



Tinjauan Pustaka

Pengaruh Mesenchymal Stem Cell (MSC) pada Penyakit Jantung Bawaan dengan Hipertensi Pulmonal

Benny Afriansyah¹, Kino²

¹ Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah Program Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

² Divisi Pediatrik Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Penyakit jantung bawaan (PJB) dengan hipertensi pulmonal merupakan kondisi progresif melibatkan remodeling vaskular dan disfungsi endotel paru sehingga menyebabkan peningkatan resistensi vaskular pulmonal dan menyebabkan kegagalan ventrikel kanan. Pendekatan terapeutik *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) merupakan salah satu pendekatan terapi potensial untuk meregenerasi sel endotel dan vaskular paru untuk memperbaiki kompleks vaskular endotel yang mengalami kerusakan pada hipertensi pulmonal. Perkembangan MSC sebagai terapi berpotensi untuk berdiferensiasi menjadi jenis sel target dan beradaptasi dengan mengeluarkan faktor parakrin yang mengarah pada perbaikan jaringan yang terluka.

Objektif: Menelaah bukti ilmiah mengenai pengaruh MSC terhadap hipertensi pulmonal pada penyakit jantung bawaan, meliputi efektivitas, mekanisme kerja, dan keamanannya sebagai terapi potensial.

Metode: Tinjauan naratif studi terkait dari tahun 2007-2025 yang ditelusuri di PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar dengan kata kunci “penyakit jantung bawaan”, “hipertensi pulmonal”, “*Mesenchymal Stem Cell*”

Hasil: Berbagai studi menunjukkan bahwa terapi MSC dapat memberikan manfaat dalam hemodinamik ventrikel kanan melalui mekanisme adaptif anti-inflamasi dan regeneratif. Butuh penelitian lanjut untuk memastikan keamanan jangka panjang, dosis optimal, serta mekanisme molekuler yang terlibat dalam penerapan MSC secara luas terutama pada pasien PJB dengan hipertensi pulmonal.

Kesimpulan: *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) menunjukkan potensi terapeutik yang menjanjikan pada hipertensi pulmonal terkait penyakit jantung bawaan melalui mekanisme homing, antiinflamasi, dan regenerasi vaskular-jantung, sehingga berpeluang menjadi terapi adjuvan atau alternatif yang efektif

Abstract

Background: Congenital heart disease (CHD) with pulmonary hypertension is a progressive condition characterized by vascular remodeling and pulmonary endothelial dysfunction, which leads to increased pulmonary vascular resistance and right ventricular failure. Mesenchymal stem cells (MSCs) represent a potential therapeutic approach for regenerating pulmonary endothelial and vascular cells in patients with pulmonary hypertension. MSCs have the capacity to differentiate into various cell types and secrete paracrine factors that promote tissue repair.

Objective: This study aims to critically review the available scientific evidence on the impact of Mesenchymal Stem Cell (MSC) therapy on pulmonary hypertension associated with congenital heart disease, focusing on therapeutic efficacy, underlying mechanisms of action, and safety profile as a potential clinical intervention.

Methods: A narrative review of the literature published between 2007 and 2025 was performed. Relevant studies were identified through systematic searches of PubMed, Scopus, ScienceDirect, and Google Scholar using the following keywords: “congenital heart disease,” “pulmonary hypertension,” and “Mesenchymal Stem Cell.”

Results: Studies have demonstrated that MSC therapy can improve right ventricular hemodynamics through adaptive anti-inflammatory and regenerative mechanisms. However, further research is necessary to establish the long-term safety, optimal dosage, and molecular mechanisms underlying the widespread application of MSC therapy, particularly in patients with CHD and pulmonary hypertension.

Conclusion: Mesenchymal Stem Cells (MSCs) demonstrate promising therapeutic potential in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease through mechanisms including homing capacity, anti-inflammatory

di masa depan meskipun masih memerlukan validasi klinis lanjutan.

Kata kunci: penyakit jantung bawaan, hipertensi pulmonal, *mesenchymal stem cell*

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Hipertensi pulmonal pada penyakit jantung bawaan berperan besar terhadap peningkatan morbiditas dan mortalitas akibat remodelling vaskular pulmonal, disfungsi endotel, dan penurunan fungsi ventrikel kanan, sementara terapi konvensional bersifat simptomatik dan belum mampu memperbaiki kerusakan jaringan secara menyeluruh; dalam beberapa tahun terakhir, studi praklinis dan awal klinis menunjukkan bahwa MSC memiliki efek antiinflamasi, imunomodulator, antifibrotik, serta kemampuan memperbaiki fungsi vaskular dan jantung, sehingga berpotensi menjadi pendekatan terapi regeneratif yang menjanjikan pada kondisi ini.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Pemahaman mengenai peran MSC sebagai terapi regeneratif pada penyakit jantung bawaan dengan hipertensi pulmonal dengan mensintesis bukti terkini tentang mekanisme kerja, efektivitas, dan keamanan MSC, serta melihat potensi MSC sebagai terapi adjuvan atau alternatif terhadap terapi, sekaligus mengidentifikasi kesenjangan penelitian dan arah pengembangan klinis di masa depan.

effects, and vascular-cardiac regeneration. Therefore, MSCs may emerge as an effective adjuvant or alternative therapeutic option in the future, although further clinical validation is still required.

Keyword: Congenital heart disease, pulmonary hypertension, *Mesenchymal Stem Cell*

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +62821-8288-1492

E-mail: bennyafriansyah880@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: December 27th, 2025

Revised: April 21st, 2026

Available online: July 7th, 2026

Pendahuluan

Penyakit Jantung Bawaan (PJB) merupakan kondisi kelainan jantung yang ada saat lahir.¹ Penyakit jantung bawaan yang disertai dengan hipertensi pulmonal merupakan kondisi heterogen yang mencakup pasien dengan Sindrom Eisenmenger, kelainan yang menyebabkan pirau sistemik ke paru, defek pada jantung, dan hipertensi pulmonal yang menetap atau berulang bahkan setelah perbaikan defek.²

Hipertensi pulmonal yang terjadi pada pasien dengan PJB merupakan kondisi yang berisiko tinggi menyebabkan peningkatan angka kematian bahkan mencapai dua kali lipatnya. Diperkirakan PJB berisiko mengalami hipertensi pulmonal sekitar 3% hingga 7% pada saat dewasa.²⁻⁵ Data registri Eropa dan Amerika Utara menunjukkan sekitar 5% hingga 10% pasien dengan hipertensi pulmonal memiliki kondisi PJB yang mendasari.⁶⁻⁸ Sementara itu, data registri Tiongkok juga melaporkan bahwa hipertensi pulmonal dengan PJB merupakan etiologi hipertensi pulmonal paling umum dan diperkirakan akan terus meningkat untuk beberapa dekade terakhir.⁹

Adanya pergeseran peningkatan epidemiologi pada hipertensi pulmonal akibat PJB telah menimbulkan kemajuan dalam perawatan dan manajemen jantung dan bedah untuk tujuan perbaikan kelangsungan hidup dan prognosis

pasien hipertensi pulmonal akibat PJB.¹⁰ Saat ini, dengan kemajuan teknologi dan perkembangan ilmu pasien hipertensi pulmonal dengan PJB memiliki kelangsungan hidup lebih lama dibandingkan pada kelompok hipertensi pulmonal dengan etiologi idiopatik lainnya.^{7,11-12}

Salah satu terapi potensial yang berkembang pada penelitian hipertensi pulmonal adalah melibatkan terapi berbasis stem sel. Sel punca jenis multipoten diyakini memiliki kemampuan terapeutik yang meningkat dalam studi praklinis ataupun klinis. Penggunaan MSC sebagai subjek utama terapi berbasis stem sel menjanjikan hasil yang memuaskan dengan menargetkan mekanisme, jalur, dan ekspresi gen yang mendasari penyebab hipertensi pulmonal. Melalui mekanisme perbaikan disfungsi endotel, proliferasi sel otot polos arteri, mekanisme epigenetik dan disfungsi mitokondria, serta potensi MSC untuk mencegah remodeling vaskular akibat hipertensi pulmonal.¹³

Metode

Literature review ini disusun berdasarkan penelusuran artikel melalui basis data elektronik seperti PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. Pencarian artikel menggunakan kata kunci: “penyakit jantung bawaan”, “hipertensi pulmonal”, “*Mesenchymal Stem Cell*”. Artikel yang

dikaji adalah publikasi dalam rentang waktu 2007 – 2025 yang ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris. Artikel membahas MSC pada PJB dengan hipertensi pulmonal. Kriteria inklusi meliputi studi eksperimental pada hewan model PGK, penelitian pada manusia, serta studi lainnya yang relevan. Sementara itu, artikel berupa editorial, prosiding konferensi tanpa data lengkap, serta yang tidak sesuai dengan topik penelitian akan dikeluarkan dari kajian. Literatur yang didapatkan dianalisis secara kualitatif dengan mengidentifikasi MSC pada penyakit jantung bawaan dengan hipertensi pulmonal dan potensi penggunaannya sebagai terapi pada PJB dan hipertensi pulmonal.

Hasil dan Pembahasan

Definisi

Sel punca mesenkimial adalah sel punca dewasa multipotensi yang terdapat di berbagai jaringan, termasuk tali pusat, sumsum tulang, dan jaringan lemak. Sel punca mesenkimial dapat memperbarui diri dengan membelah diri dan dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jaringan, termasuk tulang, tulang rawan, sel otot dan lemak, serta jaringan ikat. Secara umum, MSC merupakan progenitor stroma multipoten yang dapat diisolasi dari berbagai jaringan, termasuk sumsum tulang, lemak, plasenta, dan darah tali pusat.¹⁴

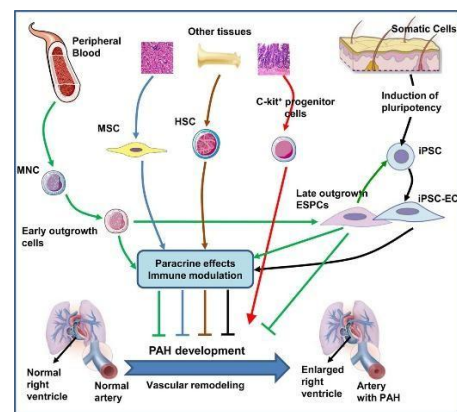
Dalam penggunaannya di laboratorium, pertumbuhan MSC dapat diarahkan berdiferensiasi menjadi sel-sel yang dirancang untuk memperbaiki jaringan yang mengalami kerusakan dengan menghasilkan zat spesifik terhadap jaringan target. Sel ini memiliki karakteristik khas sehingga menjadikan sel MSC kandidat kuat yang menjanjikan sebagai salah satu intervensi terapeutik konvensional masa mendatang serta menunjukkan hasil yang diharapkan dalam berbagai kondisi klinis.¹⁵

Klasifikasi

Mesenchymal Stem Cell (MSC) adalah sel progenitor multipoten, non-hematopoietik yang mampu memperbarui diri dan berdiferensiasi menjadi berbagai bentuk garis keturunan sel.¹⁶ *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) pertama kali diidentifikasi oleh Friedenstein et al. pada tahun 1966 dan perkembangan MSC terkait potensinya dalam regenerasi jaringan, imunomodulasi, dan pensinyalan parakrin semakin meluas.¹⁷ Sumsum tulang, jaringan adiposa, tali pusat, dan plasenta merupakan berbagai sumber dari MSC. Sementara itu, beberapa studi menunjukkan sumber MSC

yang berbeda menunjukkan sifat biologis yang berbeda dari segi kapasitas regeneratifnya. Jaringan adiposa dianggap memiliki keunggulan karena memiliki stabilitas sel yang lebih tinggi dan mudah dikultur.¹⁸

Kemanjuran terapeutik MSC paling utama adalah adanya jalur pensinyalan yang dimediasi parakrin, interaksi imunomodulator, aktivitas proangiogenik, sekresi vesikel ekstraseluler, dan kemampuan adaptasi untuk diferensiasi secara spesifik terhadap garis keturunan jaringan target. Sifat-sifat ini menjadikan MSC sebagai alat yang berpotensi tinggi untuk pengobatan regeneratif, termasuk aplikasi dalam manajemen penatalaksanaan hipertensi pulmonal (Gambar 1).¹⁸



Gambar 1. Peran dan jenis sel punca hipertensi pulmonal¹⁸

1. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell (BM-MSC)

Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell (BM-MSC) merupakan MSC yang berasal dari sumsum tulang dan merupakan jenis MSC yang paling banyak dipelajari karena memiliki karakteristik yang lebih unggul. BM-MSC dikenal dengan kemampuan amplifikasi yang sangat kuat dan waktu pertumbuhan eksponensialnya sekitar 30 hingga 33 jam. Pengambilan MSC tipe sumsum tulang ini adalah menggunakan aspirasi sumsum tulang. Kualitas sel yang dihasilkan sangat bergantung pada faktor usia dan kondisi fisik donor.¹⁹

Selain itu, BM-MSC dilaporkan memiliki kemampuan merangsang angiogenesis, neurogenesis dengan menghasilkan sitokin seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF), dan TIMP-3 serta menghambat proses inflamasi dan apoptosis.¹⁹

2. *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell (hUC-MSC)*

Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell (hUC-MSC) merupakan jenis MSC yang diisolasi dari tali pusat, yang memiliki molekul permukaan CD29, CD44, CD51, CD105, SH2, dan SH3 kecuali CD34 dan CD45.²⁰ Jenis hUC-MSC jika ditransplantasikan dapat berdiferensiasi menjadi progenitor ke sel target, mendorong proliferasi sel induk target dan diferensiasi sel serta menghasilkan banyak faktor neurotropik dan mencegah reaksi inflamasi melalui pengaturan aktivitas limpa.²¹ Selain itu, jenis hUC-MSC juga memiliki sifat imunogenisitas yang rendah sehingga sangat baik untuk menjadi kandidat terapi stem sel.¹⁹

3. *Amniotic Mesenchymal Stromal Cells (ha-MSC) & Chorionic Mesenchymal Stromal Cells (hc-MSC)*

Plasenta diakui sebagai salah satu sumber sel terbaik mengandung stem sel. Salah satunya ha-MSC dan hc-MSC. Kedua jenis sel ini dapat diisolasi langsung dari plasenta pada akhir kehamilan melalui pengambilan sampel vilus korionik. Karakteristik ha-MSC dan hc-MSC, memiliki sifat imunogenisitas rendah dan proliferasi yang tinggi sehingga memungkinkan menjadi media praktik yang baik pada terapi sel punca.¹⁹

4. *Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells (AD-MSC)*

Salah satu jenis MSC yang tersedia dalam jumlah yang cukup banyak, mudah diakses, dan diperoleh yang berasal dari jaringan adiposa. Memiliki keunggulan yang terbukti bermanfaat sebagai anti apoptosis terhadap penelitian pada tikus.¹⁹

5. *Dental Pulp Stem Cells (DPSC)*

Merupakan sel punca yang berasal dari gigi tepatnya dari krista saraf embrionik dan sel punca epitel yang berasal dari mulut. MSC jenis ini dianggap sebagai jenis sel yang dapat diaplikasikan secara autologous.¹⁹

Peran *Mesenchymal Stem Cells* Pada Penyakit Jantung

Mekanisme MSC yang memiliki peranan penting pada jantung adalah sekresi molekul bioaktif yang berperan dalam regulasi lingkungan mikroseluler dan peningkatan regenerasi jaringan yang rusak.²² *Mesenchymal stem cell (MSC)* akan melepaskan berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin yang mendorong proses angiogenesis, kardioproteksi, dan *remodelling* matriks

ekstraseluler.²² Melalui sekresi vesikel ekstraseluler, termasuk eksosom yang berperan dalam komunikasi antarsel dengan membentuk protein, lipid, dan asam nukleat ke sel target.²³ Salah satu molekul kunci pada MSC yang berada di dalam eksosom adalah mikroRNA (mRNA), yang berfungsi dalam memodulasi ekspresi gen yang mengkode gen inflamasi, apoptosis, dan angiogenesis.^{24,25}

Mesenchymal stem cell (MSC) memiliki keunikan yaitu terletak di ruang perivaskular atau jaringan yang banyak mengandung vaskularisasi dan mewakili subpopulasi sel nonhematopoietik dengan kemampuan berdiferensiasi ke berbagai jenis jaringan mesodermal yang baik.²⁶ *Mesenchymal stem cell (MSC)* juga diketahui memiliki kapasitas migrasi dan efisiensi *homing* yang diatur oleh ekspresi molekul adhesi, integrin, reseptor kemokin yang berperan krusial dalam regenerasi jaringan pada jaringan yang rusak melalui lapisan endotel.²⁷ Melalui peran fisiologisnya, MSC membantu menjaga homeostasis jaringan dan memiliki potensi signifikan untuk menjadi terapi klinis pada penyakit regeneratif jantung.²⁸

Sifat MSC yang menjadi dasar dalam pertimbangan terapi pada penyakit kardiovaskular adalah kardiomiogenesis. *Mesenchymal stem cell (MSC)* dapat menginduksi diferensiasi kardiomiogenik, meningkatkan faktor pertumbuhan, antioksidan, dan mengkode gen miRNA1-2 yang mengatur ekspresi pembentukan kardiomiosit melalui diferensiasi MSC.²⁸ Selain itu, melalui transplantasi MSC secara *in vivo* juga menunjukkan kemiripan sel mirip otot jantung yang baik. *Mesenchymal stem cell (MSC)* juga mengatur respons inflamasi dengan mensupresi leukosit, menghambat proliferasi sel T, dan menurunkan ekspresi TNF- α , IL-1, dan IL-6 pada sel miokardium serta menghasilkan output yang lebih aman dalam fungsi perbaikan jantung.²⁸

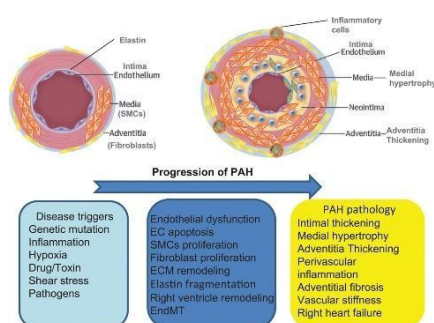
Salah satu keunggulan khas MSC pada terapi penyakit kardiovaskular adalah memiliki efek antifibrotik yang menghambat proliferasi kolagen fibroblas jantung tipe I dan tipe II. Melalui regulator antifibrotik yaitu *Transforming Growth Factor-beta 1 (TGF- β 1)* MSC dapat mempengaruhi evolusi fibrosis sehingga mengurangi proses *remodelling* pada ventrikel dan meningkatkan fungsi jantung.²⁸ Kapasitas neovaskularisasi pada MSC juga turut berkontribusi dalam mengatur mekanisme parakrin dengan merangsang sitokin

dan molekul proangiogenik sehingga meningkatkan proses angiogenesis pada vaskularisasi jantung.²⁸

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Sattayaprasert et al. tentang MSC yang ditransplantasikan pada sel jantung menunjukkan bahwa MSC mampu mengalami *remodelling* dan mengatur substrat aritmia. Selain itu, kadar sitokin inflamasi proaritmia yang ditemukan juga ikut menurun. Secara umum, peran MSC pada jantung menunjukkan perbaikan elektrofisiologi dengan meregulasi profil menjadi antiaritmia.²⁹ Pada penelitian meta-analisis tentang terapi MSC pada gagal jantung juga membuktikan bahwa MSC mampu meningkatkan luaran klinis dan praklinis dengan mengurangi angka mortalitas pada gagal jantung. Selain itu, beberapa indikator parameter pada gagal jantung seperti *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) juga mengalami peningkatan, serta menurunkan jumlah jaringan parut.³⁰

Peran Mesenchymal Stem Cell Pada Hipertensi Pulmonal

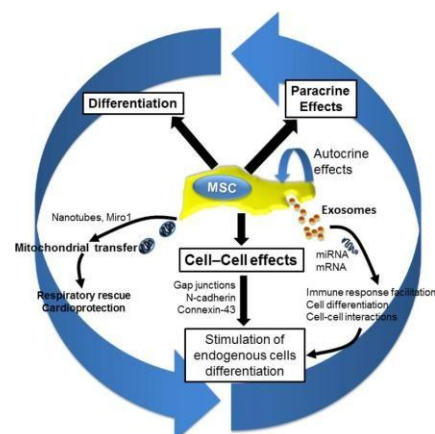
Hipertensi pulmonal adalah sindrom klinis yang mengakibatkan peningkatan resistensi vaskular paru dan tekanan paru, hipertrofi ventrikel kanan, gagal jantung, dan yang bersifat progresif dan fatal menimbulkan kematian.³¹ Hipertensi pulmonal dapat ditandai oleh perubahan struktural pada arteri pulmonalis, penebalan intima eksentrik dan konsentris, serta trombus in situ (Gambar 2).³¹ Adanya lesi vaskular, peningkatan jumlah sel ACTA2-positif merupakan sel yang bertanggung jawab atas remodeling vaskular.³¹



Gambar 2. Mekanisme patologis hipertensi pulmonal³¹

Mekanisme peran terapeutik MSC meliputi berbagai proses diantaranya penggantian sel melalui proses diferensiasi sel jaringan target untuk melakukan perbaikan, mekanisme parakrin melalui proses penyembuhan luka dengan mengeluarkan zat aktif biologis, mekanisme imunoregulasi melalui proses regenerasi dan diferensiasi dengan tujuan terapeutik (Gambar 3).

Dilihat dari potensi terapeutiknya, MSC dapat menjadi jenis sel ideal yang dikembangkan sebagai terapi berbasis sel punca.³²

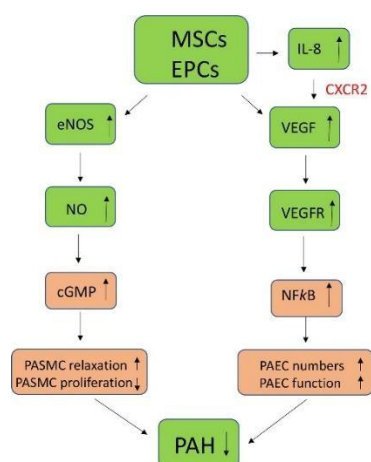


Gambar 3. Mekanisme parakrin dan diferensiasi pada MSC³²

Studi tentang terapi berbasis sel terbukti menjadikan MSC sebagai pendekatan untuk berbagai penyakit manusia termasuk hipertensi pulmonal. Dalam studi terkait, menemukan bahwa MSC dapat menurunkan hipertrofi ventrikel kanan, pengurangan ketebalan tunika media arteriolar paru, dan penurunan tekanan sistolik ventrikel kanan.³¹ Selain itu, MSC memiliki gen prostasiklin sintase yang terbukti mencegah *remodelling* arteriolar paru dan mengurangi hipertrofi ventrikel kanan. Dari sudut pandang patogenesis hipertensi pulmonal yang diakibatkan karena disfungsi endotel, menyebabkan hipertensi pulmonal memiliki kadar *Nitric Oxide Synthase* (eNOS) yang rendah sehingga berimplikasi pada kurangnya Nitrat Oksida (NO).³³ Hal ini menjadi dasar utama terapi pada hipertensi pulmonal yaitu pemberian inhalasi NO.^{13,33} Peranan MSC pada kondisi ini adalah mampu menginduksi vasodilatasi dengan meningkatkan ekspresi NO secara endogen.

Studi lain yang mendukung adalah penelitian dari Kanki-Harimoto et al. tentang MSC yang mengalami peningkatan ekspresi gen eNOS sehingga juga ikut meningkatkan kadar NO endogen pada tikus model hipertensi pulmonal (Gambar 4).³⁴ Keterlibatan IL-8 dan faktor pertumbuhan seperti VEGF juga memperbaiki hipertensi pulmonal dengan membantu meregenerasi sel endotel. Melalui aktivasi ekspresi VEGF vaskular dan *VEGF Receptor 2* (VEGFR2), yang juga menginduksi NFκB. Peranan tersebut mendorong MSC masuk kedalam jaringan inang dan meregenerasi kerusakan endotel akibat hipertensi pulmonal.¹³

Saat ini, studi terbaru menunjukkan bahwa sel punca memiliki pensinyalan parakrin tanpa risiko *graft* dan *host*. Penelitian Hogan et al. membuktikan bahwa penggunaan eksosom turunan sel punca berpotensi dalam mengobati hipertensi pulmonal.³⁵ Pada MSC, eksosom terkandung didalamnya kemudian melalui proses invaginasi membran sel membentuk vesikel mikro. Vesikel ini akan diangkut keluar dan menyatu dengan membran sel target, sehingga isi vesikel dapat memasuki sel target. Bukti menunjukkan terkait vesikel ekstraseluler yang berasal dari MSC dapat mengobati hipertrofi, *remodelling* vaskular, inflamasi, dan hipertensi yang terkait dengan hipertensi pulmonal.³⁵



Gambar 4. Mekanisme MSC mempengaruhi sel endotel dan otot polos pada disfungsi hipertensi pulmonal¹³

Vesikel ekstraseluler yang berasal dari MSC secara efektif mampu meningkatkan jalur *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) dan meningkatkan ekspresi eNOS melalui jalur SIRT1 sehingga dapat memulihkan kerusakan akibat hipertensi paru.¹³ Studi oleh Lee et al. juga menemukan bahwa eksosom yang berasal dari MSC dapat menurunkan kadar IL-6, sekaligus mampu menekan pensinyalan STAT3 secara efektif.³⁶

Pengobatan dengan eksosom yang berasal dari MSC dapat dikaitkan dengan modulasi fenotipe makrofag pulmonal. Eksosom MSC lebih efektif daripada vesikel fibroblas karena mekanisme eksosom yang dapat menekan ekspresi miR-17, mikroRNA yang terlibat dalam proliferasi sel. Penggunaan eksosom sel punca dalam bentuk mikroRNA dapat memaksimalkan manfaat terapi sel punca dengan memodulasi ekspresi gen secara selektif. Studi oleh Aliotta et al. menemukan bahwa muatan mikroRNA eksosom sel punca

menunjukkan keefektifan terapeutik yang bermakna pada hipertensi pulmonal.³⁷

Beberapa uji klinis yang melibatkan MSC diantaranya Wang et al. yang telah melakukan uji coba prospektif dan acak untuk menentukan efek transplantasi sel punca autolog pada hipertensi arteri pulmonalis idiopatik menunjukkan bahwa transplantasi sel punca meningkatkan tekanan arteri pulmonalis rata-rata, resistensi vaskular pulmonalis, curah jantung, dan tidak ada efek samping yang fatal ditemukan pada uji klinis ini.³⁸ Selain itu, uji coba oleh Granton et al. yang menyelidiki efek sel punca pada hipertensi pulmonal refrakter terhadap pengobatan konvensional, melaporkan bahwa infus sel punca ditoleransi dengan baik yang diikuti perbaikan hemodinamik jangka pendek.³⁹

Studi lain terkait MSC oleh Zhu et al. yang menguji efek transplantasi sel punca autolog terhadap kapasitas latihan dan hemodinamik paru pada anak dengan hipertensi pulmonal menunjukkan bahwa sel punca layak dan aman digunakan, dibuktikan dengan peningkatan toleransi latihan dan hemodinamik paru pada anak-anak dengan hipertensi pulmonal.⁴⁰

Studi terbaru oleh Alencar et al. mengenai efek terapi MSC secara optimal dapat memperbaiki sebagian besar perubahan dalam sistem kardiopulmoner tikus yang mengalami hipertensi pulmonal. Dalam studi ini menunjukkan bahwa injeksi hMSC secara efektif mengurangi muskularisasi arteri pulmonal distal, kandungan kolagen perivaskular, dan inflamasi, yang selanjutnya juga menyebabkan fosforilasi intraseluler protein p-38 MAPK dan ERK5.⁴¹

Studi oleh Lee et al. tentang efek terapi MSC yang berasal dari darah tali pusat pada tikus dengan hipertensi arteri paru menunjukkan perubahan berat badan, organ serta tekanan sistolik arteri pulmonal. Dalam penelitian ini, hewan yang diinduksi hipertensi pulmonal dan diobati dengan hUCB-MSC, menunjukkan perubahan pada jaringan paru-paru secara signifikan dalam hal meningkatkan jumlah arterioli paru IL-1α positif jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁴²

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sel yang berasal dari sumsum tulang secara signifikan melemahkan hipertensi pulmonal pada tikus yang diobati dengan monokrotalin, tetapi tikus hipoksia kronis yang menjalani prosedur yang sama gagal menunjukkan perbaikan hipertensi pulmonal.

Demikian pula, injeksi MSC intravena secara signifikan meningkatkan fungsi paru jangka pendek dan jangka panjang melalui penghambatan *remodelling* ventrikel dan diferensiasi seluler abnormal.⁴³ Dalam studi lain oleh Baber et al. injeksi intratrakeal MSC dapat membatasi peningkatan tekanan arteri pulmonalis dan resistensi vaskular, dan memulihkan respons paru terhadap asetilkolin, serta menurunkan hipertrofi ventrikel kanan yang diinduksi oleh monokrotalin. Namun, MSC terdistribusi secara luas di parenkim paru dan tidak ada MSC yang terdeteksi di dinding pembuluh darah paru. Temuan ini menunjukkan bahwa manfaat transplantasi MSC sumsum tulang pada hipertensi pulmonal dapat diwujudkan melalui efek parakrin MSC.⁴⁴

Studi lain oleh Shao et al. membuktikan bahwa pemberian MSC mengurangi morbiditas kumulatif hipertensi pulmonal dan mengurangi kerusakan endotel, lesi pleksiform, dan produksi mediator inflamasi di paru-paru. Tidak ditemukan perbedaan signifikan dalam ekspresi faktor angiogenik parakrin, termasuk VEGF-A dan TGF- β .⁴⁵

Studi terkait juga menunjukkan bahwa transplantasi MSC yang dimodifikasi secara genetik dengan *Hepatocyte Growth Factor* (HGF) pada tikus dengan hipertensi pulmonal yang diinduksi oleh monokrotalin memiliki kemampuan dalam mengembalikan hemodinamik pulmonal secara signifikan menjadi lebih stabil dibandingkan penggunaan MSC tunggal. Salah satu alasan peningkatan ini adalah keterlibatan *gap junction* dalam proses *remodelling* jantung. Terapi dengan MSC yang dimodifikasi HGF ini berpotensi menjadi alternatif pengobatan hipertensi pulmonal yang menjanjikan.⁴⁶

Terapi sel punca, khususnya MSC, telah banyak digunakan pada penyakit kardiovaskular dan terbukti efektif memperbaiki fungsi jantung. Salah satunya BM-MSC yang mampu memengaruhi kardiomyosit melalui berbagai mekanisme seperti sekresi sitokin, penghambatan apoptosis, pengurangan peradangan, dan diferensiasi mioangiogenik. Penelitian Umar et al. menunjukkan bahwa pemberian MSC dari donor tikus hipertensi pulmonal dapat mengurangi tekanan beban pada ventrikel kanan, memperbaiki disfungsi ventrikel kanan, dan memperbaiki patologi paru pada tikus penerima.⁴⁷ Selain itu, Molina et al. melaporkan bahwa MSC dapat mengobati gagal jantung, meningkatkan performa

hemodinamik, mengurangi peradangan sistemik, apoptosis, dan remodeling ventrikel kiri.⁴⁸

Simpulan

Mesenchymal Stem Cell memiliki potensi terapeutik yang penting dalam pengobatan hipertensi pulmonal, termasuk yang terkait dengan PJB, melalui beberapa mekanisme utama seperti kemampuan migrasi ke jaringan yang rusak (*homing capacity*), efek anti-inflamasi yang kuat, dan kemampuan merangsang regenerasi jaringan vaskular dan jantung. Peranan MSC dapat meningkatkan fungsi jantung dan memperbaiki kerusakan pada jaringan paru dan vaskular yang menyebabkan hipertensi pulmonal. Penelitian praklinis juga menunjukkan bahwa terapi MSC dapat menurunkan tekanan darah, yang mendukung peran MSC dalam terapi hipertensi secara umum. Meskipun masih dalam tahap pengembangan dan beberapa uji klinis masih dalam tahap awal, terapi MSC cukup menjanjikan sebagai inovasi terapi masa depan dalam menangani hipertensi pulmonal dengan PJB. Dengan demikian, MSC merupakan harapan baru untuk terapi regeneratif hipertensi pulmonal, termasuk pada pasien dengan PJB, menuju pengobatan yang lebih efektif dan terarah di masa depan.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan untuk semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Institute of Medicine (US) Committee on Social Security Cardiovascular Disability Criteria. Cardiovascular disability: updating the Social Security listings. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. Chapter 10, Congenital heart disease [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209965/>
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879.
3. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007;93(6):682–7.
4. Lau EMT, Giannoulatos E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):603–14.
5. Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Ittu R, Pilote L, Martucci G, Marelli AJ. Diagnosis of pulmonary hypertension in the

- congenital heart disease adult population: impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(5):538–46.
6. Chang KY, Duval S, Badesch DB, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension in the modern era: early insights from the Pulmonary Hypertension Association Registry. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(9):e024969.
 7. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, et al. Temporal trends in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J*. 2022;59(6):2102024.
 8. Muller A, Escribano-Subias P, Fernandes CC, et al. Real-world management of patients with pulmonary arterial hypertension: insights from EXPOSURE. *Adv Ther*. 2024;41(3):1103–19.
 9. Quan R, Zhang G, Yu Z, et al. Characteristics, goal-oriented treatments and survival of pulmonary arterial hypertension in China: insights from a national multicentre prospective registry. *Respirology*. 2022;27(7):517–28.
 10. Liu A, Diller GP, Moons P, Daniels CJ, Jenkins KJ, Marelli A. Changing epidemiology of congenital heart disease: effect on outcomes and quality of care in adults. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(2):126–37.
 11. Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*. 2015;148(4):1043–54. doi:10.1378/chest.15-0300.
 12. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galiè N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35(11):716–24.
 13. Sun QW, Sun Z. Stem cell therapy for pulmonary arterial hypertension: an update. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(6):692–703.
 14. Antoon R, Overvest N, Saleh AH, Keating A. Mesenchymal stromal cells as cancer promoters. *Oncogene*. 2024;43(49):3545–55. doi:10.1038/s41388-024-03183-1.
 15. StartStemCells.com. Mesenchymal stem cell therapy: a new era of regenerative medicine [Internet]. StartStemCells.com. 2025. Available from: mal-stem-cell-therapy.html
 16. Mishra VK, Shih HH, Parveen F, Lenzen D, Ito E, Chan TF, et al. Identifying the therapeutic significance of mesenchymal stem cells. *Cells*. 2020;9(5):1145.
 17. Friedenstien AJ, Piatetzky-Shapiro II, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol*. 1966;16:381–90.
 18. Patel T, Mešić J, Meretzki S, et al. Therapeutic potential and mechanisms of mesenchymal stem cells in coronary artery disease: narrative review. *Int J Mol Sci*. 2025;26(11):5414.
 19. Gong P, Zhang W, He Y, et al. Classification and characteristics of mesenchymal stem cells and its potential therapeutic mechanisms and applications against ischemic stroke. *Stem Cells Int*. 2021;2021:2602871.
 20. Wang HS, Hung SC, Peng ST, et al. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord. *Stem Cells*. 2004;22:1330–7.
 21. Seo JH, Jang IK, Kim H, et al. Early immunomodulation by intravenously transplanted mesenchymal stem cells promotes functional recovery in spinal cord injured rats. *Cell Med*. 2011;2:55–67.
 22. Chu Q, Jiang X, Xiao Y. Rebuilding the myocardial microenvironment to enhance mesenchymal stem cell-mediated regeneration in ischemic heart disease. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024;12:1468833.
 23. Guo Y, Yu Y, Hu S, Chen Y, Shen Z. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases. *Cell Death Dis*. 2020;11:349.
 24. Menshikov M, Zubkova E, Stafeev I, Parfyonova Y. Autophagy, mesenchymal stem cell differentiation, and secretion. *Biomedicines*. 2021;9:1178.
 25. Matsuzaka Y, Yashiro R. Therapeutic strategy of mesenchymal-stem-cell-derived extracellular vesicles as regenerative medicine. *Int J Mol Sci*. 2022;23:6480.
 26. Hass R, Kasper C, Böhm S, Jacobs R. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells: a comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC. *Cell Commun Signal*. 2011;9:12.
 27. Farini A, Sitzia C, Erraticio S, et al. Clinical applications of mesenchymal stem cells in chronic diseases. *Stem Cells Int*. 2014;2014:306573.
 28. Seow KS, Ling APK. Mesenchymal stem cells as future treatment for cardiovascular regeneration and its challenges. *Ann Transl Med*. 2024;12(4):73.
 29. Sattayaprasert P, Vasireddi SK, Bektik E, et al. Human cardiac mesenchymal stem cells remodel in disease and can regulate arrhythmia substrates. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(10):e008740.
 30. Kavousi S, Hosseinpour A, Bahmanzadegan Jahromi F, Attar A. Efficacy of mesenchymal stem cell transplantation on major adverse cardiovascular events and cardiac function indices in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med*. 2024;22(1):786.
 31. Huang J, Lu W, Ouyang H, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells attenuates pulmonary hypertension by normalizing the endothelial-to-mesenchymal transition. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020;62(1):49–60.
 32. Foster WS, Suen CM, Stewart DJ. Regenerative cell and tissue-based therapies for pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol*. 2014;30:1350–60.
 33. Crosswhite P, Sun Z. Molecular mechanisms of pulmonary arterial remodeling. *Mol Med*. 2014;20:191–201.
 34. Kanki-Horimoto S, Horimoto H, Mieno S, et al. Implantation of mesenchymal stem cells overexpressing endothelial nitric oxide synthase improves right ventricular impairments caused by pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;114:1181–5.
 35. Hogan SE, Rodriguez Salazar MP, Cheadle J, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes improve mitochondrial health in pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019;316:L723–37.

36. Lee C, Mitsialis SA, Aslam M, et al. Exosomes mediate the cytoprotective action of mesenchymal stromal cells on hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*. 2012;126:2601–11.
37. Aliotta JM, Pereira M, Wen S, et al. Exosomes induce and reverse monocrotaline-induced pulmonary hypertension in mice. *Cardiovasc Res*. 2016;110:319–30.
38. Wang XX, Zhang FR, Shang YP, et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1566–71.
39. Granton J, Langleben D, Kutryk MB, et al. Endothelial NO-synthase gene-enhanced progenitor cell therapy for pulmonary arterial hypertension: the PHACeT Trial. *Circ Res*. 2015;117:645–54.
40. Zhu Z, Fang Z, Hu X, Zhou S. MicroRNAs and mesenchymal stem cells: hope for pulmonary hypertension. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015;30:380–5.
41. Alencar AKN, Pimentel-Coelho PM, Montes GC, et al. Human mesenchymal stem cell therapy reverses Su5416/hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in mice. *Front Pharmacol*. 2018;9:1395.
42. Lee JC, Cha CI, Kim DS, Choe SY. Therapeutic effects of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell-conditioned medium on pulmonary arterial hypertension in rats. *J Pathol Transl Med*. 2015;49(6):472–80. Retraction in: *J Pathol Transl Med*. 2016;50(4):325. doi:10.4132/jptm.2015.09.11.r.
43. Pu X, Du L, Hu Y, Fan Y, Xu Q. Stem/progenitor cells and pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):167–78.
44. Baber SR, Deng W, Master RG, Bunnell BA, Taylor BK, Murthy SN, et al. Intratracheal mesenchymal stem cell administration attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension and endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H1120–8.
45. Shao F, Liu R, Tan X, et al. MSC transplantation attenuates inflammation, prevents endothelial damage and enhances the angiogenic potency of endogenous MSCs in a model of pulmonary arterial hypertension. *J Inflamm Res*. 2022;15:2087–101.
46. Su L, Guo Y, Guo N, Chang D, Xie L, Liu C. The efficacy of MSC-HGF in treating pulmonary arterial hypertension and connexin remodeling. *Cent Eur J Biol*. 2013;8(3):240–51.
47. Umar S, de Visser YP, Steendijk P, Schutte CI, Laghmani el H, Wagenaar GT, et al. Allogenic stem cell therapy improves right ventricular function by improving lung pathology in rats with pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:H1606–16.
48. Molina EJ, Palma J, Gupta D, Gaughan JP, Houser S, Macha M. Right ventricular effects of intracoronary delivery of mesenchymal stem cells in an animal model of pressure overload heart failure. *Biomed Pharmacother*. 2009;63:767–72.