

## Efek Terapi *Autologous Stromal Vascular Fraction* (SVF) pada Diabetes Melitus Tipe 2

Melinda Remelia<sup>1\*</sup>, Shanaz Novriandina<sup>1</sup>, Karina<sup>2</sup>, Ani O. Panjaitan<sup>1</sup>, Jumaini Andriana<sup>1</sup>,  
John Sitohang<sup>1</sup>, Frisca Batubara<sup>3</sup>, Marwito Wiyanto<sup>3</sup>, Yunita R.M.B. Sitompul<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Bagian Anatomi dan Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia

<sup>2</sup>Hayandralab, Klinik Hayandra, Yayasan Hayandra Peduli, Jakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Bagian Biomedik Dasar, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia

<sup>3</sup>Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Universitas Kristen Indonesia

### Abstrak

Terapi *autologous stromal vascular fraction* (SVF) adalah salah satu terapi alternatif pada pasien Diabetes Melitus (DM) tipe 2 yang berpotensi dalam regenerasi sel  $\beta$  pankreas. Kadar HbA1c  $\leq 7\%$  ditetapkan sebagai indikator efikasi pengobatan DM tipe 2. Tujuan penelitian untuk menganalisis pengaruh terapi *autologous* SVF terhadap penurunan kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2. Desain penelitian ini bersifat retrospektif dengan menggunakan data rekam medik pasien DM tipe 2 yang mendapatkan terapi *autologous* SVF dan dianalisis dengan menggunakan uji *paired t-test*. Hasil penelitian menunjukkan 24 (83,4%) dari 30 pasien mengalami penurunan kadar HbA1c, empat pasien (13,3%) mengalami peningkatan kadar HbA1c, dan dua pasien (3,3%) tidak mengalami perubahan kadar HbA1c setelah satu bulan terapi. Keberhasilan penobatan dinilai berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c. Uji statistik dengan *paired t-test* didapatkan perbedaan signifikan antara kondisi sebelum dan sesudah pemberian terapi *autologous* SVF ( $p < 0,005$ ).

**Kata Kunci:** Diabetes melitus tipe 2, HbA1c, *stromal vascular fraction*

## Effect of autologous stromal vascular fraction (SVF) for diabetes mellitus type-2

### Abstract

Autologous stromal vascular fraction (SVF) is one of the alternative therapy for the type 2 diabetes that might potentially regenerate pancreatic beta cells. HbA1c levels  $\leq 7\%$  is an efficacious indicator for type 2 diabetes mellitus treatment. The aim of this study is to analyze the effect of autologous SVF therapy on decreasing HbA1c levels of type 2 diabetes patients. This is a retrospective study by extracting data from medical records after autologous SVF therapy and analyzing by using paired t-test. The results showed a decrease in HbA1c levels in 24 patients (83.4%), increased HbA1c levels in four patients (13.3%), and two patients (3.3%) who had no changes in HbA1c levels after one month of treatment. Based on HbA1c levels as an efficacious indicator, there was an increase in the percentage of type 2 diabetes patients with controlled HbA1c levels from 37% to 47%. The percentage of type 2 diabetes patients with uncontrolled HbA1c levels decreased from 63% to 53%. There was a correlation between autologous SVF therapy and the decrease of HbA1c levels in type 2 diabetes patients ( $p=0,003$ ).

**Keywords:** Type 2 diabetes; HbA1c levels; Stromal Vascular Fraction

\*KP: Penulis Koresponden, Email: melinda.remelia@uki.ac.id

Catatan: Penelitian ini merupakan analisis observasional dari data pasien di Klinik Hayandra. Hasil penelitian pernah disajikan dalam presentasi poster dan mendapat juara kedua poster terbaik pada "International Conference & Workshop, tahun 2017, di FK Unissula, Semarang, Indonesia.

### Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang menjadi masalah kesehatan di Indonesia dan di dunia. *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021 menyatakan terdapat 536

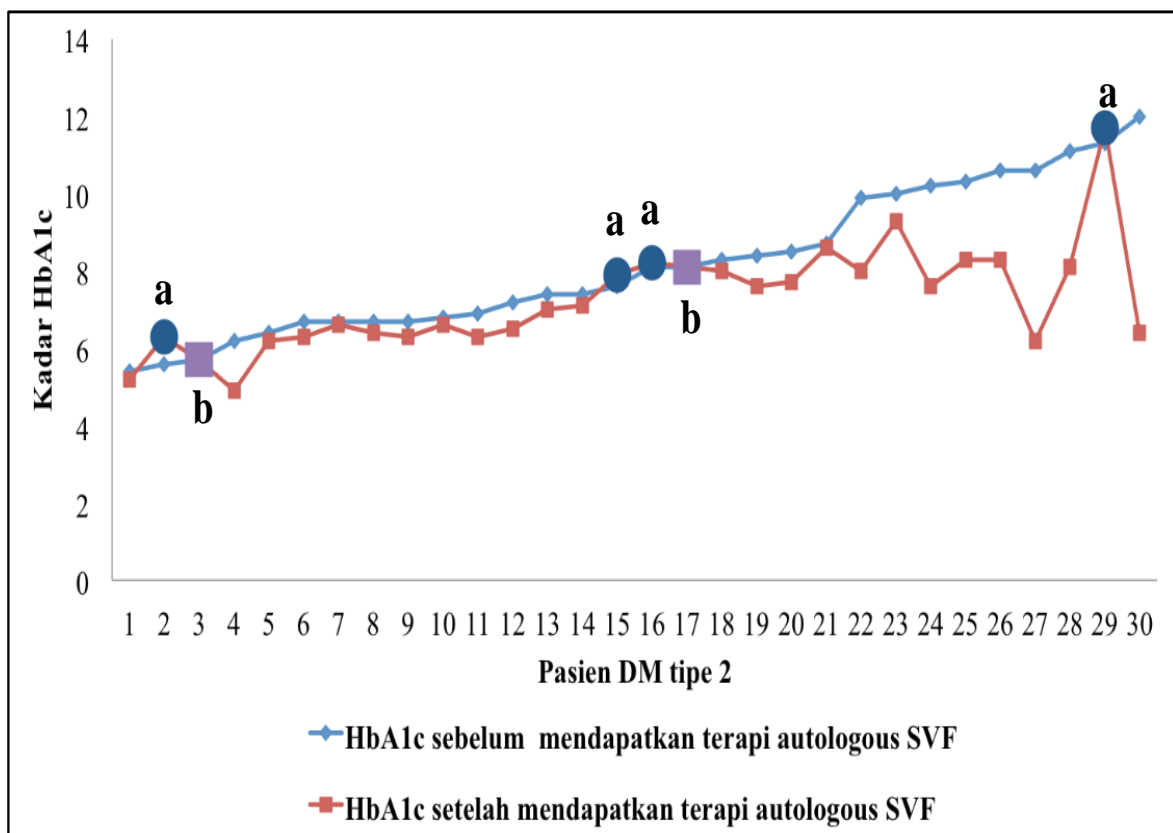
juta (10,6%) orang menderita DM di seluruh dunia dan diperkirakan akan meningkat menjadi 783 juta (12,2%) orang pada tahun 2045.<sup>1</sup> Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Indonesia

tahun 2018, terjadi peningkatan prevalensi diabetes melitus pada penduduk Indonesia berumur  $\geq 15$  tahun dari 1,5% pada tahun 2013 menjadi 2% pada tahun 2018.<sup>2</sup> Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan tipe terbanyak dengan prevalensi 90-95%. Patofisiologi DM tipe 2 berlangsung kronik dan progresif ditandai peningkatan resistensi insulin, gangguan sekresi insulin dan pada tahap lanjut dapat terjadi kerusakan sel  $\beta$  pankreas dengan berbagai komplikasinya.<sup>2,3</sup>

Terapi konvensional DM tipe 2 seperti obat antihiperqlikemia oral (AHO) tidak mampu mengatasi kerusakan dan penurunan fungsi sel  $\beta$  pankreas.<sup>4</sup> Berbagai terapi alternatif dikembangkan untuk mengatasi hal tersebut, salah satunya adalah terapi *autologous stromal vascular fraction* (SVF). Terapi *autologous SVF* merupakan terapi yang dilakukan dengan cara memberikan hasil isolasi SVF ke tubuh pasien. *Stromal vascular fraction* adalah sel

punca, sel progenitor dan sel-sel lain yang diisolasi dari jaringan adiposa. Semua sel yang menyusun SVF terbukti berpotensi dalam regenerasi sel  $\beta$  pankreas.<sup>5</sup>

Salah satu parameter yang digunakan dalam menilai efektivitas terapi DM tipe 2 adalah pemeriksaan kadar HbA1c (*glycosylated hemoglobin*) karena memiliki beberapa kelebihan yaitu memiliki variabilitas biologis dan instabilitas yang rendah, tidak mudah berfluktuasi, mampu mencerminkan kadar glukosa darah selama 8-12 minggu sebelum pemeriksaan, tidak memerlukan pembebanan jumlah glukosa, dan dapat dilakukan kapan saja tanpa melakukan puasa.<sup>6</sup> *American Diabetes Association* (ADA) 2021, menetapkan kadar HbA1c  $\leq 7\%$  sebagai baku emas untuk menilai keberhasilan terapi pada pasien DM tipe 2.<sup>7</sup> Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh terapi *autologous SVF* terhadap penurunan kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2



**Gambar 1.** Gambaran Kadar HbA1c Sebelum dan Setelah Terapi *Autologous SVF* di Klinik Hayandra Tahun 2016 (n=30). Keterangan: a = peningkatan; b = tidak mengalami perubahan (tetap).

## Bahan dan Cara Kerja

Penelitian ini bersifat retrospektif dengan mengumpulkan data yang berasal dari rekam medik pasien yang menjalani terapi autologous SVF di klinik Hayandra. Penelitian dilakukan Bulan Januari sampai Desember 2016. Pasien mendapat terapi SVF (H-Remedy nomor paten IDP000055609). Data yang dikumpulkan dari rekam medik adalah nilai HbA1c sebelum dan satu bulan sesudah terapi.

## Hasil

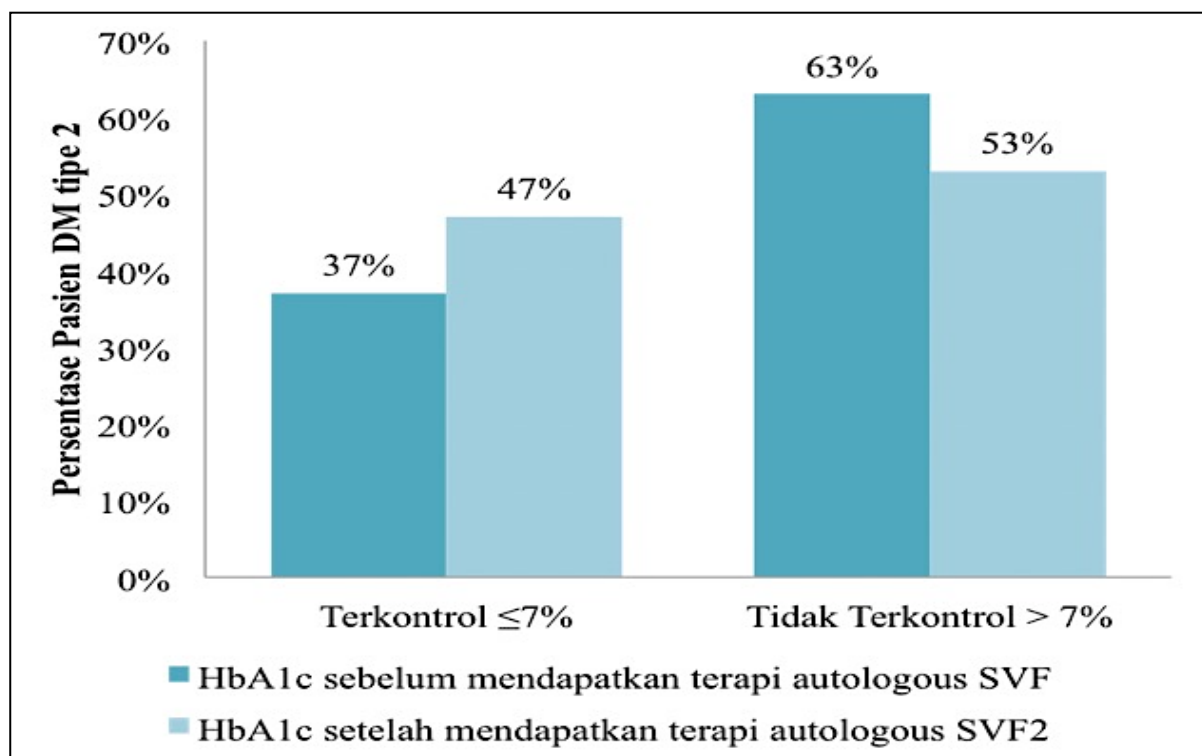
Tampak pada Gambar 1, didapatkan 24 dari 30 orang mengalami penurunan kadar HbA1c setelah mendapatkan terapi autologous SVF (83,4%), empat orang mengalami peningkatan kadar HbA1c (13,3%) dan dua orang tidak mengalami perubahan (3,3%). Kadar HbA1c terendah sebelum mendapatkan terapi autologous SVF adalah 5,4% dan tertinggi 12,0%.

Kadar HbA1c terendah setelah mendapatkan terapi autologous SVF adalah 4,9% sedangkan yang tertinggi adalah 11,9%.

Berdasarkan standar normal kadar HbA1c, setelah terapi pasien dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok pasien terkontrol (kadar HbA1c  $\leq 7\%$ ) dan kelompok yang tidak terkontrol (kadar HbA1c  $> 7\%$ ).

Jumlah pasien yang terkontrol sebelum terapi adalah 37% dan setelah terapi meningkat menjadi 47%. Pasien dengan kadar HbA1c yang tidak terkontrol menurun dari 63% menjadi 53% (Gambar 2).

Uji paired T-test untuk membandingkan rata-rata kadar HbA1c sebelum dan setelah terapi, menunjukkan penurunan kadar HbA1c dari 8,2% menjadi 7,3% setelah terapi ( $p < 0,05$ ).



**Gambar 2.** Gambaran kadar HbA1c sebelum dan setelah terapi *autologous* SVF. Jumlah pasien dengan kadar HbA1c  $> 7\%$  menurun dari 63% menjadi 53%, sedangkan jumlah pasien dengan HbA1c  $\leq 7\%$  mengalami peningkatan dari 37% menjadi 47%.

## Diskusi

Sel mesenkimal dalam fraksi stromal SVF diketahui mampu mengobati berbagai penyakit degeneratif. Kegunaan dari SVF adalah menyediakan sel punca mesenkimal otolog bagi pasien tanpa melalui proses kultivasi.<sup>8</sup> Sel punca dari lemak dipisahkan dari jaringan ikat lemak dan diproses hingga diperoleh campuran sel punca mesenkimal dengan sel-sel yang dapat mendukung regenerasi jaringan, seperti sel endotel, fibroblast, makrofag, sel progenitor, dan perisit. Terapi SVF diharapkan menjadi pilihan yang menguntungkan oleh karena didukung dengan kondisi niche yang mendukung proses regenerasi sel. Menurut penelitian preklinik, pada tikus Sprague Dawley, penyembuhan luka dengan terapi kombinasi (SVF dan PRP) lebih baik dibandingkan kombinasi sel punca (mesenkimal dan PRP).<sup>9</sup>

Fraksi stromal dari lemak subkutan pasien dalam penelitian ini diperoleh melalui proses penyedotan lemak. Berdasarkan data di laboratorium Hayandralab, melaporkan pada 300 ml fraksi lemak lipoaspirat dapat diisolasi sebanyak 106-109 sel stromal. SVF diadministrasikan kembali ke tubuh pasien melalui berbagai jalur tergantung indikasi terapi. Dalam hal ini, pasien DM, mendapatkan SVF melalui penyuntikan jalur intravena, dengan rata-rata jumlah sel SVF yang diberikan 1.9 juta sel per dosis. Variabel terikat pada penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 yang mendapatkan terapi autologous SVF. Variabel bebas penelitian ini adalah kadar HbA1c yang diperiksa satu bulan setelah mendapatkan terapi.

Pengaruh terapi *autologous* SVF terhadap penurunan kadar HbA1c tergantung dari tingkat kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan pola hidup masing-masing pasien. Semakin berat kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan pola hidup yang tidak sehat menyebabkan proses regenerasi sel  $\beta$  pankreas semakin lama. Berdasarkan informasi dari dokter yang melakukan terapi, beberapa pasien DM tipe 2 yang

melakukan terapi *autologous* SVF yang tidak melakukan modifikasi gaya hidup sehat, terutama dalam perencanaan makan. Pola makan yang tinggi karbohidrat terbukti meningkatkan resistensi insulin. Hal ini yang menyebabkan sebagian kecil pasien DM tipe 2 pada penelitian ini tidak mengalami perubahan bahkan mengalami peningkatan kadar HbA1c.

Potensi terapi *autologous* SVF dalam menurunkan kadar HbA1c diduga karena kemampuan regenerasinya yang berasal dari kumpulan sel penyusunnya. Mekanisme SVF dalam regenerasi sel  $\beta$  pankreas dirangkum menjadi dua mekanisme kompleks yaitu mekanisme diferensiasi sel punca penyusun SVF dan efek parakrin yang dihasilkannya.<sup>8,9</sup>

Mekanisme pertama adalah diferensiasi sel punca penyusun SVF, salah satunya adalah sel punca mesenkimal. Sejumlah penelitian menyatakan bahwa sel punca mesenkimal yang terdapat pada SVF dengan sifat plastisitasnya dapat melakukan transdiferensiasi menjadi *islet-like cell* yang mampu mensekresikan insulin.<sup>10</sup> Penelitian Bhansali *et al.*,<sup>10</sup> menunjukkan efek pemberian sel punca mesenkimal pada tikus putih galur wistar diabetik dapat menurunkan kadar glukosa darah disertai dengan peningkatan neogenesis *islet-like cell*.

Mekanisme kedua adalah efek parakrin yang ditimbulkan oleh komponen sel penyusun SVF. Efek parakrin adalah efek yang dihasilkan oleh sel tertentu dan menghasilkan efek pada sel dan jaringan lain disekitarnya. Efek parakrin dari SVF mendukung sel punca untuk melakukan perbaikan pada jaringan yang rusak. Mekanisme kedua ini dinilai lebih baik dalam menggambarkan regenerasi oleh SVF dalam pengobatan pasien DM tipe 2.

Peningkatan produksi ROS yang bersifat sitotoksik menyebabkan apoptosis sel  $\beta$  pankreas. Berbagai faktor pertumbuhan yang berhasil diinduksi oleh komponen sel penyusun SVF terbukti memiliki efek anti-apoptosis sehingga

mengurangi kematian sel  $\beta$  pankreas yang lebih luas.

Komponen sel penyusun SVF mampu menginduksi pelepasan faktor-faktor pertumbuhan seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *hepatocyte growth factor* (HGF), *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), *epidermal growth factor* (EGF), dan *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) yang meningkatkan proses angiogenesis jaringan iskemik, menghentikan proses apoptosis, merangsang proliferasi sel, serta mengirim sinyal yang menstimulasi rediferensiasi sel  $\beta$  pankreas untuk berubah ke bentuk imatur menjadi *progenitor-like cell*.<sup>10</sup>

Pengaruh terapi *autologous* SVF dalam menurunkan kadar HbA1c berasal dari potensinya dalam regenerasi sel  $\beta$  pankreas yang diperkirakan terjadi akibat efek parakrin yang timbul oleh sel-sel penyusun SVF. Regenerasi sel  $\beta$  pankreas adalah proses perbaikan fungsi dan ukuran sel  $\beta$  sehingga diharapkan meningkatkan insulin yang disekresikan dan menginduksi sel-sel untuk menggunakan insulin secara efektif melalui peningkatan sensitivitas insulin terhadap jaringan perifer.

## Kesimpulan

Terdapat perbedaan signifikan antara kadar HbA1c sebelum dan sesudah pemberian SVF.

## Daftar Pustaka

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 ;183. 109119.
2. Sanches JM, Zhao LN, Salehi A, Wollheim CB, Kaldis P. Pathophysiology of type 2 diabetes and the impact of altered metabolic interorgan crosstalk. *FEBS J.* 2023;290(3):620–48.
3. Ohiagu FO, Chikezie PC, Chikezie CM. Pathophysiology of diabetes mellitus complications: Metabolic events and control. *Biomed Res Ther.* 2021;8(3):4243–57.
4. Kunavisarut T, Sriussadaporn S, Lertwattanarak R. Beta-cell function in type 2 diabetic patients who failed to maintain good glycemic status with a combination of maximum dosages of metformin and sulfonylurea. *Diabetes, Metab Syndr Obes.* 2019;12:761–70.
5. Carstens MH, Quintana FJ, Calderwood ST, Sevilla JP, Ríos AB, Rivera CM, *et al.* Treatment of chronic diabetic foot ulcers with adipose-derived stromal vascular fraction cell injections: Safety and evidence of efficacy at 1 year. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(8):1138–47.
6. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insights.* 2016;11:95–104.
7. Association AD. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement\_1):S73–84.
8. Karina K, Rosliana I, Rosadi I, Schwartz R, Sobariah S, Afini I, *et al.* Safety of technique and procedure of stromal vascular fraction therapy: From liposuction to cell administration. *Scientifica.* 2020;2020.
9. Karina, Samudra MF, Rosadi I, Afini I, Widyastuti T, Sobariah S, *et al.* Combination of the stromal vascular fraction and platelet-rich plasma accelerates the wound healing process: Pre-clinical study in a Sprague-Dawley rat model. *Stem Cell Investig.* 2019;6:1–8.
10. Bhansali S, Dutta P, Kumar V, Yadav MK, Jain A, Mudaliar S, *et al.* Efficacy of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell and mononuclear cell. *Stem Cells Dev.* 017;26(7):471-81