

Kajian: Aplikasi Sel Punca Mesenkim pada Tata Laksana Klinis Penyakit Stroke

Review: Application of Mesenchymal Stem Cells in Clinical Management of Stroke

Ariyani Noviantari* dan Tati Febrianti

Pusat Penelitian dan Pengembangan Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI, Jln. Percetakan Negara No. 23 Jakarta Pusat, Indonesia

*Korespondensi Penulis : ariyani.noviantari@gmail.com

Submitted: 15-02-2021, Revised: 01-12-2021, Accepted: 05-12-2021

DOI: <https://doi.org/10.22435/mpk.v3i1i4.4465>

Abstrak

Stroke adalah penyakit neurodegeneratif yang dapat menyebabkan kecacatan hingga kematian. Terapi stroke menggunakan sel punca mulai dipikirkan sebagai alternatif dilihat dari aspek ketersediaan, potensi perbanyakan, dan kemampuan diferensiasinya. Sel punca merupakan sel yang memiliki kemampuan memperbanyak diri (*self renewal*), belum mempunyai bentuk dan fungsi yang spesifik (*undifferentiated*), namun memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel lainnya. Salah satu jenis sel punca adalah sel punca mesenkim (SPM) yang dapat berdiferensiasi secara *in vitro* menjadi sel lain termasuk neuron. Selain itu, SPM dapat menyekresikan berbagai faktor neurotrofik yang dapat berperan dalam angiogenesis dan pembentukan sinaptik sehingga relevan terhadap terapi terhadap stroke. Tulisan ini menguraikan tentang penelitian dan pengembangan sel punca dalam terapi stroke melalui beberapa hasil penelitian. Tulisan ini berupa *review* literatur yang didapatkan melalui penelusuran pustaka. Hasilnya menunjukkan bahwa SPM mampu berdiferensiasi dan menggantikan neuron yang rusak setelah transplantasi berdasarkan hasil penelitian secara *in vitro*, *in vivo*, dan beberapa uji klinis. Teknik dalam diferensiasi SPM menjadi neuron adalah dengan penambahan faktor-faktor pertumbuhan tertentu ke dalam medium kultur secara *in vitro*. Sedangkan studi secara *in vivo* menunjukkan bahwa pemberian SPM dapat menggantikan sel yang rusak, memberi efek neuroprotektif, menginduksi pertumbuhan akson, menstimulasi angiogenesis, dan neurogenesis pada hewan model stroke dengan metode *middle cerebral artery occlusion* (MCAO). Oleh sebab itu, sel punca mesenkim berpotensi dalam terapi penyakit degeneratif terutama stroke. Dari hasil uji klinis terlihat bahwa sel punca aman diberikan kepada pasien stroke, terjadi perbaikan klinis, dan perbaikan neurologis, serta terjadi pengurangan lesi di otak. Namun, terdapat beberapa tantangan untuk pengembangan dan aplikasi SPM untuk terapi stroke di masa mendatang, seperti kekhawatiran terjadinya tumorigenesis dan biaya yang cukup mahal.

Kata kunci: *in vitro*; *in vivo*; sel punca mesenkim; stroke; terapi

Abstract

Stroke is a neurodegenerative disease that can cause disability to death. Stroke therapy using stem cells is starting to be considered as an alternative in terms of availability, propagation potential, and differentiation ability. Stem cells are cells that have the ability to reproduce (self-renewal), do not yet have a specific shape and functions (undifferentiated), but have the ability to differentiate into other cells. One type of stem cell is mesenchymal stem cell (MSC) which can differentiate in vitro into other

cells including neurons. In addition MSC can secrete various neurotrophic factors that can play a role in angiogenesis and synaptic formation, so that, it is relevant to stroke therapy. This paper describes the research and development of stem cell applications in stroke therapy through several research results. This paper is in the form of a literature review obtained through literature searches. The results showed that MSC was able to differentiate and replace damaged neurons after transplantation based on the results of studies *in vitro*, *in vivo*, and several clinical trials. The technique in the differentiation of MSC into neurons was the addition of certain growth factors to the culture medium *in vitro*. Meanwhile, *in vivo* studies have shown that administration of MSC could replace damaged cells, provide neuroprotective effect, induce axon growth, stimulate angiogenesis, and neurogenesis in stroke animal models using the middle cerebral artery occlusion (MCAO) method. Therefore, MSCs have the potential to treat degenerative diseases, especially stroke. From the results of clinical trials, it could be seen that stem cells were safe to give to stroke patients, there were clinical improvement, and neurological improvement, as well as a reduction in brain lesions. However, there were several challenges for the development and application of MSC for stroke therapy in the future such as concerns about tumorigenesis and high cost.

Keywords: *in vitro*; *in vivo*; mesenchymal stem cells; stroke; therapy

PENDAHULUAN

Saat ini, permasalahan kesehatan terkait penyakit neurodegeneratif terus meningkat. Penyakit neurodegeneratif merupakan penyakit degeneratif yang merusak fungsi sel saraf. Pengobatan untuk penyakit ini belum menunjukkan hasil optimal karena regenerasi sel saraf khususnya pada sistem saraf pusat (SSP) lebih rendah dibandingkan regenerasi sistem saraf perifer. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), prevalensi stroke meningkat dari 8,3 per 1.000 penduduk pada tahun 2007 menjadi 12,1 per 1.000 penduduk pada tahun 2013, dan menurun menjadi 10,9 per 1.000 penduduk pada tahun 2018 dengan prevalensi tertinggi di Provinsi Kalimantan Timur (14,7 per 1.000 penduduk).¹⁻³ Stroke merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif yang dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup (kecacatan) hingga kematian. Penyakit ini menyebabkan 9% kematian pada penduduk dewasa di dunia dan menempati urutan penyebab kematian terpenting setelah serangan jantung. Masalah utama dalam penyakit stroke adalah regenerasi sel neuron yang rendah pada SSP.⁴

Saat ini terapi untuk penderita stroke, epilepsi, dan cedera saraf masih dilakukan secara konvensional, antara lain pada stroke

dengan terapi trombolitik.⁵ Namun 75% pasien datang terlambat (lebih dari tiga jam *onset*), padahal kecepatan pemberian terapi trombolitik memengaruhi prognosis, menurunkan komplikasi dan mortalitas. Terapi pencegahan stroke yang tepat dapat menghindari kekambuhan. Varona *et al.* melaporkan bahwa stroke berulang menyebabkan terganggunya fungsi vital beberapa organ misalnya otak. Sekitar 30-40% mengalami kecacatan ringan, 50% mengalami kecacatan permanen akibat stroke berulang, dan 15-20% dari stroke berulang mengalami kematian.⁶

Terapi menggunakan sel punca untuk mengembalikan fungsi otak setelah terjadi stroke mulai dilakukan. Oleh sebab itu, data dasar dibutuhkan untuk mengetahui kemampuan sel punca untuk terapi pada penyakit neurodegeneratif khususnya pada penyakit stroke. Data dasar mengenai kemampuan *in vitro* dan terapi sel punca pada hewan model secara *in vivo* juga sangat dibutuhkan sebelum uji klinis dilakukan. Terapi menggunakan sel punca terhadap penyakit neurodegeneratif mulai dipikirkan sebagai alternatif dilihat dari aspek ketersediaan, potensi perbanyakannya, dan kemampuan diferensiasinya. Sel punca merupakan sel yang memiliki kemampuan memperbanyak diri (*self renewal*), belum mempunyai bentuk dan fungsi yang

spesifik (*undifferentiated*) namun memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel lainnya.⁷

Terapi menggunakan sel punca untuk mengembalikan fungsi otak setelah terjadi stroke mulai dilakukan sejak 21 tahun yang lalu. Setelah dilaporkan bahwa sel punca dapat ditransplantasikan kepada model hewan coba stroke, sel punca neuron mulai diberikan kepada pasien stroke. Konziolka et al. melaporkan bahwa transplantasi sel punca neuron kepada 12 pasien stroke yang berumur 44-75 tahun berhasil dilakukan dan meningkatkan *survival rate* pasien dan meningkatkan kualitas penyembuhan pasien stroke.^{8,9}

Penggunaan sel punca sebagai suatu strategi terapi berbasis sel menunjukkan hasil yang menjanjikan pada berbagai masalah yang berhubungan dengan kesehatan termasuk penyakit neurodegeneratif. Rendahnya potensi regenerasi sistem saraf pusat memberikan tantangan dalam pengembangan strategi terapi baru berbasis sel punca. Secara *in vitro* dan *in vivo*, sel punca mesenkim (SPM) dapat menyekresi faktor neuroregulator atau faktor neurotropik seperti *nerve growth factor* (NGF), *insulin-like growth factor-1* (IGF1), dan *brain derived neurotrophic factor* (BDNF). Faktor-faktor tersebut berperan dalam mengatur peningkatan neurogenesis, menghambat apoptosis, imunomodulasi, angiogenesis, daya tahan/*survival* sel neuron dan glial yang secara relevan berfungsi sebagai neuroprotektif.⁵

Salah satu jenis sel punca adalah SPM. Sel punca mesenkim dapat diisolasi dari sumsum tulang, jaringan lemak, darah tepi, darah tali pusat, *Wharton Jelly*, dan sebagainya. Sel punca mesenkim bersifat *multipotent* yang mampu berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi beberapa sel penyusun tubuh seperti osteoblas, kondrosit, adiposit, dan neuron.¹⁰ Multipotensi SPM yang mampu berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel ini merupakan peluang dalam pemanfaatan sel tersebut baik sebagai sel terapi maupun sel diagnostik. Karena kemampuan

diferensiasinya menjadi neuron inilah yang menyebabkan terapi penyakit stroke berbasis sel punca mulai dikembangkan untuk meningkatkan regenerasi SSP.¹¹

Beberapa penelitian *in vitro* telah menunjukkan kemampuan diferensiasi SPM menjadi neuron. Chen *et al.*¹² melaporkan bahwa NGF, BDNF, dan *neurotrophin-3* (NT-3) adalah faktor neurotrofik yang penting dalam menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel punca neuron. Selain itu, Guan *et al.*¹³ juga melaporkan bahwa SPM dari sumsum tulang tikus dapat berdiferensiasi menjadi neuron dengan menggunakan kombinasi beberapa faktor pertumbuhan yaitu *epidermal growth factor* (EGF), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), IGF-1 dan NT-3. Selain secara *in vitro*, diperoleh juga beberapa penelitian *in vivo* dan *clinical trial* SPM secara autologus dengan beberapa mekanisme yang membuktikan potensi terapi stroke menggunakan SPM. Tujuan penulisan kajian ini adalah menguraikan penelitian dan pengembangan aplikasi sel punca terhadap tata laksana klinis penyakit stroke.

METODE

Kajian ini merupakan studi literatur mengenai terapi sel punca terhadap penyakit stroke yang telah dipublikasikan di berbagai jurnal ilmiah. Kajian ini diawali dengan mengumpulkan referensi melalui internet dan selanjutnya melakukan kajian literatur yang berkaitan. Literatur yang dikaji diperoleh dari jurnal, buku, dan laporan penelitian dari dalam dan luar negeri di antara tahun 2011 hingga 2021, untuk referensi sebelum tahun 2011 yang masih relevan tetap digunakan sebagai rujukan. Jumlah literatur yang dikaji adalah 56. Artikel penelitian yang dikaji mencakup sel punca, stroke, studi *in vitro*, studi *in vivo*, terapi sel punca pada penyakit stroke, serta harapan dan tantangan menggunakan sel punca. Terdapat 11 literatur yang dikaji untuk uji *in vitro*, 7 literatur yang dikaji untuk uji *in vivo* di hewan coba atau uji pre klinis, dan 10 literatur yang dikaji untuk uji klinis SPM pada manusia.

HASIL

1. Sel Punca

Berdasarkan sumbernya, terdapat dua macam sel punca atau *stem cell* yaitu *Embryonic Stem Cells* (ESCs) dan *Adult Stem Cells* (ASCs). Berdasarkan potensi atau kemampuan berdiferensiasi, *stem cell* dapat dibagi menjadi (Gambar 1)¹⁴ :

- a. *totipotent* : dapat berdiferensiasi menjadi semua jenis sel, contohnya : zigot.
- b. *pluripotent* : dapat berdiferensiasi menjadi tiga lapisan germinal yaitu ektoderm, mesoderm, dan endoderm, tapi tidak dapat menjadi jaringan ekstra embrionik seperti plasenta dan tali pusat, contoh : *Embryonic Stem Cells* (ESCs).
- c. *multipotent* : dapat berdiferensiasi menjadi banyak jenis sel tapi terbatas hanya segolongan sel saja, misalnya SPM dan *Hematopoietic Stem Cells*.
- d. *unipotent* : hanya dapat menghasilkan satu jenis sel tapi masih mempunyai sifat dapat memperbaharui atau meregenerasi diri.¹⁵

Adult Stem Cells (ASCs) terdiri dari *Hematopoietic Stem Cells* dan SPM. Sel punca mesenkim dapat diisolasi dari darah perifer, darah

tali pusat, *bone marrow* (sumsum tulang), jaringan lemak, jaringan fetus, gigi, dan demis (Gambar 2). *Stem cell* bila dikultur akan menghasilkan *cell line* yang bentuknya mirip seperti fibroblast (*fibroblast like cell*). Dalam riset *stem cell* dapat berperan sebagai sel diagnostik dimana *stem cell* dapat diaplikasikan untuk uji obat baru dan uji kerusakan sel akibat infeksi virus.¹⁵

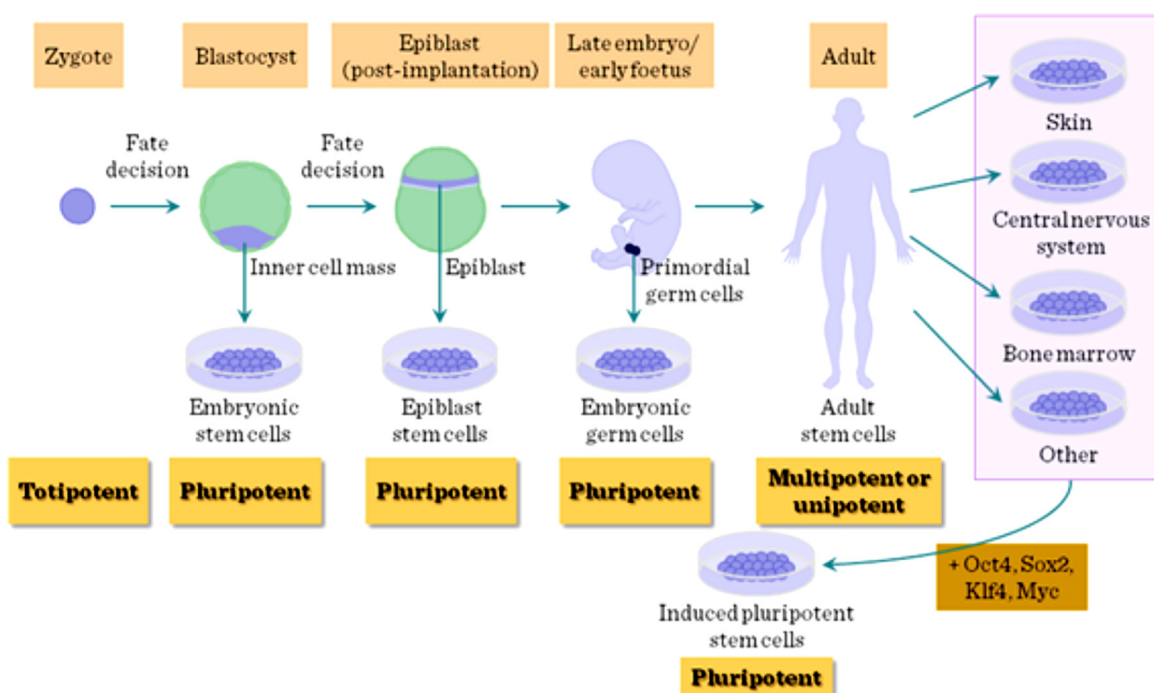
2. Stroke

Klasifikasi stroke adalah sebagai berikut (Gambar 3) :

- a. Stroke iskemik
- b. Stroke hemoragik
- c. *Transient ischaemic attack* (TIA)

3. Studi *In Vitro*

Noviantari *et al.*¹⁷ juga melaporkan bahwa SPM dari sumsum tulang dan jaringan lemak tikus dapat berdiferensiasi menjadi neuron dan sel glia. Faktor pertumbuhan yang ditambahkan dalam medium adalah bFGF, dan EGF selama empat hari, kemudian ditambahkan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) sampai hari ke-8. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kedua sumber SPM dapat mengekspresikan

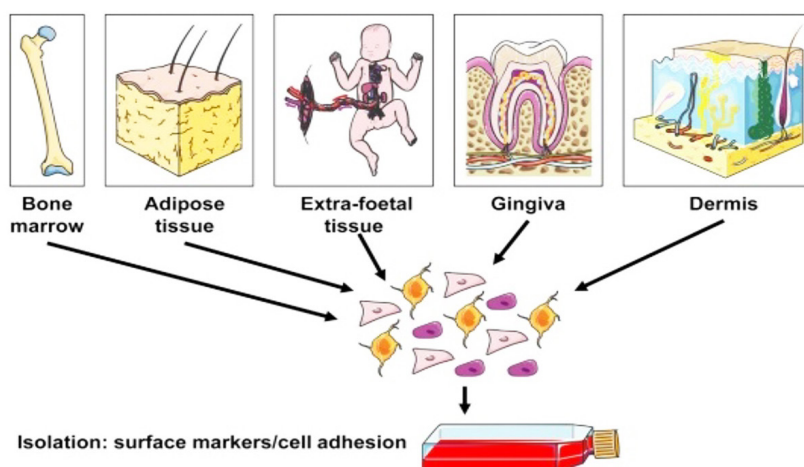


Gambar 1. Sifat dan Karakteristik Kemampuan Sel Punca (Sumber : Balogh¹⁶)

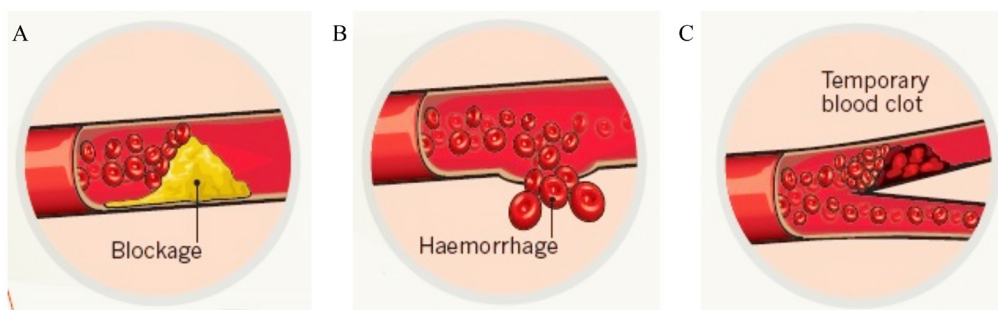
penanda neuron yaitu A2B5, Beta-III-tubulin, polysialylated-neuronal cell adhesion molecule (PSAN-CAM), dan Microtubule-Associated Protein-2 (MAP-2). Tetapi ekspresi penanda neuron pada SPM asal sumsum tulang lebih tinggi dibandingkan dari jaringan lemak.

Noviantari *et al.*²⁰ melaporkan bahwa SPM

dari sumsum tulang tikus dapat berdiferensiasi menjadi neuron dengan penambahan NT-3 dalam medium kultur. Perkembangan neuron diamati dengan ekspresi penanda Nestin pada hari ke-7 dan ke-14 (Gambar 4). Konsentrasi optimal NT-3 dalam diferensiasi SPM dari sumsum tulang tikus menjadi neuron adalah 25 ng/mL.

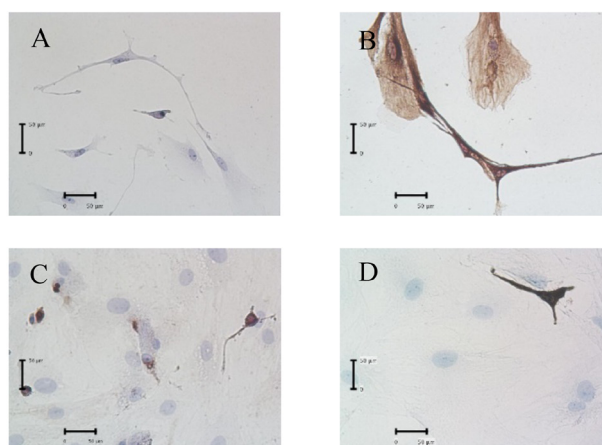


Gambar 2. Sumber Sel Punca Mesenkim (Sumber : Laverdet *et al*¹⁸)



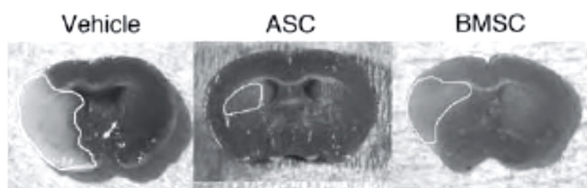
Gambar 3. Klasifikasi Stroke

Keterangan: a. stroke iskemik, b. stroke hemoragik, c. transient ischaemic attack (TIA) (Sumber : Corbyn¹⁹)



Gambar 4. Ekspresi Nestin pada Diferensiasi SPM

Keterangan: Kontrol negatif (A), Kontrol positif (B), SPM dalam medium yang ditambah NT-3 hari ke-7 (C), dan hari ke-14 (D). warna coklat menunjukkan sel positif Nestin (perbesaran 400x)²⁰



Gambar 5. Pewarnaan TTC pada Potongan Otak Hewan Model Stroke²¹

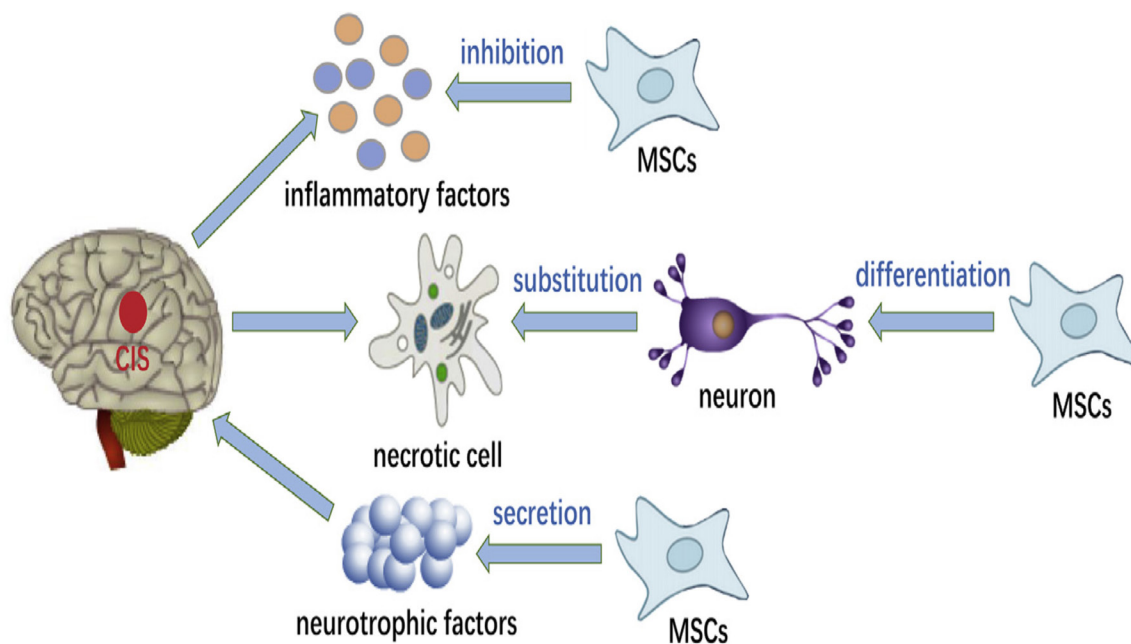
4. Studi In Vivo

Pembuatan hewan model stroke pada mencit C57BL/6J dilakukan dengan metode *middle cerebral artery occlusion* (MCAO) oleh Ikegame *et al.*²¹ yaitu dengan memasukkan *nylon monofilament* ke *common carotid artery* (CCA). SPM diberikan secara intravena segera setelah dilakukan MCAO sebanyak 1×10^5 sel/kg berat badan. Analisis jaringan secara histokimia setelah transplantasi SPM dilakukan dengan pewarnaan menggunakan 2% *2,3,5-triphenyltetrazolium chloride* (TTC) pada potongan jaringan otak (Gambar 5).

5. Terapi Sel Punca terhadap Penyakit Stroke

Beberapa uji klinik yang dilakukan mengenai penggunaan sel punca dewasa pada pasien dengan stroke iskemik yang dilakukan selama tahun 2005-2010 secara autologus. Penelitian yang dilakukan sejak 2011 telah diperiksa alogenik atau memanipulasi SPM, termasuk dengan mengisolasi subpopulasi fungsional atau prekondisi sel punca. Rangkuman uji klinik sel punca terhadap stroke dapat dilihat pada Tabel 3.

Terapi stroke dengan penggunaan sel punca telah membuka jendela baru untuk mengobati penyakit sistem saraf pusat.⁴ Potensi mekanisme SPM dalam terapi stroke iskemik sangat rumit. Selain peranannya dalam mekanisme suplementasi neurotransmitter, integrasi, dan mobilisasi sel, mekanisme SPM juga meliputi proses *replacement* setelah diferensiasi, regulasi lingkungan mikro sekitar dan efek neurotropiknya (Gambar 6).²²



Gambar 6. Mekanisme SPM²²

Tabel 1. Beberapa Penelitian tentang Transplantasi Sel Punca Mesenkim pada Stroke

No.	Tipe Sel	Sumber Sel Punca	Model Uji (Pre-klinis/ klinis)	Dosis (sel/kg BB)	Rute Pemberian	Hasil studi	Referensi
1	autologus	sumsum tulang belakang	Pasien stroke dengan infark cerebral yang parah	5x10 ⁷	intravena	Perbaikan gejala klinis pasien dikaitkan dengan kadar serum <i>stromal cell-derived factor-1</i> dan pengurangan infark pada otak terutama di subventrikular lateral ventrikel. Transplantasi SPM secara autologus melalui intravena aman untuk pasien stroke dan meningkatkan pemulihan setelah stroke.	Lee et al ²³
2	alogenik	<i>Olfactory ensheathing cells, Schwann cells, Neural progenitor cells, Umbilical cord mesenchymal stromal cell</i>	pasien stroke laki-laki dan perempuan usia 42-87 dengan cerebral infark 6 bulan hingga 20 tahun	1x10 ⁶	intravena, implantasi parenkim intrakranial dan intratrakeal	Perbaikan neurologis peningkatan bicara, kekuatan otot, ketegangan otot, keseimbangan, nyeri, dan bernapas; sebagian besar pasien mengalami peningkatan skor Barthel dan penurunan skala <i>National Institute of Health Stroke Scale</i> (NIHSS).	Chen et al ²⁴
3	alogenik	<i>adiposa</i>	pasien iskemik akut stroke	1x10 ⁶	intravena	terdapat efek samping (AE) dan AE serius; komplikasi neurologis dan sistemik, dan perkembangan tumor. Hasil sekunder untuk analisis efikasi: Skala Rankin yang dimodifikasi; NIHSS; infark ukuran; dan penanda biokimia perbaikan otak (faktor pertumbuhan endotel vaskular, faktor neurotropik yang diturunkan dari otak, dan matriks metaloproteinase).	Diez-Tejedor Diez-Tejedor et al ²⁵
4	autologus	sumsum tulang belakang	pasien stroke iskemik akut, skala NIHSS 8	1,2 x 10 ⁶ sd 2.42x10 ⁶	intra arteri	Peningkatan skor fungsional klinis pada pasien stroke iskemik akut dan pengurangan volume lesi selama enam bulan masa tindak lanjut.	Banerjee et al ²⁶
5	alogenik	sel neuron fetus	pasien laki-laki usia 60 tahun yang mengalami stroke iskemik selama 6-60 hari terakhir dengan skala NIHSS >6	2x10 ⁷	injeksi putamen ipsilateral	Terjadi peningkatan peningkatan fungsi neurologis pada pasien stroke ditinjau dari hasil klinis <i>brain imaging data</i>	Kalladka et al ²⁷
6	alogenik	sumsum tulang belakang	pasien stroke klinis	2,5 x 10 ⁶ 5 x 10 ⁶ 10,0 x 10 ⁶ SB623 dengan resonansi magnetik stereotaktik	intravena dan resonansi magnetik stereotaktik	Adanya perbaikan neurologis : 1. Skala Stroke Eropa: peningkatan rata-rata 6,88 (95% interval kepercayaan, 3,5–10,3; P<0,001,(2) 2. Skala NIHSS penurunan rata-rata 2,00 (95% interval kepercayaan, 2,7 sampai 1,3; P<0,001) 3. Skor total Fugl-Meyer: peningkatan rata-rata 19,20 (interval kepercayaan 95%, 11,4–27,0; P<0,001)) 4. Skor total fungsi motorik Fugl-Meyer: peningkatan rata-rata 11,40 (interval kepercayaan 95%, 4,6–18,2; P<0,001) 5. Tidak ada perubahan yang diamati pada skala mRS 6. Perubahan sinyal pemulihan inversi di korteks ipsilateral 1 minggu setelah implantasi secara signifikan berkorelasi dengan klinis perbaikan pada 12 bulan (P <0,001 untuk Skala Stroke Eropa).	Steinberg et al ²⁸

No.	Tipe Sel	Sumber Sel Punca	Model Uji (Pre-klinis/ klinis)	Dosis (sel/ kg BB)	Rute Pemberian	Hasil studi	Referensi
7	alogenik	tali pusat	pasien stroke iskemik arteri serebral tengah akut	5×10^6 - 5×10^7	intravena	Peningkatan skor <i>modified Rankin Score</i> (mRS)($2,8 \pm 0,9$) dan NIHSS ($5,9 \pm 1,4$) setelah tiga bulan masa terapi	Laskowitz <i>et al</i> ³⁰
8	alogenik	sumsum tulang	pasien stroke iskemik >6 bulan sebelumnya dan gangguan substansial (skala stroke berdasarkan NIHSS <i>Score</i> ≥ 6) dan disabilitas.	$0,5 \times 10^6$ - $1,5 \times 10^6$	intravena	Indeks Barthel meningkat sebesar $6,8 \pm 11,4$ poin (rata-rata \pm SD) pada 6 bulan ($P=0,002$) dan sebesar $10,8 \pm 15,5$ poin pada 12 bulan ($P<0,001$) pasca infus; proporsi pasien yang mencapai hasil fungsional yang sangat baik (Skor Barthel 95) meningkat dari 11,4% pada awal menjadi 27,3% pada 6 bulan dan menjadi 35,5% pada 12 bulan. Sebanyak dua pasien <i>lost follow up</i> , satu dieksklusi, dan 2 meninggal (tidak terkait dengan studi pengobatan). Dari 15 efek samping yang serius, tidak ada yang mungkin atau mungkin terkait dengan studi pengobatan. Semua titik akhir perilaku menunjukkan peningkatan yang signifikan selama 12 bulan tindak lanjut. Transfusi intravena SPM toleran iskemia alogenic pada pasien dengan stroke dan defisit fungsional substansial dinilai aman. Data ini mendukung melanjutkan ke studi terkontrol plasebo acak untuk terapi ini pada populasi.	Levy <i>et al</i> ³¹
9	autologus	sumsum tulang	pasien berusia 18-70 tahun, kurang dari 2 minggu setelah stroke karotis iskemik kasus sedang-berat	1×10^8 - 3×10^8	intravena	Selama dua tahun tindak lanjut, diamati terdapat adanya peningkatan signifikan pada motor-NIHSS ($p = 0,004$), skor motor-Fugl-Meyer ($p = 0,028$), dan aktivitas fMRI terkait tugas di MI-4a ($p = 0,031$) dan MI-4p ($p = 0,002$). Pengobatan SPM autologus intravena untuk stroke dinilai aman dan layak. Performa motorik dan aktivitas MI menunjukkan bahwa SPM meningkatkan pemulihan motorik melalui neuroplastisitas sensorimotor.	Jaillard <i>et al</i> ³²
10	autologus	sumsum tulang	pasien ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)	$3,31 \times 10^6 \pm 1,70 \times 10^6$	intervensi koroner perkutan	Selama 12 bulan, terjadi satu kematian dan satu emboli mikrovaskular koroner pada kelompok BM-MSC. Alanin transaminase (ALT) dan protein C-reaktif (CRP) pada kelompok BM-MSC secara signifikan lebih rendah dari pada kelompok kontrol. Dari penelitian ini belum diidentifikasi bahwa transfer intrakoroner BM-MSC autologus sebagian besar dapat mendorong pemulihan fungsi LV dan viabilitas miokard setelah infark miokard akut.	Zhang <i>et al</i> ³³

PEMBAHASAN

1. Sel Punca

Sel Punca (*stem cell*) merupakan sel yang mempunyai karakteristik unik yaitu memiliki kemampuan memperbanyak diri (*self renewal*), belum mempunyai bentuk dan fungsi yang spesifik (*undifferentiated*) namun memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel sesuai dengan arahan yang diberikan. Karakter sel punca tersebut berpotensi untuk digunakan sebagai sumber transplantasi pada terapi berbasis sel untuk pengobatan penyakit-penyakit degeneratif contohnya pada penyakit jantung, diabetes melitus, dan penyakit lainnya.¹⁰

Stem cell adalah sel yang memiliki karakteristik unik yaitu memiliki kemampuan memperbanyak diri (*self renewal*), belum mempunyai bentuk dan fungsi yang spesifik (*undifferentiated*) namun memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel sesuai dengan arahan yang diberikan. Karakter sel punca tersebut berpotensi untuk digunakan sebagai sumber transplantasi pada terapi berbasis sel untuk pengobatan penyakit-penyakit degeneratif contohnya pada penyakit jantung, diabetes melitus, dan penyakit lainnya.¹⁰

Friedenstein *et al.*¹ telah berhasil mengisolasi dan menggambarkan SPM dari sumsum tulang tikus yang mirip fibroblas dan dapat melekat di dasar cawan kultur pada tahun 1974. Setelah itu, beberapa peneliti melaporkan bahwa SPM tidak hanya terdapat di sumsum tulang tapi dapat diisolasi dari jaringan lemak, darah tepi, darah tali pusat (*umbilical cord blood*), *Wharton jelly*, dan sebagainya. Hal ini disebabkan karena isolasi sel punca mesenkim yang berasal dari sumsum tulang, prosedurnya invasif untuk pasien dan sering disertai dengan adanya risiko infeksi. Sebelum digunakan untuk pengujian, SPM yang telah konfluen (tumbuh merata *monolayer*) perlu disubkultur (pasase) agar sel yang akan digunakan untuk pengujian dapat tumbuh dengan maksimal pada medianya.¹⁵

2. Stroke

Menurut World Health Organization (WHO), stroke merupakan gangguan fungsional susunan saraf (otak) yang berasal dari gangguan aliran darah otak dan bukan disebabkan oleh faktor lainnya seperti tumor otak atau trauma.³⁴ Stroke adalah serangan mendadak berupa defisit fokus neurologis sekunder pada vaskular akibat peristiwa vaskular yang berlangsung selama lebih dari 24 jam. Stroke akut mengacu pada periode 24 jam pertama dari kejadian stroke.³⁵

Stroke termasuk penyakit serebrovaskuler yang ditandai oleh kematian jaringan otak (infark serebral) akibat penyumbatan, penyempitan, atau pecahnya pembuluh darah sehingga menyebabkan berkurangnya aliran darah dan oksigen ke otak. Berkurangnya oksigen di otak menyebabkan kematian sel saraf karena adanya sumbatan pada pembuluh darah ke otak (stroke iskemik) atau pecahnya pembuluh darah ke otak (stroke hemoragik) yang dapat terjadi melalui proses apoptosis, inflamasi, atau eksitoksisitas.³⁶

WHO menyatakan bahwa 85% kematian akibat stroke terjadi pada negara dengan pendapatan rendah. Akibat tingginya bahaya stroke, maka setiap tanggal 29 Oktober diperingati sebagai *World Day Stroke*. Hasil penelitian di salah satu negara berkembang dengan pendapatan rendah (Mesir), bahwa dari sekitar 75% responden memiliki tingkat kesadaran dan pengetahuan yang rendah terhadap respon dan perawatan penyakit stroke akut. Faktor risiko stroke : hipertensi (merupakan faktor risiko tertinggi sekitar 20-94%), merokok, kolesterol tinggi, dan diabetes. Cara menurunkan risiko stroke : mengontrol hipertensi, mengurangi kebiasaan merokok, diet sehat, aktivitas fisik, menurunkan kolesterol, dan mengontrol diabetes.³⁷

Klasifikasi stroke sebagai berikut :

a. Stroke Iskemik

Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling umum terjadi dan cenderung berakibat fatal. Hal ini disebabkan karena tersumbatnya

arteri yang menuju otak oleh gumpalan darah atau penumpukan lemak. Stroke ini disebabkan oleh trombotosis atau emboli, biasanya dihasilkan oleh oklusi serebral (trombotik atau *atherosclerotic* (50%), embolik (25%), dan oklusi mikroart/stroke *lacunar* (25%). Gejala dan tanda-tanda neurologis stroke iskemik kadang muncul tiba-tiba, dan terjadi secara progresif (*stroke-in-progress*). Gejala yang sering muncul adalah timbulnya hemiparesis mendadak pada lansia. Gejala dan tanda bervariasi tergantung pada lokasi oklusi.³⁵

Stroke iskemik dibedakan menjadi³⁵ :

- *Atherosclerotic ischaemic stroke* : sering terjadi pada lansia, kejadian biasanya berlangsung tanpa gejala. Patofisiologinya mirip dengan penyakit jantung iskemik. Sebuah aterosklerotik plak di ulserat arteri serebri memicu agregasi trombosit dan koagulasi fibrin untuk menghasilkan trombus yang menyumbat arteri. Sekitar 40% pasien stroke lansia tidak dapat menemukan asal mula infark yang jelas.
- *Embolic ischaemic stroke* : sering terjadi pada pasien atrial fibrilasi, infark miokard, penyakit jantung rematik, dan atheroma arteri. Emboli cenderung multifokal dan menyebabkan pendarahan kecil di sekitar obstruksi.

b. Stroke hemoragik

Stroke ini jarang terjadi dibandingkan stroke iskemik. Stroke hemoragik disebabkan ketika pembuluh darah di otak pecah dan dapat berakibat fatal. Faktor risiko dari stroke ini adalah adanya hipertensi yang tidak terkontrol. Stroke jenis ini disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah secara spontan atau aneurisma atau trauma sekunder. Terdapat dua jenis stroke hemoragik,³⁵ yaitu :

- stroke hemoragik akibat pendarahan intraserebral sekunder yang menyebabkan hipertensi, angiopati amiloid serebral, atau penyakit arteri degeneratif.

- stroke hemoragik akibat perdarahan subaraknoid yang disebabkan oleh pecahnya aneurisma. Di Amerika, 8-10 juta orang (prevalensi 3%) kemungkinan mengalami aneurisma, dan perdarahan terjadi pada hanya 30.000 orang per tahun. Faktor risiko pendarahan utama pada lansia adalah konsumsi alkohol (tingkat berat) dan hipertensi, sedangkan pada penduduk usia muda pendarahan biasanya terjadi karena penyalahgunaan kokain.

c. *Transient Ischaemic Attack* (TIA)

Transient ischaemic attack (TIA) atau 'mini-stroke' terjadi ketika aliran darah ke otak terganggu walaupun hanya sebentar. Sebagian besar TIA berlangsung kurang dari lima menit, setelah itu gejala menghilang.

Seperti pada penyakit neurodegeneratif lainnya, stroke menyebabkan kerusakan pada sel neuron, oligodendrosit, astrosit, dan sel endotelial. Oleh sebab itu, stroke dapat menyebabkan terganggunya saraf motorik, sensorik atau kemampuan kognitif pasien. Penyakit neurodegeneratif termasuk stroke merupakan penyakit yang fatal dan mematikan, karena sampai saat ini tidak ada obat atau penanganan untuk mengatasi penyakit ini. Saat ini transplantasi menggunakan sel punca mulai dilakukan untuk mengembalikan fungsi otak setelah terjadi stroke.³⁸

3. *Studi In Vitro*

Sel punca mesenkim memiliki sifat *multipotent* di mana sel tersebut dapat berdiferensiasi menjadi sel lain. Beberapa penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa SPM dapat berdiferensiasi menjadi neuron. Teknik dalam mendiferensiasikan SPM menggunakan faktor penginduksi telah banyak dilakukan misalnya dengan penambahan komponen (*growth factor*) ke dalam medium kultur *in vitro*.³⁹

Menurut Sanchez-Ramos *et al.*,⁴⁰ SPM dari sumsum tulang yang dikultur dalam medium

yang mengandung *retinoic acid*, EGF dan BDNF dapat menginduksi SPM berdiferensiasi menjadi neuron dan astrosit serta mengekspresikan penanda Nestin, *glial fibrillary acidic protein* (GFAP), dan NeuN.

Scintu *et al.*⁴¹ mendiferensiasikan SPM yang bersumber dari sumsum tulang manusia menjadi neuron dengan *retinoic acid* dan *2-mercaptoethanol* (BME). Pada hari ketiga terjadi peningkatan kepadatan sel sedangkan hari ketujuh terlihat morfologi seperti neuron. Perlakuan tersebut mengekspresikan penanda neuron seperti *neurofilament* (NF), GFAP, TUJ-1, dan *neuron-specific enolase* (NSE). *Retinoic acid* bertujuan untuk menjaga pertumbuhan dan perkembangan sel dan mendukung diferensiasi neuron.

Tropel *et al.*⁴² melaporkan bahwa SPM dari sumsum tulang mencit dapat berdiferensiasi menjadi neuron dan mengekspresikan Nestin yang merupakan penanda spesifik untuk sel progenitor neural, *neurofilament-light* atau *neurofilamen* (NF) 70 kDa dan tubulin kelas III. Sel dikultur selama 7 hari pada medium basal *Dulbecco's modified Eagle's medium-low glucose* yang disuplementasi glutamin, *penicillin/streptomycine* dan *fetal calf serum* (FCS) serta penambahan *growth factor* bFGF. Peran bFGF adalah sebagai *growth factor* yang dapat mendiferensiasikan SPM menjadi neuron.

Yang *et al.*⁴³ melaporkan bahwa SPM dari sumsum tulang yang dikokultur dengan neuron menghasilkan perubahan morfologi SPM dari sumsum tulang tersebut menjadi struktur seperti neuron dan mengekspresikan penanda spesifik neuron yaitu *neuron-specific enolase* (NSE) yang dianalisis dengan imunofluoresens setelah 4-5 hari dikokultur. Kontrol SPM dari sumsum tulang yang tidak dikokultur tidak mengekspresikan NSE sehingga bisa disimpulkan bahwa kondisi mikro yang disediakan neuron menginduksi diferensiasi SPM menjadi *neuron like cell*.

Hardy *et al.*⁴⁴ menyebutkan bahwa pada diferensiasi SPM menjadi neuron secara *in vitro*,

morfologi SPM akan mengalami perubahan. Bentuk SPM yang *fusiform* dan flat akan berubah menjadi sel dengan sitoplasma mengecil dan rapat, badan sel akan mengelilingi nukleus dan mulai terbentuk percabangan sitoplasma. Morfologi sel hasil induksi akan menyerupai neuron multipolar dengan beberapa percabangan sitoplasma. Sel tersebut akan mengekspresikan penanda sel progenitor neuron (Nestin), penanda neuron (NeuN), dan penanda glia (GFAP).

Waheed *et al.*⁴⁵ melaporkan bahwa SPM dari darah tali pusat manusia dapat berdiferensiasi menjadi neuron multipolar dengan diinduksi oleh *retinoic acid* (RA) atau EGF. Pada penelitian ini terdapat tiga perlakuan yaitu kelompok kontrol yang hanya dikultur dalam medium basal yaitu *Modified Eagle Medium* (MEM) saja, kelompok kedua medium basal ditambah suplemen berupa FCS dan RA untuk menstimulasi diferensiasi SPM dan kelompok ketiga medium basal ditambah EGF. EGF berperan sebagai mitogen (hormon pertumbuhan) dan sebagai neurotransmitter dan neuromodulator. Sedangkan *retinoic acid* berperan dalam perubahan fenotip sel menjadi neuron dan sel glial.

Hal yang sama dilaporkan Bae *et al.*⁴⁶ yang menyebutkan bahwa selama SPM dari sumsum tulang manusia dikultur dalam medium induksi neuron menggunakan faktor pertumbuhan EGF dan *hepatocyte growth factor* (HGF) akan mengalami perubahan morfologi. Sel akan menjadi langsing, memanjang mirip seperti neuron dan sitoplasma, di sekitar nukleus akan menyusut yang terlihat kurang lebih setelah satu minggu diinduksi.

Zhu *et al.*⁴⁷ melaporkan bahwa NT-3 dengan konsentrasi 20 µg/L dapat berperan pada diferensiasi sel punca neuron menjadi neuron dan oligodendrosit dari korteks serebral fetus tikus pada 16 hari umur kehamilan. Setelah tujuh hari, analisis imunositokimia menunjukkan 22,4% sel positif terhadap Nestin, 10,5% sel positif terhadap β-III tubulin dan 60,6% sel positif terhadap *glial fibrillary acidic protein* (GFAP). Setelah 14

hari, terjadi penurunan jumlah sel yang positif terhadap Nestin dan β -III tubulin, yaitu 5,6% dan 9,6%. Sedangkan GFAP mengalami peningkatan jumlah sel yang positif menjadi 81,1% dan 2,2% sel positif terhadap O_4 .

4. Studi *In Vivo*

Selain dapat dibuktikan dengan cara *in vitro*, diferensiasi SPM menjadi neuron juga dapat dilakukan dengan studi *in vivo*. Pembuatan hewan model stroke dilakukan dengan metode MCAO permanen, yaitu dengan melakukan pengikatan pada CCA, *external carotid artery* (ECA) dan penyumbatan dengan monofilamen 0-4 pada *interna carotid artery* (ICA). Pembuatan MCAO permanen menunjukkan adanya infark pada bagian korteks otak namun tidak menimbulkan kematian sehingga dapat digunakan untuk analisis lebih lanjut.

Kim *et al.*⁴⁸ melakukan transplantasi SPM dari sumsum tulang manusia terhadap hewan model tikus yang mengalami cedera otak (*traumatic brain injury*-TBI). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian SPM dapat meningkatkan sekresi faktor neurotrofik dan dapat menurunkan apoptosis pada neuron. Ikegame *et al.*²¹ melakukan penelitian tentang terapi stroke iskemik dengan transplantasi SPM yang berasal dari sumsum tulang/*bone marrow* (BM) dan jaringan lemak secara *in vivo*. Penelitian ini membandingkan potensi terapi SPM dari jaringan lemak dan sumsum tulang terhadap hewan model stroke. Secara *in vitro*, SPM dilaporkan dapat berdiferensiasi menjadi sel endotel, neuron, dan sel glial. SPM dari jaringan lemak dilaporkan dapat mensekresikan beberapa faktor pertumbuhan seperti *vascular endothelial cell growth factor* (VEGF), angiopoietin-1, dan *hepatocyte growth factor* (HGF) yang lebih tinggi dibandingkan SPM dari sumsum tulang.

Egashira *et al.*⁴⁹ memeriksa kemungkinan pemberian *conditioned medium* sel punca mesenkim dari jaringan lemak (CM-SPM) pada stroke iskemik secara eksperimental. Hewan

model stroke iskemik dilakukan dengan metode MCAO. Sedangkan secara *in vitro*, kultur sel neuroblastoma manusia SH-SY5Y yang diinduksi dengan 100 μ M glutamat selama 24 jam digunakan sebagai model apoptosis neuron. Pemberian CM-SPM secara *intracerebroventricular* (i.c.v.) segera setelah MCAO dilaporkan lebih efektif dibandingkan dengan pemberian dua jam setelah MCAO. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian CM-SPM dapat memberikan efek perbaikan pada stroke iskemik pada kedua model, baik *in vivo* maupun *in vitro*. Hal tersebut menunjukkan bahwa CM-SPM dari jaringan lemak dapat digunakan sebagai terapi untuk stroke.

Penelitian yang dilakukan Hosseini *et al.*⁴ adalah untuk menilai efek terapi kombinasi antara SPM dan sel punca neuron untuk terapi stroke. SPM diisolasi dari sumsum tulang tikus dewasa dan sel punca neuron diisolasi dari ganglion otak embrio tikus umur 14 hari. SPM disuntikkan satu hari setelah MCAO dan sel punca neuron ditransplantasikan tujuh hari setelah MCAO. Setelah 28 hari, hasil neurologis, volume lesi otak dan aktivitas *Caspase 3* dievaluasi. Hasil dari eksperimen diperoleh bahwa kelompok yang menerima terapi sel kombinasi memiliki pemeriksaan neurologis yang lebih baik dan lebih sedikit lesi otak. Selain itu, kelompok terapi sel kombinasi juga memiliki aktivitas *Caspase 3* paling sedikit di antara kelompok-kelompok tersebut, sehingga dapat diinformasikan bahwa terapi sel kombinasi lebih efektif daripada terapi SPM dan terapi sel induk saraf secara terpisah dalam mengobati stroke otak pada tikus.

Terapi stroke iskemik secara *in vivo* dilakukan oleh Ramli *et al.*⁵⁰ menggunakan sel mononuklear darah tali pusat manusia. Penelitian menggunakan 1 kelompok tikus sehat dan 3 kelompok tikus dengan perlakuan MCAO permanen (n=6 per kelompok). Setelah tujuh hari, tikus diberikan sel mononuklear darah tali pusat manusia secara intraarterial dan intravena 1×10^6 sel/kg berat badan. Pengamatan tes perilaku tikus

dilakukan sebelum MCAO, satu minggu setelah MCAO, hari ke-3, 9, dan 14 setelah injeksi. Daerah infark otak dan neuron di hippocampus dievaluasi. Aktivitas spontan jauh lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,05$). Sel-sel neuron dalam hippocampus, intraarterial, dan intravena terlihat mengalami peningkatan.

Pada potongan otak bagian striatum, pada hewan kontrol positif MCAO (hewan model stroke) yang tidak diberikan SPM (*vehicle*) terlihat daerah infark pada bagian otak (area berwarna putih). Pemberian SPM yang bersumber dari BM (BM-MS) dan jaringan lemak (ASC) menunjukkan pengurangan area infark, dan ASC menunjukkan pengurangan area infark yang signifikan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa SPM dari jaringan lemak merupakan sumber sel punca yang dapat dipilih untuk terapi sel pada hewan model stroke iskemik.²¹

Selain SPM, sel punca pluripoten juga dilaporkan dapat mensekresikan berbagai faktor pertumbuhan yang berfungsi sebagai faktor neurotrofik dan dapat menstimulasi sel punca endogen untuk melakukan regenerasi.⁵¹ Pada penelitian Kurozumi *et al.*⁵¹ ini, hewan model stroke dengan metode MCAO yang diberikan SPM dan sel punca embrionik pada hari ke-2 setelah MCAO terlihat adanya regenerasi neuron. Hal ini disebabkan adanya faktor neurotrofik dari SPM maupun sel punca embrionik yang meningkatkan migrasi sel punca ke arah korteks otak sehingga proses regenerasi di daerah korteks lebih cepat. Transplantasi sel punca pada hari pertama setelah MCAO menunjukkan adanya peningkatan *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) yang akan membantu SPM melakukan migrasi ke bagian korteks dan meningkatkan regenerasi neuron pada bagian korteks.²³

Infark pada bagian korteks ditandai dengan adanya kerusakan sel neuron (*necrotic neurons*). Secara morfologi *necrotic neurons* dapat diamati secara mikroskopis dengan adanya sel *dark neuron*, *red neuron*, *shrunk*, *swollen*, dan *ghost neuron*. Meningkatnya jumlah *necrotic neurons*

menunjukkan derajat keparahan pada bagian infark jaringan otak tikus dengan MCAO.⁵⁰

Transplantasi SPM dapat meningkatkan hasil klinis pada hewan model serebral iskemia dan hewan model cedera sumsum tulang belakang melalui mekanisme berupa menggantikan sel yang rusak, efek neuroprotektif (perlindungan saraf), menstimulasi angiogenesis dan neurogenesis, menginduksi pertumbuhan akson, dan pembentukan pembuluh darah yang baru (neovaskularisasi). Efek terapeutik juga telah dilaporkan pada model hewan stroke setelah transplantasi SPM melalui intravena. Hewan model tikus serebral iskemik yang ditransplantasi SPM menunjukkan pengurangan ukuran infark yang diukur dengan MRI dan pengamatan secara histologi serta meningkatkan hasil fungsional pada hewan model tikus dengan iskemia otak.⁵²

Pada transplantasi hewan model stroke iskemik, SPM memiliki efek neuroprotektif yaitu dapat melepaskan faktor pertumbuhan dan neurotrofik. Transplantasi SPM pada hewan model stroke mengurangi apoptosis sel dan meningkatkan proliferasi sel endogen. Dalam kultur SPM dilaporkan mensekresikan beberapa faktor neurotrofik dan faktor angiogenik seperti BDNF pada model tikus dengan MCAO. SPM yang gennya dimodifikasi dengan BDNF meningkatkan level BDNF atau *glial cell-line-derived neurotrophic factor* (GDNF) pada lesi iskemik dan efek terapinya meningkat dibandingkan dengan perlakuan yang hanya ditransplantasi SPM.⁵¹ SPM dari sumsum tulang yang dikultur juga dapat mensekresikan sitokin angiogenik seperti VEGF dan angiopoietin-1 (Ang-1) sehingga dapat digunakan untuk *treatment* hewan model dengan iskemia otak.⁵³

5. Terapi Sel Punca terhadap Penyakit Stroke

Beberapa uji klinis sel punca terhadap penyakit stroke telah dilakukan. Menurut Bang,⁵⁴ percobaan random dengan komposisi 7 percobaan telah dilakukan untuk menentukan kemampuan terapi SPM, 5 percobaan untuk menguji

kemampuan dan keamanan SPM alogenik pada pasien dengan stroke, dan 4 percobaan menggunakan *conditioned/selected* SPM. Dari percobaan yang dilakukan, ternyata masih terlalu dini untuk menyimpulkan bahwa terapi SPM dapat meningkatkan hasil fungsional pada pasien dengan stroke. Pada uji meta-analisis di bidang kardiologi disimpulkan bahwa transplantasi SPM dari sumsum tulang dewasa meningkatkan fungsi ventrikel kiri, ukuran infark, dan *remodelling* pada pasien dengan penyakit jantung iskemik dibandingkan dengan terapi standar (kesimpulan dicapai setelah menganalisis data dari 50 studi yang melibatkan 2.625 pasien), dimana pasien menerima evaluasi ekokardiografi dan tindak lanjut jangka panjang.

Terapi SPM pada pasien stroke iskemik telah dilakukan Lee *et al.*²³ untuk mengevaluasi keamanan dan kemampuan jangka panjang secara intravena. Uji klinis terbuka dengan pada 85 pasien dengan infark teritori arteri serebral sedang, kemudian diperoleh 52 pasien yang memenuhi kriteria. Pasien dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok pertama (16 orang) diberikan perlakuan SPM autolog sedangkan kelompok lainnya (36 orang) tidak diberikan perlakuan (kontrol). Kedua kelompok tersebut dipantau selama lima tahun, untuk diperiksa efek samping jangka panjang, dan dipantau kemungkinan kematian ataupun kejadian komplikasi pada responden. Sebanyak 25% pasien dalam kelompok SPM dan 58,3% dalam kelompok kontrol meninggal selama periode tindak lanjut, dan porsi bertahan kumulatif pada 260 minggu adalah 0,72 di kelompok SPM dan 0,34 pada kelompok kontrol. Efek samping yang signifikan tidak diperoleh selama terapi. Peningkatan kondisi klinis pada kelompok SPM dikaitkan dengan kadar serum *stromal cell-derived factor-1* dan derajat keterlibatan daerah subventrikular lateral ventrikel. Transplantasi SPM autologous intravena aman untuk pasien stroke selama masa tindak lanjut jangka panjang. Terapi ini dapat meningkatkan pemulihan setelah stroke tergantung pada karakteristik spesifik pasien.

Pada perkembangan penelitian sel punca, saat ini telah ditemukan vesikel ekstraseluler (EVs). Vesikel ekstraseluler adalah sekresi sel yang dikeluarkan dari permukaan sel dan berukuran 0,1–1 mm. Dalam beberapa tahun terakhir beberapa penelitian telah menemukan bahwa EVs yang berasal dari SPM berperan penting peran biologis dalam berbagai penyakit. EVs memfasilitasi angiogenesis, neurotisasi dan pembentukan sinaptik yang diharapkan dapat memberikan kemajuan yang relevan terhadap terapi stroke terkait SPM. Tantangan untuk masa depan yaitu diperlukan adanya pedoman penggunaan SPM untuk terapi stroke iskemik terutama untuk penentuan batasan (standardisasi) sumber sel yang digunakan, pengaturan waktu, kontrol dosis, dan kultur.²²

6. Harapan dan Tantangan

Sel punca mesenkim yang dikenal saat ini mampu berdiferensiasi dan menggantikan sel-sel saraf yang rusak setelah dilakukan transplantasi pada kasus stroke, sesuai penelitian Tomohiro *et al.*²² bahwa transplantasi sel Muse, subtype dari SPM sumsum tulang masuk ke dalam otak tikus dengan CIS, dan ditemukan ekspresi penanda neuron-spesifik Tuj-1 dan NeuN, yang selanjutnya mendukung kemungkinan efek diferensiasi dan substitusi. SPM dapat memodulasi mikroglia dan makrofag, juga secara efektif membersihkan penyebab peradangan sehingga mengurangi proses peradangan pasca terjadinya stroke iskemik. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa SPM bisa cepat dimobilisasi, terutama di jaringan otak iskemik, dapat mengeluarkan faktor neurotropik seperti BDNF, NGF, FGF, VEGF, dan faktor pertumbuhan lainnya, membantu regenerasi pembuluh darah, dan pembentukan sinaptik

Namun, terapi menggunakan sel punca masih memiliki kekhawatiran terjadinya tumorigenesis setelah transplantasi ke tubuh pasien. Sel punca yang dikultur secara *in vitro* juga dikhawatirkan mengalami ketidakstabilan

pada gen. Selain itu, biaya dalam terapi sel punca masih cukup mahal. Hal ini disebabkan karena bahan-bahan untuk kultur sel punca masih banyak yang diimpor dan membutuhkan suatu laboratorium yang khusus. Di Indonesia, terapi menggunakan sel punca juga masih berbasis penelitian sehingga belum ditanggung oleh asuransi Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS). Oleh sebab itu, transplantasi menggunakan sel punca harus dilakukan dengan pengawasan yang ketat baik memperhatikan aspek *good laboratory practices* dan *good manufacturing practices*.^{55,56}

KESIMPULAN

Sel punca berpotensi dalam terapi penyakit degeneratif terutama stroke. Dari hasil uji klinis terlihat bahwa sel punca aman diberikan kepada pasien stroke, terjadi perbaikan klinis, dan perbaikan neurologis, serta terjadi pengurangan lesi di otak. Namun, terdapat beberapa tantangan ke depan untuk pengembangan dan aplikasi sel punca tersebut yaitu adanya tumorigenesis dan biaya yang cukup tinggi.

SARAN

Penggunaan sel punca dalam terapi penyakit degeneratif terutama stroke dapat dilakukan dengan memperhatikan aspek *good laboratory practices* dan *good manufacturing practices* sehingga sel yang ditransplantasikan aman bagi pasien.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada semua pihak yang telah memberikan masukan yang membangun pada penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2013.
2. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2008.
3. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018.
4. Hosseini SM, Farahmandnia M, Razi Z, Delavari S. Combination Cell Therapy with Mesenchymal Stem Cells and Neural Stem Cells for Brain Stroke in Rats. *Int J Stem Cells*. 2015;8(1):99-105.
5. Kinlay S. Changes in Stroke Epidemiology, Prevention, and Treatment. *Circulation*. 2011;124(19):1-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069633.Changes
6. Varona JF. Long-Term Prognosis of Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke Res Treat*. Published online 2011:1-5. doi:10.4061/2011/879817
7. Amin N, Tan X, Ren Q, et al. Recent Advances of Induced Pluripotent Stem Cells Application in Neurodegenerative Diseases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;95:1-16. doi:10.1016/j.pnpbp.2019.109674
8. Kondziolka D, Wechsler L, Goldstein S, et al. Transplantation of Cultured Human Neuronal Cells for Patients with Stroke. *Neurology*. 2000;55(4):565-569. doi:10.1212/WNL.55.4.565
9. Martínez-Garza DM, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC, Gutiérrez-Aguirre CH, Góngora-Rivera JF, Gómez-Almaguer D. Current State and Perspectives of Stem Cell Therapy for Stroke. *Med Univ*. 2016;18(72):169-180. doi:10.1016/j.rmu.2016.07.005
10. Halim D. Stem Cell – Dasar Teori & Aplikasi Klinis. Jakarta: Penerbit Erlangga; 2010.
11. Teixeira FG, Carvalho MM, Sousa N, Salgado AJ. Mesenchymal Stem Cells Secretome: a New Paradigm for Central Nervous System Regeneration? *Cell Mol Life Sci*. Published online 2013. doi:10.1007/s00018-013-1290-8
12. Chen S, Cai Q, Shen Y, Cai X, Lei H. Combined Use of NGF/BDNF/bFGF Promotes Proliferation and Differentiation of Neural Stem Cells in Vitro. *Int J Dev Neurosci*. 2014;38:74-78. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.08.002

13. Guan M, Xu Y, Wang W, Lin S. Differentiation into Neurons of Rat Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells. *Eur Cytokine Netw.* 2014;25(3):58-63.
14. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: Past, Present, and Future. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(68):1-22. doi:10.1186/s13287-019-1165-5
15. Rantam F, et al. *Stem Cell Exploration Method of Isolation and Culture.* 1st Edition. Surabaya: Airlangga University Press; 2009.
16. Balogh P, Engelmann P. *Transdifferentiation and Regenerative Medicine.* (Balogh P, Peter E, Bognar R, eds.). University of Pecs; 2011. http://www.tankonyvtar.hu/en/tartalom/tamop425/0011_1A_Transzdifferentiation_en_book/ch01s06.html
17. Noviantari A, Rinendyaputri R, Ariyanto I. Differentiation Ability of Rat-mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow and Adipose Tissue to Neurons and Glial Cells. *Indones J Biotechnol.* 2020;25(1):43-51. doi:10.22146/ijbiotech.42511
18. Laverdet B, Micallef L, Lebreton C, et al. Use of Mesenchymal Stem Cells for Cutaneous Repair and Skin Substitute Elaboration. *Pathol Biol.* 2014;62(2):108-117. doi:10.1016/j.patbio.2014.01.002
19. Corbyn Z. *A Growing Global Burden.* Macmillan Publ Ltd. Published online 2014:2-3. <https://www.nature.com/articles/510S2a>
20. Noviantari A, Antarianto RD, Rif'ati L, Rinendyaputri R, Zainuri M, Dany F. The Expression of Nestin in the Induced Differentiation into Neurons of Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells by Neurotrophin-3 (NT-3). *Int J Appl Pharm.* 2020;12 (Special Issue 3):44-49. doi:10.22159/ijap.2020.v12s3.39472
21. Ikegame Y, Yamashita K, Hayashi S, et al. Comparison of Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue and Bone Marrow for Ischemic Stroke Therapy. *Cytotherapy.* 2011;13(6):675-685. doi:10.3109/14653249.2010.549122
22. Jiang J, Wang Y, Liu B, Chen X, Zhang S. Challenges and Research Progress of the Use of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Ischemic Stroke. *Brain Dev.* Published online 2018. doi:10.1016/j.braindev.2018.03.015
23. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, Lee PH, Ahn YH, Bang OY. A Long Term Follow Up Study of Intravenous Autologous Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients With Ischemic Stroke. Published online 2010:1099-1106. doi:10.1002/stem.430
24. Chen L, Xi H, Huang H, et al. Multiple cell Transplantation Based on an Intraparenchymal Approach for Patients with Chronic Phase Stroke. *Cell Transplant.* 2013;22(SUPPL.1):83-91. doi:10.3727/096368913X672154
25. Díez-Tejedor E, Gutiérrez-Fernández M, Martínez-Sánchez P, et al. Reparative Therapy for Acute Ischemic Stroke with Allogeneic Mesenchymal Stem Cells From Adipose Tissue: A Safety Assessment: A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single-Center, Pilot Clinical Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(10):2694-2700. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.06.011
26. Banerjee S, Bentley P, Hamady M, et al. Intra-Arterial Immunoselected CD34+ Stem Cells for Acute Ischemic Stroke. *Stem Cells Transl Med.* 2014;3:1-9. doi:10.5966/sctm.2013-0178
27. Kalladka D, Sinden J, Pollock K, et al. Human Neural Stem Cells in Patients with Chronic Ischaemic Stroke (PISCES): a Phase 1, First-in-man Study. *Lancet.* 2016;388:787-796. doi:10.1016/S0140-6736(16)30513-X
28. Steinberg GK, Kondziolka D, Wechsler LR, et al. Clinical Outcomes of Transplanted Modified Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Stroke: a Phase 1/2a Study. *Stroke.* 2016;47(7):1817-1824. doi:10.1161/STROKEAHA.116.012995
29. Steinberg GK, Kondziolka D, Wechsler LR, et al. Two-year Safety and Clinical Outcomes in Chronic Ischemic Stroke Patients After Implantation of Modified Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells (SB623): a Phase 1/2a Study. *J Neurosurg.* 2018;131(5):1462-1472. doi:10.3171/2018.5.JNS173147
30. Laskowitz DT, Bennett ER, Durham RJ, et al. Allogeneic Umbilical Cord Blood Infusion for Adults with Ischemic Stroke: Clinical Outcomes from a Phase 1 Safety Study. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7:521-529. doi:10.1002/sctm.18-0008

31. Levy ML, Crawford JR, Dib N, Verkh L, Tankovich N, Cramer SC. Phase I/II Study of Safety and Preliminary Efficacy of Intravenous Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Chronic Stroke. *Stroke*. 2019;50:2835-2841. doi:10.1161/STROKEAHA.119.026318
32. Jaillard A, Hommel M, Moisan A, et al. Autologous Mesenchymal Stem Cells Improve Motor Recovery in Subacute Ischemic Stroke: a Randomized Clinical Trial. *Transl Stroke Res*. 2020;11(5):910-923. doi:10.1007/s12975-020-00787-z
33. Zhang R, Yu J, Zhang N, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Transfer in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Single-Blind, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(33):1-14. doi:10.1186/s13287-020-02096-6
34. Ismail Setyopranoto. Stroke : Gejala dan Penatalaksanaan. *Cermin Dunia Kedokt*. 2011;38(4):247-250.
35. Wittenauer BR, Smith L. Priority Medicines for Europe and the World “A Public Health Approach to Innovation “Update on 2004 Background Paper Written by Eduardo Sabaté and Sunil Wimalaratna Background Paper 6 . 6 Ischaemic and Haemorrhagic Stroke.; 2012.
36. Harukuni I, Bhardwaj A. Mechanisms of Brain Injury after Global Cerebral Ischemia. *Neurol Clin*. 2006;24:1-21. doi:10.1016/j.ncl.2005.10.004
37. Farrag M, Oraby M, Ghali A, et al. Public Stroke Knowledge, Awareness, and Response to Acute Stroke: Multi-center Study from 4 Egyptian Governorates. *J Neurol Sci*. Published online 2017. doi:10.1016/j.jns.2017.11.003
38. Ferroni L, Gardin C, Tocco I, et al. Potential for Neural Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. Published online 2012. doi:10.1007/10
39. Taran R, Mamidi MK, Singh G, et al. In Vitro and in Vivo Neurogenic Potential of Mesenchymal Stem Cells Isolated From Different Sources. *J Biosci*. 2014;39:157-169.
40. Sanchez-Ramos J, Song S, Cardozo-Pelaez F, et al. Adult Bone Marrow Stromal Cells Differentiate into Neural Cells in Vitro. *Exp Neurol*. 2000;256:247-256.
41. Scintu F, Reali C, Pillai R, et al. Differentiation of Human Bone Marrow Stem Cells into Cells with a Neural Phenotype : Diverse Effects of Two Specific Treatments. *Biomed Cent Neurosci*. 2006;7(14):1-12.
42. Tropel P, Platet N, Platel J, Noel D, Albrieux A, Berger F. Functional Neuronal Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell*. 2006;24:2868-2876.
43. Yang N, Xu L, Yang F. Neural Cell Co-culture Induced Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Into. *Neural Regen Res*. 2008;3(6):581-584.
44. Hardy SA, Maltman DJ, Przyborski SA. Mesenchymal Stem Cells as Mediators of Neural Differentiation. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2008;3:43-52.
45. Waheed I, Ibrahim D, Ameen A. Neural Cell Differentiation of Mesenchymal Stem Cells Isolated from Human Umbilical Cord Blood : In Vitro. *Raf J Sci*. 2011;22(4):26-38.
46. Bae KS, Park JB, Kim HS, Kim DS, Park DJ, Kang SJ. Neuron-Like Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Yonsei Med J*. 2011;52(3):401-412.
47. Zhu G, Sun C, Liu W. Effects of Neurotrophin-3 on the differentiation of neural stem cells into neurons and oligodendrocytes. *Neural Regen Res*. 2012;7(19):1483-1487.
48. Kim H, Lee J, Kim S. Therapeutic Effects of Human Mesenchymal Stem Cells on Traumatic Brain Injury in Rats : Secretion of Neurotrophic Factors and Inhibition of Apoptosis. 2010;138(January):131-138.
49. Egashira Y, Sugitani S, Suzuki Y, Mishihiro K, Tsuruma K. The conditioned medium of murine and human adipose-derived stem cells exerts neuroprotective effects against experimental stroke model. *Brain Res*. 2012;1461:87-95. doi:10.1016/j.brainres.2012.04.033
50. Ramli Y, Alwahdy S, Kurniawan M, et al. Intravenous Versus Intraarterial Transplantation of Human Umbilical Cord Blood Mononuclear Cells for Brain Ischemia in Rats. *HAYATI J Biosci*. 2017;24(4):187-194. doi:10.1016/j.hjb.2017.11.002

51. Kurozumi K, Nakamura K, Tamiya T, et al. Mesenchymal Stem Cells that Produce Neurotrophic Factors Reduce Ischemic Damage in the Rat Middle Cerebral Artery Occlusion Model. *Mol Ther.* 2005;11(1):96-104. doi:10.1016/j.ymthe.2004.09.020
52. Honmou O, Onodera R, Sasaki M, Waxman SG, Kocsis JD. Mesenchymal Stem Cells : Therapeutic Outlook for Stroke. *Trends Mol Med.* 2012;18(5):292-297. doi:10.1016/j.molmed.2012.02.003
53. Toyama K, Honmou O, Harada K, et al. Therapeutic Benefits of Angiogenetic Gene-modified Human Mesenchymal Stem Cells after Cerebral Ischemia. *Exp Neurol.* 2009;216(1):47-55. doi:10.1016/j.expneurol.2008.11.010
54. Bang OY. Clinical Trials of Adult Stem Cell Therapy in Patients with Ischemic Stroke. *J Clin Neurol.* 2016;12(1):14-20.
55. Tangkuman VF, Ngantung DJ, Mawuntu A. Terapi Sel Punca Neural. *J Biomedik.* 2013;5(1):11-17.
56. Wijaya HM, Gondhowiardjo SA. Perkembangan Terapi Sel Punca pada Kanker Solid. *J Radioter dan Onkol Indones.* 2020;11(1):24-31.