

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/318037080>

# Pedoman Riset Sel Punca Indonesia

Book · January 2010

CITATION

1

READS

2,636

7 authors, including:



**Ferry Sandra**

Universitas Trisakti

117 PUBLICATIONS 1,858 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Tarwadi Tarwadi**

Bandung Institute of Technology

14 PUBLICATIONS 82 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Caroline Tan Sardjono**

26 PUBLICATIONS 468 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



**Ismail Hadisoebroto Dilogo**

Faculty of Medicine Universitas Indonesia-Cipto mangunkusumo hospital

106 PUBLICATIONS 374 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Molecular Mechanism of Osteoclast Fusion [View project](#)



bone defect project [View project](#)



# **PEDOMAN RISET SEL PUNCA MANUSIA**

## **EDISI PERTAMA**

**ASOSIASI SEL PUNCA INDONESIA**

**JAKARTA, 2010**

Jika terjadi keraguan tentang muatan sebagian atau seluruh buku Pedoman ini, maka yang benar adalah naskah dalam produk cetakan yang diterbitkan oleh ASPI.

**PEDOMAN RISET SEL PUNCA MANUSIA**  
**EDISI PERTAMA**

**PENYUSUN :**

Prof. dr. Sjamsuhidajat, Sp.B  
drg. Ferry Sandra, Ph.D, LFIBA, CIPM  
Drs. Tarwadi, MSc  
dr. Caroline T. Sardjono, Ph.D  
dr. Heri Widyawati, M.Kes  
Dr. dr. Ismail, Sp.OT  
Wahyu Purbowasito, Ph.D

**ASOSIASI SEL PUNCA INDONESIA**  
**JAKARTA, 2010**

Asosiasi Sel Punca Indonesia  
2010

Pedoman Riset Sel Punca Manusia/Sjamsuhidajat, Ferry Sandra, Tarwadi,  
Caroline T. Sardjono, Heri Widyawati, Ismail, dan Wahyu Purbowasito. –  
Jakarta:ASPI, 2010  
vii + 26 hlm.; 17,5 x 25 cm



Diterbitkan oleh :  
Asosiasi Sel Punca Indonesia  
Sekretariat Perbantuan  
Jl. Jend. Ahmad Yani No. 2, Pulomas, Jakarta 13210  
Telp. (021) 478 60173, 47869756. Fax. (021) 478 60180  
Forum : [forumASPI@yahoogroups.com](mailto:forumASPI@yahoogroups.com)

## **Kata Pengantar**

Pedoman Riset Sel Punca Manusia ini disusun bersama oleh kelompok kerja yang terdiri dari para peneliti dan klinisi yang berasal dari Asosiasi Sel Punca Indonesia (ASPI) dan Kementerian Riset dan Teknologi (KRT), karena dirasakan adanya kebutuhan riset sel punca manusia di Indonesia dapat dilaksanakan secara benar.

Rekomendasi yang terdapat dalam pedoman ini diharapkan dapat mudah diikuti oleh para peneliti, institusi riset, klinisi, institusi pelayanan kesehatan dan sponsor yang bergerak di bidang sel punca.

Pedoman ini dapat sewaktu-waktu diperbaharui dengan disesuaikan pada kemajuan ilmu dan teknologi di bidang sel punca di masa mendatang.

Terima kasih atas kerjasama yang produktif yang diberikan oleh setiap anggota kelompok kerja yang berasal dari berbagai institusi, serta kemudahan dan bantuan yang diperoleh dari KRT.

Jakarta, 11 Maret 2010

R. Sjamsuhidajat

Ketua Kelompok Kerja Penyusun Pedoman Riset Sel Punca Manusia

## **Sambutan Ketua Dewan Pelaksana ASPI**

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, berkat rahmat dan karunia-Nya, ASPI dapat menerbitkan Pedoman Riset Sel Punca Manusia ini untuk disebarluaskan kepada seluruh anggota ASPI dan kepada pihak yang terkait.

Pedoman ini telah dikaji oleh Dewan Penasehat, Dewan Ilmiah dan Dewan Pelaksana ASPI, dan diharapkan dapat menjadi acuan bagi para peneliti, institusi riset, klinisi, institusi pelayanan kesehatan dan sponsor yang bergerak di bidang sel punca, terutama kepada seluruh anggota ASPI. Diharapkan pula pedoman ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi pemangku kebijakan.

Kami menyampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada para penyusun yang telah berkenan mencurahkan pengetahuan dan waktunya.

Terima kasih atas dukungan dan bantuan dari para Dewan ASPI dan KRT, serta pihak lain yang terkait.

Jakarta, 11 Maret 2010

Ferry Sandra

Ketua Dewan Pelaksana ASPI

## **Sambutan Ketua Dewan Ilmiah ASPI**

Penelitian, pengembangan dan penerapan ilmu dan teknologi (litbangrap Iptek) sel punca telah mengalami kemajuan yang sangat pesat. Sel punca merupakan bagian dari revolusi teknologi yang akan menghasilkan terobosan penting yang lebih banyak lagi dalam menghadapi berbagai penyakit. Namun demikian, karena sifat dan potensinya, litbangrap iptek sel punca rawan digunakan secara salah, baik secara sengaja maupun tidak sengaja. Diperlukan rambu-rambu yang dapat dijadikan pedoman oleh para pelaku dan lembaga yang terkait dengan kegiatan litbangrap Iptek sel punca agar dapat memanfaatkan kemajuan Iptek ini dengan penuh tanggung jawab demi kemaslahatan umat manusia.

Dalam litbangrap Iptek sel punca pada manusia utamanya, selain aspek ilmiah, terdapat tiga aspek penting yang harus dipedomani, yaitu aspek etika, legal, dan dampak sosial. Sehubungan dengan hal tersebut Dewan Ilmiah ASPI memandang perlu adanya Pedoman Riset Sel Punca Manusia sebagai rujukan bagi para peneliti sel punca di Indonesia, khususnya anggota ASPI, dan mengamanatkan kepada Dewan Pelaksana ASPI untuk menyusunnya.

Dewan Ilmiah ASPI mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyusunan Pedoman Riset Sel Punca Manusia ini. Semoga pedoman ini dapat memberi manfaat seperti yang diharapkan. Dewan Ilmiah ASPI akan selalu memantau perkembangan Iptek sel punca dan akan merekomendasikan penyempurnaan pedoman ini sesuai dengan perkembangan yang ada.

Jakarta, 11 Maret 2010

Amin Soebandrio

Ketua Dewan Ilmiah ASPI

## Daftar Isi

	Halaman
Kata Pengantar	i
Sambutan Ketua Dewan Pelaksana ASPI	ii
Sambutan Ketua Dewan Ilmiah ASPI	iii
Daftar Isi	iv
Daftar Singkatan	v
Daftar Istilah	vi
I. Pendahuluan	1
II. Pandangan Terhadap Intervensi Sel Punca yang Belum Terbuktikan secara Preklinis dan Klinis	2
III. Tanggungjawab dalam Melakukan Kegiatan Riset	4
IV. Pertimbangan Sosial	7
V. Pemrosesan Sel Punca dan Produksi	8
V.1 Asal usul materi sel punca	8
V.1.1 Keanekaragaman sumber	10
V.1.2 Persyaratan produksi	10
V.2 Cara Produksi	11
VI. Studi Preklinik	12
VI.1 Efikasi	13
VI.2 Toksisitas	15
VII. Penelitian Klinis	18
VII.1 Tinjauan peraturan	19
VII.2 Standar untuk kelompok uji	20
VII.3 Standar perawatan	21
VII.4 Seleksi subjek	22
VII.5 Standar untuk pemberian informed consent	22
VII.6 Pemantauan pasien dan pelaporan kejadian yang tidak diharapkan	23
VII.7 Publikasi hasil penelitian	25
VIII Penutup	25
IX Referensi	26

## Daftar Singkatan

APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
ASPI	: Asosiasi Sel Punca Indonesia
Depkes RI	: Departemen Kesehatan Republik Indonesia
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
FACT	: <i>Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy</i>
GLP	: <i>Good Laboratory Practice</i>
GMP	: <i>Good Manufacturing Practice</i>
GCP	: <i>Good Clinical Practice</i>
ICH	: <i>International Conference of Harmonization</i>
ISCT	: International Society for Cellular Therapy
ISSCR	: <i>International Society for Stem Cell Research</i>
IVF	: <i>In vitro Fertilization</i>
KBN	: Komisi Bioetika Nasional
KRT	: Kementerian Riset dan Teknologi
RNA	: <i>Ribo Nucleic Acid</i>
SCNT	: <i>Somatic Cell Nuclear Transfer</i>
SOP	: <i>Standard Operating Procedure</i>
QC	: <i>Quality Control</i>

## Daftar Istilah

**Alogenik:** Penggunaan/transplantasi sel yang diperoleh dari donor yang berbeda dengan resipien-nya tetapi dalam spesies yang sama (contoh dari manusia ke manusia lainnya).

**Otolog:** Penggunaan/transplantasi sel yang berasal dari individu itu sendiri (donor dan resipien adalah individu yang sama)

**Ex-vivo:** Manipulasi yang dilakukan pada sel diluar tubuh (*in vitro*), dengan tujuan untuk ditransplantasikan kembali ke dalam tubuh.

**In vivo:** di dalam tubuh

**In vitro:** di luar tubuh

**Homolog:** Penggunaan sel secara terapeutik yang berasal dari tipe sel punca/progenitor yang sama (contoh: penggunaan sel punca hematopoetik untuk menghasilkan sel darah).

**Pilot Study :** Studi pendahuluan

**Dewan Kaji Institusi/Institutional Review Board:** Suatu badan mandiri yang anggotanya terdiri dari tenaga medik, ilmiah, dan non-ilmiah yang bertanggung jawab untuk menjamin perlindungan hak, keamanan, dan kesejahteraan subjek manusia yang terlibat dalam suatu uji klinik dengan antara lain, mengkaji, menyetujui, dan melakukan pengkajian yang kontinu terhadap protokol uji klinik dan amendemennya serta cara dan bahan yang digunakan untuk memperoleh dan mendokumentasi persetujuan setelah penjelasan (*informed consent*) dari subjek uji klinik tersebut.

**Peneliti/Investigator:** Seseorang yang bertanggung jawab atas pelaksanaan uji klinik di suatu tempat uji klinik. Jika suatu uji klinik dilaksanakan oleh sebuah tim, maka pemimpin dari tim tersebut disebut sebagai Peneliti Utama.

**Protokol:** suatu dokumen yang menguraikan tujuan, disain, metodologi, pertimbangan statistik, dan organisasi suatu uji klinik.

**Efek samping obat/Adverse Drug Reaction:** (pada produk baru yang dosis pastinya belum diketahui) semua respons yang merugikan dan tidak diinginkan terhadap suatu produk, dengan dosis berapapun; (pada produk yang telah diketahui dosis terapeutiknya) respons yang merugikan dan tidak diinginkan yang dapat terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada terapi.

**Studi klinik/uji klinik/clinical study:** Penelitian pada subjek manusia yang dimaksudkan untuk memastikan efek klinik, farmakologik dan/atau farmakodinamik lainnya dari produk yang diteliti, mengidentifikasi reaksi yang tidak diinginkan, dan memastikan keamanan dan/atau efektivitasnya.

**Pembanding:** Suatu produk yang digunakan sebagai pembanding dalam suatu uji klinik (bisa berupa kontrol aktif yaitu produk yang memiliki efikasi, atau *placebo*).

**Good Clinical Practice (GCP)/Cara Uji Klinik yang Baik:** Suatu standar untuk desain, pelaksanaan, pencapaian, pemantauan, pengauditan, perekaman, analisis, dan pelaporan uji klinik yang memberikan jaminan bahwa data dan hasil yang dilaporkan dapat dipercaya dan akurat, dan bahwa hak, integritas dan kerahasiaan subjek uji klinik dilindungi.

**Quality Control (pengawasan mutu):** Teknik dan kegiatan operasional yang dilakukan dalam sistem jaminan mutu untuk memastikan bahwa persyaratan untuk mutu kegiatan terkait telah terpenuhi.

**Sponsor:** Suatu perusahaan, perorangan, institusi, atau organisasi yang mengambil tanggung jawab untuk memprakarsai, mengelola, dan/ atau membiayai suatu uji klinik.

**Standard Operating Procedures (SOP)/Prosedur Kerja Baku:** Instruksi tertulis yang rinci untuk mencapai keseragaman dalam melakukan suatu fungsi tertentu.

**Subjek uji klinik:** Seorang individu yang ikut serta dalam suatu uji klinik sebagai penerima produk yang diteliti atau sebagai kontrol/pembanding.

**Kelompok/subjek rentan:** Individu yang kerelaannya untuk ikut serta dalam suatu uji klinik mungkin dipengaruhi oleh berbagai keadaan yang membuatnya sulit untuk menolak berpartisipasi.

**Stakeholder:** Pemangku kepentingan yang dalam hal ini adalah tetapi tidak terbatas pada peneliti, klinisi, institusi riset, unit pelayanan dan sponsor riset.

## I. Pendahuluan

Saat ini riset sel punca telah berkembang pesat di dunia dan Indonesia. Namun demikian, perkembangan riset ini rawan penyalahgunaan oleh *pihak yang tidak bertanggungjawab*. Oleh karena itu diperlukan suatu pedoman riset sel punca nasional yang dapat menjadi acuan bagi seluruh aktivitas riset sel punca. Pedoman riset ini diterbitkan oleh Asosiasi Sel Punca Indonesia (ASPI) dengan melibatkan peneliti dan lembaga yang terkait. Tujuan diterbitkannya Pedoman riset ini adalah untuk (i) Memberikan pedoman umum dalam melakukan riset sel punca di Indonesia (ii) Memberikan perlindungan etik, legal, sosial dan ilmiah bagi peneliti dan subjek yang terlibat dalam riset sel punca dan (iii) Memberikan keamanan medik bagi subjek yang terlibat dalam riset sel punca. Pedoman ini disusun dalam bentuk rekomendasi, dengan maksud agar mudah diikuti oleh para peneliti, institusi riset, klinisi, institusi pelayanan kesehatan dan sponsor yang bergerak di bidang sel punca agar mengikuti rekomendasi ini.

Perkembangan ilmu dan teknologi sel punca saat ini telah mencapai kemampuan untuk mengisolasi, mengembangkan, dan menyimpan sel punca yang berasal baik dari embrio maupun dari jaringan tubuh dewasa. Hasil teknologi ini telah dimanfaatkan untuk menanggulangi berbagai penyakit yang belum bisa disembuhkan dengan cara lain. Namun demikian, kegiatan riset sel punca ini mempunyai implikasi etik, legal dan sosial yang perlu difahami oleh *stakeholder* riset sel punca. Selain itu, para peneliti dan klinisi yang melakukan kerjasama riset diharapkan memiliki kesadaran dan kehati-hatian dalam memanfaatkan teknologi sel punca ini.

Harapan yang bertumpu pada pemanfaatan sel punca yang disampaikan oleh peneliti dan klinisi maupun institusi yang terkait dengan pemanfaatan riset sel punca ini hendaknya berimbang dan adil. Peneliti dan klinisi serta institusi yang terkait hendaknya memiliki tanggungjawab untuk melakukan riset sel punca secara jujur dan terbuka untuk menghindari adanya penyalahgunaan teknologi ini. Untuk menghindari penyelewengan teknologi sel punca ini perlu dilakukan pengawasan yang ketat tetapi wajar sehingga penelitian dan pemanfaatan teknologi sel punca ini dapat bermanfaat

secara optimal. Peran para peneliti, klinisi, dan pemerintah dalam penyusunan peraturan perundangan yang terkait dengan sel punca perlu diketahui oleh semua pihak, agar semua pihak yang terkait dengan kegiatan riset dan penggunaan sel punca dapat berperan dan bersinergi secara produktif.

Pemanfaatan teknologi transplantasi *xeno* dari hewan ke manusia, sampai saat ini belum direkomendasi oleh ASPI, namun riset untuk tujuan tersebut perlu didukung dan dikembangkan sesuai dengan peraturan, ketentuan dan keputusan pemerintah yang berlaku di Indonesia. Riset sel punca embrionik dapat dilakukan hanya terbatas pada penggunaan sisa *in vitro fertilization* (IVF).

## **II. Pandangan Terhadap Intervensi Sel Punca yang Belum Terbuktikan secara Preklinis dan Klinis**

Asosiasi Sel Punca Indonesia (ASPI) menyadari masalah intervensi sel punca yang belum terbukti yang mungkin justru merugikan pihak pasien. Intervensi sel punca yang belum terbukti yang dimaksud adalah intervensi dalam bentuk terapi dengan sel punca tanpa didasari bukti ilmiah preklinis dan rasio ilmiah penerapan klinis yang memadai.

Beberapa klinik di Indonesia mengeksploitasi harapan pasien dengan menyodorkan terapi sel punca yang bersifat baru. Terapi tersebut dijanjikan efektif untuk pasien yang sudah parah tingkat penyakitnya. Biasanya untuk terapi tersebut dibutuhkan biaya besar, tidak didasari rasio ilmiah yang dapat dipercaya, tidak bersifat transparan, serta tidak ada pengawasan dan perlindungan yang memadai terhadap pasien.

ASPI sangat prihatin dengan potensi bahaya fisik, psikologi dan finansial untuk pasien yang memanfaatkan terapi berbasis sel punca yang belum terbukti. Pemasaran sel punca ini, sangat mengkhawatirkan terutama pada pasien dengan tingkat penyakit yang parah. Untuk menghadapi hal ini, ASPI merekomendasikan agar para peneliti dan klinisi yang bergerak di bidang sel punca untuk mematuhi peraturan, ketentuan dan keputusan pemerintah yang berlaku di Indonesia, meliputi tapi tidak terbatas pada:

1. Undang-undang No.29 Tahun 2004 tentang Praktek Kedokteran
2. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.834/MENKES/SK/IX/2009 tentang Pedoman Penyelenggaraan Pelayanan Medis Sel Punca

ASPI mengenali dan menyadari perbedaan antara kegiatan komersial sel punca yang belum terbukti dan kegiatan inovasi medik di luar cakupan suatu uji klinis yang bersifat formal. Para klinisi dan peneliti yang bertanggungjawab dapat melakukan *pilot study* yang bersifat inovatif untuk jumlah pasien yang terbatas dengan menggunakan sel punca ataupun turunannya sebelum dilakukan suatu uji klinis yang bersifat formal. Dengan demikian, ASPI sangat menekankan agar para klinisi dan peneliti menaati peraturan, ketentuan dan keputusan pemerintah yang berlaku di Indonesia, meliputi tapi tidak terbatas pada:

1. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia No.39 Tahun 1995 tentang Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
2. Undang-undang No.18 Tahun 2002 tentang Sistem Nasional Penelitian, Pengembangan, Dan Penerapan Ilmu Pengetahuan Dan Teknologi
3. *International Conference on Harmonisation (ICH) Good Clinical Practice (GCP)* Tahun 2002
4. Prospek dan Tinjauan Bioetika Pengembangan Teknologi Kloning Sel Punca untuk Terapi di Bidang Kedokteran, diterbitkan oleh Kementerian Negara Riset dan Teknologi (KNRT), 2007
5. Bioetika di Indonesia, Rangkuman Pembahasan Kelompok Kerja Komisi Bioetika Nasional, 2004-2007, diterbitkan oleh Komisi Bioetika Nasional (KBN) Tahun 2007
6. Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan Suplemen VI mengenai Etik Penelitian Sel Punca, diterbitkan oleh Komisi Nasional Etik Penelitian Kesehatan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Tahun 2007
7. Peraturan Pemerintah No. 48 Tahun 2009 tentang Perizinan Pelaksanaan Kegiatan Penelitian, Pengembangan, Dan Penerapan Ilmu Pengetahuan Dan Teknologi Yang Berisiko Tinggi Dan Berbahaya
- 8.

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 657/MENKES/PER/VIII/2009 Tentang Pengiriman dan Penggunaan Spesimen Klinik, Materi Biologik dan Muatan Informasinya

9. Pedoman Riset Sel Punca Manusia Edisi kesatu, diterbitkan oleh ASPI, Tahun 2010.

ASPI berpendapat bahwa penggunaan sel punca atau turunannya yang belum terbukti tidak layak dilakukan pada jumlah pasien yang besar di luar suatu uji klinis yang resmi apalagi jika pasien diminta untuk membayar. Klinisi dan peneliti seharusnya tidak berpartisipasi dalam kegiatan ini atas dasar etika profesi. Institusi pelayanan kesehatan dan institusi riset **seharusnya** tidak berpartisipasi dalam kegiatan ini.

ASPI mengusulkan kepada seluruh pemangku kepentingan agar kegiatan terapi seperti yang tersebut di atas (terapi sel punca atau turunannya yang belum terbukti secara ilmiah) diatur untuk menghindari eksploitasi pasien. Jika perlu, klinik yang melakukan kegiatan terkait dapat ditutup dan klinisi yang melakukan kegiatan terkait dapat dilakukan tindakan disiplin. Pengaturan terkait hal ini yang akan disusun diharapkan merupakan hasil konsultasi dengan peneliti, klinisi dan pakar bioetik. Klinisi dan peneliti, serta pakar bioetik di Indonesia, berkewajiban mengikuti ketentuan yang ditetapkan dalam pedoman ini.

### **III. Tanggungjawab dalam Melakukan Kegiatan Riset**

Oleh karena terdapat beragam intervensi sel punca yang dikembangkan, pedoman ini tidak menjelaskan secara rinci setiap proposal riset. Agar pedoman ini dapat digunakan oleh para peneliti dan Dewan Kaji Institusi (*Institutional Board Review*) dalam mengkaji proposal riset sel punca, maka diharapkan mereka menggunakan pertimbangan profesional terbaiknya. Berikut adalah prinsip utama yang diambil dari *International Society for Stem Cell Research* (ISSCR) dan hasil kajian kelompok kerja ASPI yang disajikan dalam bentuk rekomendasi.

**Rekomendasi 1: Institusi dimana dilakukan riset preklinik dan klinik yang menggunakan sel punca dan turunannya, seharusnya berusaha meyakinkan para peneliti untuk menyadari dan mempraktekkan pedoman ini dan peraturan serta kebijakan relevan yang berlaku. ASPI menganjurkan agar para peneliti dan klinisi sel punca serta institusi terkait berkonsultasi dengan Dewan ASPI untuk mendapatkan keahlian tambahan dalam hal etik dan ilmiah yang berhubungan dengan kegiatan riset klinis sel punca.**

Oleh karena adanya kebutuhan untuk dilakukan pengawasan yang cermat terhadap riset klinis yang bervariasi, maka riset klinis yang menggunakan produk berbasis sel punca yang dapat menimbulkan berbagai hal unik yang membutuhkan keahlian ilmiah tertentu, dibutuhkan pengkajian etik dan ilmiah yang teliti.

**Rekomendasi 2: Dewan Kaji Institusi pada rumah sakit terkait dan institusi riset sel punca yang menyertakan manusia sebagai subjek harus mengkaji riset klinis yang mungkin meliputi salah satu atau beberapa aspek pengkajian sebagai berikut: (a) produk sel punca embrionik atau pluripoten lainnya; (b) aplikasi baru sel punca dewasa atau somatik; dan (c) aplikasi sel punca hematopoetik atau lainnya di luar terapi standar yang telah ditetapkan. Pada hasil kajian protokol riset klinis berbasis sel punca harus dituliskan keahlian ilmiah dan etik para pengkajinya. Dewan ASPI tidak diharuskan untuk melakukan pengkajian ulang terhadap hasil kajian komite etik, akan tetapi Dewan ASPI dapat bertindak sebagai konsultan pada proses pengkajian proposal.**

Mengingat suatu riset klinis sel punca dapat bersifat baru sekali, untuk ini sangat dibutuhkan proses pengkajian kelompok dengan tingkat ketelitian dan integritas yang tinggi. Dewan Kaji Institusi memikul tanggungjawab terbesar dalam mengkaji *pilot study* dan uji klinis dengan menggunakan produk sel punca, sehingga harus melewati kajian ilmiah dan etik yang teliti, harus menuliskan keahlian ilmiah dan etik pengkajinya. Untuk keperluan pengkajian tersebut, Dewan Kaji Institusi dapat bekerjasama dengan Dewan ASPI, Badan *Biosafety* Nasional (jika sudah terbentuk), dan badan lainnya yang relevan untuk dapat melakukan kajian yang terkoordinasi terhadap

semua aspek dari riset yang diusulkan. Dewan ASPI dapat mengusulkan tenaga ahli yang sesuai untuk membantu proses kaji, jika Dewan Kaji Institusi belum mempunyai keahlian sel punca dalam ilmiah dan etik terkait.

Riset sel punca embrionik atau pluripoten lainnya pada manusia hanya terbatas pada penggunaan sisa *in vitro fertilization* (IVF). Kegiatan IVF yang semata-mata ditujukan untuk keperluan mendapatkan sel punca embrionik atau pluripoten lainnya tidak diperbolehkan. *Somatic Cell Nuclear Transfer* (SCNT) dan *parthenogenesis* merupakan teknologi yang dapat digunakan untuk mendapatkan sel punca embrionik atau pluripoten lainnya, akan tetapi tidak diperbolehkan adanya kegiatan penggunaan sel telur (*ovum*) manusia yang semata-mata untuk keperluan mendapatkan sel punca embrionik atau pluripoten lainnya. ASPI tidak memperbolehkan adanya kegiatan riset sel punca yang ditujukan untuk keperluan *reproductive cloning* pada manusia.

Terapi standar sel punca hematopoetik atau lainnya yang telah ditetapkan adalah terapi sel punca yang didasari bukti ilmiah preklinis dan klinis yang telah dipublikasikan dan terapi tersebut dapat dilakukan oleh klinisi dan peneliti terkait dengan pemenuhan bukti *Quality Control* (QC), *Standard Operating Procedure* (SOP) dan keahlian yang memadai.

**Rekomendasi 3: Transplantasi *Xeno* dari hewan ke manusia masih memerlukan penelitian lebih lanjut, lebih lengkap, sehingga ASPI berpendapat bahwa aplikasi klinis sel punca transplantasi *xeno* tidak dianjurkan dilakukan di Indonesia. Namun demikian, transplantasi *xeno* diperbolehkan untuk kepentingan riset dasar ataupun riset aplikasi terbatas dengan memperhatikan aspek harkat dan martabat manusia, serta sesuai dengan peraturan, ketentuan dan keputusan pemerintah yang berlaku di Indonesia.**

## **IV. Pertimbangan Keadilan Sosial**

Setiap riset harus memenuhi prinsip keadilan. Dalam hal riset sel punca terdapat beberapa tambahan prinsip yang harus diikuti oleh setiap peneliti yang terlibat.

**Pertama**, terdapat pertimbangan etik yang mendukung riset sel punca. Hal ini karena riset sel punca: (i) sangat berpotensi meningkatkan pengetahuan ilmiah, (ii) dapat menghasilkan terapi dan penyembuhan penyakit yang belum dapat disembuhkan secara konvensional, (iii) untuk kepentingan pengembangan teknologi ataupun metodologi penyembuhan suatu penyakit.

Untuk itu, pemerintah, institusi dan peneliti memiliki tanggung jawab untuk dapat memenuhi kebutuhan riset sel punca secara adil dan merata. Semua institusi dan peneliti yang berkeinginan melakukan riset sel punca harus diperlakukan secara adil.

**Kedua**, riset sel punca memiliki potensi untuk pengembangan terapi yang dapat dimanfaatkan oleh dunia internasional. Pemilihan aplikasi sel punca yang sesuai untuk pengembangan klinis membutuhkan pertimbangan khusus pada aspek keadilan sosial. Pertimbangan tersebut harus dilakukan pada tiap tahapan riset dan melibatkan berbagai pihak, meliputi peneliti, institusi, perusahaan, penyandang dana, badan pengkaji, pakar etik dan pembuat peraturan.

**Rekomendasi 4:** Badan pembuat peraturan terkait sel punca harus menyertakan pertimbangan prinsip keadilan sosial, meliputi peran serta asosiasi terkait, masyarakat dan pasien dalam hal: (a) diskusi publik, perwakilan Badan pembuat peraturan dan pengawasan terhadap kinerja Badan tersebut; (b) kesempatan untuk diskusi terbuka tentang hal etik; (c) penegakan prinsip keadilan sosial.

**Rekomendasi 5:** Pelaporan riset sel punca haruslah riset yang berbasiskan penalaran ilmiah. Keterbukaan yang jujur terhadap kegagalan dalam riset, pelaporan kejadian yang tidak diharapkan, dan perbaikan yang tidak bermakna dalam status pasien yang diobati, harus disampaikan kepada publik.

Klinisi dan peneliti seharusnya tidak memberikan harapan palsu dan harus jujur dalam menyampaikan risiko, bahaya dan harapan kemanfaatan metoda terapi sel punca yang diajukan. Sebaliknya, pihak yang menentang pemanfaatan terapi sel punca seharusnya tidak membuat peringatan yang tidak berdasar. Diskusi harus bersifat transparan, akurat, interaktif dan adil.

**Rekomendasi 6: Keikutsertaan publik dari asosiasi terkait, masyarakat dan pasien harus bersifat adil dan interaktif.**

**Rekomendasi 7: ASPI bekerjasama dengan para pemangku kepentingan berusaha untuk memaksimalkan kerjasama yang terstruktur antara klinisi, peneliti dan institusi untuk meningkatkan peran, kapasitas dan manfaat bersama secara adil.**

ASPI dan pemangku kepentingan akan terus melakukan kegiatan dialog dengan publik, klinisi, peneliti dan institusi terkait dalam membentuk norma khusus demi keadilan sosial riset sel punca.

## **V. Pemrosesan Sel Punca dan Produksi**

Sebagian besar produk sel punca dan turunannya merupakan produk baru dimana baik peneliti maupun klinisi hanya mempunyai sedikit pengalaman dalam menangani pasien dengan produk ini. Disebabkan karena bervariasinya produk berbasis sel punca, pedoman ini menekankan bahwa produksi dan pemrosesan sel punca dari setiap produk harus dilakukan dengan hati-hati, dikaji dan diawasi secara menyeluruh untuk memastikan kualitas dan keamanannya. Hal ini juga harus sesuai dengan *Good Laboratory Practice* (GLP). Rekomendasi berikut ini hanya menyertakan pertimbangan yang umum untuk pemrosesan sel punca dan produksinya.

### **V.1 Asal-usul materi sel punca punca**

Para peneliti dan klinisi yang melakukan penelitian sel punca harus memastikan bahwa bahan biologis yang berasal dari manusia diperoleh dengan menerapkan asas dan etika

penelitian yang disetujui bersama. Sel punca untuk terapi sebaiknya diperoleh sesuai pedoman yang berlaku sebagaimana prosedur yang harus dilakukan untuk mendapatkan darah manusia, jaringan dan organ. Pertimbangan tambahan yang spesifik harus diberikan bagi turunan produk sel punca embrionik manusia.

**Rekomendasi 8:** Jika diperlukan, dalam hal penggunaan terapi sel punca untuk keperluan alogenik, donor harus memberikan *informed consent* tertulis yang meliputi hal-hal sebagai berikut:

- a. bahwa sel punca/kultur sel punca yang diperoleh dan akan disimpan dalam waktu tertentu **HARUS** dituliskan lama waktu penyimpanannya.
- b. bahwa donor setuju atau tidak setuju untuk dapat dihubungi kembali di kemudian hari apabila ternyata diperlukan informasi ataupun materi tambahan (berupa darah atau sampel klinis lainnya).
- c. bahwa donor akan diperiksa untuk memastikan keberadaan penyakit infeksi termasuk juga kemungkinan adanya penyakit genetik.
- d. bahwa sel punca yang didonasikan dapat digunakan sebagai bahan yang melibatkan modifikasi genetik oleh peneliti.
- e. bahwa sel punca yang didonasikan dapat ditransplantasikan kepada resipien tanpa adanya batasan siapa saja yang boleh menerimanya.
- f. bahwa informasi medis dan informasi lainnya yang relevan akan disimpan selama periode tertentu dengan selalu memperhatikan kerahasiaannya. Bila memungkinkan lama periode penyimpanannya dapat dicantumkan dalam *informed consent*.

- g. informasi mengenai pemeriksaan dan analisis secara genetik dapat disampaikan kepada donor baik mengenai cara pemeriksaannya maupun ketentuan mengenai informasi genetik tersebut akan diperlakukan.**
- h. bahwa hasil yang diperoleh melalui sel punca yang didonasikan tersebut dapat memiliki nilai komersial.**

Usaha untuk mendapatkan jaringan dari donor manusia dimungkinkan untuk tidak mengikuti standar *Good Manufacturing Practice* (GMP) tergantung pada otoritas peraturan yang berlaku. Namun demikian, usaha tersebut harus SELALU dilakukan menurut teknik yang aseptik dengan memperhatikan sterilitas untuk menjamin keamanan dan mengurangi risiko kontaminasi, infeksi dan transmisi patogen.

**Rekomendasi 9: Harus ada suatu sistem untuk menjamin bahwa sel punca donor terbebas dari penyakit menular. Bila perlu dapat dilakukan identifikasi adanya penyakit genetik yang sesuai sebagaimana yang dilakukan untuk menapis pendonor darah dan organ.**

### **V.1.1 Keanekaragaman sumber**

Tidak seperti halnya bahan kimia atau produk rekombinan protein yang dapat diproduksi dalam tingkat homogenitas yang tinggi, produk sel punca atau produk yang dipanen dan diproses dari individu yang tidak saling berhubungan dapat memunculkan permasalahan keanekaragaman biologis. Pada terapi alogenik, pemanfaatan dari satu sumber sel punca akan mengurangi keanekaragaman biologis. Pada terapi otolog, adanya keterbatasan sumber sel punca dapat mengurangi uji kualitas produk secara masal.

### **V.1.2 Persyaratan Produksi**

Komponen yang berasal dari hewan yang terlibat dalam proses produksi obat berbasis sel punca boleh digunakan oleh manusia dengan syarat sesuai dengan peraturan dan

etika yang berlaku. Jika ada subjek yang keberatan atas komponen hewan dalam proses produksi tersebut, maka harus ditanggapi dengan cara melakukan uji tambahan untuk menghindari risiko transmisi dari patogen dan reaksi dari protein hewan asal. Oleh karena itu, bahan dan proses produksi HARUS didokumentasikan secara rinci.

**Rekomendasi 10: Molekul penanda, identitas, dan potensi kemanfaatan produk obat berbasis sel punca HARUS divalidasi untuk tujuan pengembangan produk tersebut.**

**Rekomendasi 11: Jika mungkin, komponen yang berasal dari hewan yang digunakan dalam kultur atau untuk penyimpanan sel punca seyogyanya diganti dengan komponen manusia atau bahan kimia tertentu untuk mengurangi risiko transfer bahan kimia, materi biologi atau patogen yang tak dikehendaki kepada pasien/resipien.**

## **V.2 Cara Produksi**

Variasi dari jenis sel punca, sumber jaringan, dan cara penggunaan produk berbasis sel punca membutuhkan pendekatan yang spesifik dalam hal cara produksinya. Pemeliharaan sel punca dalam kultur untuk jangka waktu tertentu menyebabkan dampak yang berbeda terhadap sel punca dibandingkan ketika sel punca berada secara *in vivo*. Sel punca dalam kultur mungkin akan mengalami perubahan genetik dan epigenetik maupun perubahan karakteristik.

**Rekomendasi 12: Menyadari keterbatasan uji pada saat ini, peneliti dan pemangku kebijakan HARUS bekerjasama untuk mengembangkan standar uji agar perubahan (genetik dan fenotip) yang terjadi selama proses kultur sel punca seminimal mungkin demi memastikan kualitas dan keamanan produk untuk tujuan terapi sel punca.**

**Rekomendasi 13:** Tingkat regulasi dan supervisi harus proporsional sejalan dengan tingkat risiko yang mungkin muncul dari produk sel punca tertentu sesuai dengan penggunaan yang dimaksud (penggunaan otolog versus alogenik, produk sel punca yang dimodifikasi secara sederhana versus sel punca yang dimodifikasi secara canggih, penggunaan untuk fungsi homolog versus non-homolog).

Jika bahan dan fasilitasnya tersedia, beberapa uji produk seyogyanya dilakukan yang meliputi mRNA, microRNA, dan ekspresi protein serta aktivitasnya, kecepatan proliferasi, modifikasi kromatin dan pola metilasi, dan sequencing genom. Pengujian ini HARUS dilakukan dan dievaluasi oleh kelompok kaji yang mandiri.

**Rekomendasi 14:** Untuk memfasilitasi kerjasama internasional, produk sel punca yang digunakan dalam uji klinis diharapkan memenuhi standar internasional seperti mengikuti prosedur GMP. Namun hal ini tidak dimaksudkan untuk membatasi atau menghambat perkembangan penelitian sel punca pada institusi yang belum menerapkan standar GMP. Sel punca yang digunakan dalam uji klinis dianggap layak selama dapat dibuktikan terbebas dari infeksi, memiliki jumlah sel punca hidup yang mencukupi.

## **VI. Studi Preklinik**

Tujuan dari studi preklinik adalah untuk (a) membuktikan keamanan produk dan (b) menjelaskan dasar efek terapi yang diinginkan. Sebelum studi klinis sel punca pada manusia dimulai, bukti menyakinkan pada studi *in vitro* dan/atau model hewan seyogyanya mendukung kemungkinan untuk mendapatkan hasil klinis positif yang relevan. Prinsip operatif dasar di sini adalah studi preklinis harus diajukan pada kelompok kaji independen sebelum dimulai uji klinis, untuk memastikan uji klinis disetujui secara ilmiah dan medis.

**Rekomendasi 15:** Studi preklinis pada model hewan yang relevan, bila memungkinkan sesuai dengan kondisi klinis dan fisiologi jaringan yang dipelajari. Hal ini diperlukan agar penelitian klinis berbasis sel punca yang diajukan bersifat etis, kecuali telah ada studi pada manusia yang disetujui,

**dikontrol dan meyakinkan dengan menggunakan sumber sel punca yang sama. Bila perlu, kelompok kaji independen atau pemangku kebijakan dapat menganjurkan peneliti untuk mengembangkan protokol terapi sel punca tingkat preklinis pada model hewan kecil dan pada model hewan besar.**

Uji preklinis pada model hewan, jika mungkin, sangat penting untuk pengobatan berbasis sel punca. Sel punca dapat bereaksi dengan berbagai mekanisme dalam tubuh hewan model, dan sifat ini sangat sulit diprediksi dari studi kultur sel punca saja. Integrasi fisiologi dan perbaikan jaringan yang terus menerus merupakan ciri terapi berbasis sel punca. Model hewan akan menjadi relevan untuk mengkaji kemungkinan terjadinya efek samping produk *cellular implant*. Kebutuhan model hewan sangat penting terutama pada sel punca yang dimanipulasi *ex vivo* secara ekstensif dan/atau sel yang dikembangkan dari sel punca pluripoten. Uji preklinis termasuk studi pada model hewan hanya dapat memberikan pengetahuan terbatas mengenai bagaimana sel punca manusia yang ditransplantasikan tersebut akan bereaksi pada resipien manusia. Hal tersebut terkait dengan perilaku alami sel punca dan respon imun resipien. Kelompok kaji data preklinis harus mempertimbangkan keterbatasan tersebut. Uji klinis pada pasien diperbolehkan bila tersedia data preklinis yang mendukung, untuk selanjutnya harus selalu dinilai/dievaluasi secara ilmiah dan secara etis oleh tim yang independen.

**Rekomendasi 16: Karena kekhawatiran akan keamanan yang tidak terduga dapat timbul dari translasi klinis, maka sangat dianjurkan adanya hubungan yang intensif antara peneliti preklinis dan klinis.**

### **VI.1 Efikasi**

Studi preklinis harus menunjukkan bukti adanya efek terapeutik yang diinginkan pada model hewan yang relevan, bila mungkin kondisi klinis dan fisiologi jaringan yang dipelajari sesuai dengan tipe penyakit yang akan diobati. Setiap data yang diperoleh dalam studi *in vitro* maupun *in vivo* tersebut sebaiknya dipelajari efek biologisnya dalam tingkat sel. Studi *in vitro* dapat menggunakan sel punca yang diisolasi dari model hewan atau jaringan manusia yang sakit dan/atau dilanjutkan dengan proses kultur.

Pemahaman yang lengkap mengenai mekanisme terapeutik sel punca, bukanlah syarat mutlak pada kasus penyakit klinis yang parah dan belum ada pengobatannya. Namun demikian, perlu adanya bukti keamanan dan kemanfaatan sel punca dengan sumber sel punca yang sama pada hewan model atau pada manusia yang telah dilaporkan sebelumnya.

**Rekomendasi 17: Mekanisme biologis yang terjadi pada terapi sel punca dengan menggunakan sel punca yang belum maupun telah dimodifikasi seyogyanya diuji dan dikaji terlebih dahulu pada model hewan kecil. Studi pengujian dosis, cara pemberian, usia terapi yang sesuai, tingkat keparahan penyakit, distribusi sel punca secara *in vivo*, kemampuan kelangsungan hidup sel punca, dan integrasi jaringan seyogyanya juga dilakukan pada hewan kecil terlebih dahulu.**

Keberhasilan transplantasi sel punca, stabilitas sel yang telah didiferensiasi, serta risiko timbulnya keganasan, sebaiknya dapat dibuktikan terlebih dahulu pada model hewan rodensia (model hewan kecil). Model hewan imunodefisien dapat sangat berguna untuk mengkaji hal tersebut diatas, terutama pada studi preklinik *in vivo* sel punca yang bersumber dari manusia. Namun bila secara nasional tidak tersedia model hewan kecil imunodefisien, sekalipun tidak ideal, dapat digunakan hewan yang diberi imunosupresan .

Berbagai macam penyakit pada manusia telah dapat ditampilkan pada model hewan kecil, meskipun belum ideal. Sementara itu, model hewan besar dapat memberikan informasi yang lebih mendekati kondisi biologis manusia. Kondisi tersebut antara lain adalah tipe kompleksitas penyakit, dosis sel punca yang efektif, kemampuan sel punca untuk dapat bertahan secara *in vivo*, reaksi inflamasi imunologis yang mungkin terjadi, dan kemungkinan kegagalan pencangkokan (*engraftment*) dari sel punca yang ditransplantasikan. Kelebihan lain pada penggunaan model hewan besar adalah untuk mengevaluasi kondisi fisiologi organ setelah transplantasi, migrasi sel punca, dan kelayakan berbagai aplikasi terapeutik sel punca.

**Rekomendasi 18: Model hewan besar sebaiknya digunakan untuk penelitian sel punca yang berhubungan dengan penyakit yang tidak bisa menggunakan model hewan kecil atau bila jaringan struktural seperti tulang, tulang rawan, atau tendon perlu diuji pada model menahan beban. Model hewan besar yang dipilih harus dapat memberikan kondisi yang sesuai untuk mempelajari penyakit dan kondisi spesifik pada manusia.**

Perlu disadari bahwa walaupun model hewan yang imunokompromis secara genetik tersedia untuk pengujian, hewan besar perlu mendapatkan terapi obat immunosupresif agar dapat menerima transplan sel punca manusia. Efek samping obat dapat mempengaruhi evaluasi jangka panjang keberhasilan eksperimen.

**Rekomendasi 19: Studi primata non manusia sebaiknya dievaluasi berdasarkan kasus demi kasus, dan dilaksanakan hanya bila dibutuhkan data eksperimental yang hanya dapat dipenuhi oleh model hewan primata non-manusia. Semua studi yang melibatkan primata non manusia harus dilakukan di bawah pengawasan ketat oleh dokter hewan yang ahli sesuai dengan kebutuhan kepakaran.**

Studi pada hewan seyogyanya merujuk pada pertimbangan etik dari komite etik tingkat lokal maupun nasional. Pada dasarnya, studi pada hewan mengacu pada prinsip 3 R- *Reduce numbers*, *Refine protocols*, dan *Replace animal* dengan *in vitro* atau eksperimen non binatang bila memungkinkan.

## **VI.2 Toksisitas**

Perhatian khusus harus diberikan pada karakteristik populasi sel punca, termasuk kemungkinan kontaminasi oleh tipe sel punca yang tidak relevan. Perlu dilakukan pengamanan untuk kontrol proliferasi dan/atau diferensiasi yang tak terbatas pada produk selular dan progeninya.

**Rekomendasi 20: Kemungkinan terjadinya efek toksik yang ditimbulkan oleh penggunaan sel punca, seyogyanya dikarakterisasi secara seksama melalui studi *in vitro* dan model hewan.**

Pengetahuan mengenai toksisitas yang berkaitan dengan pemberian sel punca secara infusi dan transplantasi masih sangat terbatas. Sehingga risiko yang mungkin terjadi pada penggunaan sel punca perlu diantisipasi secara seksama. Risiko tersebut meliputi kemungkinan terjadinya reaksi toksik akut karena infus, reaksi imunologis yang dapat membahayakan, kemungkinan terjadinya keganasan, dan reaksi lain yang belum diketahui sebelumnya. Hal lain yang juga perlu dipertimbangkan termasuk adanya kemungkinan terjadinya perubahan pada sel punca setelah dilakukan proses kultur terutama dalam jangka waktu lama, dalam kondisi stres. Perubahan genetik yang dapat terjadi termasuk juga perubahan struktur maupun urutan DNA yang dapat menjadi predisposisi timbulnya kelainan genetik maupun keganasan.

Risiko di atas pada dasarnya dipelajari berdasarkan pengalaman, sehingga dianjurkan adanya kolaborasi dengan lembaga terkait lainnya baik nasional maupun internasional yang lebih berpengalaman.

**Rekomendasi 21: Sel punca hasil kultur yang akan digunakan pada pasien seyogyanya telah melewati suatu proses analisis yang baku untuk mengurangi risiko dari abnormalitas sel punca yang mungkin terjadi.**

**Rekomendasi 22: Sel punca pluripoten yang berasal dari embrionik dan sel punca pluripoten hasil induksi berpotensi membentuk teratoma, sehingga perlu dikaji kemungkinan munculnya keganasan. Risiko terbentuknya tumor dan strategi penanggulangannya perlu dikaji terutama pada produk sel punca pluripoten (embrionik maupun pluripoten hasil induksi). Prosedur pengkajian risiko ini, seyogyanya diarahkan oleh komite independen sebelum digunakan untuk tujuan klinis pada manusia.**

Harus diperhatikan, bahwa terapi dengan menggunakan sel punca yang dimodifikasi secara genetik akan dianggap sebuah intervensi transfer gen. Hal tersebut mungkin memerlukan tambahan peraturan yang berhubungan dengan penelitian transfer gen.

Rute pemberian sel punca – lokal atau sistemik – dapat menimbulkan efek samping yang berbeda. Injeksi sel punca secara lokal, intramuskular atau subkutan jarang menghasilkan efek samping sistemik akut, kecuali sel punca yang mempresentasikan antigen (*antigen presenting cell/APC*) ikut ditransplantasikan. Namun perlu dipikirkan adanya kemungkinan bahwa sel punca donor dapat mengalami kehancuran secara lokal.

Terjadinya reaksi imunologis dapat pula dilihat pada penggunaan lokal *graft* kulit. Kulit yang ditransplantasikan dapat mengalami kehancuran, termasuk pula menginduksi inflamasi, namun jarang menimbulkan kejadian yang tidak diharapkan yang bersifat sistemik. Di sisi lain, transplantasi sel punca ke dalam suatu organ tertentu seperti jantung atau otak dapat menyebabkan kejadian yang tidak diharapkan yang mengancam nyawa. Hal ini berhubungan dengan kemungkinan terjadinya reaksi imunologis dan kerusakan yang justru terjadi pada organ resipien. Oleh karena itu, perlu dilakukannya kajian khusus untuk cara pemberian sel punca secara langsung pada suatu organ, terutama bila sel punca yang ditransplantasikan merupakan populasi sel punca yang berasal dari organ yang berbeda (penggunaan non-homolog). Pada penggunaan sel punca secara infus perlu dipertimbangkan kemungkinan terjadinya reaksi sistemik.

Sehubungan dengan potensi sel punca untuk bertahan atau berkembang dalam tubuh, transplantasi sel punca secara sistemik (infus) perlu mendapatkan kajian tambahan. Konsekuensi yang mungkin ditimbulkan secara jangka panjang, termasuk kemungkinan terjadinya fusi antara sel donor dengan sel resipien masih belum diketahui secara rinci. Selain itu, hasil penelitian yang diperoleh dari model hewan tidak memberikan informasi mengenai adanya rasa sakit selama dan setelah proses transplantasi. Sehingga penggunaan sel punca pada manusia perlu kajian tambahan untuk hal-hal seperti ini.

**Rekomendasi 23: Penggunaan obat-obatan penyerta yang diberikan selama proses transplantasi sel punca, perlu dikaji lebih lanjut melalui uji interaksi baik secara *in vitro* pada kultur maupun secara *in vivo* pada model hewan. Obat-obatan**

ini termasuk pula obat immunosupresan yang akan digunakan pada beberapa metode transplantasi sel punca secara alogenik.

## **VII. Penelitian Klinis**

Seperti pada semua penelitian klinis, uji klinis intervensi berbasis sel punca harus mengikuti prinsip yang diterima secara internasional yang mengatur kebijakan penelitian klinis dan perlindungan dari subjek manusia. Ketentuan tersebut meliputi pemenuhan regulasi, dilakukannya tinjauan oleh kelompok kaji independen (komite etik dan komite ahli), pemilihan subjek, *informed consent*, dan pemantauan pasien. Namun demikian, pada uji klinik sel punca terdapat beberapa hal spesifik yang perlu mendapat perhatian khusus sebagaimana rekomendasi berikut ini.

### **Rekomendasi 24: Peneliti klinis sel punca sebaiknya:**

- (a) Bekerja sama dan berbagi keahlian dengan peneliti lain, juga membantu komite etik untuk mengkaji hal-hal sbb:**
  - i. Karakteristik biologis dari sel punca yang digunakan dalam uji klinis.**
  - ii. Apakah produk sel punca telah dikembangkan dengan standar pembuatan yang memadai**
  - iii. Data preklinis dalam penggunaan hewan dan/atau model lainnya untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas produk; dan**
  - iv. Data klinis awal apapun, bila tersedia, yang mengindikasikan isu keamanan dalam jangka pendek dan menengah serta observasi berkelanjutan untuk efek jangka panjang.**
- (b) Dapat menjelaskan risiko pada penggunaan klinis sel punca, termasuk kemungkinan terjadinya proliferasi sel punca dan/atau perkembangan tumor, kemungkinan terpaparnya resipien pada material yang bersumber dari hewan, risiko yang berhubungan dengan vektor viral, dan risiko lainnya yang belum diketahui.**

- (c) Dapat menjelaskan keuntungan yang mungkin dapat diperoleh bagi pasien yang berpartisipasi dalam uji klinis tersebut. Namun demikian, surat *informed consent*, mutlak harus menyebutkan bahwa uji klinik tersebut mungkin tidak berhasil seperti yang diharapkan.
- (d) Dapat mengemukakan/melaporkan adanya dukungan finansial maupun non-finansial yang dapat berakibat adanya *conflict of interest* diantara peneliti, sponsor, maupun institusi tempat uji klinik sel punca berlangsung.
- (e) Dapat memantau efek jangka panjang yang mungkin terdapat pada subjek penelitian setelah mendapatkan transplantasi sel punca dan harus dapat menjamin kerahasiaan data kesehatan para subjek penelitiannya.
- (f) Memberikan rencana yang jelas, sesuai waktu, dan efektif untuk pelaporan kejadian yang tidak diharapkan yang mungkin muncul.
- (g) Menawarkan rencana klinis untuk memberikan pengobatan jika terjadi toksisitas, termasuk pengobatan tumor yang mungkin timbul. Rencana ini termasuk juga pengaturan mengenai kompensasi yang mungkin diberikan bila terjadi cedera akibat penelitian; dan
- (h) Memastikan bahwa tersedia bagi pasien yang ikut berpartisipasi dalam penelitian untuk mendapatkan kompensasi pengobatan akibat komplikasi uji klinis tersebut.

**Rekomendasi 25** : Penelitian klinis transplantasi sel punca harus dilakukan pada rumah sakit yang memenuhi persyaratan yang telah ditetapkan, dan memenuhi ketentuan *Good Clinical Practice* (GCP). Bahan sel punca yang akan ditransplantasikan harus diproses dan disiapkan di laboratorium sel punca di Indonesia yang memenuhi persyaratan.

### **VII.1 Tinjauan Peraturan**

Tujuan dari kajian dan tinjauan peraturan adalah untuk memastikan bahwa uji klinis sel punca yang dilakukan tersebut aman, mempunyai dasar ilmiah, dirancang dan dilaksanakan dengan menggunakan data terpercaya serta bermanfaat bagi komunitas penelitian biomedik.

**Rekomendasi 26:** Semua studi yang melibatkan aplikasi klinis sel punca, baik yang dilakukan secara mandiri atau disponsori pihak lain, seyogyanya dilakukan kajian independen, disetujui, dan dilakukan pemantauan terus-menerus oleh komite independen (komite etik dan ahli) untuk mengevaluasi aspek spesifik dari penelitian sel punca dan aplikasi pada berbagai disiplin klinis. Kajian dan proses tinjauan ini harus independen tanpa memandang apakah terjadi pada tingkatan institusi, lokal, atau nasional tanpa mempertimbangkan apakah peneliti menggunakan jasa organisasi penelitian.

Kaji independen dan *informed consent* diperlukan pada uji klinis sel punca untuk: (i) meminimalisasi kemungkinan konflik kepentingan yang dapat mempengaruhi rancangan penelitian, (ii) memaksimalkan pencapaian tujuan penelitian, dan (iii) memberikan apresiasi yang maksimal bagi relawan yang berpartisipasi dalam penelitian klinis. Proposal riset sel punca dievaluasi oleh kelompok kaji independen melalui beberapa tingkatan meliputi: (i) badan penyanggah dana, (ii) kelompok kaji lokal (etik dan ahli) serta (iii) dewan pengawas keamanan dan data. Untuk memulai penelitian sel punca, peneliti harus mendapatkan persetujuan sesuai dengan peraturan lokal maupun nasional.

**Rekomendasi 27:** ASPI merekomendasikan pemangku kepentingan terkait untuk mengembangkan peraturan penelitian sel punca pada tingkat nasional, regional atau lokal untuk memantau intervensi klinis dari produk sel punca. ASPI memberikan saran pada pemangku kepentingan untuk pengembangan peraturan terkait dan membangun kapasitas institusi.

## VII.2 Standar untuk Kelompok Kaji

**Rekomendasi 28:** Proses tinjauan untuk uji klinis sel punca seharusnya berdasarkan keahlian yang memadai untuk mengevaluasi (a) uji preklinis *in vitro* dan *in vivo* yang menjadi dasar untuk uji klinis, dan (b) dasar ilmiah dari protokol uji, (c) analisis rencana hasil akhir, (d) pertimbangan statistik, dan (e) isu penyakit spesifik yang berhubungan dengan perlindungan subjek manusia.

Kelompok kaji juga harus menilai apakah uji klinis sel punca yang diajukan akan memberikan perbaikan dalam kesehatan atau dapat memberikan pengetahuan baru. Proses kaji ini juga meliputi analisis hasil terapi dengan sel punca dibandingkan dengan terapi standar saat ini.

**Rekomendasi 29: Risiko penggunaan sel punca harus dikenali dan dikurangi. Potensi keuntungan bagi subjek penelitian harus dijelaskan secara proporsional. Pemilihan subjek memerlukan perhatian khusus, terutama karena kondisi subjek sangat berpengaruh pada hasil terapi termasuk juga besarnya risiko serta manfaat yang dapat diperoleh. Pemilihan subjek sebaiknya berdasarkan pada kriteria tertentu dengan tujuan untuk memperoleh: (i) risiko yang minimal, (ii) hasil penelitian yang dapat diinterpretasi secara obyektif, dan (iii) manfaat yang maksimal bagi subjek /individu dan masyarakat.**

**Rekomendasi 30: Sebagai sebuah prinsip umum, pemanfaatan sel punca harus diarahkan agar memiliki nilai kompetitif secara klinis dengan efikasi yang lebih baik dari terapi yang sudah ada. Bila sudah ada terapi konvensional yang terbukti manfaatnya, maka risiko pemanfaatan sel punca tersebut harus lebih rendah dengan potensi memberikan keuntungan yang lebih besar (contoh: fungsi organ lebih baik, prosedur tunggal yakni terapi menggunakan sel punca hanya sekali dibandingkan dengan pengobatan konvensional dengan mengkonsumsi obat-obatan sepanjang hidup, pengurangan biaya pengobatan dalam jangka panjang).**

### **VII.3 Standar Perawatan.**

Kebijakan mengenai pemanfaatan sel punca dapat sangat berbeda pada antara kebijakan yang berlaku secara internasional dengan kebijakan secara lokal di Indonesia. Pertimbangan harus diberikan untuk mencapai hasil optimal yang dapat diberikan, dengan pertimbangan faktor legalitas yang mempengaruhi kualitas pemanfaatan sel punca yang tersedia lokal.

Bila hasil penelitian sel punca ternyata memberikan manfaat klinis, diharapkan pengembangan pelayanan dapat diprioritaskan pada lokasi tempat dilakukannya uji klinik tersebut, namun tidak membatasi pengembangan pelayanan tersebut pada lokasi lainnya. ASPI sangat tidak menganjurkan dilakukannya uji klinik di Negara asing hanya untuk keuntungan sponsor di Negara dari agen sponsor. ASPI sangat tidak mendukung kegiatan pemanfaatan sel punca yang mengabaikan kepentingan subjek dan hanya mementingkan kepentingan sponsor semata.

**Rekomendasi 31: Uji klinik pemanfaatan sel punca sebaiknya mempunyai kelompok kontrol, yaitu kelompok subjek yang mendapatkan terapi terbaik yang ada saat ini sebagai pembanding.**

#### **VII.4 Seleksi Subjek.**

ASPI mendukung keadilan dalam pemilihan subjek penelitian, tanpa dipengaruhi oleh status ekonomi subjek atau kemampuan subjek untuk membayar. Pihak sponsor maupun peneliti uji klinik sel punca, mempunyai tanggung jawab etik untuk dapat memberikan akses kepada setiap individu yang sesuai dengan kriteria yang ditentukan.

**Rekomendasi 32: Hasil penelitian yang diperoleh harus dapat dimanfaatkan oleh kelompok atau individu yang mengikuti penelitian klinik sel punca dan tidak dieksploitasi untuk kepentingan pihak tertentu saja. Kelompok atau individu tidak boleh dieksklusi dari kesempatan untuk berpartisipasi dalam penelitian sel punca tanpa pertimbangan yang rasional.**

#### **VII.5 Standar untuk pemberian *Informed Consent*.**

*Informed consent* adalah komponen penting yang mutlak dibutuhkan dalam pelaksanaan uji klinik untuk memberi perlindungan terhadap subjek manusia. Subjek penelitian dengan penyakit yang belum ada obatnya dapat memiliki harapan yang irasional terhadap keberhasilan dari uji sel punca yang akan dilakukan. Hal ini perlu dijelaskan dalam *informed consent* dan peneliti harus dapat menjamin bahwa subjek

mengerti bahwa uji klinis tersebut belum tentu memberi hasil seperti yang diharapkan bahkan adanya risiko kematian. Subjek harus diberi penjelasan bahwa partisipasi mereka sepenuhnya sukarela dan tidak merupakan keharusan dari terapi. Subjek berhak menolak tanpa adanya kekhawatiran akan mendapat perlakuan yang berbeda dari pelayanan medis yang seharusnya didapatkan saat itu.

**Rekomendasi 33: *Informed consent* pada uji klinis yang melibatkan teknologi inovatif yang canggih perlu mendapat perhatian khusus. Pasien perlu diberi penjelasan bahwa produk turunan sel punca belum pernah diuji sebelumnya pada manusia dan peneliti tidak tahu apakah akan bekerja seperti yang diharapkan.**

Berbeda dengan obat-obatan ataupun bahan implan lainnya, sel punca yang ditransplantasikan ke dalam tubuh memiliki efek regenerasi yang dapat berlangsung lama. Bahkan tidak dapat dieliminasi oleh tubuh, sehingga bila ternyata terjadi efek samping, hal ini dapat berlangsung lama sepanjang hidup pasien. Subjek harus diberitahu mengenai sumber sel sehingga nilai-nilai yang mereka anut dihormati. Komite etik harus dapat memastikan bahwa dokumen *informed consent* yang digunakan telah mencerminkan kemungkinan kegagalan dan risiko yang ada, serta telah dijelaskan mengenai prosedur penelitian yang akan dilakukan.

Subjek yang memiliki keterbatasan secara kognitif, perlu ada suatu prosedur khusus yang melibatkan wali yang berwenang dalam pemberian *informed consent* sebagai wakil dari-subjek yang bersangkutan. Keterbatasan kognitif seyogyanya tidak menghalangi subjek untuk mendapat kesempatan diikutsertakan dalam uji klinis. Namun, kelompok individu tersebut perlu diidentifikasi sebagai kelompok yang rentan dan perlu adanya prosedur untuk menentukan wali yang berwenang.

## **VII.6 Pemantauan Pasien dan Pelaporan Kejadian yang Tidak Diharapkan**

**Rekomendasi 34: Prosedur khusus untuk pelaksanaan pemantauan data selama uji klinis berlangsung perlu disiapkan sebagaimana uji klinis pada umumnya.**

Prosedur ini meliputi pelaporan data keamanan dan prosedur pemantauan. Laporan secara periodik harus disediakan lengkap dengan laporan kejadian yang tidak diharapkan, dan analisis statistik untuk dapat diakses oleh kelompok kaji secara berkesinambungan.

Kesejahteraan subjek harus dipantau dengan hati-hati selama periode uji klinis sel punca, privasi subjek harus dihormati dan subjek bebas menarik diri dari uji klinis kapanpun tanpa adanya kekhawatiran dikenakan sanksi.

**Rekomendasi 35:** Subjek yang menarik diri dari uji klinis yang tengah dilakukan, perlu diperlakukan dengan seksama dengan mendahulukan keamanan dan keselamatan subjek mengingat efek jangka panjang dari sel punca yang telah ditransplantasikan. Perlakuan ini dapat berupa tindakan pengawasan selama periode tertentu dengan tetap menjamin kerahasiaan status subjek.

**Rekomendasi 36:** Untuk kepentingan kemajuan ilmu pengetahuan, subjek penelitian sebaiknya ditawarkan kemungkinan dilakukannya otopsi pada kejadian kematian selama uji klinis berlangsung untuk dapat mengetahui efek dari sel yang ditransplantasikan. Prosedur permintaan otopsi harus mempertimbangkan budaya dan aturan setempat.

**Rekomendasi 37:** Peneliti sebaiknya memfasilitasi pengumpulan data empiris mengenai karakteristik sosio-demografi dari partisipan uji klinis, tingkat kompensasi pengobatan, setiap manfaat dan bahaya akibat partisipasi penelitian. Data tersebut sangat penting bagi peneliti kesehatan dan pembuat peraturan untuk memperbaiki pelaksanaan uji klinis di masa mendatang dan untuk mengkaji penggunaan informasi yang didapat pada uji ini untuk memberitahu keputusan kebijakan seperti persetujuan dan kompensasi pengobatan untuk intervensi berbasis sel punca.

## **VII.7 Publikasi Hasil Penelitian**

Publikasi hasil uji klinis harus meliputi laporan secara transparan termasuk hasil yang menguntungkan maupun yang merugikan. Hal ini penting untuk menghindari terjadinya risiko yang tidak perlu pada uji klinis berikutnya.

**Rekomendasi 38: Peneliti harus mempublikasikan hasil penelitiannya secara terbuka, termasuk pula hasil ikutan yang didapatkan. Untuk menjamin integritas ilmiah suatu pemanfaatan sel punca, peneliti diharapkan dapat mempresentasikan terlebih dahulu hasil penelitiannya pada suatu konferensi ilmiah dan mendapat kajian ilmiah dari kelompok kaji, sebelum memberikan informasi tersebut kepada khalayak luas.**

## **VIII. Penutup**

ASPI merekomendasikan agar segenap anggotanya untuk menaati dan menerapkan Pedoman Riset Sel Punca ini. Penulisan Pedoman Riset Sel Punca yang diadopsi dari ISSCR ini akan senantiasa ditinjau dan diperbaharui, bila diperlukan. ASPI menghimbau agar semua pihak yang berhubungan dengan kegiatan riset sel punca dapat mempertimbangkan rekomendasi yang tercantum dalam pedoman ini.

## IX. Referensi

1. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia No.39 Tahun 1995 tentang Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
2. Undang-undang No. 18 Tahun 2002 tentang Sistem Nasional Penelitian, Pengembangan, Dan Penerapan Ilmu Pengetahuan Dan Teknologi
3. *International Conference on Harmonisation (ICH) Good Clinical Practice (GCP), European Medicine Agency, 2002*
4. Prospek dan Tinjauan Bioetika Pengembangan Teknologi Kloning Sel Punca untuk Terapi di Bidang Kedokteran, diterbitkan oleh Kementerian Negara Riset dan Teknologi (KNRT), 2007
5. Bioetika di Indonesia, Rangkuman Pembahasan Kelompok Kerja Komisi Bioetika Nasional, 2004-2007, diterbitkan oleh Komisi Bioetika Nasional (KBN) Tahun 2007
6. Pedoman Nasional Etik Penelitian Kesehatan Suplemen VI mengenai Etik Penelitian Sel Punca, diterbitkan oleh Komisi Nasional Etik Penelitian Kesehatan, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Tahun 2007
7. *International Society for Stem Cell Research (ISSCR): Guidelines for the clinical translation of stem cells, International Society for Stem Cell Research, December 2008*
8. Peraturan Pemerintah No. 48 Tahun 2009 tentang Perizinan Pelaksanaan Kegiatan Penelitian, Pengembangan, Dan Penerapan Ilmu Pengetahuan Dan Teknologi Yang Berisiko Tinggi Dan Berbahaya
9. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 657/MENKES/PER/VIII/2009 Tentang Pengiriman dan Penggunaan Spesimen Klinik, Materi Biologik dan Muatan Informasinya