



# Terapi *Stem Cell* untuk Penyakit Parkinson

**Maria Diandra Porsiana,\* I Komang Arimbawa\*\***

\*Rumah Sakit Sumber Sentosa, Malang , \*\*Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia

## ABSTRAK

Penyakit Parkinson adalah salah satu gangguan neurodegeneratif terbanyak di dunia yang ditandai dengan gangguan motorik ataupun non-motorik kronik progresif akibat degenerasi neuron dopaminergik pada substansia nigra. Prevalensi penyakit ini meningkat seiring pertambahan usia dan paling banyak pada individu berusia di atas 60 tahun. Terapi farmakologi saat ini efektif memperbaiki gejala dan meningkatkan kualitas hidup dengan cara memodulasi sistem dopamin, akan tetapi belum ada yang dapat menghentikan progresivitas penyakit. Terapi *stem cell* mulai diteliti karena kemampuan berdiferensiasi menjadi sel saraf dan dapat diinduksi menjadi sel dengan fungsi spesifik. Tujuan *review* ini adalah mendeskripsikan beberapa jenis *stem cell* sebagai terapi potensial penyakit Parkinson.

**Kata kunci:** Neurodegeneratif, Parkinson, stem sel.

## ABSTRACT

Parkinson's disease is one of the most frequent neurodegenerative disorders in the world, characterized by chronic progressive motor and non motor disorders due to degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra. The prevalence increases with age and mostly occurs in individuals over 60 years old. Pharmacological treatment of Parkinson's disease is currently effective in improving patient's symptoms and quality of life by modulating the dopamine system, but can not prevent the progression of this disease. Stem cell therapy has been studied as the potential therapy because of its ability to differentiate into nerve cells and induced into cells with specific functions. This review describe several types of stem cells as a potential therapy for Parkinson's disease. **Maria Diandra Porsiana, I Komang Arimbawa. Stem Cell Therapy for Parkinson Disease**

**Keywords:** Neurodegenerative, Parkinson, stem cells.

## PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson adalah gangguan neurodegeneratif kedua paling banyak di dunia setelah penyakit Alzheimer,<sup>1</sup> ditandai dengan berkurangnya neuron dopaminergik di substansia nigra secara progresif yang mengakibatkan rendahnya kadar dopamin di striatum, menyebabkan sindrom gangguan motorik, bradikinesia, rigiditas, dan tremor saat istirahat, serta gejala non-motorik seperti disregulasi otonomik, gangguan tidur, ansietas, depresi, dan perubahan kognitif. Penyakit Parkinson pertama kali ditemukan oleh James Parkinson yang mendeskripsikannya sebagai "Shaking Palsy".<sup>2</sup>

Insidens penyakit Parkinson berkisar 4,5-21 kasus per 100.000 populasi per tahun, dengan prevalensi mendekati 120 kasus per 100.000 populasi dunia.<sup>2</sup> Prevalensinya meningkat seiring pertambahan usia, 1% pada populasi di atas 60 tahun, 3,4% pada populasi di atas 70 tahun, dan 4% pada populasi di atas 80

tahun.<sup>3</sup> Walaupun lebih banyak pada lansia, penyakit Parkinson juga dapat berkembang pada usia 30-40 tahun.<sup>4</sup> Insidens penyakit Parkinson lebih tinggi di Eropa, Amerika Utara, dan Amerika Selatan, dibandingkan Asia, Afrika, dan Arab.<sup>2</sup> Terdapat sekitar 1 juta orang Amerika menderita Parkinson, dengan insidens mencapai 20 kasus per 100.000 orang setiap tahunnya di AS.<sup>4</sup> Insidens penyakit Parkinson lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan rasio 3 : 2, onset tertunda pada wanita karena efek neuroprotektif estrogen pada sistem dopamin nigrostriatal.<sup>2,4</sup>

Gangguan motorik pada penyakit Parkinson terjadi saat 50-80% neuron dopaminergik di substansia nigra mengalami degenerasi. Beberapa gejala non-motorik penyakit Parkinson, di antaranya depresi, disfungsi kognitif, nyeri, dan gangguan tidur.<sup>5</sup> Progresivitas penyakit Parkinson memberi dampak signifikan pada pasien, keluarga, dan

sosial.<sup>4</sup> Penyakit Parkinson tahap lanjut dapat mengarah pada komplikasi serius seperti pneumonia.<sup>4</sup>

Berkurangnya neuron dopaminergik memegang peran utama dalam gejala Parkinson, sehingga strategi pengobatan saat ini dengan meningkatkan kadar dopamin, meningkatkan aktivitas dopaminergik, serta mengurangi degradasi dopamin.<sup>6</sup> Terapi tersebut bermanfaat memperbaiki gejala dan meningkatkan kualitas hidup, tetapi tidak dapat menghentikan progresivitas penyakit. Pada tahap lanjut yang sudah tidak berespons pada terapi farmakologi, terapi pembedahan *deep brain stimulation* ataupun *pallidotomy* menjadi pilihan. Saat ini dikembangkan terapi *stem cell* yang diharapkan dapat menjadi terapi potensial Parkinson karena kemampuannya berdiferensiasi menjadi sel saraf dan dapat diinduksi menjadi sel dengan fungsi spesifik. Beberapa yang telah diteliti sebagai terapi potensial Parkinson antara lain stem sel

Alamat Korespondensi email: [anii.porsiana@gmail.com](mailto:anii.porsiana@gmail.com)



embrionik, stem sel mesenkimal dewasa, dan *induced pluripotent stem cells*.<sup>7</sup>

**PATOFISIOLOGI**

Penyakit Parkinson merupakan gangguan sistem ekstrapiramidal yang ditandai dengan hilangnya fungsi neuron dopaminergik mengakibatkan munculnya gangguan motorik. Rendahnya kadar dopamin striatal menjadi penyebab utama munculnya gejala motorik pada penyakit Parkinson, walaupun demikian adanya gejala non-motorik menunjukkan adanya keterlibatan neurotransmitter lain dari sistem glutamatergik, kolinergik, serotonergik, dan adrenergik.<sup>4</sup>

Degenerasi neuron dopaminergik di substansia nigra memegang peran penting dalam patofisiologi penyakit Parkinson. Neuron dopaminergik pada substansia nigra pars compacta (SNc) akan menghasilkan neurotransmitter dopamin yang kemudian diproyeksikan ke regio input ganglia basalis, yaitu striatum dan mengaktifkan reseptor D1 (eksitatorik) dan D2 (inhibitorik). Dengan teraktivasinya reseptor D1 dan D2, informasi yang sebelumnya diproyeksikan dari area spesifik korteks serebri ke striatum akan diteruskan ke regio *output* ganglia basalis, yaitu globus pallidus internus (GPI) dan substansia nigra pars reticulata (SNr) melalui jalur langsung atau tidak langsung. Jalur langsung melalui koneksi monosinaptik, sedangkan jalur tidak langsung melalui globus pallidus eksternus (GPe) dan nukleus subtalamikus

(STN), keduanya akan meneruskan informasi ke talamus yang kemudian akan memodulasi area spesifik korteks serebri. Degenerasi neuron dopaminergik SNc mengakibatkan rendahnya kadar dopamin yang diproyeksikan ke striatum, menyebabkan gangguan keseimbangan inhibitorik dan eksitatorik. Pada akhirnya akan terjadi inhibisi berlebihan talamus dalam mengirim informasi ke korteks, sehingga muncul gejala motorik penyakit Parkinson.<sup>8,9</sup> Dengan adanya mekanisme kompensasi pada tahap awal penyakit Parkinson, gejala motorik muncul saat degenerasi neuron dopaminergik mencapai 50% - 80%.<sup>4</sup>

Temuan histopatologi utama penyakit Parkinson adalah badan Lewy. Badan Lewy merupakan agregasi sitoplasmik intraseluler yang terdiri dari protein, lemak, dan material lain.<sup>4</sup> Pada pasien Parkinson, badan Lewy ditemukan di neuron dopaminergik di substansia nigra, dan dapat menyebar progresif ke struktur otak lainnya. Terbentuknya badan Lewy diduga akibat mutasi gen yang melibatkan protein *alpha synuclein* ( $\alpha$ Syn), sehingga terjadi agregasi dan terbentuk fibril tidak larut air pada sel neuron.<sup>4</sup>

**TERAPI**

Dopamin memegang peran penting, hilangnya neuron dopaminergik menyebabkan rendahnya kadar dopamin di striatum, sehingga menimbulkan gejala-gejala motorik ataupun non-motorik Parkinson.

Terapi farmakologi yang efektif untuk mengurangi gejala Parkinson adalah dengan memodulasi sistem dopamin, baik dengan dopamin eksogen (levodopa), mendorong aktivitas dopaminergik (agonis dopamin), maupun dengan menghambat katabolisme dopamin (*monoamine oxidase-B inhibitor*).<sup>5</sup> Di samping itu, terapi non-farmakologi penyakit Parkinson dapat berupa latihan fisik, edukasi, nutrisi seimbang, serta terapi stem sel yang masih terus diteliti hingga saat ini.

**Stem Cell**

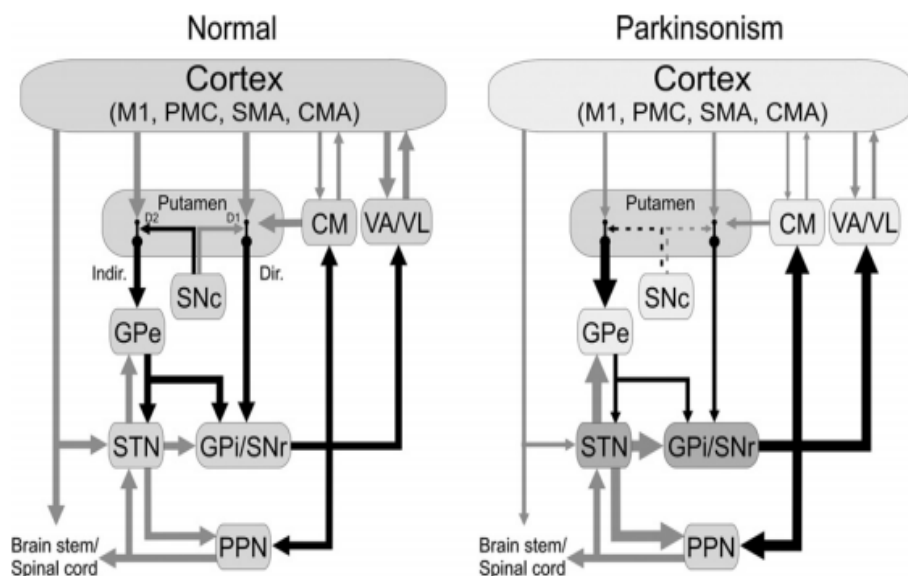
*Stem cell* adalah *unspecialized cells* yang dapat ditemukan dalam tubuh manusia sejak awal perkembangan hingga akhir kehidupan, merupakan progenitor lebih dari 200 tipe sel tubuh manusia.<sup>10</sup> *Stem cell* dapat berdiferensiasi menjadi *specialized cells* yang membawa fungsi spesifik tubuh seperti kulit, darah, otot, sel saraf, dan jaringan tubuh lainnya.<sup>11</sup> *Stem cell* memiliki dua karakteristik penting yang membedakannya dari sel lain, yaitu kemampuan *self-renewing* melalui pembelahan mitosis dan dapat berdiferensiasi menjadi beragam tipe sel khusus. *Stem cell* sangat penting untuk perkembangan, pertumbuhan, pemeliharaan, serta perbaikan otak, tulang, otot, saraf, darah, kulit, dan organ lain.<sup>12</sup>

Beberapa jenis *stem cell* telah diteliti untuk terapi potensial beberapa gangguan neurologis seperti cedera tulang belakang, *multiple sclerosis*, *stroke*, dan Parkinson, di antaranya *stem cell* embrionik, *stem cell* mesenkimal dewasa, dan *induced pluripotent stem cells*.<sup>7</sup>

**Stem Cell Embrionik**

*Stem cell* embrionik adalah sel yang berasal dari awal perkembangan manusia, memiliki potensi untuk berdiferensiasi menjadi semua tipe sel tubuh. Blastosit merupakan embrio pre-implantasi berusia 5 hari setelah proses fertilisasi telur oleh sperma. Di dalam blastosit terdapat *inner cell mass* terdiri dari 30-34 sel yang diidentifikasi sebagai sel pluripoten karena kemampuannya untuk berdiferensiasi menjadi semua tipe sel tubuh, termasuk neuron, dan neuron dopaminergik.<sup>5,11</sup>

*Stem cell* embrionik manusia pertama kali diisolasi oleh Thomson pada tahun 1998, dengan cara mengambil bagian *inner cell mass* dari blastosit dan dilakukan prosedur fertilisasi



**Gambar 1.** Sirkuit basal ganglia-thalamokortikal normal dan pada Parkinsonism.<sup>9</sup>



secara *in vitro*. *Stem cell* embrionik dikatakan dapat menginduksi *rate-limiting enzyme* untuk sintesis dopa, yaitu *tyrosine hydroxylase* (TH).<sup>13</sup> TH merupakan enzim yang mengkatalis proses hidroksilasi tirosin menjadi L-DOPA yang kemudian dikonversi menjadi dopamin oleh dopa dekarboksilase.<sup>6</sup> Telah dilakukan lebih dari 500 transplantasi *stem cell* pada hewan coba untuk identifikasi faktor-faktor yang menentukan keberhasilan transplantasi; salah satunya adalah dengan meningkatkan ekspresi penanda sel progenitor neural di kaudal mesensefalon, karena dapat meningkatkan jumlah sel TH pada jaringan transplan.<sup>14</sup>

Sebagian besar percobaan *in vivo* pada tikus menunjukkan hasil baik, tetapi beberapa masalah masih menghambat aplikasi klinis *stem cell* embrionik manusia; di antaranya stabilitas fenotip sel setelah transplantasi, residu *stem cell* yang tidak terdiferensiasi dikhawatirkan dapat membentuk teratoma, serta risiko penolakan sistem imun.<sup>13,15</sup> Di samping itu, penggunaan *stem cell* embrionik masih kontroversial karena melibatkan pengrusakan embrio manusia, sehingga menimbulkan masalah etik dan moral, oleh karena itu studi-studi saat ini cenderung menggunakan *stem cell* dewasa.<sup>16</sup>

**Stem cell Mesenkimal Dewasa**

*Stem cell* mesenkimal dewasa merupakan sel non-hematopoietik dan multipoten yang pertama kali diambil dari sumsum tulang oleh Fridenshtein pada tahun 1991.<sup>7</sup> Selain dari sumsum tulang, *stem cell* mesenkimal dewasa dapat diisolasi dari jaringan lain, salah satunya adalah jaringan adiposa.<sup>17</sup> Pengambilan *stem cell* dapat dilakukan secara autologous, yaitu diambil dari sel pasien sendiri atau secara alogenik, yaitu diambil dari donor.<sup>18</sup> *Stem cell* mesenkimal dewasa dikatakan mampu menginduksi enzim TH serta ekspresi faktor neurotropik lainnya ketika dikultur dengan sel-sel neuron secara *in vitro*, dan menghasilkan perbaikan perilaku pada hewan coba diinduksi Parkinson.<sup>17</sup>

**Stem cell Sumsum Tulang**

Sumsum tulang merupakan jaringan yang paling banyak dipakai sebagai sumber *stem cell* mesenkimal dewasa, karena keamanan transplantasinya dari segi etik dan sistem imun, serta dapat diambil dari sumsum tulang sendiri. Penggunaan *stem cell* sumsum tulang

sebagai terapi penyakit hematopoietik telah dilakukan sejak beberapa dekade yang lalu.<sup>7</sup> Keuntungan lain *stem cell* sumsum tulang dapat menembus sistem sawar darah otak, sehingga diperkirakan dapat merekonstruksi atau mengganti jaringan otak yang rusak.<sup>7</sup>

Pemberian *stem cell* sumsum tulang melalui jalur intravena pada tikus yang diinduksi Parkinson berdampak berupa peningkatan *level* dopamin seiring dengan peningkatan *level* ekspresi gen TH.<sup>2</sup> Temuan ini sejalan dengan penelitian *in vitro* oleh Shetty, *et al*, yang menunjukkan bahwa *stem cell* sumsum tulang dapat berdiferensiasi secara efisien menjadi neuron dopaminergik fungsional yang mampu mensekresi dopamin.<sup>19</sup> Selain itu, Bouchez, *et al*, menunjukkan bahwa okulasi *stem cell* sumsum tulang meningkatkan pewarnaan imunohistokimia TH dalam striatum yang terkait dengan peningkatan jumlah neuron TH dalam substantia nigra pars compacta.<sup>20</sup> TH adalah *rate-limiting enzyme* dalam sintesis dopamin, peningkatan *level* TH akan meningkatkan produksi dopamin.<sup>2</sup>

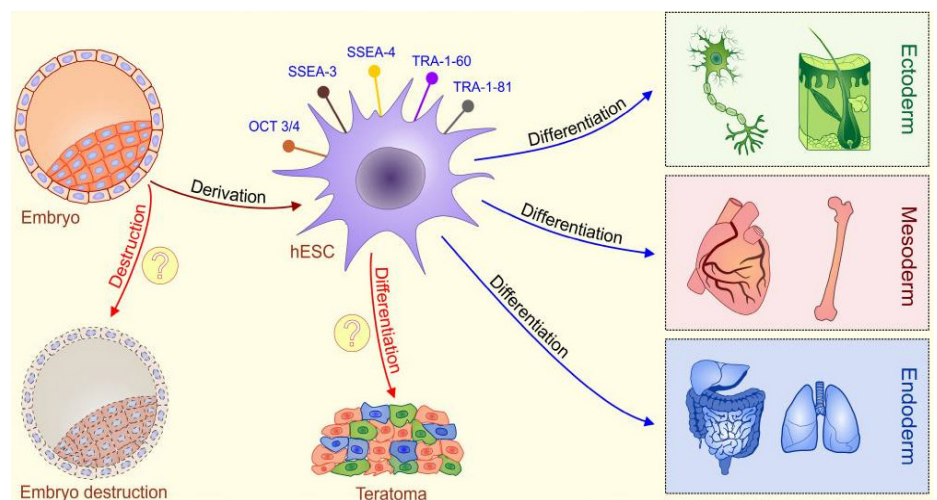
Beberapa kekurangan aplikasi klinis *stem cell* sumsum tulang, di antaranya proses pengambilan sel sangat invasif, nyeri, dan tingkat efisiensi rendah karena sedikitnya sel yang diperoleh, serta penurunan potensi diferensiasi dan proliferasi seiring penuaan.<sup>21</sup> Zuk, *et al*,<sup>22</sup> memperkenalkan sumber *stem cell* alternatif yang diisolasi dari jaringan adiposa, dengan beberapa keunggulan dibandingkan *stem cell* sumsum tulang.<sup>21</sup>

**Stem cell Jaringan Adiposa**

Jaringan adiposa merupakan salah satu jaringan yang paling banyak diteliti. Saat ini jaringan adiposa tidak hanya dipertimbangkan sebagai sumber energi, isolator panas, ataupun *buffer* mekanis saja, melainkan interaksinya yang lebih luas dengan sistem endokrin, saraf, dan kardiovaskular.<sup>23</sup>

*Stem cell* jaringan adiposa merupakan *stem cell* mesenkimal dewasa bersifat multipoten, sehingga dapat berdiferensiasi menjadi adiposit, kondrosit, miosit, osteoblast, dan sel neuronal seperti neuron dopaminergik.<sup>17</sup> Jenis ini dapat diambil saat operasi, eksisi langsung, atau melalui lipoaspirasi subkutaneus dengan skala nyeri lebih rendah daripada proses pengambilan *stem cell* sumsum tulang; keunggulan lainnya yaitu kualitas dan kapasitas proliferasi *stem cell* jaringan adiposa tidak berkurang dengan penambahan usia, risiko tumorigenesis, serta penolakan sistem imun rendah.<sup>16,21</sup>

Penggunaan *stem cell* jaringan adiposa untuk terapi kerusakan otak telah banyak diteliti, ditemukan berkurangnya gejala gangguan otak, baik secara langsung dengan penggantian sel maupun secara tidak langsung dengan melepaskan faktor-faktor tertentu.<sup>17</sup> *Stem cell* jaringan adiposa juga dapat berperan sebagai neuroprotektan dan dapat mengurangi apoptosis neuronal.<sup>17</sup> Penelitian menunjukkan *stem cell* jaringan adiposa dapat berdiferensiasi menjadi *schwann cell-like*, dan meningkatkan fungsi sel glia dilihat



**Gambar 2.** *Stem cell* embrionik diambil dari *inner cell mass* embrio pre-implantasi, bersifat pluripoten sehingga dapat berdiferensiasi menjadi sel-sel dari tiga lapisan germinal (ektoderm, endoderm, mesoderm). Bagian yang tidak terdiferensiasi dapat membentuk teratoma.<sup>15</sup>



dari *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF), dan *brain-derived neurotrophic factor levels* (BDNF) yang meningkat dibandingkan pada sel Schwann primer manusia.<sup>16</sup> Pada percobaan lanjutan secara *in vivo*, pada sistem saraf perifer tercapai fungsi glia maksimal dengan adanya pembentukan mielin dan regenerasi akson.<sup>16</sup> Dengan peningkatan BDNF, kematian lebih lanjut sel neuron dopaminergik dapat dicegah, sehingga dapat menekan progresivitas penyakit Parkinson.<sup>24</sup>

Efek neuroprotektif serta kemampuan mempertahankan neuron dopaminergik membuat para peneliti mempertimbangkan *stem cell* jaringan adiposa sebagai terapi Parkinson yang aman.<sup>16</sup> Purwati (2018), melakukan penelitian *in vivo* dengan implantasi intraventrikular *stem cell* jaringan adiposa autologous yang telah dikultur dan diturunkan menjadi progenitor neural pada 12 pasien Parkinson. Setelah 12 bulan didapatkan perbaikan mental, perilaku dan suasana hati, aktivitas hidup sehari-hari, serta perbaikan motorik pada 10 dari 12 pasien tersebut.<sup>25</sup> Namun, belum ada penelitian yang menunjukkan kemampuan *stem cell* jaringan adiposa dalam mengembalikan fungsi otak normatif pada hewan coba yang diinduksi

Parkinson.<sup>16</sup> Di samping itu, *stem cell* jaringan adiposa dikatakan dapat menginduksi proliferasi sel kanker dan menstimulasi pertumbuhan *pre-existing* tumor, sehingga hal ini harus menjadi perhatian dalam aplikasi klinisnya.<sup>21</sup>

#### **Induced Pluripotent Stem Cells**

*Induced pluripotent stem cells* adalah stem sel somatik dewasa yang dikonversi menjadi pluripoten melalui faktor transkripsi spesifik yang terdapat pada sel pluripoten normal. Pada tahun 2006, Kazutoshi Takahashi dan Shinya Yamanaka memperkenalkan *induced pluripotent stem cells* yang mirip *stem cell* embrionik dan ditransformasikan dari sel fibroblast,<sup>26</sup> metode ini dilakukan dengan menggabungkan empat faktor transkripsi yang dipercaya dapat memprogram ulang sel somatik, yaitu Oct4, Sox2, Klf4, dan c-Myc dengan fibroblast kulit<sup>16</sup>

Pada terapi penyakit Parkinson, sel somatik pasien diambil dan dilakukan proses diferensiasi menjadi sel pluripoten yang dapat memproduksi neuron dopamin, kemudian sel tersebut ditransplantasikan ke dalam striatum.<sup>1</sup> *Induced pluripotent stem cells* dikatakan dapat menjadi terapi penyakit

Parkinson mampu meregenerasi neuron dopaminergik, sehingga transplantasi *stem cell* dapat memperbaiki gejala penyakit Parkinson.<sup>1</sup> Meskipun demikian, *induced pluripotent stem cells* juga memiliki kekurangan yang menghambat aplikasi klinis, salah satunya adalah adanya risiko pembentukan formasi tumor oleh reaktivasi c-Myc.<sup>7</sup> Berbagai modifikasi telah dilakukan, tetapi risiko teratoma setelah transplantasi *induced pluripotent stem cells* tidak dapat sepenuhnya dieliminasi.<sup>7</sup> Dibutuhkan studi lebih lanjut untuk meminimalisir risiko dan kemungkinan mutasi gen yang dapat berdampak pada pembentukan tumor.<sup>1</sup>

#### **SIMPULAN**

Saat ini terapi *stem cell* menarik diteliti karena potensinya berdiferensiasi menjadi sel saraf dan dapat diinduksi menjadi sel dengan fungsi spesifik, sehingga dapat menjadi pilihan terapi penyakit Parkinson.<sup>14</sup> Kandidat untuk terapi Parkinson antara lain *stem cell* embrionik, *stem cell* mesenkimal dewasa, dan *induced pluripotent stem cells*. Walaupun berhasil baik pada hewan coba, masih ada beberapa masalah, di antaranya masalah etik, proses pengambilan, efisiensi, invasif, pembentukan teratoma, dan induksi proliferasi sel tumor.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Goodarzi P, Aghayan HR, Larijani B, Soleiman M, Dehpour AR, Sahebjam M, et al. Stem cell-based approach for the treatment of Parkinson's disease. *Med J Islamic Republic of Iran*. 2015;29:168.
2. Samalia A, Hayatudeen. Pathophysiology and management of Parkinson disease. *Bayero J Pure Applied Sci*. 2018;11(1):238-43.
3. Ahmed HH, Salem AM, Atta HM, Eskandar EF, Farrag AR, Ghazy MA, et al. Updates in the pathophysiological mechanisms of Parkinson's disease: Emerging role of bone marrow mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells*. 2016;8(3):106-17
4. Demagd G, Philip A. Parkinson's disease and its management. *PT*. 2015;40(8):504-10, 532.
5. Han F, Baremberg D, Gao J, Duan J, Lu X, Zhang N, et al. Development of stem cell-based therapy for Parkinson's disease. *E-jnl NCBI [Internet]*. 2015. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4559356/> [cited 2019 June 25]
6. Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *E-jnl Arch Biochem Biophys [Internet]*. 2010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065393/> [cited 2019 June 25]
7. Fu MH, Li CL, Lin HL, Chen PC, Calkins MJ, Chang YF, et al. Stem cell transplantation therapy in Parkinson's disease. *E-jnl Springerplus [Internet]*. 2015;4:597. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4628010/> [cited 2019 June 25]
8. Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, Federico A, Roncari L, Smania N, et al. Pathophysiology of motor dysfunction in Parkinson's disease as the rationale for drug treatment and rehabilitation. *Parkinsons Dis [Internet]*. 2016 [cited 2019 June 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4913065/>
9. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of Parkinsonism. *Clin Neurophysiol [Internet]*. 2008 [cited 2019 June 25];119(7):1459-74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC2467461/>
10. Avasti S, Srivastava RN, Singh A, Srivastava M. Stem cell: Past, present and future- A review article. *Internet J Medical Update [Internet]*. 2008 [cited 2019 June 25];3(1). Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?sessionid=6E02FEE5C20C70AEA4168413633A9DA7>
11. The National Academies. Understanding Stem cells [Internet]. 2002 [cited 2019 June 25]. Available from: <https://nas-sites.org/stemcells>
12. Kalra K, Thomar PC. Stem cell: Basics, classification and applications. *Am J Phytomedicine and Clinical Therapeutics [Internet]*. 2014 [cited 2019 June 25]. Available from <http://www.imedpub.com/articles/stem-cell-basics-classification-andapplications.pdf>
13. Stoker TB, Greenland JC. Stem cell treatments for Parkinson's disease. *E-jnl NCBI [Internet]*. 2018 [cited 2018 June 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536728>
14. Kikerby A, Nolbrant S, Tiklova K, Heuer A, Kee N, Cardoso T, et al. Predictive markers guide differentiation to improve graft outcome in clinical translation of hESC-based therapy for Parkinson's disease. *Cell stem cell*. 2017;20(1):135-48.
15. Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, Volaveric A, Jovicic N, Arsenijevic N, et al. Ethical and safety issues of stem cell-based therapy. *Int J Med Sci*. 2018;15(1):36-45.





16. Hwang S, Gill S, Pathak S, Subramanian S. A comparison of stem cell therapies for Parkinson disease. *Georgetown Medical Review* [Internet]. 2018 [cited 2018 June 25]. Available from <https://gmr.scholasticahq.com/article/3420-a-comparison-of-stem-cell-therapies-for-Parkinson-disease>
17. Chi K, Huei R, Huang YC, Chen SY, Hsu CJ, Kin SZ, et al. Adipose-derived stem cells stimulated with n-butylidenephthalide exhibit therapeutic effects in a mouse model of Parkinson's disease. *E-jnl Sage Journals* [Internet]. 2018 [cited 2019 June 25]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0963689718757408>
18. Kitada M, Dezawa M. Parkinson's disease and mesenchymal stem cells: Potential for cell-based therapy. *Parkinson's disease* [Internet]. 2012 [cited 2019 June 25];873706. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22530164>
19. Shetty P, Ravindran G, Sarang S, Thakur AM, Rao HS, Viswanathan C. Clinical grade mesenchymal stem cells transdifferentiated under xenofree conditions alleviates motor deficiencies in a rat model of Parkinson's disease. *Cell Biol Int*. 2009;33:830–8.
20. Bouchez G, Sensebé L, Vourc'h P, Garreau L, Bodard S, Rico A, et al. Partial recovery of dopaminergic pathway after graft of adult mesenchymal stem cells in a rat model of Parkinson's disease. *Neurochem Int*. 2008;52:1332–42.
21. Frese L, Dijkman P, Hoerstrupa S. Adipose tissue-derived stem cells in regenerative medicine. *Transfus Med Hemother*. 2016;43(4):268–74.
22. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, Ugarte DA, Huang J, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002;13(12):4279–95.
23. Miana VV, Gonzalez EA. Adipose tissue stem cells in regenerative medicine. *E-jnl Ecancermedicalscience* [Internet]. 2018. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5880231/>
24. Baltazar DH, Nadella R, Llanderal TC, Olguín AP, Bonilla AA, Flores LM, et al. The causative and curative roles of brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease, Parkinson's disease and beyond - A neurocognitive approach. *IntechOpen* [Internet]. 2018 [cited 2019 June 25]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/Parkinson-s-disease-and-beyond-a-neurocognitive-approach/the-causative-and-curative-roles-of-brain-derived-neurotrophic-factor-in-Parkinson-s-disease>.
25. Purwati S, Fauzi AA, Gunawan PI. Clinical outcome of intraventricular implantation autologous adipose derived neural progenitor cells in Parkinson. *Asian J Microbiol, Biotechnol Environmental Sci Paper*. 2018;20:48-54.
26. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;25;126(4):663-76.

Follow Us on Instagram  
**@kalbemed**

