

STEM CELL PADA CEDERA OTAK TRAUMATIK

Khairunnisa Ichwan

Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Indonesia

*Corresponding author: khairunnisa28@usk.ac.id

Ainul Riza

Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Indonesia

Abstract

Traumatic brain injury is a mechanical trauma to the head, either directly or indirectly, which causes impaired neurological function, namely physical, cognitive, psychosocial functioning, both temporarily and permanently. Traumatic brain injury is a very complex disease. Currently, there is no effective treatment that can reduce the effects of the primary injury, only therapy that can inhibit its development. Interventions to improve the quality of life of traumatic brain injury patients used to include drug treatment, surgery, and rehabilitation therapy have had poor results. The recent clinical use of stem cells as a possible therapeutic application. Stem cell therapy is used in regenerative medicine to restore damaged neurons. Stem cell is a cell that exhibits a multipotent capacity to differentiate into different cell types and has the capacity for self-renewal. In different preclinical studies, conducted in animal models of traumatic brain injury, stem cell transplantation has led to improvements in several neurological parameters. Mesenchymal stem cell therapy is one of the most potent and attractive options for regenerative therapy of traumatic brain injury. This therapy has shown its potential in clinical aspects. Although there is much basic research on traumatic brain injury, especially on the complex pathophysiology and applicability of stem cell therapy, there are still many issues that need to be resolved to determine the best method for recovery of brain function.

Keyword : traumatic brain injury, traumatic brain injury, TBI, stem cell.

Abstrak

Cedera otak traumatik merupakan trauma mekanik terhadap kepala baik secara langsung ataupun tidak langsung yang menyebabkan gangguan fungsi neurologis yaitu gangguan fisik, kognitif, fungsi psikososial baik temporer maupun permanen. Cedera otak traumatik adalah penyakit yang sangat kompleks. Saat ini, tidak ada pengobatan yang efektif yang mampu mengurangi efek dari cedera primer, namun hanya terapi yang mampu menghambat perkembangannya. Intervensi untuk meningkatkan kualitas hidup pasien cedera otak traumatik yang digunakan termasuk perawatan obat, operasi, dan terapi rehabilitasi memberikan hasil yang buruk. Penggunaan *stem cell* baru-baru ini secara klinis sebagai aplikasi terapeutik yang mungkin dilakukan. Terapi *stem cell* digunakan dalam pengobatan regeneratif untuk memulihkan neuron yang rusak. *Stem cell* adalah sel yang menunjukkan kapasitas multipoten untuk berdiferensiasi terhadap jenis sel yang berbeda dan memiliki kapasitas untuk memperbaharui diri. Dalam studi praklinis yang berbeda, yang dilakukan pada model hewan cedera otak traumatik,

transplantasi sel induk telah mendorong peningkatan beberapa parameter neurologis. Terapi sel punca mesenkim adalah salah satu pilihan yang paling ampuh dan menarik untuk terapi regeneratif cedera otak traumatik. Terapi ini telah menunjukkan potensinya dalam aspek klinis. Meskipun ada banyak penelitian dasar tentang cedera otak traumatik, terutama pada kompleksitas patofisiologi dan penerapan terapi *stem cell*, masih banyak masalah yang perlu dipecahkan untuk menentukan metode terbaik untuk pemulihan fungsi otak.

Kata Kunci : cedera otak traumatik, traumatic brain injury, TBI, stem cell.

PENDAHULUAN

Cedera otak traumatik atau *traumatic brain injury* (TBI) adalah penyakit yang umum dan sering terjadi. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia, TBI akan menjadi penyebab utama kematian dan kesakitan manusia setelah tahun 2020, yang membawa beban ekonomi yang berat bagi pasien dan keluarga. TBI adalah penyakit yang menyebabkan kerusakan fungsi otak normal, dan menyebabkan gangguan fisik, kognitif dan emosional yang serius. TBI ditandai dengan lesi primer yang berhubungan langsung dengan peristiwa traumatis yang menyebabkan gangguan fungsi otak.^{1, 2, 4}

Patofisiologi TBI terutama meliputi pecahnya sawar darah otak atau *blood-brain barrier* (BBB), peradangan saraf yang luas, cedera aksonal difus, dan lesi neurodegeneratif. Perubahan patologis cedera otak terutama hilangnya struktur jaringan normal, penghancuran sel saraf dan gangguan lingkungan internal, di antaranya cedera sel saraf adalah titik kuncinya.¹

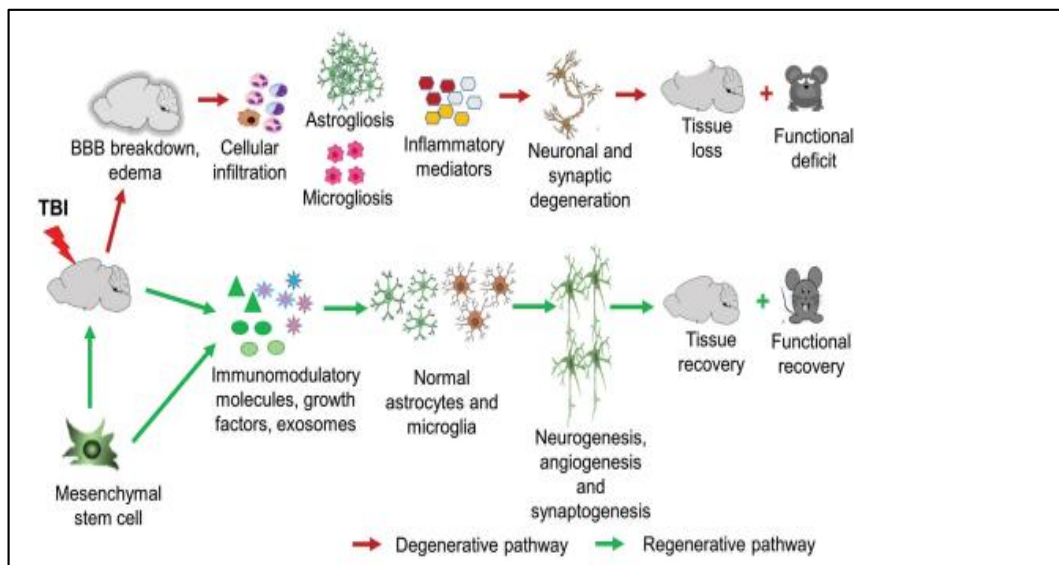
Tidak ada pengobatan obat yang efektif sejauh ini. Saat ini, perawatan utama meliputi oksigen hiperbarik, stimulasi otak non-invasif, stimulasi listrik fungsional berorientasi tugas, dan terapi perilaku. Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian telah menemukan bahwa berbagai sel punca dapat mengobati gangguan neurologis setelah TBI, termasuk sel punca mesenkim atau *mesenchymal stem cells* (MSC), sel punca saraf atau *neural stem cells* (NSC), sel progenitor dewasa multipotent atau *multipotent adult progenitor cells* (MAPC), dan sel progenitor endotel atau *multipotent adult progenitor endothelial progenitor cells* (EPC).^{1, 5}

Para peneliti masih mempelajari strategi terapi baru untuk mengurangi kerusakan neurologis. Baru-baru ini, para peneliti telah memfokuskan studi mereka pada penggunaan sel induk atau *stem cells* (SC) sebagai pilihan terapi potensial untuk pengobatan TBI. Oleh karena itu, mengingat peran neuroprotektif *stem cells* (SC) baik dalam rekonstruksi jaringan dan kemampuan untuk mencegah kematian sel, mungkin menjadi strategi terapi yang berguna untuk pengobatan TBI.²

Stem Cell dan Traumatic Brain Injury (TBI)

Saat ini, intervensi untuk meningkatkan kualitas hidup orang dengan TBI yang digunakan termasuk perawatan obat, operasi, dan terapi rehabilitasi memberikan hasil yang buruk. Penggunaan *stem cell* SC dalam pengobatan TBI baru-baru ini secara klinis sebagai aplikasi terapeutik yang mungkin dilakukan. Terapi Stem Cell digunakan dalam pengobatan regeneratif untuk memulihkan neuron yang rusak.^{1, 2}

Stem cell (SC) adalah sel yang menunjukkan kapasitas multipoten untuk berdiferensiasi terhadap jenis sel yang berbeda dan memiliki kapasitas untuk memperbaharui diri. Dalam studi praklinis yang berbeda, yang dilakukan pada model hewan TBI, transplantasi sel induk telah mendorong peningkatan beberapa parameter neurologis. Secara khusus, *Neural stem cells* (NSC) dan *Mesenchymal stem cells* (MSC) seperti BM-MSC, AD-MSC, dan UC-MSC tampak mampu meregenerasi jaringan saraf yang rusak, seperti yang ditunjukkan dalam beberapa penelitian *in vivo*, menggunakan model hewan dari TBI.^{2, 8}



Gambar 2. Mekanisme aksi sel punca mesenkim di otak setelah cedera otak traumatis

Neural stem cells (NSC) berasal dari ventrikel lateral, *dentate gyrus hippocampus*. NSC adalah jenis sel yang mampu memperbaiki diri yang dapat berdiferensiasi menjadi neuron, oligodendrosit, dan astrosit. Selain itu, NSC mampu melepaskan sitokin dan faktor neurotropik seperti *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *glial cell-derived neurotrophic factor* (GDNF), dan *insulin growth-factors-1* (IGF-1). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa NSC yang ditransplantasikan berpotensi memperbaiki dan mengintegrasikan neuron dan sel glial di lokasi cedera, karena kemampuannya melepaskan molekul penting untuk mempertahankan plastisitas struktural dan fungsional. NSC, ketika diberikan dalam model

eksperimental TBI, mungkin merupakan pengobatan jangka panjang elektif untuk pemulihan neurologis setelah cedera otak.^{2, 9}

Mesenchymal stem cells (MSC) adalah sel stroma multipoten yang dapat dengan mudah diambil dari berbagai sumber jaringan seperti sumsum tulang, tali pusat, jaringan adiposa, plasenta, dan rongga mulut. MSC berpotensi mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel termasuk garis keturunan osteogenik, adipogenik, kondrogenik, dan saraf. MSC melakukan regenerasi jaringan yang rusak melalui pengurangan respon inflamasi, merekrut sel progenitor lokal untuk menggantikan sel yang hilang dan melepaskan faktor trofik termasuk BDNF, GDNF, faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), dan faktor pertumbuhan saraf (NGF). Oleh karena itu, berkat sifatnya, terapi MSC berpotensi berguna untuk memperbaiki kerusakan setelah TBI. Memang, ditunjukkan bahwa MSC dapat secara selektif bermigrasi ke jaringan saraf tikus TBI yang terluka dan mengikuti diferensiasi menuju neuron dan astrosit, untuk memperbaiki area yang rusak, dengan konsekuensi peningkatan aktivitas motorik setelah TBI.^{2, 10, 11}

Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (BM-MSC) berasal dari sumsum tulang dan menunjukkan kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi beberapa garis keturunan sel termasuk neuron dan sel glial. Transplantasi BM-MSC mempromosikan neuroplastisitas dan regenerasi neuron melalui beberapa mekanisme. BM-MSCs menunjukkan efek anti-inflamasi dengan mendorong terjadinya diferensiasi limfosit. Selain itu, BM-MSCs mampu melepaskan faktor pertumbuhan seperti VEGF, BDNF, GDNF, NGF, faktor pertumbuhan epidermal (EGF), faktor pertumbuhan fibroblas (FGF), dan neurotrophin-3 (NT-3), dengan cara ini mengarah pada perbaikan area yang terluka. Beberapa studi praklinis menunjukkan bahwa BM-MSCs melepaskan faktor trofik ke situs yang rusak yang menghambat apoptosis, mendorong angiogenesis dan merangsang sel progenitor inang untuk berdiferensiasi menuju neuron dan astrosit. Dengan cara ini, BM-MSC menunjukkan kemampuan untuk memperbaiki jaringan yang rusak dan memulihkan fungsi pada model hewan TBI.^{2, 12}

Umbilical cord mesenchymal stem cell (UC-MSCs) diperoleh dengan mudah dengan merawat tali pusat atau darah tali pusat. UM-MSCs dibandingkan dengan sel punca lainnya menunjukkan beberapa keunggulan seperti daya imunogenisitas yang rendah, risiko penolakan yang lebih kecil setelah transplantasi, pemanenan yang mudah, dan tidak ada kontroversi etika. Sel-sel ini mensekresi aktivator neutrofil, NT-3, BDNF, VEGF, dan FGF untuk menginduksi regenerasi neuron dan vaskularisasi neuron di daerah yang rusak. Hal itu menunjukkan bahwa UM-MSCs memberikan dukungan trofik pada yang terluka, menginduksi mikroglia/makrofag untuk merombak otak, yang mengarah ke peningkatan yang signifikan dari fungsi neurologis.^{2, 13}

Adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSC) mudah diisolasi dari jaringan adiposa. Sel-sel ini memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi tipe

sel termasuk neuron, sel turunan endotel, dan sel Schwann. Selain itu, AD-MSc menunjukkan sifat imunomodulator berkat pelepasan beberapa sitokin termasuk IL-10 dan *transforming growth factor-beta* (TGF- β). Demikian juga, berkat pelepasan faktor neurotropik seperti BDNF dan GDNF, mereka menunjukkan sifat neuroprotektif. Itu menunjukkan aktivitas motorik peningkatan transplantasi AD-MSCs pada model hewan TBI, menunjukkan bahwa sel-sel ini dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan TBI.^{2, 14, 15}

Sampai saat ini, penelitian melaporkan bahwa rute pemberian *Stem Cell* yang paling umum digunakan adalah rute intravena dan pemberian lokal dengan suntikan stereotaktik. Rute intravena memiliki keuntungan sebagai strategi non-invasif, tetapi menunjukkan batas bahwa persentase sel infus yang mencapai lokasi lesi sangat kecil. Selain itu, pemberian *Stem Cell* secara intravena berimplikasi bahwa sel-sel ini ditahan oleh kapiler paru, sehingga mengurangi potensinya. Oleh karena itu, cara pemberian ini tidak terlalu efektif karena penyebaran sel yang besar antara organ tubuh yang berbeda, yang memerlukan pemberian *Stem Cell* dalam jumlah besar. Dibandingkan dengan pemberian intravena, infus lokal sel punca dengan injeksi stereotaxic lebih invasif tetapi memungkinkan injeksi *Stem Cell* langsung ke lokasi cedera. Oleh karena itu, cara pemberian ini menunjukkan keuntungan dalam mengurangi jumlah *Stem Cell* yang digunakan. Namun, rute pemberian yang terbaik belum ditetapkan, karena masing-masing rute menunjukkan kelebihan dan kekurangannya.²

Efek Terapi dari Berbagai Jenis *Stem Cell*

1. *Mesenchymal Stem Cells* (MSC)

Mesenchymal Stem Cells atau Sel punca mesenkim adalah sel dewasa multipoten heterogen yang dapat diisolasi dari sumsum tulang, dan jaringan perivaskular, dengan kemampuan diferensiasi terarah menjadi jaringan mesenkim dan non-mesenkim, termasuk sel saraf. MSC memainkan peran penting dalam regenerasi jaringan, yang dapat mendorong regenerasi jaringan yang rusak dengan menghambat peradangan, mensekresi faktor trofik, dan merekrut sel progenitor lokal untuk menggantikan sel yang hilang.¹

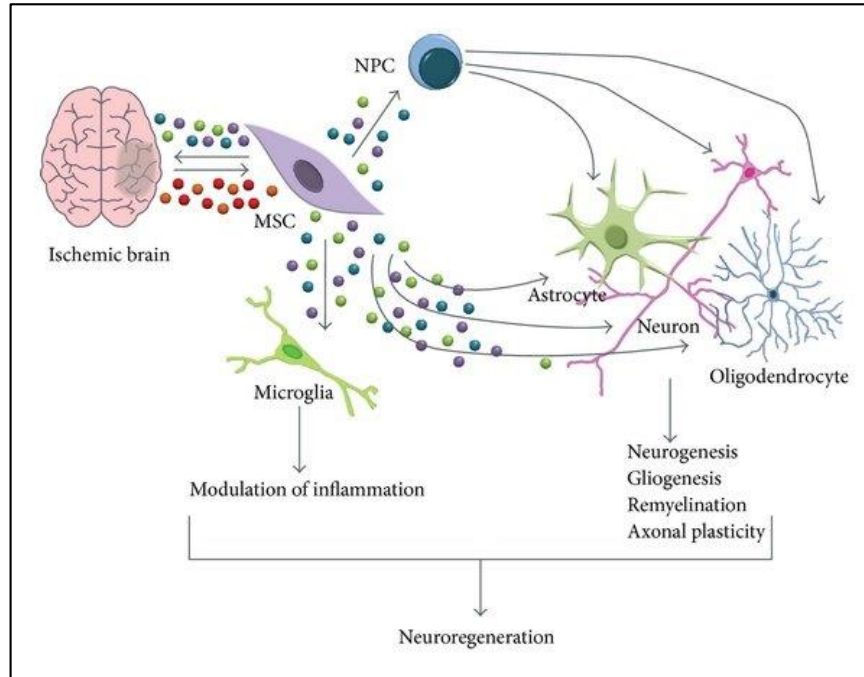
Studi Adibi et al., (2016) telah menunjukkan bahwa MSC dapat menurunkan regulasi ekspresi protein inflamasi dan mempercepat perbaikan aneurisma intrakranial. Selain itu, penelitian telah menemukan bahwa selain kemampuan sekretornya, MSC dapat secara selektif bermigrasi ke jaringan otak tikus TBI yang terluka, dan kemudian berdiferensiasi menjadi neuron dan astrosit untuk memperbaiki jaringan otak yang rusak, sehingga meningkatkan fungsi motorik setelah TBI. Hewan coba tikus untuk penelitian TBI mempelajari sifat anti-inflamasi dan imunomodulator MSC. Dibandingkan dengan kelompok kontrol, fungsi neurologis hewan TBI pada kelompok perlakuan MSC meningkat secara signifikan

dari 3 menjadi 28 hari, dengan kadar air otak menurun secara signifikan. Selain itu, mereka menemukan bahwa pengobatan MSC dapat mengurangi jumlah mikroglia, makrofag, neutrofil, limfosit CD3+, sel apoptosis, dan sitokin pro-inflamasi di korteks yang cedera, sehingga menghambat respons inflamasi setelah TBI.^{1, 16}

Penelitian Guo S. et al. (2017) mempelajari efek pengobatan dengan menyuntikkan MSC yang diturunkan dari sumsum tulang ke tikus TBI. Dibandingkan dengan kelompok kontrol, pengobatan MSC dapat meningkatkan pemulihan fungsi neurologis pada tikus TBI, meningkatkan kemampuan belajar dan memori, dan mengurangi apoptosis neuron. Mekanismenya kemungkinan bahwa MSC mempromosikan ekspresi VEGF dan Ang-1, dan mikro angiogenesis. Meskipun hanya mentransfeksi MSC ke dalam tubuh, menyuntikkan MSC dengan proliferasi dan efek anti-oksidatif yang ditingkatkan melalui ekspresi berlebih gen spesifik *in vitro* juga merupakan pengobatan yang efisien untuk TBI. Selanjutnya, superoksida dismutase 2 (SOD2) memainkan peran penting terhadap stres oksidatif, menemukan bahwa SOD2 dapat mengurangi respon neuroinflamasi dan menjaga integritas BBB pada tikus TBI; dan dengan mentransfeksi MSC secara intravena, dimana gen SOD2 diekspresikan secara berlebihan, ke tikus TBI, fungsi neurologis pada akhirnya dapat ditingkatkan.^{1, 17}

Meskipun penelitian dasar oleh Djouad et al., (2003) telah mengkonfirmasi bahwa MSC dapat meningkatkan fungsi neurologis dan prognosis TBI, penggunaan MSC dalam praktik klinis masih sulit, karena pengobatan dengan MSC berpotensi meningkatkan pertumbuhan tumor otak. Sampai saat ini, ada dua studi klinis tentang kemanjuran dan keamanan MSC dalam pengobatan TBI. Dalam salah satu studi klinis, tujuh pasien di transplantasikan dengan MSC selama operasi kranioserebral. Ahli bedah menyuntikkan MSC langsung ke jaringan otak yang cedera, dan menyuntikkan 10^8 hingga 10^{10} MSC secara vena ke pasien TBI; fungsi neurologis meningkat secara signifikan pada 6 bulan tindak lanjut, dan tidak ada bukti toksisitas yang ditemukan.¹

Peningkatan fungsi neurologis terutama ditentukan oleh skala NIHSS, skor GCS dan skor GOS. Setelah sel ditransplantasikan, faktor pertumbuhan saraf serum dan faktor neurotropik yang diturunkan dari otak meningkat secara signifikan, dan selama 6 bulan masa tindak lanjut, fungsi neurologis pasien meningkat, dan tidak ada kematian atau efek samping yang terjadi. Meskipun MSC telah mencapai efek terapeutik yang baik dalam penelitian dasar dan klinis, kemampuan mereka untuk bertahan hidup dalam waktu lama pada model TBI dan kemungkinan adanya penolakan imunologis merupakan isu penting yang memerlukan penyelidikan lebih lanjut. Saat ini, penggantian sel, dukungan nutrisi jangka panjang yang dimediasi transplantasi atau regulasi kekebalan adalah mekanisme utama dari efek MSC. Namun, viabilitas sel yang rendah, penolakan imun, dan ketidakmampuan untuk mengukur viabilitas sel dapat mempengaruhi penilaian akurat dari kemampuan MSC untuk perbaikan jangka panjang dan pemulihan fungsi neurologis.^{1, 18}



Gambar 3. Neuroregenerasi menggunakan sel punca mesenkim (MSC) setelah hipoksia-iskemia neonatal. Setelah transplantasi ke dalam area yang rusak, sel punca mesenkim otak merespons dengan memproduksi faktor pertumbuhan dan diferensiasi. Faktor-faktor ini merangsang proliferasi dan diferensiasi sel induk saraf (NPC) dan merangsang proses perbaikan. Setelah transplantasi MSC, mikroglia diaktifkan dan memodulasi respons inflamasi otak yang berkontribusi pada perbaikan saraf.²⁸

Sejauh ini, tidak ada studi klinis tentang pengobatan TBI menggunakan eksosom yang diturunkan dari MSC. Mekanisme yang mendasari pengobatan eksosom TBI masih belum sepenuhnya dipahami, sehingga mekanisme eksosom memperbaiki jaringan otak yang rusak setelah TBI perlu dipelajari lebih lanjut. Ini adalah langkah yang diperlukan dalam penerapannya secara klinis.¹

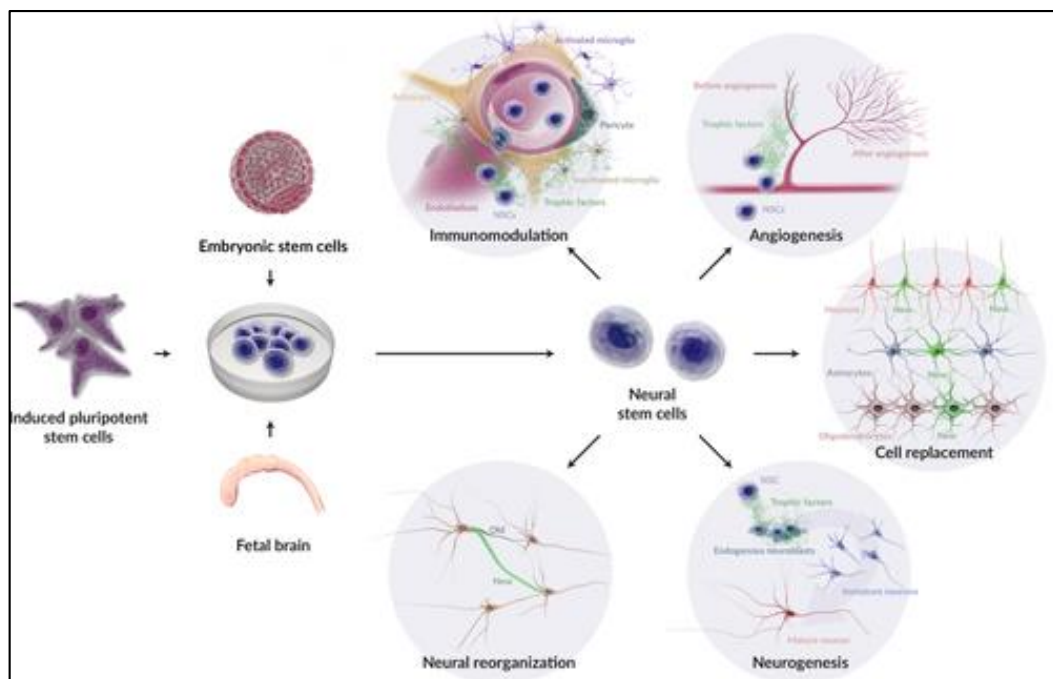
2. Neural Stem Cells (NSC)

Neural Stem Cells atau sel punca saraf adalah sel punca yang memperbaharui diri yang dapat berdiferensiasi lebih lanjut menjadi neuron, sel glial, dan oligodendrosit. Kelangsungan hidup jangka panjang dari sel manusia yang ditransplantasikan ke model hewan. NSC yang ditransplantasikan ke dalam model TBI bertahan setidaknya selama 5 bulan, dan berdiferensiasi menjadi neuron dewasa, astrosit, dan oligodendrosit; penelitian ini menunjukkan bahwa NSC manusia yang ditransplantasikan mungkin merupakan pengobatan jangka panjang yang efektif untuk pemulihan neurologis setelah cedera otak.¹

Selain itu, transfeksi gen yang mendorong pertumbuhan menjadi NSC dapat meningkatkan proliferasi, diferensiasi, dan fungsi NSC lainnya, dan kemudian

transplantasi NSC ini ke dalam model TBI adalah metode yang efektif untuk pengobatan TBI. Dalam sebuah studi oleh Philips et al. (2001), injeksi NSC secara signifikan meningkatkan kelangsungan hidup sel piramidal di hipokampus, dan meningkatkan kemampuan fungsi kognitif, pembelajaran, dan motorik.¹

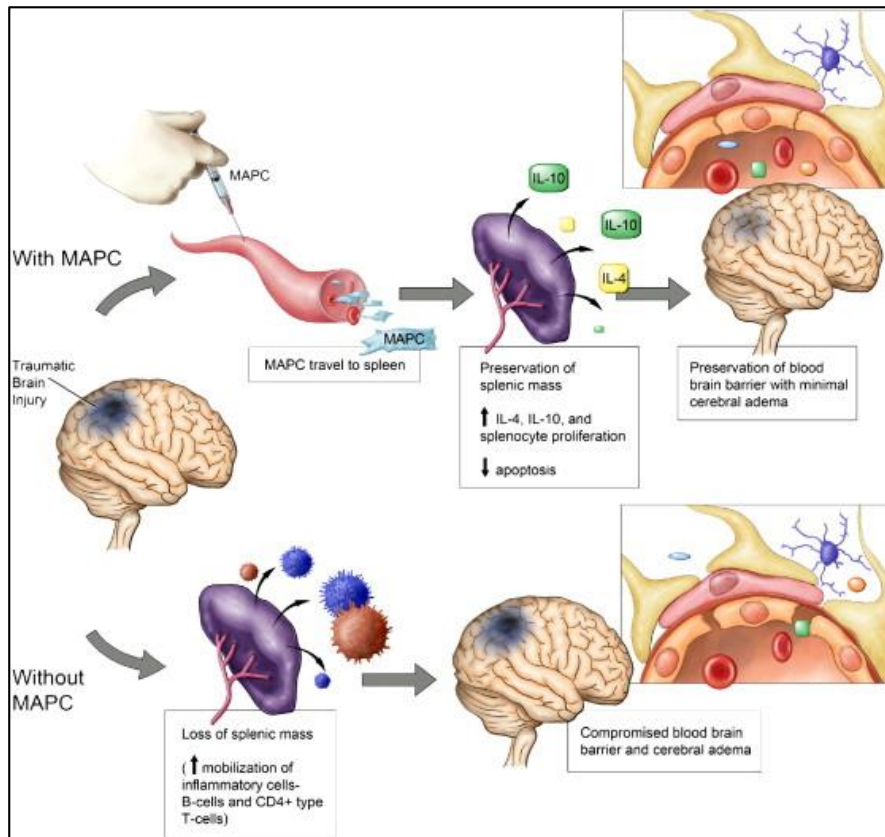
Terlepas dari metode transplantasi NSC, waktu transplantasi juga merupakan faktor kunci yang mempengaruhi kemanjuran pengobatan TBI NSC. Efek penyuntikan NSC 2 hari dan 1 minggu setelah TBI secara signifikan lebih baik daripada setelah dua minggu, dan penyuntikan NSC hanya 1 bulan setelah TBI tidak berpengaruh signifikan terhadap pemulihan fungsi motorik dan kognitif.¹



Gambar 4. Tindakan terapeutik multifungsi dari sel induk saraf yang ditransplantasikan.²⁹

3. Multipotent Adult Progenitor Cells (MAPC)

Multipotent Adult Progenitor Cells pertama kali dilaporkan pada tahun 2002, dan mendapat perhatian karena karakteristiknya yang berdiferensiasi menjadi sel mesenkim, mesoderm visceral, neuro ektoderm dan endoderm. MAPC adalah kelompok sel yang berbeda dari MSC karena rendahnya ekspresi protein permukaan kelas I MHC dan kemampuannya untuk berdiferensiasi menjadi sel endotel.¹



Gambar 5. Cedera otak traumatis

meningkatkan permeabilitas sawar darah otak dan menurunkan massa limpa. Injeksi MAPC intravena menstabilkan arsitektur pembuluh darah otak. Injeksi MAPC mempertahankan sawar darah otak dan mengembalikan massa limpa. Injeksi MAPC meningkatkan proliferasi splenosit dengan penurunan apoptosis yang sesuai. Kultur splenosit dari hewan yang diobati menunjukkan peningkatan proliferasi splenosit CD4+ dan peningkatan produksi IL-4 dan IL-10.³⁰

4. Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs)

Induced pluripotent stem cells (iPSCs) pertama kali dilaporkan pada tahun 2006. Dua ilmuwan Jepang menggunakan vektor virus untuk mentransfer faktor transkripsi Oct3/4, Sox2, c-Myc dan Klf4 ke dalam sel somatik yang terdiferensiasi dan memprogram ulang sel ke dalam kelas sel yang menyerupai embrionik sel induk. Sel-sel tersebut dapat diekstraksi dari pasien dan kemudian diprogram ulang *secara in vitro* untuk menghasilkan iPSC, yang kemudian dikembalikan ke pasien, sehingga menghindari masalah etika dan penolakan kekebalan. Mereka memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri dan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, sehingga memiliki prospek secara klinis yang menjanjikan.¹

Baru-baru ini, Cary et al. (2015) memperoleh iPSCs dengan mengambil dura mater dari pasien dengan gangguan kognitif berat setelah TBI, dan kemudian mengekstraksi fibroblas dari jaringan, akhirnya iPSCs dapat diperoleh dengan transfeksi virus yang membawa ketidaksesuaian. Untuk pasien dengan trauma otak

yang memerlukan pembedahan, pengambilan dura mater untuk kultur adalah cara yang baik untuk mendapatkan iPSC.^{1, 19}

Penelitian Kobayashi dkk. (2012) menemukan bahwa iPSC manusia yang ditransplantasikan dapat bertahan hidup pada hewan dan berdiferensiasi menjadi tiga garis sel saraf, yang mendorong regenerasi aksonal dan mencegah kerusakan jaringan otak. Penelitian lainnya oleh Gao dkk. (2016) menggunakan retrovirus untuk memprogram ulang empat faktor transkripsi Oct4, Sox2, Klf4 dan c-Myc dan sel glial reaktif menjadi iPSC, dan menemukan bahwa iPSC tersebut dapat berdiferensiasi menjadi sejumlah besar NSC dan dapat berdiferensiasi lebih lanjut menjadi neuron dan sel glial, memperbaiki TBI jaringan otak rusak. Penelitian Lyu dkk. (2017) menggunakan model TBI dan menemukan bahwa sel A2B5+ yang diturunkan dari iPSC dapat secara efektif meningkatkan disfungsi neurologis setelah transplantasi ke zona cedera otak. Mekanisme ini terutama terkait dengan perubahan ekspresi lncRNA dan mRNA.^{1, 20, 21, 22}

Demikian pula, Wei et al. (2016) dan Dunkerson et al. (2014) menggunakan model TBI hewan dan menemukan bahwa transplantasi iPSC dapat secara signifikan meningkatkan fungsi kognitif dan motorik setelah TBI. Selain mempromosikan pemulihan fungsi neurologis setelah trauma, iPSC juga merupakan pilihan penting untuk pengobatan penyakit Huntington.^{1, 23}

Meskipun iPSC memiliki banyak kelebihan, namun masih banyak kekurangannya (Dekmak et al., 2018). Pertama, karena sel ini diprogram ulang oleh infeksi virus, ia memiliki tumorigenisitas tertentu, dan efisiensinya dari pemrograman ulang oleh sel somatik rendah. Lebih lanjut, karena sel-sel yang dihasilkan oleh pemrograman ulang memiliki latar belakang genetik dan epigenetik yang tidak diketahui, masalah keamanan perlu dievaluasi secara hati-hati sebelum menggunakan iPSC di klinik.^{1, 24}

5. Endothelial Progenitor Cells (EPC)

Endothelial Progenitor Cells atau sel progenitor endotel adalah sel prekursor sel endotel vaskular, terutama di sumsum tulang. Mereka adalah sel progenitor dengan sifat migrasi yang dapat berdiferensiasi lebih lanjut menjadi sel endotel vaskular. EPC dapat berpartisipasi dalam angiogenesis embrionik dan angiogenesis pascanatal. Di bawah stimulasi faktor fisiologis atau patologis, EPC dapat dimobilisasi dari sumsum tulang ke dalam darah perifer oleh kemokin dan molekul adhesi tertentu, secara spontan direkrut ke tempat cedera endotel, dan berpartisipasi dalam perbaikan endotel, terutama di otak setelah trauma.^{1, 25}

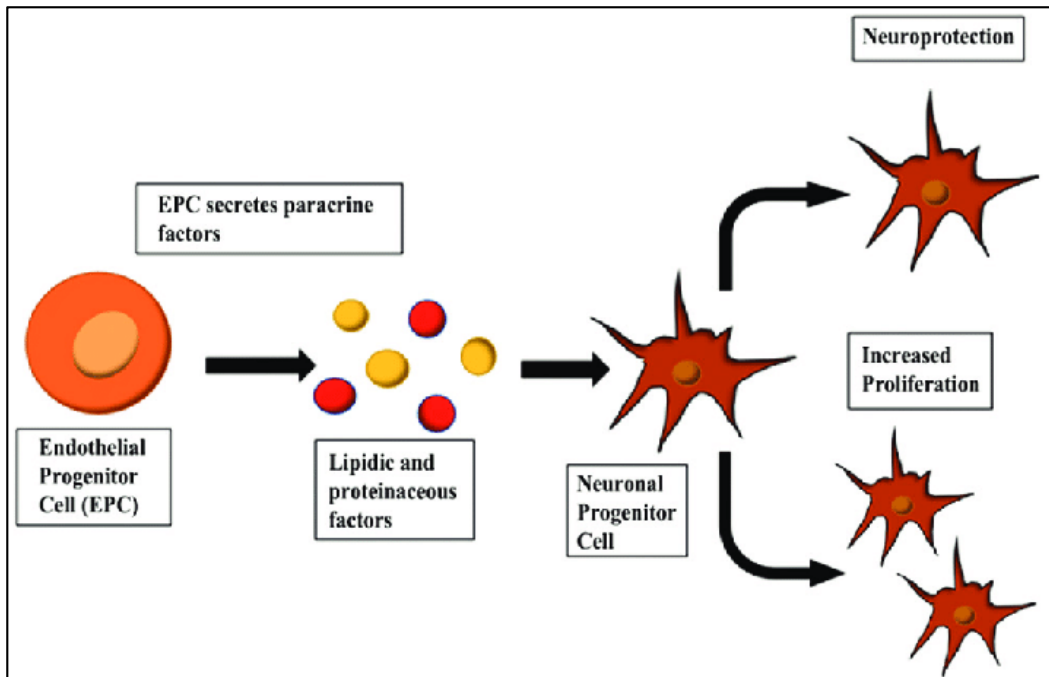
Perubahan jumlah EPC darah tepi dapat digunakan sebagai penanda apakah BBB dihancurkan. Selain itu, EPC meningkat secara signifikan dalam 24 jam setelah

TBI, sedangkan pasien dengan kadar EPC yang relatif rendah dalam darah tepi dapat menunjukkan prognosis yang buruk.¹

Penelitian Boyer-Di Ponio dkk. (2014) menemukan bahwa kondisi tertentu dapat mendorong EPC untuk berdiferensiasi menjadi BBB. *Endothelial colony-forming cells* (ECFC), juga dikenal sebagai “*late endothelial progenitor cells*” atau “*endothelial outward-growth cells*,” adalah subtipe EPC, pertama kali dilaporkan oleh Lin et al. (2000). Dalam model cedera otak, ECFC yang disuntikkan ke dalam darah tali pusat melalui ventrikel ditemukan mampu menjadi rumah bagi area cedera otak untuk berpartisipasi dalam perbaikan BBB dan meningkatkan neovaskularisasi.^{1, 26}

Xue dkk. (2010) mempelajari EPC yang diisolasi dari jaringan adiposa dan menemukan bahwa EPC dapat terakumulasi di jaringan otak yang rusak dan berpartisipasi dalam pembentukan kapiler, mengurangi proliferasi dan peradangan astrosit. Demikian pula, Chen et al. (2013) menyuntikkan EPC berlabel SPIO ke dalam model TBI masing-masing 6 dan 12 jam setelah TBI, dan menemukan bahwa setelah 1 minggu, perfusi darah otak pulih dan pembuluh darah mikro meningkat secara signifikan di area jaringan otak yang rusak. Karena jumlah EPC dalam darah tepi sangat kecil, transplantasi EPC *in vitro* mungkin merupakan metode yang efektif untuk mempromosikan neurogenesis dan pemulihan neurologis pada pasien dengan TBI.^{1, 27}

Selain itu, obat eksogen meningkatkan kemampuan migrasi dan pembentukan lumen EPC darah perifer, dan dapat mendorong pemulihan fungsi neurologis setelah TBI, seperti eritropoietin dan progesteron. Pengurangan white matter setelah TBI merupakan indikator penting kelangsungan hidup dan prognosis pasien. Pembuluh darah memberikan dukungan struktural untuk pertumbuhan dan perkembangan akson, serta mengangkut oksigen dan membuang sisa metabolisme. Mengingat peran penting sel vaskular dalam perkembangan aksonal dan homeostasis, beberapa ahli menyarankan bahwa EPC berperan dalam memediasi angiogenesis lokal di otak dan EPC dapat mempertahankan integritas white matter setelah TBI dan mengurangi kerusakan kapiler. Saat ini, meskipun sejumlah besar percobaan dasar telah mengkonfirmasi bahwa terapi transplantasi EPC dapat secara signifikan meningkatkan fungsi neurologis setelah TBI, keamanannya masih harus dipelajari lebih lanjut.¹



Gambar 6. Sel progenitor endotel mengeluarkan faktor terapeutik, termasuk faktor lipid dan protein. Faktor parakrin ini memberikan efek neuroprotektif dan menunjukkan kapasitas proliferaatif.³¹

KESIMPULAN

TBI adalah penyakit yang sangat kompleks. Saat ini, tidak ada pengobatan yang efektif yang mampu mengurangi efek dari cedera primer, namun hanya terapi yang mampu menghambat perkembangannya. Dalam beberapa dekade terakhir, NSCs dan MSCs (BM-MSCs, AT-MSCs dan UC-MSCs) telah terbukti menjadi metode yang berguna yang dapat mengurangi efek cedera otak pasca trauma. Dalam beberapa studi klinis yang dijelaskan, BM-MSC yang diberikan melalui intravena dan melalui pungsi lumbal, menunjukkan perbaikan pada area otak yang rusak. Oleh karena itu, hasil yang tersedia mendorong penggunaan *stem cell* (SC) dan terapi yang digambarkan berguna untuk pengobatan TBI.

Terapi sel punca mesenkim adalah salah satu pilihan yang paling ampuh dan menarik untuk terapi regeneratif TBI. Terapi ini telah menunjukkan potensinya dalam aspek klinis. Meskipun ada banyak penelitian dasar tentang TBI, terutama pada kompleksitas patofisiologi dan penerapan terapi *Stem Cell*, masih banyak masalah yang perlu dipecahkan untuk menentukan metode terbaik untuk pemulihan fungsi otak. Meskipun sejumlah besar penelitian dasar telah mengkonfirmasi bahwa *Stem Cell* memiliki efek yang baik pada cedera kranioserebral, keamanan *Stem Cell*, rute injeksi, waktu injeksi dan mekanisme spesifik adalah semua faktor yang mempengaruhi aplikasi klinis *Stem Cell* dan diperlukan penelitian lebih lanjut di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhou Y, Shao A, Xu W, Wu H, Deng Y. Advance of Stem Cell Treatment for Traumatic Brain Injury. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:301. Published 2019 Aug 13. doi:10.3389/fncel.2019.00301
2. Schepici, Giovanni & Silvestro, Serena & Bramanti, Placido & Mazzon, Emanuela. (2020). Traumatic Brain Injury and Stem Cells: An Overview of Clinical Trials, the Current Treatments and Future Therapeutic Approaches. *Medicina.* 56. 137. 10.3390/medicina56030137.
3. Das M, Mayilsamy K, Mohapatra SS, Mohapatra S. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of traumatic brain injury: progress and prospects. *Rev Neurosci.* 2019 Nov 26;30(8):839-855. doi: 10.1515/revneuro-2019-0002. PMID: 31203262.
4. Galgano, M.; Toshkezi, G.; Qiu, X.; Russell, T.; Chin, L.; Zhao, L.R. Traumatic brain injury: Current treatment strategies and future endeavors. *Cell Transplant.* 2017, 26, 1118–1130.
5. Weston, N.M.; Sun, D. The potential of stem cells in treatment of traumatic brain injury. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2018, 18, 1. [CrossRef] [PubMed]
6. Ventura, R.E., Balcer, L.J., and Galetta, S.L. (2014). The neuro-ophthalmology of head trauma. *Lancet Neurol.* 13, 1006–1016.
7. Blennow, K., Brody, D.L., Kochanek, P.M., Levin, H., McKee, A., Ribbers, G.M., Yaffe, K., and Zetterberg, H. (2016). Traumatic brain injuries. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2, 16084.

8. Mashkouri, S.; Crowley, M.G.; Liska, M.G.; Corey, S.; Borlongan, C.V. Utilizing pharmacotherapy and mesenchymal stem cell therapy to reduce inflammation following traumatic brain injury. *Neural Regen. Res.* 2016, 11, 1379–1384
9. Xiong, L.L.; Hu, Y.; Zhang, P.; Zhang, Z.; Li, L.H.; Gao, G.D.; Zhou, X.F.; Wang, T.H. Neural stem cell transplantation promotes functional recovery from traumatic brain injury via brain derived neurotrophic factor-mediated neuroplasticity. *Mol. Neurobiol.* 2018, 55, 2696–2711.
10. Hasan, A.; Deeb, G.; Rahal, R.; Atwi, K.; Mondello, S.; Marei, H.E.; Gali, A.; Sleiman, E. Mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic brain injury. *Front. Neurol.* 2017, 8, 28.
11. Wang, Z.; Luo, Y.; Chen, L.; Liang, W. Safety of neural stem cell transplantation in patients with severe traumatic brain injury. *Exp. Ther. Med.* 2017, 13, 3613–3618.
12. Luo, H.; Xu, C.; Liu, Z.; Yang, L.; Hong, Y.; Liu, G.; Zhong, H.; Cai, X.; Lin, X.; Chen, X.; et al. Neural differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells with human brain-derived neurotrophic factor gene-modified in functionalized self-assembling peptide hydrogel in vitro. *J. Cell. Biochem.* 2019, 120, 2828–2835.
13. Zanier, E.R.; Montinaro, M.; Viganò, M.; Villa, P.; Fumagalli, S.; Pischiutta, F.; Longhi, L.; Leoni, M.L.; Rebullà, P.; Stocchetti, N.; et al. Human umbilical cord blood mesenchymal stem cells protect mice brain after trauma. *Crit. Care Med.* 2011, 39, 2501–2510
14. Ghasemi, N. Transdifferentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells into oligodendrocyte progenitor cells. *Iran. J. Neurol.* 2018, 17, 24–30
15. Mastro-Martinez, I.; Perez-Suarez, E.; Melen, G.; Gonzalez-Murillo, A.; Casco, F.; Lozano-Carbonero, N.; Gutierrez-Fernandez, M.; Diez-Tejedor, E.; Casado-Flores, J.; Ramirez-Orellana, M.; et al. Effects of local administration of allogenic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on functional recovery in experimental traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2015, 29, 1497–1510
16. Cell Therapy for Intracranial Aneurysms: A Review. Adibi A, Sen A, Mitha AP *World Neurosurg.* 2016 Feb; 86():390-8.
17. Guo S., Zhen Y., Wang A. (2017). Transplantation of bone mesenchymal stem cells promotes angiogenesis and improves neurological function after traumatic brain injury in mouse. *Neuropsychiatr. Dis. Treat* 13 2757–2765. 10.2147/NDT.S141534
18. Haus D. L., López-Velázquez L., Gold E. M., Cunningham K. M., Perez H., Anderson A. J., et al. (2016). Transplantation of human neural stem cells restores cognition in an immunodeficient rodent model of traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* 281 1–16. 10.1016/j.expneurol.2016.04.008
19. Cary W. A., Hori C. N., Pham M. T., Nacey C. A., McGee J. L., Hamou M., et al. (2015). Efficient generation of induced pluripotent stem and neural progenitor cells from acutely harvested dura mater obtained during ventriculoperitoneal shunt surgery. *World Neurosurg.* 84 1256–1266. 10.1016/j.wneu.2015.05.076
20. Kobayashi Y., Okada Y., Itakura G., Iwai H., Nishimura S., Yasuda A., et al. (2012). Pre-evaluated safe human iPSC-derived neural stem cells promote functional recovery after spinal cord injury in common marmoset without tumorigenicity. *PLoS One* 7:e52787. 10.1371/journal.pone.0052787

21. Gao X., Wang X., Xiong W., Chen J. (2016). In vivo reprogramming reactive glia into iPSCs to produce new neurons in the cortex following traumatic brain injury. *Sci. Rep.* 6:22490. 10.1038/srep22490
22. Lyu Q., Zhang Z. B., Fu S. J., Xiong L. L., Liu J., Wang T. H. (2017). Microarray expression profile of lncrnas and mrnas in rats with traumatic brain injury after A2B5+cell transplantation. *Cell Transplant* 26 1622–1635. 10.1177/0963689717723014 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
23. Lyu Q., Zhang Z. B., Fu S. J., Xiong L. L., Liu J., Wang T. H. (2017). Microarray expression profile of lncrnas and mrnas in rats with traumatic brain injury after A2B5+cell transplantation. *Cell Transplant* 26 1622–1635. 10.1177/0963689717723014 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef]
24. Dekmak A., Mantash S., Shaito A., Toutonji A., Ramadan N., Ghazale H., et al. (2018). Stem cells and combination therapy for the treatment of traumatic brain injury. *Behav. Brain Res.* 340 49–62. 10.1016/j.bbr.2016.12.039
25. Malinovskaya N. A., Komleva Y. K., Salmin V. V., Morgun A. V., Shuvaev A. N., Panina Y. A., et al. (2016). Endothelial progenitor cells physiology and metabolic plasticity in brain angiogenesis and blood-brain barrier modeling. *Front. Physiol.* 7:599. 10.3389/fphys.2016.00599
26. Boyer-Di Ponio J., El-Ayoubi F., Glacial F., Ganeshamoorthy K., Driancourt C., Godet M., et al. (2014). Instruction of circulating endothelial progenitors in vitro towards specialized bloodbrain barrier and arterial phenotypes. *PLoS One* 9:e84179. 10.1371/journal.pone.0084179
27. Chen X., Yin J., Wu X., Li R., Fang J., Chen R., et al. (2013). Effects of magnetically labeled exogenous endothelial progenitor cells on cerebral blood perfusion and microvasculature alterations after traumatic brain injury in rat model. *Acta Radiol.* 54 313–323. 10.1258/ar.2012.120605
28. Neuroprotection in Preterm Infants - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Neuroregeneration-using-mesenchymal-stem-cells-MSCs-following-neonatal_fig8_271730614 [accessed 8 Sep, 2021]
29. Baker, EW, Kinder, HA, West, FD. Neural stem cell therapy for stroke: A multimechanistic approach to restoring neurological function. *Brain Behav.* 2019; 9:e01214. <https://doi.org/10.1002/brb3.1214>
30. Walker P A. et al. Intravenous multipotent adult progenitor cell therapy for traumatic brain injury: Preserving the blood brain barrier via an interaction with splenocytes. *Experimental Neurology*. 2010;225(2):341-352. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.07.005>
31. Sadanandan N. et al. Another win for endothelial progenitor cells: Endothelial progenitor cell-derived conditioned medium promotes proliferation and exerts neuroprotection in cultured neuronal progenitor cells - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Endothelial-progenitor-cell-and-neuroprotection-Endothelial-progenitor-cells-secrete_fig1_336171698 [accessed 8 Sep, 2021]