



# Sel Punca sebagai Terapi Regenerasi Potensial Kasus Ortopedi

I Gusti Ngurah Wien Aryana, Febyan

Departemen Orthopaedi dan Traumatologi, RSUP Sanglah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

## ABSTRAK

Cedera muskuloskeletal merupakan masalah kesehatan global; namun, metode pengobatan yang paling efektif masih kontroversial. Terapi sel punca telah menjadi populer di bidang ortopedi, terutama untuk kasus cedera muskuloskeletal yang melibatkan tendon, ligamen, tulang, meniskus, dan tulang rawan. Beberapa studi praklinis telah menggunakan terapi sel punca. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas sel punca pada kasus - kasus ortopedi.

**Kata kunci:** Cedera muskuloskeletal, ortopedi, sel punca.

## ABSTRACT

Musculoskeletal injuries are a global health problem, however, its most effective management are still controversial. Stem cell therapy has been popular in the field of orthopaedics, especially for cases of musculoskeletal injuries involving tendons, ligaments, bones, meniscus, and cartilage. Several preclinical studies have been conducted. Further research should be done to evaluate its safety and effectiveness, especially in orthopaedics cases. I Gusti Ngurah Wien Aryana, Febyan. Stem cell as Potential Regeneration Therapy in Orthopaedic Cases.

**Keywords:** Musculoskeletal injuries, orthopaedic, stem cell.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Cedera muskuloskeletal merupakan masalah kesehatan global. Berbagai modalitas pengobatan tersedia untuk mengatasinya; namun, metode yang paling efektif masih kontroversial.<sup>1</sup> Telah banyak peneliti mencoba terapi sel punca di bidang ortopedi, terapi ini telah dikembangkan secara konsisten di negara maju, mengingat sel punca memiliki manfaat yang diperkirakan berperan dalam proses regenerasi sel.<sup>2,3</sup> Banyak institusi mengembangkan penelitian manfaat sel punca dewasa (*adult stem cell*) untuk kasus ortopedi.<sup>4</sup>

## SEL PUNCA

Sumber sel punca dapat berasal dari: sumsum tulang, darah tepi, jaringan lemak (*adiposa*), darah tali pusat (**Gambar 1**).<sup>5</sup>

Secara garis besar ada dua jenis aplikasi sel punca di bidang ortopedi, yaitu auto-transplantasi dan allo-transplantasi.<sup>6</sup> Auto-transplantasi adalah jika donor sel punca

dan resipien merupakan orang yang sama, sedangkan allo-transplantasi adalah jika donor dan resipien sel punca adalah orang yang berbeda.<sup>7</sup>

## Jenis Sel Punca Berdasarkan Tipe

Sel punca dapat dibagi berdasarkan tipenya, yaitu sel punca embrionik dan sel punca matur (*adult*).<sup>8</sup> Sumber sel punca embrionik (**Gambar 2**) –berasal dari blastokista selama fertilisasi *in-vitro* (hari kelima kehidupan janin) bersifat pluripoten,<sup>9</sup> secara teori, sel punca embrionik dapat berkembang dan mampu berdiferensiasi dengan baik dengan risiko penolakan minimal.<sup>10</sup> Sel punca matur diperoleh dari tali pusat atau plasenta setelah lahir, bersifat multipoten dengan kemampuan diferensiasi terbatas, bermanfaat untuk regenerasi dan perbaikan sel muskuloskeletal.<sup>11</sup> Sedangkan sel pluripoten mampu berdiferensiasi menjadi sel yang membentuk tiga lapisan embrionik (ektoderm, mesoderm, dan endoderm).<sup>11</sup>

## Jenis Sel Punca Berdasarkan Sumber Perolehannya

Sel punca dapat diklasifikasikan berdasarkan sumber perolehannya: (1) sel totipoten hanya ada pada embrio awal, mampu berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel; (2) sel pluripoten yaitu sel punca yang mampu berdiferensiasi menjadi berbagai sel intraembrionik, tetapi tidak mampu berdiferensiasi menjadi sel ekstraembrionik seperti plasenta dan tali pusat; (3) sel multipoten dapat berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel pada satu lapis embrionik, membuka peluang dalam pemanfaatannya sebagai terapi sel seperti osteosit, adiposit, dan kondrosit; (4) sel unipoten adalah sel yang hanya dapat menghasilkan satu jenis sel tertentu, *stem cell* unipoten mempunyai sifat dapat memperbaharui atau meregenerasi diri (*self-regenerate/self-renew*).<sup>10-12</sup>

## Fungsi Sel Punca pada Sistem Muskuloskeletal

### a. Tulang

**Alamat Korespondensi** email: [wienaryanaortho@gmail.com](mailto:wienaryanaortho@gmail.com)



Peranan sel punca dalam rekayasa jaringan tulang bertujuan untuk menginduksi proses osteogenik, osteoinduktif, dan osteokonduktif.

Sebuah penelitian menggunakan gabungan hidroksiapatit dengan *bone marrow mesenchymal stem cell* (BM-MSC) menghasilkan waktu penyembuhan yang lebih cepat dan lebih baik pada hewan kelinci dengan fraktur tulang tibia, dibandingkan dengan pemberian hidroksiapatit saja.<sup>13</sup> Colosimo, dkk.<sup>10</sup> melaporkan bahwa pemberian sel punca untuk defek fraktur tulang femur, dapat meningkatkan kadar *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *bone morphogenetic protein* (BMP-2), *transforming growth factor* (TGF) secara signifikan yang menghasilkan penyembuhan tulang dalam waktu singkat. Bajada, *et al*, menggunakan BM-MSCs kombinasi kalsium sulfat untuk pasien fraktur tibialis dengan komplikasi *non-union*.<sup>11</sup> Mereka melaporkan adanya *union* komplut dalam waktu singkat. Sedangkan Giannotti, *et al*, menggunakan BM-MSCs untuk *non-union* tulang panjang pada 7 pasien dan memperoleh hasil penyembuhan maksimal.<sup>12</sup> Peneliti lain menyatakan bahwa kombinasi BMDSCs dan BMP 1-3 meningkatkan kolagen tipe-I dan *osteocalcin* pada hewan tikus dengan *non-union* tulang panjang.<sup>13</sup>

Selain itu, peranan sel punca menghasilkan peningkatan kepadatan mineral tulang belakang dan pemulihan cedera tulang belakang akibat trauma; Sykova, dkk. melakukan terapi BM-MSCs untuk 20 pasien cedera tulang belakang dan didapatkan hasil memuaskan.<sup>13</sup> Studi Zhou, dkk. menggunakan transplantasi BM-MSCs dikombinasi dengan *propofol* untuk cedera tulang belakang pada tikus, mereka menyimpulkan efektivitas transplantasi sel punca mesenkimal sumsum tulang lebih baik.<sup>14,15</sup>

**b. Articular Cartilage**

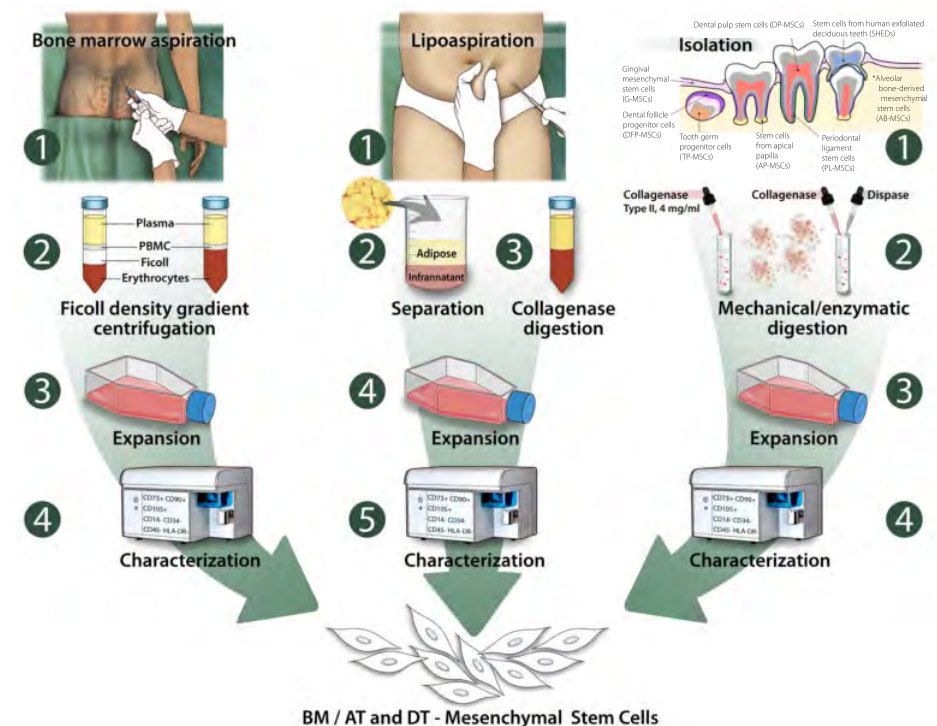
Secara teori, regenerasi tulang rawan hialin sangat terbatas.<sup>14,15</sup> Sel punca memiliki potensi untuk menghasilkan jaringan baru, seperti tulang rawan dengan matriks melalui aktivasi kolagen tipe II dan *aggrecan*.<sup>15</sup> Studi Roseti, dkk. menjelaskan bahwa peranan AD-MSCs sangat penting pada permukaan sendi, dibuktikan dengan adanya regenerasi jaringan *osteocondral* yang diinduksi oleh faktor pertumbuhan, seperti *bone morphogenetic protein 2* (BMP-2) yang

merupakan sub-bagian dari *transforming growth factor* (TGF), bersamaan dengan aktivasi *fibroblast extracellular matrix* (ECM) yang mengembalikan fungsi hialin pada permukaan sendi.<sup>16</sup> Ibanez, dkk. juga melaporkan adanya aktivasi imunomodulasi sel imun *adaptive* dan *innate* melalui faktor parakrin, yang akan berkontribusi terhadap regenerasi sel. Sementara itu, MSCs juga berperan immunosupresif yang bersifat anti-

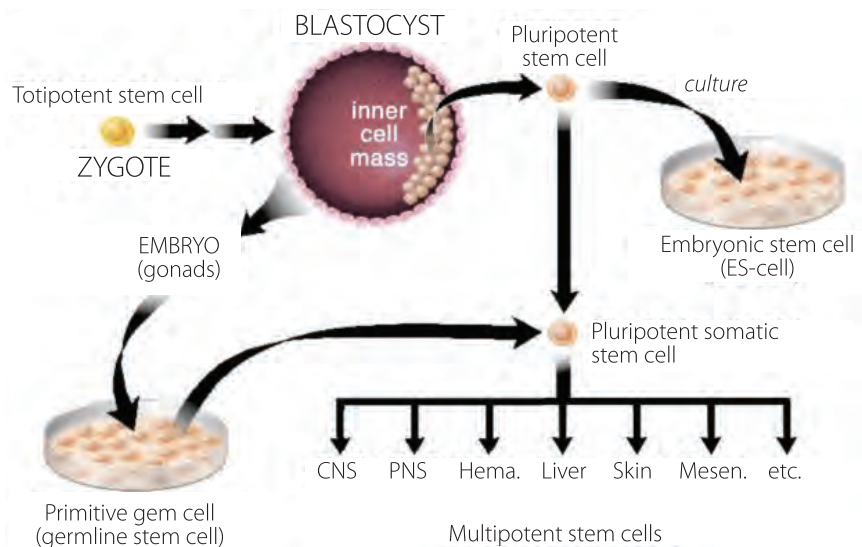
inflamasi terhadap aktivasi IL-10 dan TGF.<sup>17</sup> Inaktivasi mediator inflamasi, seperti IL-10 dan TGF, mampu menghambat proses degenerasi jaringan kartilago sendi.<sup>17-24</sup>

**c. Tendon dan Ligamen**

Selain jaringan tulang, sel punca juga memiliki kemampuan untuk memicu regenerasi sel tendon dan ligamen yang cedera.<sup>25,26</sup> Adam, dkk. membandingkan efektivitas tindakan



Gambar 1. Proses pengambilan sel punca mesenkimal.<sup>7</sup>



Gambar 2. Sel punca embrionik!<sup>1</sup>

Keterangan: CNS: central nerve system; PNS: peripheral nervous system.



pembedahan dengan terapi BM-MSC dan tanpa BM-MSC dengan mengevaluasi hasil histopatologis tendon *Achilles* yang putus dan hasil skor fungsional pada hewan tikus.<sup>26</sup> Disimpulkan bahwa pembedahan kombinasi BM-MSC hasilnya jauh lebih baik dibandingkan pembedahan tanpa BM-MSC. Penelitian Saether, dkk.<sup>21</sup> yang mengevaluasi efektivitas pemberian sel punca pada kasus cedera ligamen kolateral medial (MCL) pada hewan tikus menyimpulkan bahwa sel punca memberikan hasil terapi yang baik dengan waktu penyembuhan dalam periode yang singkat.<sup>24-27</sup>

### Prosedur Sel Punca dalam Kasus Ortopedi

Penerapan terapeutik sel punca menggunakan mediator sel progenitor yang diambil dari sumsum tulang sebagai salah satu sumber sel punca, kemudian disuntikkan langsung ke jaringan untuk meningkatkan proses regenerasi dan perbaikan jaringan yang rusak. Setelah berdiferensiasi menjadi sel-sel progenitor mesenkim, proses tersebut akan memicu osteogenesis, adipogenesis, kondrogenesis, miogenesis, tendon/ligamentogenesis, neurogenesis pada pasien cedera muskuloskeletal.<sup>14-17</sup>

Sel punca mesenkimal yang berasal dari sumsum tulang atau *bone marrow mesenchymal stem cells* (BM-MSCs) merupakan sel punca yang didapat dari jaringan tulang; jenis sel punca ini paling banyak digunakan.<sup>18</sup> Kelebihan sel punca sumsum tulang mampu berdiferensiasi menjadi sel muskuloskeletal.<sup>19</sup> Sedangkan sel punca berasal dari jaringan adiposa *mesenchymal stem cells* (AD-MSCs)

diperoleh dari jaringan lemak di bawah kulit dengan cara pengambilan lebih non-invasif. Sel punca jaringan lemak mampu menginduksi proliferasi sel, sehingga memicu regenerasi sel baru.<sup>20</sup> Selain itu, sel punca berasal dari jaringan sinovial atau *synovial mesenchymal stem cells* (ST-MSCs), memiliki kemampuan untuk mengembalikan skor fungsional (*range of motion*) pasien gangguan sendi, menurunkan rasa nyeri, dan meningkatkan kepuasan pasien pasca-artroskopi sendi lutut.<sup>21-24</sup>

### Uji Klinis Sel Punca

Freitag, dkk. melakukan studi prospektif selama 2 tahun melaporkan bahwa sel punca yang berasal dari adiposa atau lemak efektif untuk penanganan osteoarthritis stadium II ( $p < 0,001$ ), dengan tingkat keamanan yang baik pada bulan ke-24, diikuti dengan penurunan angka operasi ganti sendi lutut.<sup>28</sup> Studi Bowers, dkk. yang membandingkan sel punca berasal dari sumsum tulang dengan jaringan lemak pada hewan tikus dengan cedera tendon *Achilles* akut (*in vitro*) mendapatkan adanya aktivasi faktor pertumbuhan pada tendon, yang dibuktikan dengan peningkatan TGF- $\beta$  dan *connective tissue growth factor* (CTGF).<sup>29</sup> Bowers, dkk. juga melaporkan bahwa sel punca yang berasal jaringan lemak (dosis kecil  $5 \times 10^5$  dan dosis besar  $4 \times 10^6$ ) lebih cepat menghasilkan faktor pertumbuhan daripada sel punca sumsum tulang (pada hari ke-7).<sup>29</sup> Penelitian ini didukung oleh studi Trebinjac, dkk. yang membandingkan pemberian sel punca dengan asam hialuronat pada kasus cedera tendon dan ligamen; disimpulkan sel punca embrionik dapat menginduksi sel osteosit, kondrosit, dan adiposa yang dapat

memicu proses diferensiasi dan perbaikan jaringan tendon dan ligamen dengan mengkonversi pro-inflamasi (makroglobulin M1 menjadi M2 melalui aktivasi prostaglandin tipe 2 PGE2) dan memfasilitasi angiogenesis yang menghambat proses apoptosis dan fibrosis pada populasi atlet.<sup>30</sup> Sedangkan studi Wang, dkk. melaporkan adanya efek orthobiologi sel punca sumsum tulang pada kasus robekan otot *rotator cuff*, yang ditandai dengan ekspresi *transcription factor 9* (*Sox9*), *aggrecan* selama proses penyembuhan tendon pada minggu ke-4. Sedangkan sel punca berasal dari umbilikus yang disuntikkan pada tendon subskapular kelinci yang robek, memperlihatkan perbaikan tendon minggu ke-8 pasca-suntik.<sup>31</sup> Namun, sebaliknya studi Chun, dkk. mendapatkan bahwa injeksi sel punca pada kasus robekan tendon supraspinatus selama 3 bulan tidak menghasilkan proses penyembuhan tendon yang bermakna dibandingkan pemberian normal salin ( $p 0,35$ ).<sup>32</sup>

### SIMPULAN

Sel punca merupakan metode terapi regenerasi terkini, yang telah dikembangkan dan diharapkan dapat menjadi terapi andalan di bidang ortopedi dengan komplikasi minimal. Beberapa studi praklinis telah dilakukan, tetapi penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk mengevaluasi keamanan dan efektivitas sel punca, terutama pada kasus-kasus ortopedi. Terapi sel punca memiliki potensi terapi regenerasi pada kasus muskuloskeletal; tetapi masih banyak kontroversi, oleh karena itu, sangat diperlukan penelitian jangka panjang dan populasi sampel yang besar.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Bilgic S, Durusu M, Aliyev B, Akpancar S, Ersen O, Yasar SM, et al. Comparison of two main treatment modalities for acute ankle sprain. *Pak J Med Sci*. 2015;31(6):1496-9.
2. Tucker BA, Karamsadkar SS, Khan WS, Pastides P. The role of bone marrow derived mesenchymal stem cells in sports injuries. *J Stem Cells*. 2010;5(4):155-66.
3. Desiderio V, De Francesco F, Schiraldi C, De Rosa A, La Gatta A, Paino F, et al. Human Ng2+ adipose stem cells loaded in vivo on a new crosslinked hyaluronic acid-Lys scaffold fabricate a skeletal muscle tissue. *J Cell Physiol*. 2013;228(8):1762-73.
4. Moshiri A, Oryan A, Meimandi-Parizi A. Role of stem cell therapy in orthopaedic tissue engineering and regenerative medicine: a comprehensive review of the literature from basic to clinical application. *Hard Tissue*. 2013;20(2):4:31.
5. Wang Y, Zhao L, Hantash BM. Support of human adipose derived mesenchymal stem cell multipotency by a poloxamer octapeptide hybrid hydrogel. *Biomaterials*. 2010;31(19):5122-30.
6. Gutierrez-Aguirre CH, Gomez-De-Leon A, Alatorre-Ricardo J, Cantu-Rodriguez OG, Gonzalez-Llano O, Jaime-Perez JC, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting in ABO-incompatible patients: are survival and graft-versus-host disease different? *Transfusion*. 2014;54(5):1269-77.
7. Costela-Ruiz VJ, Rodriguez LM, Bellotti C, Montes RI, Stanco D, Arciola CR, et al. Different sources of mesenchymal stem cells for tissue regeneration: a guide to identifying the most favorable one in orthopedics and dentistry applications. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23:6356
8. Udehiya RK, Aithal HP, Kinjavdekar P, Pawde AM, Singh R, et al. Comparison of autogenic and allogenic bone marrow derived mesenchymal stem cells for repair of segmental bone defects in rabbits. *Res Vet Sci*. 2013;94(3):743-52.



9. Chen M, Le DQ, Kjems J, Bunger C, Lysdahl H. Improvement of distribution and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by hyaluronic acid and beta-tricalcium phosphate-coated polymeric scaffold in vitro. *Biores Open Access*. 2015;4(1):363–73.
10. Colosimo A, Rofani C, Ciraci E, Salerno A, Oliviero M, Maio ED, et al. Osteogenic differentiation of CD 271 (+) cells from rabbit bone marrow cultured on three phase PCL/TZ-HA bioactive scaffolds: comparative study with mesenchymal stem cells (MSCs). *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):13154–62.
11. Anderson DJ, Gage FH, Weissman IL. Can stem cells cross lineage boundaries?. *Nature Med*. 2001;7(4):393–95.
12. Giannotti S, Trombi L, Bottai V, Ghilardi M, D'Alessandro D, Danti S, et al. Use of autologous human mesenchymal stromal cell / fibrin clot constructs in upper limb non-unions: long-term assessment. *PLoS One*. 2013;8(8):73893.
13. Grgurevic L, Macek B, Mercep M, Jelic M, Smoljanovic T, Erjavec I, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) 1-3 enhances bone repair. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;408(1):25–31.
14. Sykova E, Homola A, Mazanec R, Lachmann H, Konradova SL, Kobylka P, et al. Autologous bone marrow transplantation in patients with subacute and chronic spinal cord injury. *Cell Transplant*. 2006;15(8-9):675–87.
15. Zhou YJ, Liu JM, Wei SM, Zhang YH, Qu ZH, Chen SB. Propofol promotes spinal cord injury repair by bone marrow mesenchymal stem cell transplantation. *Neural Regen Res*. 2015;10(8):1305–11.
16. Roseti L, Grigolo B. Current concepts and perspectives for articular cartilage regeneration. *J Experimental Orthopaedics*. 2022;9(61):1–7.
17. Ibanez L, Guillem-Liobat P, Marin M, Isabel Guillen M. Connection between mesenchymal stem cells therapy and osteoclast in osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23:1–21.
18. Cheng A, Hardingham TE, Kimber SJ. Generating cartilage repair from pluripotent stem cells. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014;20(4):257–66.
19. Murdoch AD, Hardingham TE, Eyre DR, Fernandes RJ. The development of a mature collagen network in cartilage from human bone marrow stem cells in Transwell culture. *Matrix Biol*. 2016;50:16–26.
20. Zhu S, Zhang B, Man C, Ma Y, Liu X, Hu J. Combined effects of connective tissue growth factor-modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells and NaOH-treated PLGA scaffolds on the repair of articular cartilage defect in rabbits. *Cell Transplant*. 2014;23(6):715–27.
21. Saether EE, Chamberlain CS, Leiferman EM, Kondratko-Mittnacht JR, Li WJ, Brickson SL, et al. Primed mesenchymal stem cells alter and improve rat medial collateral ligament healing. *Stem Cell Rev*. 2015;10(1):1–12.
22. Mastri M, Shah Z, McLaughlin T, Greene CJ, Baum L, Suzuki G, et al. Activation of Toll-like receptor 3 amplifies mesenchymal stem cell trophic factors and enhances therapeutic potency. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303(10):1021–33.
23. Liotta F, Angeli R, Cosmi L, Fili L, Manuelli C, Frosali F, et al. Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing Notch signaling. *Stem Cells*. 2008;26(1):279–89.
24. Yokoya S, Mochizuki Y, Natsu K, Omae H, Nagata Y, Ochi M. Rotator cuff regeneration using a bioabsorbable material with bone marrow derived mesenchymal stem cells in a rabbit model. *Am J Sports Med*. 2012;40(6):1259–68.
25. Louw QA, Manilall J, Grimmer KA. Epidemiology of knee injuries among adolescents: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2008;42(1):2–10.
26. Adams SJ, Thorpe MA, Parks BG, Aghazarian G, Allen E, Schon LC. Stem cell-bearing suture improves Achilles tendon healing in a rat model. *Foot Ankle Int*. 2014;35(3):293–9.
27. Hatsushika D, Muneta T, Nakamura T, Horie M, Koga H, Nakagawa Y, et al. Repetitive allogeneic intraarticular injections of synovial mesenchymal stem cells promote meniscus regeneration in a porcine massive meniscus defect model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(7):941–50.
28. Freitag J, Wickham J, Shah K, Tenen A. Real-world evidence of mesenchymal stem cell therapy in knee osteoarthritis: a large prospective two-year case series. *Regenerative Med*. 2022;17(6):355–73.
29. Bowers K, Amelse L, Bow A, Newby S, MacDonald A, Sun X, et al. Mesenchymal stem cell use in acute tendon injury: in vitro tenogenic potential vs. In vivo dose response. *Bioengineering*. 2022;9(407):1–22.
30. Trebinjac S, Gharairi. Mesenchymal stem cells for treatment of tendon and ligament injuries-clinical evidence. *Med Arch*. 2020;74(5):387–90.
31. Wang HN, Rong X, Yang LM, Hua WZ, Ni GX. Advances in stem cell therapies for rotator cuff injuries. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10: 866195.
32. Chun SW, Kim W, Lee SY, Lim CY, Kim K, Kim JG, et al. A randomized controlled trial of stem cell injection for tendon tear. *Scient Rep*. 2022;12(818):1–10.