seseorang mengembangkan T1DM, meskipun penyakit ini tidak sepenuhnya bersifat diwariskan. Beberapa gen yang paling signifikan terkait dengan T1DM meliputi:

**HLA Region (6p21):** Gen *Human Leukocyte Antigen* (HLA) pada kromosom 6 adalah faktor risiko genetik utama untuk T1DM. Alel tertentu seperti HLA-DR3-DQ2 dan HLA-DR4-DQ8 sangat terkait dengan peningkatan kerentanan terhadap T1DM. Gen HLA ini mengatur bagaimana antigen dipresentasikan ke sistem imun tubuh dan memengaruhi cara tubuh merespons antigen, termasuk antigen dari sel beta pankreas.

**Non-HLA Genes (16p11.2):** Selain gen HLA, ada beberapa gen lain yang berkontribusi terhadap risiko T1DM, seperti *INS* (gen insulin), *PTPN22* (protein tirosin fosfatase), dan *CTLA4*. Gen-gen ini memengaruhi fungsi sistem imun dan respons imun terhadap antigen.

tubuh sendiri. Namun, meskipun faktor genetik meningkatkan risiko T1DM, faktor ini tidak sepenuhnya menentukan. Paparan faktor lingkungan seringkali diperlukan untuk memicu terjadinya respons autoimun yang menyebabkan penyakit.

### Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan dapat menjadi pemicu yang mengaktifkan proses autoimun pada individu dengan predisposisi genetik terhadap T1DM. Beberapa faktor lingkungan yang diketahui memengaruhi risiko T1DM meliputi:

**Faktor Perinatal:** Risiko T1DM lebih tinggi pada individu yang lahir dari ibu dengan usia lebih tua, berat badan lahir tinggi, atau riwayat preeklamsia. Kondisi seperti *distress respiratory neonatus* atau ikterus neonatal akibat inkompatibilitas ABO suatu kondisi ketika golongan darah ibu dan janin tidak cocok, sehingga sistem imun ibu menghasilkan antibodi yang menyerang sel darah merah janin. Kondisi ini terjadi jika ibu memiliki golongan darah O (dengan antibodi anti-A dan anti-B) dan janin memiliki golongan darah A, B, atau AB. Perbedaan ini dapat memicu reaksi imunologis yang berpotensi merusak sel darah merah janin. Kondisi ini juga dikaitkan dengan risiko yang lebih besar.

**Infeksi Virus:** Infeksi virus seperti Cocksackievirus B, enterovirus, atau virus rubella sering kali dianggap sebagai pemicu awal proses autoimun. Mekanisme yang mendasari melibatkan mimikri molekuler, sistem imun salah mengenali antigen virus sebagai antigen tubuh sendiri (antigen sel beta) dan menyerang keduanya.

**Paparan Toksin Lingkungan:** Zat seperti nitrat atau nitrosamin yang ditemukan dalam air atau makanan dapat memicu respons autoimun terhadap sel beta pankreas.

Sebaliknya, konsumsi vitamin D dan asam lemak omega-3 diketahui memiliki efek protektif terhadap perkembangan T1DM, membantu mengurangi risiko terjadinya penyakit ini.

### Proses Autoimun dan Immunopatologi

Pada T1DM, kerusakan sel beta terjadi melalui proses autoimun yang melibatkan pelepasan antigen autoimun, aktivasi sel imun, dan pelepasan sitokin inflamasi. Proses ini melibatkan:

**Pelepasan Autoantigen dan Aktivasi Sel T:** Pemicu seperti infeksi virus atau stres pada sel beta dapat menyebabkan pelepasan antigen autoimun, seperti GAD-65, IA-2, dan ZnT8. Antigen ini dikenali oleh *Antigen Presenting Cell* (APC) dan dipresentasikan kepada sel T dengan bantuan molekul MHC kelas II. Sel T autoreaktif yang diaktifkan kemudian menghasilkan sitokin pro-inflamasi seperti IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , dan IL-1, yang menyebabkan peradangan pada jaringan pankreas (insulitis) dan kerusakan sel beta.

**Aktivasi Sel B:** Sel B menghasilkan autoantibodi terhadap antigen sel beta, seperti autoantibodi GAD-65 dan IA-2. Autoantibodi ini tidak hanya digunakan sebagai biomarker diagnostik untuk T1DM tetapi juga memperkuat respons autoimun.

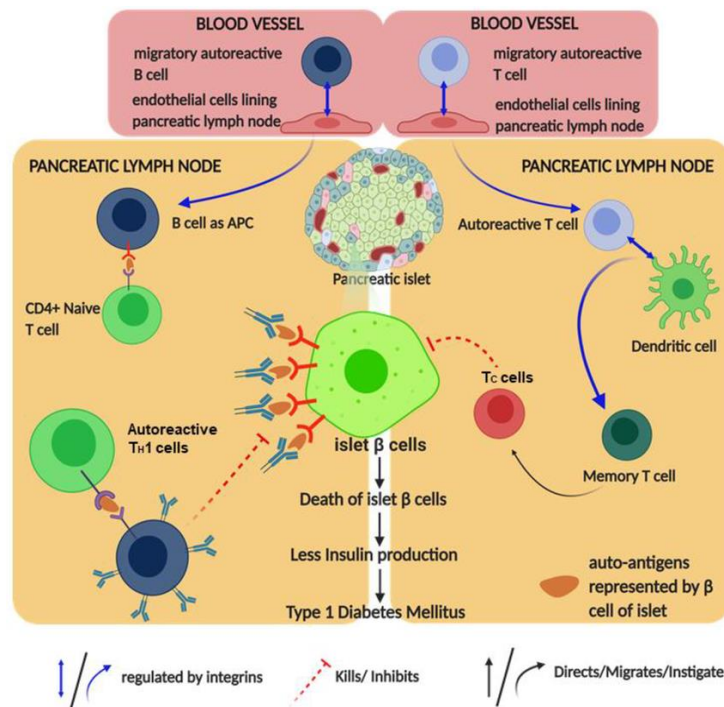
### Peran Imunitas Seluler dan Sel T Regulator (Treg)

Keseimbangan antara sel T efektor (yang menyerang antigen) dan sel T regulator (Treg, yang menjaga toleransi imun) sangat penting dalam mencegah penyakit autoimun seperti T1DM. Pada T1DM, fungsi Treg terganggu, menyebabkan hilangnya kontrol terhadap respons autoimun.

**Disfungsi atau Defisiensi Treg:** Treg bertugas untuk menekan aktivitas sel T autoreaktif. Pada T1DM, baik jumlah maupun fungsi Treg seringkali terganggu. Ketidakseimbangan ini menyebabkan aktivitas sel T autoreaktif tidak terkontrol, sehingga sel beta menjadi target penghancuran. **Gangguan Jalur IL-2/IL-2R:** Jalur IL-2/IL-2R memainkan peran penting dalam komunikasi antara Treg dan sel T efektor. Polimorfisme genetik pada jalur ini dapat menyebabkan proliferasi sel T autoreaktif yang berlebihan, memperburuk kerusakan sel beta.



## Patogenesis DM Tipe 1



Gambar 2. Patogenesis autoimun pada Diabetes Melitus Tipe 1 (T1DM)

### Aktivasi Sistem Imun

Patogenesis utama yang terjadi dalam diabetes melitus tipe 1 (T1DM) adalah aktivasi sistem imun tubuh yang secara keliru menyerang sel beta pankreas. Kondisi ini terjadi setelah antigen dari sel beta dilepaskan, biasanya akibat kerusakan awal yang dipicu oleh faktor lingkungan atau predisposisi genetik. Mekanisme ini melibatkan beberapa tahap utama:

### Presentasi Antigen

Ketika sel beta pankreas mengalami kerusakan, sel beta melepaskan molekul-molekul spesifik yang disebut antigen, seperti GAD-65 (*glutamic acid decarboxylase*), IA-2 (*islet antigen-2*), dan ZnT8 (*zinc transporter 8*). Molekul-molekul ini dianggap “asing” oleh sistem imun tubuh, meskipun sebenarnya berasal dari sel tubuh sendiri. Sel penyaji antigen (*Antigen-Presenting Cells* atau APC), seperti sel dendritik dan makrofag, berperan sebagai “detektor” dalam sistem imun. Mereka menangkap antigen ini dan memprosesnya, lalu menyajikannya ke permukaan mereka menggunakan molekul khusus bernama MHC kelas II (*Major Histocompatibility Complex*). Molekul MHC kelas II ini menjadi “label” yang memungkinkan APC berkomunikasi dengan sel T dalam sistem imun, memberitahukan bahwa antigen tersebut perlu dihancurkan. Proses ini memulai respons imun yang tidak normal terhadap sel beta.

### Aktivasi Sel T

#### Sel T Helper (CD4+):

Setelah antigen dikenali oleh sel T helper (CD4+), sel T menjadi aktif dan melepaskan sejumlah molekul kimia yang disebut sitokin. Sitokin ini, seperti interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), dan *interleukin-1* (IL-1), yang menyebabkan manifestasi peradangan yang terjadi di sekitar jaringan pankreas. Peradangan kronis ini, yang dikenal sebagai insulinitis, merusak jaringan tempat sel beta berada, menciptakan lingkungan yang tidak mendukung untuk fungsi normal sel beta. Kerusakan ini juga mempercepat kehancuran sel beta oleh mekanisme imun lainnya.

**Sel T Sitotoksik (CD8+):**

Sel T sitotoksik, menyerang sel beta pankreas secara langsung. Ketika diaktifkan oleh antigen, mereka melepaskan molekul seperti perforin dan granzim, yang merusak membran sel beta dan memicu apoptosis (kematian sel yang terprogram). Serangan langsung ini menjadi salah satu faktor utama dalam kerusakan progresif sel beta.

**Aktivasi Sel B**

Selain sel T, sel B juga terlibat dalam proses autoimun ini. Ketika diaktifkan, sel B menghasilkan antibodi spesifik yang disebut autoantibodi. Autoantibodi ini menyerang antigen spesifik sel beta seperti GAD-65, IA-2, dan ZnT8. Autoantibodi ini memiliki dua fungsi utama: pertama, mereka digunakan sebagai biomarker untuk diagnosis T1DM karena menunjukkan bahwa sistem imun telah mulai menyerang sel beta. Kedua, mereka memperkuat respons autoimun dengan merekrut lebih banyak komponen sistem imun untuk menyerang sel beta.

**Peran Sel T Regulator (Treg)**

Sistem imun tubuh memiliki mekanisme yang kompleks untuk mencegah serangan terhadap jaringan tubuh sendiri. Salah satu komponen utama dari mekanisme ini adalah sel T regulator (Treg), yang berperan menjaga keseimbangan antara respons imun yang normal dan aktivitas berlebihan dari sel T autoreaktif. Namun, pada T1DM, fungsi Treg terganggu, yang menyebabkan sistem imun kehilangan kemampuan untuk membatasi respons autoimun.

**Disfungsi Sel T Regulator (Treg):**

Pada individu dengan T1DM, Treg tidak mampu menekan aktivitas sel T autoreaktif dengan efektif. Akibatnya, sel T autoreaktif terus berkembang biak dan menyerang sel beta tanpa kendali. Hal ini menyebabkan serangan yang berulang-ulang terhadap sel beta, mempercepat proses destruksi.

**Gangguan Jalur IL-2/IL-2R:**

Jalur IL-2/IL-2R (interleukin-2 dan reseptornya) sangat penting untuk komunikasi antara Treg dan sel efektor T. Ketika jalur ini terganggu karena polimorfisme genetik atau disfungsi, aktivitas Treg menjadi tidak optimal. Sel T autoreaktif menjadi lebih aktif dan terus menyerang sel beta, memperburuk kerusakan.

Disfungsi Treg ini menjadi salah satu penyebab utama mengapa proses autoimun pada T1DM sulit dihentikan setelah dimulai. Akibat respons autoimun yang terus berlangsung, sel beta pankreas mengalami kerusakan secara bertahap. Proses ini terjadi dalam beberapa tahap:

**Insulinitis:**

Peradangan kronis yang terjadi di sekitar Pulau Langerhans, tempat sel beta berada, dikenal sebagai insulinitis. Lingkungan yang meradang ini tidak hanya merusak sel beta secara langsung tetapi juga menciptakan kondisi yang menghambat regenerasi atau fungsi normal sel beta yang tersisa.

**Destruksi Sel Beta:**

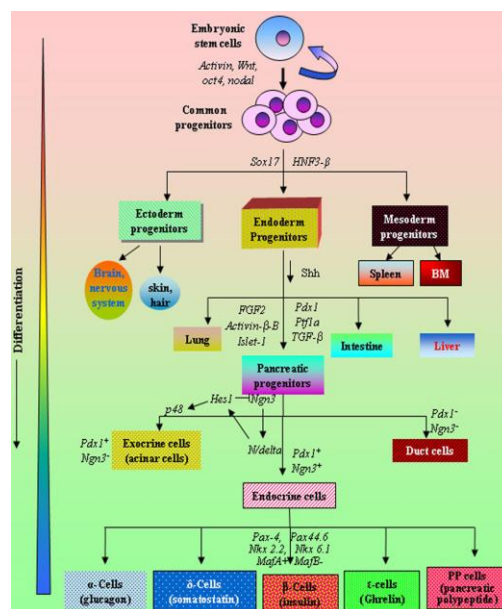
Aktivitas kombinasi antara sel T sitotoksik, autoantibodi dari sel B, dan sitokin inflamasi menyebabkan kematian progresif sel beta. Apoptosis (kematian sel terprogram) menjadi mekanisme utama kerusakan, tetapi kerusakan mekanik juga dapat terjadi karena respons inflamasi yang parah. Seiring waktu, jumlah sel beta yang berfungsi menurun drastis, hingga pankreas tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup untuk kebutuhan tubuh.

### Hiperglikemia:

Ketika sel beta tidak lagi mampu menghasilkan insulin, tubuh kehilangan kemampuan untuk mengatur kadar glukosa dalam darah. Akibatnya, glukosa menumpuk di aliran darah, menyebabkan hiperglikemia kronis. Kondisi ini menjadi ciri utama diabetes melitus tipe 1.<sup>7</sup>

### Struktur dan Fungsi Pankreas

Sebelum mendalami terapi berbasis *stem cell* untuk mengatasi diabetes melitus (DM), sangat penting untuk memahami bagaimana pankreas berkembang dan berfungsi. Pankreas adalah organ kunci dalam pengaturan glukosa darah, dan gangguan pada fungsi pankreas, khususnya sel beta yang memproduksi insulin, menjadi akar masalah pada diabetes. Memahami struktur dan mekanisme perkembangan pankreas memberikan fondasi penting untuk mengembangkan terapi regeneratif yang dapat memperbaiki atau menggantikan fungsi sel beta yang terganggu. Pankreas adalah organ yang kompleks yang terbentuk dari lapisan endoderm embrionik dan memiliki dua sistem utama: sistem eksokrin dan sistem endokrin.



Gambar 3. Diferensiasi dan Struktur Pankreas

### Sistem Eksokrin

Komponen eksokrin mencakup 90–95% dari total massa pankreas dan berperan dalam proses pencernaan. Sistem ini terdiri dari dua jenis sel utama: **Sel Asinus**: Menghasilkan enzim pencernaan seperti lipase (pemecah lemak), karbohidrase (pemecah karbohidrat), dan amilase (pemecah protein). Enzim-enzim ini membantu memproses makanan di saluran pencernaan. **Sel Duktus**: Berfungsi sebagai saluran untuk mengangkut enzim pencernaan dari pankreas ke usus, sehingga mendukung proses metabolisme tubuh secara keseluruhan.

### Sistem Endokrin

Meski hanya mencakup 1–2% dari total massa pankreas, sistem endokrin memiliki peran vital dalam mengatur homeostasis glukosa. Fungsi ini dijalankan oleh **Pulau Langerhans**, yaitu kumpulan sel endokrin yang tersebar di seluruh jaringan pankreas. Pulau ini terdiri dari lima jenis sel dengan fungsi spesifik: **Sel Alfa**: Menghasilkan glukagon, hormon yang meningkatkan kadar glukosa darah dengan merangsang pelepasan glukosa dari hati.

**Sel Beta**: Bertanggung jawab untuk memproduksi insulin, hormon utama yang menurunkan kadar glukosa darah dengan membantu penyerapan glukosa oleh sel tubuh. **Sel Delta**: Menghasilkan somatostatin, hormon pengatur yang menghambat pelepasan glukagon.



dan insulin serta hormon lainnya. Sel PP: Menghasilkan polipeptida pankreas yang membantu mengatur aktivitas pencernaan. Epsilon: Menghasilkan ghrelin, hormon yang berperan dalam regulasi nafsu makan dan metabolisme energi.

Pada manusia, sel beta adalah jenis sel yang paling dominan di Pulau Langerhans, mencakup sekitar 50–63% dari total sel, diikuti oleh sel alfa (15–20%), dan sel delta (3–5%). Sementara itu, sel PP dan sel epsilon masing-masing hanya mencakup sekitar 1%. Pulau Langerhans ini merupakan pusat aktivitas endokrin pankreas yang memainkan peran kunci dalam menjaga kadar glukosa darah tetap stabil atau normoglikemia. Pankreas berkembang melalui proses yang kompleks selama tahap embrionik. Proses ini melibatkan pembentukan lapisan endoderm usus, diferensiasi jaringan pankreas, spesifikasi sel endokrin, dan akhirnya diferensiasi sel beta. Jalannya proses ini diatur oleh interaksi jalur pensinyalan molekuler dan berbagai faktor transkripsi yang menentukan pembentukan pankreas awal serta spesialisasi fungsi eksokrin dan endokrin pada tahap akhir. Pada tipe diabetes melitus tipe 1, sel beta pankreas dihancurkan oleh mekanisme autoimun, menyebabkan defisiensi insulin absolut. Tanpa insulin, tubuh tidak dapat mengatur kadar glukosa darah dengan baik, yang akhirnya mengakibatkan hiperglikemia kronis. Karena sel beta memainkan peran sentral dalam pengaturan glukosa darah, kehilangan atau gangguan fungsi sel beta menjadi akar penyebab utama diabetes. Oleh karena itu, terapi modern berfokus pada penggantian atau regenerasi sel beta yang rusak untuk mengembalikan fungsi endokrin pankreas.

### **Klasifikasi Stem Cell dan Penggunaan Dalam Terapi DM Tipe 1**

Terapi berbasis sel punca telah muncul sebagai salah satu pendekatan paling inovatif dan revolusioner dalam dunia medis, khususnya untuk pengobatan diabetes melitus tipe 1 (T1DM). Penyakit ini, yang disebabkan oleh kerusakan autoimun pada sel beta pankreas, membuat tubuh kehilangan kemampuan untuk memproduksi insulin—hormon yang sangat penting dalam pengaturan kadar glukosa darah. Dalam kondisi ini, tanpa adanya pengobatan yang menargetkan penyebab utama, pasien harus bergantung pada terapi insulin eksogen untuk mengelola kadar gula darah mereka. Namun, terapi ini sering kali tidak mampu sepenuhnya meniru fungsi fisiologis pankreas yang sehat. Dengan hadirnya terapi sel punca, pendekatan baru telah dikembangkan untuk mengatasi akar masalah T1DM, yaitu destruksi sel beta di Pulau Langerhans pankreas. Sel punca memiliki kemampuan unik untuk berkembang menjadi berbagai jenis sel dalam tubuh, termasuk sel beta, yang berfungsi memproduksi insulin. Melalui teknologi regeneratif ini, terapi sel punca bertujuan untuk menggantikan sel beta yang hilang atau rusak akibat serangan autoimun, sehingga tubuh dapat kembali memproduksi insulin secara alami.

Hal ini memberikan potensi untuk mengurangi atau bahkan menghilangkan kebutuhan akan injeksi insulin harian, sekaligus membantu pasien mencapai kontrol glukosa darah yang lebih stabil. Selain menggantikan fungsi sel beta, terapi ini juga berfokus pada memperbaiki kerusakan yang terjadi di pankreas akibat proses inflamasi yang berlangsung lama. Dengan mengembalikan fungsi endokrin pankreas, pendekatan ini tidak hanya menangani gejala, tetapi juga menargetkan penyebab utama T1DM. Meskipun teknologi ini masih berada dalam tahap pengembangan, kemajuan yang terus terjadi di bidang bioteknologi telah memberikan harapan besar bagi jutaan pasien di seluruh dunia untuk menjalani kehidupan yang lebih baik dan bebas dari ketergantungan pada terapi insulin konvensional.

### **Sel Punca Pluripoten (*Pluripotent Stem Cells*)**

Sel punca pluripoten adalah jenis sel dengan kemampuan luar biasa untuk berkembang menjadi berbagai jenis sel dalam tubuh manusia. Kemampuan ini termasuk diferensiasi menjadi sel beta pankreas, yaitu sel yang memproduksi insulin dan berperan penting dalam pengaturan kadar gula darah. Dengan potensi regenerasi yang sangat besar, sel punca

pluripoten telah menjadi salah satu fokus utama dalam penelitian terapi regeneratif, terutama untuk diabetes melitus tipe 1 (T1DM). Terdapat dua jenis utama sel punca pluripoten yang saat ini digunakan dalam terapi, yaitu *Human Embryonic Stem Cells* (hESC) dan Human Induced Pluripotent Stem Cells (hiPSC).

### ***Human Embryonic Stem Cells (hESC)***

*Human Embryonic Stem Cells* (hESC) adalah sel punca yang berasal dari massa sel bagian dalam embrio manusia. Keunggulan utama hESC adalah kemampuannya untuk bereplikasi secara tak terbatas, yang memungkinkan produksi sel dalam jumlah besar dalam waktu yang relatif singkat. Selain itu, hESC dapat berdiferensiasi menjadi hampir semua jenis sel dalam tubuh manusia, termasuk sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Kemampuan ini menjadikan hESC sebagai salah satu kandidat utama dalam terapi regeneratif untuk diabetes melitus tipe 1. Namun, meskipun secara ilmiah sangat menjanjikan, penggunaan hESC sering kali menghadapi tantangan etis. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa sel ini diambil dari embrio manusia, yang memunculkan berbagai pertimbangan moral dan etika. Oleh karena itu, meskipun memiliki potensi besar, ada kebutuhan untuk mencari alternatif yang lebih dapat diterima secara sosial dan etis.

### ***Human Induced Pluripotent Stem Cells (hiPSC)***

Human Induced Pluripotent Stem Cells (hiPSC) adalah jenis sel punca yang diperoleh melalui teknologi pemrograman ulang sel somatik dewasa, seperti sel kulit atau darah. Sel somatik ini diubah kembali ke kondisi pluripoten, yang memungkinkan mereka memiliki kemampuan untuk berkembang menjadi berbagai jenis sel, termasuk sel beta pankreas.

Keunggulan utama hiPSC meliputi: Lebih Sedikit Kontroversi Etis: Karena berasal dari sel dewasa, penggunaannya tidak melibatkan pengambilan sel dari embrio manusia, sehingga lebih diterima secara sosial dan etis. Potensi *Autologus*: HiPSC dapat dibuat dari sel pasien itu sendiri, sehingga mengurangi risiko penolakan imun yang sering terjadi pada transplantasi sel alogenik. Dengan kemampuannya yang serupa dengan hESC namun tanpa tantangan etika yang sama, hiPSC menjadi alternatif yang sangat menarik dalam pengembangan terapi berbasis sel punca untuk diabetes melitus tipe 1.

### **Protokol Diferensiasi Sel Pluripoten Menjadi Sel Beta Pankreas**

Agar sel punca pluripoten dapat digunakan untuk mengobati diabetes, mereka harus terlebih dahulu diubah menjadi sel beta pankreas yang berfungsi. Proses ini melibatkan beberapa tahap kompleks yang dirancang untuk meniru perkembangan pankreas selama masa embrio. Berikut adalah tahapan utama dalam protokol diferensiasi ini:

Tahap Awal: Sel punca pluripoten pertama-tama diubah menjadi endoderm definitif, yaitu lapisan embrionik yang menjadi dasar pembentukan jaringan pankreas dan organ lainnya. Tahap Pertengahan: Endoderm definitif kemudian berdiferensiasi menjadi progenitor pankreas, yaitu sel prekursor yang memiliki potensi untuk berkembang menjadi sel-sel endokrin di Pulau Langerhans pankreas. Tahap Akhir: Progenitor pankreas selanjutnya berkembang menjadi sel beta dewasa, yang memiliki kemampuan untuk memproduksi dan melepaskan insulin sebagai respons terhadap kadar glukosa dalam darah. Proses ini membutuhkan waktu sekitar dua minggu untuk menghasilkan progenitor pankreas, dan lebih dari satu bulan untuk mendapatkan sel beta dewasa yang siap ditransplantasikan.

### **Tantangan Penggunaan Sel Pluripoten Untuk Terapi Diabetes**

Meskipun sel punca pluripoten memiliki potensi besar untuk terapi regeneratif, terdapat beberapa tantangan signifikan yang perlu diatasi sebelum penggunaannya dapat diimplementasikan secara luas.

**Imunogenisitas:**

Sel beta yang dihasilkan dari sel pluripoten sering kali dikenali sebagai benda asing oleh sistem imun pasien, sehingga dapat memicu respon imun yang mengarah pada penolakan transplantasi. Untuk mengatasi masalah ini, biasanya diperlukan penggunaan agen imunosupresif, yang dapat menimbulkan efek samping bagi pasien.

**Teratogenisitas:**

Salah satu risiko utama dalam penggunaan sel pluripoten adalah kemungkinan pembentukan tumor, atau yang dikenal sebagai teratoma. Risiko ini terjadi jika ada sel pluripoten yang belum sepenuhnya berdiferensiasi tertinggal dalam proses transplantasi.

***Mesenchymal Stem Cells (MSC)***

*Mesenchymal Stem Cells (MSC)* adalah salah satu jenis sel punca yang telah menjadi pusat perhatian dalam penelitian terapi regeneratif, termasuk untuk diabetes melitus tipe 1 (T1DM). MSC memiliki karakteristik unik yang membuatnya sangat potensial untuk digunakan dalam berbagai aplikasi medis. Sel-sel ini ditemukan di berbagai jaringan tubuh manusia, seperti sumsum tulang, jaringan adiposa (lemak), plasenta, dan pulpa gigi. Kemampuannya yang serbaguna menjadikan MSC salah satu kandidat terbaik dalam terapi seluler. MSC adalah sel punca dewasa yang mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, termasuk osteoblas (sel tulang), kondroblas (sel tulang rawan), dan adiposit (sel lemak). Dalam konteks terapi diabetes, MSC dapat dimodifikasi untuk berdiferensiasi menjadi sel beta pankreas yang mampu memproduksi insulin. Terapi berbasis *Mesenchymal Stem Cells (MSC)* telah menjadi fokus utama dalam upaya pengembangan pengobatan regeneratif untuk diabetes melitus tipe 1 (T1DM).

**MSC dari Plasenta Untuk Mempertahankan Produksi Insulin Endogen**

Penelitian yang dilakukan oleh Carlsson *et al.* (2023) adalah salah satu studi terkini yang menyoroti potensi MSC dalam terapi T1DM. Penelitian ini menggunakan desain uji coba klinis fase I/II yang acak dengan kelompok terkontrol plasebo. MSC yang digunakan dalam penelitian ini diisolasi dari jaringan plasenta.

Hasil Utama Penelitian: Preservasi Insulin Endogen: Pasien yang menerima terapi MSC menunjukkan kemampuan lebih baik dalam memproduksi insulin secara alami dibandingkan kelompok yang menerima plasebo. Hal ini menunjukkan bahwa MSC memiliki kemampuan untuk melindungi sel beta pankreas dari kerusakan autoimun lebih lanjut. Efek Jangka Panjang: Selain membantu mempertahankan fungsi sel beta, terapi ini juga memberikan stabilisasi kadar glukosa darah, yang penting untuk mencegah komplikasi jangka panjang diabetes. Penelitian ini memberikan bukti bahwa MSC dari plasenta memiliki sifat imunomodulator yang mampu menekan aktivitas autoimun, sehingga menciptakan lingkungan yang mendukung regenerasi jaringan pankreas. Dengan demikian, terapi ini tidak hanya berfungsi sebagai solusi sementara, tetapi juga berpotensi memberikan manfaat jangka panjang pada pasien T1DM.

**Meta-Analisis Mengenai Efektivitas dan Keamanan MSC dalam Kontrol Glikemik**

Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis yang dilakukan oleh He *et al.* (2021) mengevaluasi data dari berbagai uji coba terkontrol secara acak (RCT) yang melibatkan pasien diabetes melitus, termasuk T1DM dan T2DM. Studi ini menganalisis efektivitas MSC dalam meningkatkan kontrol glikemik serta menilai aspek keamanannya.

**Temuan Penelitian:**

Peningkatan Kontrol Glikemik: Terapi MSC secara signifikan menurunkan kadar hemoglobin A1c (HbA1c), yang merupakan indikator utama kontrol glikemik jangka panjang.

Penurunan HbA1c mencerminkan pengelolaan glukosa darah yang lebih baik. Penurunan Kebutuhan Insulin Eksogen: Pasien yang menerima terapi MSC membutuhkan dosis insulin eksogen yang lebih rendah, menunjukkan bahwa MSC mampu meningkatkan fungsi pankreas. Keamanan Terapi: Penelitian ini mengonfirmasi bahwa penggunaan MSC aman dengan efek samping minimal, menjadikannya alternatif yang lebih menarik dibandingkan terapi konvensional yang melibatkan immunosupresi.

### **Implikasi dari Penelitian Klinis Terkini**

Hasil dari kedua penelitian ini menegaskan potensi besar MSC dalam mengobati diabetes melitus tipe 1, khususnya melalui mekanisme perlindungan dan regenerasi sel beta. Berikut adalah beberapa implikasi utama yang dapat ditarik:

#### **Melindungi Fungsi Sel Beta yang Tersisa:**

MSC tidak hanya mendukung regenerasi sel beta baru tetapi juga melindungi sel beta yang masih ada dari kerusakan autoimun lebih lanjut. Hal ini penting untuk memperlambat progresi penyakit pada pasien T1DM.

#### **Meningkatkan Kontrol Glikemik:**

Penurunan kadar HbA1c dan kebutuhan insulin eksogen menunjukkan bahwa MSC mampu meningkatkan efisiensi metabolisme glukosa tubuh, yang sangat membantu dalam pengelolaan diabetes jangka panjang.

#### **Keamanan yang Lebih Baik:**

Efek samping yang minimal menjadikan MSC sebagai terapi yang aman, terutama untuk pasien yang membutuhkan pengobatan jangka panjang. Ini merupakan keuntungan signifikan dibandingkan terapi berbasis immunosupresi atau transplantasi pankreas.

#### **Penggunaan MSC dari plasenta:**

MSC yang berasal dari plasenta lebih mudah diakses dan memiliki sifat regeneratif serta imunomodulator yang lebih kuat dibandingkan MSC dari sumber lain seperti sumsum tulang.

### **Mekanisme Terapi Sel Punca**

Dalam konteks terapi seluler, dediferensiasi dan transdiferensiasi merupakan dua mekanisme biologis yang memberikan peluang besar untuk regenerasi sel beta pankreas, yang rusak atau hilang akibat diabetes melitus. Dediferensiasi memungkinkan sel dewasa kehilangan identitas spesifiknya dan kembali ke keadaan yang lebih fleksibel, sehingga dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, termasuk sel beta. Di sisi lain, transdiferensiasi memungkinkan transformasi langsung dari satu jenis sel terdiferensiasi menjadi jenis sel lain tanpa perlu kembali ke tahap awal yang lebih primitif. Kedua proses ini memberikan pendekatan strategis untuk regenerasi pankreas yang lebih efisien.

Penelitian menunjukkan bahwa sel progenitor di sekitar epitel duktus pankreas memiliki potensi tinggi untuk berdiferensiasi menjadi sel beta, terutama ketika distimulasi oleh faktor-faktor transkripsi tertentu. Faktor-faktor seperti NeuroD, Neurogenin3 (Ngn3), dan Pax4 diketahui memainkan peran kunci dalam proses ini. Eksperimen yang menggunakan adenovirus untuk menginduksi ekspresi faktor-faktor ini mengungkapkan bahwa NeuroD adalah faktor paling efektif dalam menginduksi ekspresi insulin pada sel duktus pankreas primer. Hasil ini menunjukkan bahwa manipulasi genetik yang ditargetkan pada jalur transkripsi tertentu dapat mendorong pembentukan sel beta secara lebih efisien dari sel progenitor pankreas. Selain pendekatan ini, *mesenchymal stem cells* (MSC) juga telah menjadi fokus utama dalam penelitian terapi regeneratif untuk diabetes. MSC dapat dimodifikasi untuk

berdiferensiasi menjadi sel beta pankreas fungsional yang mampu memproduksi insulin. Proses ini melibatkan pengenalan faktor transkripsi seperti Pdx1 melalui vektor adenovirus rekombinan. Modifikasi ini tidak hanya menghasilkan sel beta baru, tetapi juga menunjukkan keberhasilan dalam mendukung regenerasi pulau pankreas. Dalam studi yang menggunakan model tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ), MSC yang dimodifikasi dengan Pdx1 mampu memperbaiki fungsi pulau langerhans pankreas secara signifikan, menunjukkan potensi besar terapi ini dalam skenario klinis.

Lebih jauh lagi, kombinasi antara dediferensiasi, transdiferensiasi, dan manipulasi genetik MSC menawarkan peluang untuk mengembangkan terapi yang lebih personal dan terfokus pada regenerasi seluler. Pendekatan ini dapat digunakan untuk memperbaiki kerusakan jaringan pankreas pada tahap awal maupun kronis, membuka jalan bagi pasien diabetes melitus untuk memperoleh pengobatan yang tidak hanya mengontrol gejala, tetapi juga menangani akar penyebab penyakit. Namun, tantangan seperti efisiensi diferensiasi, kontrol efek samping, dan integrasi sel yang berhasil dalam lingkungan mikro pankreas tetap menjadi fokus penelitian di masa depan

### Potensi Stem Cell Untuk Terapi Diabetes

Meskipun terdapat banyak bukti yang mendukung kemampuan *stem cell* (sel punca) dan sel pulau pankreas untuk mengobati pasien diabetes dan mempertahankan kondisi normoglikemik (kadar glukosa darah normal) atau ketergantungan rendah terhadap insulin selama bertahun-tahun, mekanisme pasti diferensiasi *stem cell* menjadi *insulin-producing cells* (IPCs) masih belum sepenuhnya dipahami. Tantangan utama dalam proses ini adalah manipulasi genetik dan pengaturan kondisi *mikro environment* yang diperlukan untuk diferensiasi *stem cell* menjadi IPCs. Hal ini harus dipecahkan dengan bukti konkret untuk memungkinkan produksi IPCs fungsional dalam skala besar, yang menjadi salah satu hambatan utama dalam pengobatan diabetes. Namun, seperti kebanyakan terapi, ada efek samping yang harus dipertimbangkan dengan serius sebelum memasuki tahap uji klinis. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan adanya hubungan antara ekspansi *mesenchymal stem cells* (MSCs) dengan risiko pengembangan tumor. Oleh karena itu, penting untuk memahami secara rinci efek samping ini dan mencari solusi untuk meminimalkannya sebelum MSCs digunakan secara luas sebagai terapi.

### Arah Penelitian Masa Depan

Penelitian tentang *stem cell* terus membuka peluang baru dalam terapi regeneratif untuk berbagai penyakit, termasuk diabetes melitus. Salah satu fokus utama adalah memahami *stem-cell niche*, yaitu *mikro environment* tempat *stem cell* hidup dan berkembang. *Niche* ini memainkan peran penting dalam mengatur jumlah *stem cell* serta kemampuan regenerasi (*self-renewal*). Penelitian masa depan akan meneliti lebih dalam mekanisme sinyal dan interaksi antara *stem cell* dengan *niche* untuk menjaga keseimbangan regenerasi dan diferensiasi. Selain itu, pengembangan terapi diabetes berbasis *stem cell* bertujuan untuk menghasilkan sel beta pankreas dalam jumlah besar yang mampu memproduksi insulin. Salah satu langkah kunci dalam memahami jalur sinyal yang mendorong diferensiasi *stem cell* menjadi sel beta. Protokol yang lebih efisien untuk diferensiasi sel beta fungsional juga perlu dikembangkan, disertai dengan teknologi transplantasi yang optimal untuk memastikan keberhasilan penggantian sel beta dalam tubuh.

Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa pankreas orang dewasa mungkin mengandung sel multipoten atau prekursor sel beta yang dapat dirangsang untuk berdiferensiasi menjadi sel beta tanpa transplantasi eksternal. Dengan strategi ini, regenerasi pankreas dapat dilakukan melalui stimulasi endogen, yaitu merangsang sel pankreas yang belum terdiferensiasi untuk memperbaiki fungsi sel beta secara alami. Transplantasi sel beta yang berasal dari berbagai



jenis stem cell, seperti mesenkimal, embrionik, atau pluripoten terinduksi (iPSC), menawarkan alternatif terapi yang menjanjikan. Namun, tantangan seperti risiko tumorigenesis, reaksi imun, dan komplikasi transplantasi tetap menjadi perhatian utama. Oleh karena itu, manajemen efek samping dan integrasi dengan terapi lain menjadi aspek penting dalam penelitian masa depan. Terakhir, mikroRNA telah diidentifikasi sebagai regulator penting dalam proses diferensiasi stem cell. Penelitian lebih lanjut tentang peran mikroRNA dapat memberikan wawasan baru untuk meningkatkan efisiensi diferensiasi stem cell menjadi sel beta. Dengan memahami interaksi mikroRNA dan mekanisme molekuler lainnya, terapi regeneratif untuk diabetes dapat terus dikembangkan menjadi lebih aman dan efektif.

## KESIMPULAN

Terapi regeneratif dengan stem cell menawarkan peluang besar dalam penanganan diabetes tipe 1 (T1DM), khususnya dengan potensi menggantikan sel beta pankreas yang hilang atau rusak akibat serangan autoimun. Pendekatan ini tidak hanya berfokus pada kontrol gejala, tetapi juga memberikan solusi jangka panjang untuk memulihkan fungsi pankreas secara alami. Stem cell, seperti *mesenchymal stem cells* (MSC), menunjukkan kemampuan luar biasa dalam mendukung regenerasi jaringan, mengurangi respons inflamasi, dan berdiferensiasi menjadi sel beta fungsional yang dapat memproduksi insulin. Namun, tantangan signifikan tetap ada. Efisiensi diferensiasi stem cell menjadi sel beta, manipulasi genetik yang aman, dan pengaturan *mikro environment* (*stem-cell niche*) merupakan aspek yang perlu disempurnakan. Selain itu, risiko efek samping seperti tumorigenesis dan reaksi imunologis harus diminimalkan sebelum terapi ini dapat diterapkan secara luas pada pasien. Faktor lain, seperti biaya tinggi dan kompleksitas teknologi, juga menjadi hambatan dalam pengembangan dan aksesibilitas terapi ini.

Di sisi lain, kemajuan dalam teknologi seperti manipulasi mikroRNA, rekayasa genetik, dan pengembangan protokol diferensiasi sel yang lebih efisien membuka peluang untuk meningkatkan keberhasilan terapi ini. Penelitian lebih lanjut tentang stem cell pankreas dewasa dan prekursor sel beta juga memberikan potensi untuk mengurangi ketergantungan pada transplantasi eksternal. Dengan memahami dan mengatasi tantangan ini, terapi regeneratif berbasis *stem cell* dapat menjadi solusi untuk diabetes tipe 1. Pendekatan ini memberikan harapan bagi pasien untuk mencapai kemandirian insulin dan memperbaiki kualitas hidup secara signifikan. Namun, diperlukan kolaborasi multidisiplin antara ilmuwan, dokter, dan pembuat kebijakan untuk mewujudkan potensi penuh terapi ini dalam skala klinis.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti menyampaikan terimakasih atas dukungan, inspirasi dan bantuan kepada semua pihak dalam membantu peneliti menyelesaikan penelitian ini, termasuk pada peserta yang telah bersedia berpartisipasi dalam penelitian hingga selesai.

## DAFTAR PUSTAKA

- Banerjee, Souradeep & Nara, Ritika & Chakraborty, Soham & Chowdhury, Debojyoti & Halder, Shubhasis. (2022). *Integrin Regulated Autoimmune Disorders: Understanding the Role of Mechanical Force in Autoimmunity*. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 10. 852878. 10.3389/fcell.2022.852878.
- Carlsson PO, Espes D, Sisay S, Davies LC, Smith CIE, Svahn MG. *Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells preserve endogenous insulin production in type1 diabetes: a phase I/II randomised double-blind placebo-controlled trial*. *Diabetologia*. 2023.

- Chen, Shuai et al. "Current progress in stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus." *Stem cell research & therapy* vol. 11,1 275. 8 Jul. 2020, doi:10.1186/s13287-020-01793-
- Gao, S., Zhang, Y., Liang, K., Bi, R., & Du, Y. (2022). *Mesenchymal stem cells (MSCs): a novel therapy for type 2 diabetes*. *Stem Cells International*, 2022.
- Ghoneim, M.A., Gabr, M.M., El-Halawani, S.M. et al. *Current status of stem cell therapy for type 1 diabetes: a critique and a prospective consideration*. *Stem Cell Res Ther* **15**, 23 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03636-0>
- Ghoneim, M. A., Refaie, A. F., Elbassiouny, B. L., Gabr, M. M., & Zakaria, M. M. (2020). *From mesenchymal stromal/stem cells to insulin-producing cells: progress and challenges*. *Stem Cell Reviews and Reports*, 16, 1156–1172.
- Gomzikova, M. O., James, V., & Rizvanov, A. A. (2021). *Mitochondria donation by mesenchymal stem cells: current understanding and mitochondria transplantation strategies*. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 653322.
- He J, Kong D, Yang Z, Guo R, Amponsah AE, Feng B, et al. *Clinical efficacy on glycemic control and safety of mesenchymal stem cells in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of RCT data*. *PLoS ONE*. 2021;16:e0247662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247662>.
- Izadi, Mahmoud et al. "Mesenchymal stem cell transplantation in newly diagnosed type-1 diabetes patients: a phase I/II randomized placebo-controlled clinical trial." *Stem cell research & therapy* vol. 13,1 264. 20 Jun. 2022, doi:10.1186/s13287-022-02941-w
- Jarrige, Margot et al. "The Future of Regenerative Medicine: Cell Therapy Using Pluripotent Stem Cells and Acellular Therapies Based on Extracellular Vesicles." *Cells* vol. 10,2 240. 27 Jan. 2021, doi:10.3390/cells10020240
- Jawale, Sagar. "Intrapancratic autologous stem cell therapy for type 1 diabetes - an experimental study." *Annals of medicine and surgery (2012)* vol. 85,9 4355-4371. 28 Jul. 2023, doi:10.1097/MS9.000000000000083
- KEMENKES RI. 2024. Saatnya Mengatur Si Manis. Diakses pada 11 Desember 2024
- Mesples, Alejandro D et al. "Monitoring of Autoantibodies Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in 6 Children with Recently Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus." *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* vol. 29 e938979. 20 Jan. 2023, doi:10.12659/MSM.93897
- Rodrigues Oliveira, Sonia M et al. "Type 1 Diabetes Mellitus: A Review on Advances and Challenges in Creating Insulin Producing Devices." *Micromachines* vol. 14,1 151. 6 Jan. 2023, doi:10.3390/mi1401015
- Silva IBB, Kimura CH, Colantoni VP, Sogayar MC. *Correction: Stem cells differentiation into insulin-producing cells (IPCs): recent advances and current challenges*. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13:520. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03206-2>.
- Tan, Lay Shuen et al. "Manufacturing clinical-grade human induced pluripotent stem cell-derived beta cells for diabetes treatment." *Cell proliferation* vol. 55,8 (2022): e13232. doi:10.1111/cpr.13232
- Thakkar, Simran & Chopra, Aditi & Nagendra, Lakshmi & Kalra, Sanjay & Bhattacharya, Saptarshi. (2023). *Teplizumab in Type 1 Diabetes Mellitus: An Updated Review*. *touchREVIEWS in Endocrinology*. 19. 7. 10.17925/EE.2023.19.2.7.
- Zhao, Yong et al. "Increase in the Expression of Glucose Transporter 2 (GLUT2) on the Peripheral Blood Insulin-Producing Cells (PB-IPC) in Type 1 Diabetic Patients after Receiving Stem Cell Educator Therapy." *International journal of molecular sciences* vol. 25,15 8337. 30 Jul. 2024, doi:10.3390/ijms25158337