



Potensi *Mesenchymal Stromal Cells* (MSCs) Sebagai Terapi Novel pada Penyakit Kritis

Agustina Boru Haloho¹, Legiran^{2*}

1. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, RSUP. Dr. Moh. Hoesin Palembang, Indonesia
2. Divisi Biomedis, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

*penulis korespondensi

DOI:10.55497/majanestcricar.v40i3.265

ABSTRAK

Latar Belakang: Tingginya morbiditas dan mortalitas pada penyakit kritis menjadi salah satu perhatian khusus dalam masalah kesehatan global. Namun hingga saat ini, selain antibiotik dan perawatan suportif, tidak ada pengobatan khusus untuk penyakit kritis dan sepsis. Penelitian ini bertujuan untuk menelaah potensi *Mesenchymal Stromal Cells* (MSCs) sebagai terapi pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), COVID-19 dengan gejala kritis, dan sepsis.

Metode: Penelitian ini merupakan studi literatur dengan metode naratif yang menggambarkan hasil penelitian terkait potensi MSCs sebagai terapi novel pada penyakit kritis.

Hasil: Penelitian ini menunjukkan pemberian MSCs pada penderita ARDS aman dan dapat mengurangi keparahan cedera paru akut. Sedangkan pada COVID-19 dengan gejala berat, pemberian MSCs aman untuk diberikan dan dihubungkan dengan penurunan efek serius, mortalitas, dan waktu pemulihan yang signifikan. Pada pasien sepsis tidak memiliki efek samping terkait pengobatan namun juga tidak memiliki manfaat.

Simpulan: Penggunaan MSCs pada pasien ARDS, COVID-19 dengan gejala berat, dan sepsis diketahui aman. Namun demikian, dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih banyak untuk melihat manfaat dari penggunaan MSCs.

Kata Kunci: *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS); *Mesenchymal Stromal cells* (MSCs); penyakit kritis; sepsis; *stem cell*



Potential of Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) as Novel Therapy in Critical Illness

Agustina Boru Haloho¹, Legiran^{2*}

1. Departement of Anesthesiology and Intensif Care, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya, Dr. Moh. Hoesin Hospital, Palembang, Indonesia
2. Biomedicine, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

*corresponding author

DOI:10.55497/majanestrcicar.v40i3.265

ABSTRACT

Background: The mortality and morbidity rate among people with chronic diseases is one of particular concern in world health problems. However, apart from antibiotics and supportive care, there is no specific treatment for critical illness and sepsis. This study aimed to evaluate the potential of Mesenchymal Stromal Cells (MSCs) as a treatment for acute respiratory distress syndrome (ARDS), critically ill symptomatic COVID-19, and sepsis.

Methods: This literature review uses a narrative methodology to summarize the research finding on the potential of MSCs as a novel treatment for critical illness.

Results: According to this study, administering MSCs to ARDS patients can lessen the severity of acute lung injury while also being safe. MSCs are safe to use and are linked to a significant reduction in serious effects, mortality, and recovery time in COVID-19 with severe symptoms. It has no treatment-related negative effects in septic patients, but it also offers no benefit. Studies using a human systemic inflammatory model, it has clear signs of biological activity, providing various pro-inflammatory, anti-inflammatory, and procoagulant effects during human endotoxemia.

Conclusion: It is well established that MSCs can be used safely in patients with sepsis, ARDS, and COVID-19 who exhibit severe symptoms. However, more investigation using bigger sample sizes is required to determine the advantages of using MSCs.

Keywords: Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS); critical illness; Mesenchymal Stromal Cell (MSCs); sepsis; stem cells

PENDAHULUAN

Perawatan pada pasien dengan penyakit kritis membutuhkan sumber daya manusia dan finansial yang besar. Hal ini menjadi tantangan tersendiri pada daerah dengan sumber daya yang terbatas. Biaya perawatan di Amerika Serikat mencapai US\$3500 perhari dan menyumbang 13% dari biaya rumah sakit, dalam setahun menghabiskan setara 1% Produk Domestik Bruto (PDB) negara.¹ Penyakit kritis yang digambarkan sebagai kondisi akut yang mengancam jiwa, merupakan salah satu penyakit yang mendapat perhatian khusus dalam kesehatan global. Selain memakan biaya yang besar dalam perawatannya, penyakit ini berkaitan erat dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Sekitar 50% kematian di rumah sakit di Amerika Serikat disebabkan oleh sepsis dan tercatat lebih dari 970.000 kasus dirawat setiap tahunnya.^{2,3}

Kegagalan organ akut dapat terjadi pada pasien dengan penyakit kritis seperti infeksi berat, sepsis pada onset awal, dan gangguan iskemik dapat meningkatkan risiko masuk ke unit perawatan intensif (*Intensive Care Unit*). Sepsis dapat berkembang menjadi kondisi yang lebih kompleks yang mengarah ke *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS). Keadaan ini terjadi sebagai respons terhadap peristiwa patofisiologis dan interaksi kompleks dalam sistem tubuh yang mengarah pada disfungsi imun, metabolisme, dan hematologi.

Walaupun strategi tatalaksana pada sepsis terus berkembang, penyakit ini tetap menjadi salah satu masalah klinis mayor dan menjadi penyebab kematian utama pada populasi pasien dengan penyakit kritis. Hal ini terkait dengan inflamasi tidak terkontrol yang terjadi bersamaan dengan terjadinya immunosupresan. Sehingga penelitian terhadap terapi baru untuk tatalaksana sepsis sangat dibutuhkan. Saat ini, selain antibiotik dan perawatan suportif, tidak ada pengobatan khusus untuk sepsis. Meskipun terdapat lebih dari 104 uji klinis Fase III, tidak ada intervensi terapi yang dapat digunakan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat sepsis maupun MODS.³

Sir Martin John Evans dan Matthew Kaufman pada tahun 1981 berhasil membudidayakan *stem cells* embrionik yang berasal dari tikus untuk pertama kalinya di laboratorium. Pada

tahun 1988, transplantasi *stem cells* yang berasal dari darah tali pusat pertama, dilakukan pada seorang anak dengan anemia Fanconi. Sejak saat itu ada lebih dari 6.000 transplantasi telah dilakukan di mana transplantasi dipercayakan kepada kerabat atau penerima *stem cells* lain. *Stem cells* merupakan sel yang tidak terspesialisasi dan memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi jenis sel apapun serta mampu memperbarui diri. Berdasarkan asalnya *stem cells* dibedakan menjadi *embryonic stem cells* (ESCs) dan *adult stem cell*.⁴

Pemanfaatan *stem cells* sebagai agen terapi yang potensial untuk beragam penyakit, terutama *Mesenchymal Stromal Cells* (MSCs) yang diujikan pada hewan model sepsis telah banyak dilakukan. Selain itu, data praklinis yang berkembang menunjukkan bahwa MSCs dapat secara langsung memodifikasi patofisiologi dan mekanisme cedera yang mendasari pada sepsis melalui sifat imunomodulator, anti-bakteri, antiinflamasi, antioksidatif, antiapoptosis, dan reparatif. MSCs juga telah dikonfirmasi memiliki efek terapi pada sepsis dalam dua uji klinis. Selain itu, beberapa kelebihan lainnya yang dimiliki oleh MSCs menjadikan sel ini menarik untuk diteliti potensinya sebagai terapi pada penyakit berbagai penyakit kritis seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).^{3,5} Oleh karena itu, telaah jurnal ini bertujuan untuk menginvestigasi lebih lanjut pemanfaatan MSCs sebagai terapi pada pasien dengan penyakit kritis.

TINJAUAN LITERATUR

Sejarah singkat perkembangan stem cells

Pada 1981, *stem cells* embrionik yang berasal dari tikus untuk pertama kalinya dibudidayakan di laboratorium oleh dua ahli biologi, Sir Martin John Evans dan Matthew Kaufman. Tujuh tahun kemudian, transplantasi *stem cells* yang berasal dari darah tali pusat pertama dilakukan pada seorang anak dengan anemia Fanconi. Sejak itu, lebih dari 6.000 transplantasi telah dilakukan di mana transplantasi dipercayakan kepada kerabat atau penerima *stem cells* lain. Pada tahun 1992, bank *stem cells* publik dan swasta pertama didirikan di Amerika Serikat. Pada tahun 2001, studi pertama tentang transplantasi sel punca tali pusat pada orang dewasa diterbitkan, dan

pada tahun 2004, Gesine Koehler dan rekan menemukan bahwa dalam darah tali pusat, selain sel punca hematopoietik, terdapat sel punca pluripoten. Akhirnya, pada tahun 2012, Shinya Yamanaka dan John Gurdon dianugerahi penghargaan Nobel untuk Fisiologi atau Kedokteran untuk penemuan bahwa sel dewasa dapat diubah menjadi *stem cells* karena kemampuan mereka untuk memanipulasi sel tersebut untuk memiliki sifat pluripotensi.⁴

Stem cells: latar belakang dan karakteristik biologis

Stem cells merupakan sel yang tidak terspesialisasi dan memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi jenis sel apapun serta mampu memperbarui diri. *Stem cells* dibedakan menurut asalnya, *Embryonic Stem Cells* (ESCs) yang diisolasi hanya pada tahap perkembangan embrionik dan *adult stem cell*, yang terletak di organ tubuh dewasa. *Induced Pluripotent Stem Cells* (iPSC) adalah jenis *stem cells* lain yang diturunkan dari sel dewasa yang terdediferensiasi, seperti sel somatik.⁶ ESCs berasal dari massa sel bagian dalam blastokista, yang merupakan tahap embrio praimplantasi. Sel-sel ini memiliki sifat pluripoten karena kemampuannya untuk berdiferensiasi menjadi setiap jenis sel dalam organisme. Sejak dulu, penggunaannya dibatasi oleh adanya batasan etika terkait penggunaan medis ESCs sebagai terapi.⁶

Adult stem cells merupakan sel yang tidak berdiferensiasi dan ditemukan di antara sel-sel yang berdiferensiasi di seluruh tubuh setelah perkembangan. Fungsi sel ini adalah untuk memungkinkan penyembuhan, pertumbuhan, dan penggantian sel-sel yang hilang setiap hari. Sel ini memiliki kemampuan berdiferensiasi yang terbatas, diantaranya menjadi *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs), *neural cells*, *haematopoietic stem cells*, dan *skin stem cells*.⁶

MSCs merupakan sel yang diisolasi dari sumsum tulang dan merupakan sel stroma non-hematopoietik yang memiliki kemampuan melekat pada plastik dalam kultur jaringan standar, dan mengekspresikan penanda permukaan sel yang khas, dan berdiferensiasi *in vitro* menjadi osteoblast, adiposit, dan kondroblas. MSCs dapat diisolasi dari sebagian besar jaringan mesenkim

seperti sumsum tulang, darah tali pusat, plasenta, dan jaringan adiposa. MSCs memiliki beberapa sifat yang menjadikannya sebagai kandidat terapi yang menarik untuk pengobatan penyakit akut. MSCs dianggap sebagai non-imunogenik karena ekspresi konstitutifnya yang rendah dari *Major Histocompatibility Complex* (MHC) tipe I dan tidak adanya molekul ko-stimulator MHC tipe II dan sel-T. Komponen ini secara teoritis memungkinkan untuk transplantasi alogenetik tanpa perlu pencocokan HLA atau immunosupresi. MSCs memiliki tumorigenitas rendah dan umur pendek *in vivo*. Sehingga, setelah MSCs diisolasi dari jaringan inang, sel ini dapat diperbanyak secara *ex vivo* dengan cepat, yang akan memungkinkan pemberian klinis. Kelebihan yang dimiliki MSCs ini telah menjadikan sel ini menarik untuk diteliti potensinya sebagai terapi pada penyakit kardiomiopati iskemik, penyakit paru obstruktif kronik, cedera neurologis akut, penyakit *graft-versus-host*, sepsis, dan cedera paru akut.⁵

Berbagai studi praklinis untuk meneliti potensi MSCs sebagai terapi pada penderita ARDS dan sepsis melalui modifikasi jalur patobiologis pada saat pelepasan faktor parakrin telah banyak dilakukan. Efek modulasi ini meliputi: pelepasan efek anti inflamasi pada jaringan inang; pengurangan permeabilitas epitel alveolar dan endotel vaskular; peningkatan klirens cairan alveolar; peningkatan aktivitas fagositosis makrofag, monosit, dan neutrofil; dan pengerahan efek antiapoptosis pada sel inang, meskipun jalur ini tidak ditandai dengan baik. Sehingga, penggunaan MSC memungkinkan modulasi perbaikan jaringan melalui transfer mitokondria langsung dengan sel inang. Bagaimana rute pengiriman MSC mempengaruhi interaksi antara MSC dan jaringan inang tidak dipahami dengan baik. Jalur yang digambarkan dalam kapiler dan alveolus tidak selalu eksklusif untuk kompartemen anatomi tersebut, juga tidak bergantung pada rute pengiriman MSC tertentu.⁵

HASIL TINJAUAN

Mesenchymal stem cells pada acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Studi terbaru menunjukkan bahwa MSCs memiliki peran dalam memodulasi respon imun

dan mengurangi cedera paru-paru pada model hewan. Zheng dkk. pada tahun 2014 melakukan penelitian untuk memeriksa kemungkinan efek samping setelah pemberian sistemik *adipose-derived* MSCs pada pasien ARDS dan menentukan potensi kemanjuran MSCs pada ARDS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian *adipose-derived* MSCs tampaknya aman dan layak dalam pengobatan ARDS. Namun, efek klinis pada dosis MSC yang digunakan tergolong lemah, sehingga dibutuhkan optimalisasi lebih lanjut dari untuk dapat memperoleh manfaat berupa berkurangnya cedera epitel alveolar pada ARDS dengan menggunakan MSCs.⁷ Selain itu, Wilson dkk. melakukan penelitian untuk menguji keamanan dosis tunggal *allogeneic bone marrow-derived* MSC pada pasien dengan ARDS sedang hingga berat. Penelitian menunjukkan bahwa infus intravena tunggal *allogeneic bone marrow-derived* MSC dapat ditoleransi dengan baik pada sembilan pasien dengan ARDS sedang hingga berat.⁸

Matthay dkk. pada tahun 2019 kemudian melakukan penelitian lanjutan dari penelitian sebelumnya. Penelitian ini bertujuan untuk menilai keamanan penggunaan MSCs pada pasien dengan ARDS sedang hingga berat. Penelitian yang dilakukan berupa prospektif, *double-blind, multicenter, randomized controlled trial* untuk membandingkan penggunaan satu dosis intravena MSCs dibandingkan dengan *placebo*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa satu dosis intravena MSCs aman untuk digunakan pada pasien dengan ARDS sedang hingga berat.⁹ Yip dkk. pada tahun 2020 melakukan penelitian untuk melihat keamanan, kelayakan, dan kemungkinan efek samping dari *Umbilical Cord* MSCs (UC-MSCs) pada pasien dengan ARDS sedang hingga berat dengan komplikasi sepsis, syok dan MODS. Penelitian dilakukan pada 9 pasien dengan dibagi pada 3 kelompok dosis, yaitu rendah, sedang, dan tinggi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dosis tunggal MSCs aman dengan hasil yang menguntungkan pada sembilan pasien tersebut.¹⁰

Airspace biomarker merupakan salah satu biomarker yang digunakan sebagai salah satu penilaian sekunder pada uji coba klinis, walaupun penelitian terhadap penggunaan penanda tidak sebanyak plasma biomarker. *Airspace biomarker*

dapat meningkatkan studi mengenai perawatan ARDS dengan mencerminkan respons dan kemungkinan mekanisme terapi di paru-paru lebih baik daripada circulating biomarkers.¹¹ Studi oleh Wick dkk. menggunakan *airspace biomarker* untuk menilai bukti mekanis terhadap dampak MSCs pada pasien dengan ARDS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *airspace biomarker* pada pasien dalam penelitian ini memberikan bukti manfaat biologis MSC untuk mengurangi keparahan cedera paru akut pada pasien dengan ARDS dan memperkuat alasan untuk melanjutkan pengujian MSC sebagai terapi untuk ARDS.¹¹

Mesenchymal stem cells pada pasien dengan COVID-19

ARDS pada COVID-19 sering dikaitkan dengan angka kematian yang tinggi. MSCs diketahui memberikan efek imunomodulator dan antiinflamasi dan dapat menghasilkan efek menguntungkan pada ARDS COVID-19. Lanzoni dkk. melakukan penelitian untuk menentukan keamanan dan mengeksplorasi kemanjuran infus UC-MSCs pada subjek dengan COVID-19 ARDS. Kelompok intervensi mendapat 2 kali infus UC-MSCs dengan dosis $100 \pm 20 \times 10^6$ dalam 50 mL *vehicle solution* (mengandung serum albumin manusia dan heparin). Sedangkan, kelompok kontrol diberikan *vehicle solution*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa infus UC-MSC pada COVID-19 dengan ARDS aman. Selain itu, pengobatan UC-MSC dikaitkan dengan penurunan efek samping serius, mortalitas, dan waktu pemulihan yang signifikan, dibandingkan dengan kontrol.¹²

Dilogo dkk. melakukan penelitian terhadap efikasi pemberian UC-MSCs sebagai terapi tambahan pada pasien dengan penyakit kritis COVID-19. Kelompok intervensi diberikan infus UC-MSCs dengan dosis 1×10^6 /kg berat badan UC-MSC dalam 100 ml larutan normal *saline* 0,9% dan kelompok kontrol mendapatkan 100 ml normal *saline* 0,9%. Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan UC-MSC intravena sebagai pengobatan tambahan untuk pasien yang sakit kritis dengan COVID-19 meningkatkan tingkat kelangsungan hidup dengan memodulasi sistem kekebalan menuju keadaan antiinflamasi.¹³ Monsel dkk. melakukan sebuah penelitian untuk

menentukan apakah infus intravena berulang UC-MSC yang berasal dari Wharton Jelly selama tahap awal ARDS terkait SARS-CoV-2 dapat meningkatkan resolusi dan memengaruhi tingkat biomarker yang bersirkulasi. Kelompok intervensi menerima tiga infus intravena 10^6 UC-MSCs/kg, sedangkan kelompok kontrol menerima plasebo (0,9% NaCl). Biomarker yang digunakan adalah $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa biomarker pada hari ke-0 hingga hari ke-7 intervensi dibandingkan dengan kelompok plasebo tidak berbeda secara signifikan. Selain itu, infus UC-MSCs berulang diketahui tidak terkait dengan efek samping serius selama pengobatan maupun sesudahnya.¹⁵

Mesenchymal stem cells pada sepsis

Penelitian praklinis ditemukan bahwa MSCs memiliki kemampuan memodulasi peradangan, meningkatkan perbaikan jaringan dan pembersihan patogen, dan mengurangi kematian pada hewan model sepsis. He dkk. melakukan penelitian yang bertujuan untuk menguji keamanan dan kelayakan dosis tunggal *allogeneic* UC-MSCs pada pasien dengan sepsis berat. Kelompok intervensi dibagi menjadi tiga kelompok, dengan dosis rendah (1×10^6 cells/kg), sedang (2×10^6 cells/kg), dan tinggi (3×10^6 cells/kg). Hasil penelitian ini didapatkan bahwa tidak ada kejadian serius terkait infus atau efek samping terkait pengobatan pada pasien dalam uji coba ini, tidak ada sinyal keamanan atau kemanjuran untuk efek samping yang serius atau jumlah sitokin. Infus dosis tunggal *allogeneic* UC-MSC intravena hingga dosis 3×10^6 sel/kg aman dan dapat ditoleransi dengan baik pada pasien dengan sepsis berat.¹⁶⁻¹⁷

Hampir sama dengan penelitian sebelumnya, McIntyre dkk. (2018) melakukan uji coba eskalasi dosis MSCs pada syok septik dengan tujuan utama untuk memeriksa keamanan dan tolerabilitas MSCs. Tiga kelompok dosis MSC terpisah, dengan tiga peserta per kelompok menerima dosis intravena tunggal yaitu 0,3, 1,0 dan $3,0 \times 10^6$ sel/kilogram. Penelitian menunjukkan bahwa infus *allogenic bone marrow derived* MSCs yang baru dikultur ke dalam partisipan dengan syok septik hingga dosis 3 juta sel per kg (250 juta sel) tampaknya aman.¹⁸ Pada model eksperimental, MSCs dapat memodulasi berbagai respon imun

yang terlibat dalam patogenesis sepsis. Injeksi lipopolisakarida (LPS) intravena ke subjek sehat menjadikan respon *host* relevan dengan respons pada orang dengan sepsi. Penelitian yang dilakukan oleh Perlee dkk. untuk mengeksplorasi lebih lanjut keamanan dan potensi penggunaan infus intravena *allogeneic adipose* MSCs dalam pengobatan pasien sepsis, menggunakan model inflamasi sistemik manusia yang diinduksi dengan menggunakan injeksi LPS intravena dan untuk mendapatkan informasi tentang efek *allogeneic adipose* MSCs pada induksi respon imun pejamu model sepsis. Penelitian menunjukkan bahwa infus *allogeneic adipose* MSCs intravena dapat ditoleransi dengan baik, pada setiap dosis yang diuji. Pada dosis tinggi (4×10^6 sel/kg), *allogeneic adipose* MSCs memiliki tanda-tanda aktivitas biologis yang jelas, memberikan berbagai efek proinflamasi, antiinflamasi dan prokoagulan selama endotoksemia manusia.¹⁹

Penelitian oleh Schlosser dkk. pada tahun 2019 untuk menentukan apakah profil sitokin plasma dapat memberikan informasi lebih lanjut tentang keamanan dan efek biologis dari penggunaan MSCs, karena sebelumnya tidak ada penelitian yang melakukan analisis komprehensif kadar sitokin yang bersirkulasi pada pasien sakit kritis yang dirawat dengan MSCs. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa pemberian *allogenic* MSCs dengan dosis tunggal hingga 3 juta sel/kg, tidak memperburuk peningkatan kadar sitokin dalam plasma pasien dengan syok septik dan konsisten dengan respons yang aman. Data ini juga memberikan informasi tentang mekanisme biologis potensial dari pengobatan MSCs dan mendukung penyelidikan lebih lanjut dalam uji coba terkontrol acak yang lebih besar.²⁰⁻²¹

SIMPULAN

Pemanfaatan MSCs sebagai terapi novel pada berbagai penyakit kritis memiliki keamanan yang baik. Namun demikian, penelitian dengan jumlah sampel yang jauh lebih besar sangat dibutuhkan untuk melihat manfaat lebih jauh dari penggunaan MSCs.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan tinjauan literatur ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cerro G, Checkley W. Global analysis of critical care burden. *Lancet Respir*. 2014;2(5):343–4.
2. Baker T, Schell CO, Petersen DB, Sawe H, Khalid K, Mndolo S, et al. Essential care of critical illness must not be forgotten in the COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*. 2020 Apr 18 [cited 2022 Apr 20];395(10232):1253.]
3. Varkouhi AK, Paula A, Monteiro T, Tsoporis JN, Mei SHJ, Stewart DJ, et al. Genetically Modified Mesenchymal Stromal / Stem Cells : Application in Critical Illness. *Stem Cell Rev Rep*. 2020; 16(5):812-27.
4. Charitos IA, Ballini A, Cantore S, Boccellino M, Di Domenico M, Borsani E, et al. Stem Cells: A Historical Review about Biological, Religious, and Ethical Issues. *Stem Cells Int*. 2021;2021.
5. Walter J, Ware LB, Matthay MA. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of potential therapeutic benefit in ARDS and sepsis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(12):1016–26.
6. Zakrzewski W, Dobrzy M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells : past , present , and future. *Stem Cell Res Ther*. 2019;5:1–22.
7. Zheng G, Huang L, Tong H, Shu Q, Hu Y, Ge M, et al. Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: A randomized, placebo-controlled pilot study. *Respir Res*. 2014;15(1):1–10.
8. Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, Caballero L, McMillan M, Fang X, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: A phase 1 clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(1):24–32.
9. Matthay MA, Calfee CS, Zhuo H, Thompson BT, Wilson JG, Levitt JE, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(2):154–62.
10. Yip HK, Fang WF, Li YC, Lee FY, Lee CH, Pei SN, et al. Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2020;E391–9.
11. Wick KD, Leligdowicz A, Zhuo H, Ware LB, Matthay MA. Mesenchymal stromal cells reduce evidence of lung injury in patients with ARDS. *JCI Insight*. 2021;6(12).
12. Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, Messinger Cayetano S, Alvarez RA, Kouroupis D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med*. 2021;10(5):660
13. Dilogo IH, Aditjaningsih D, Sugiarto A, Burhan E, Damayanti T, Sitompul PA, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cells as critical COVID-19 adjuvant therapy: A randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med*. 2021;10(9):1279–87.
14. Dilogo IH, Aditjaningsih D, Sugiarto A, Burhan E, Damayanti T, Agustina P, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cells as critical COVID-19 adjuvant therapy : A randomized controlled trial. *Stem Cell Transl Med*. 2021;(April):1–9.
15. Monsel A, Hauw-Berlemont C, Mebarki M, Heming N, Mayaux J, Nguekap Tchoumba O, et al. Treatment of COVID-19-associated ARDS with mesenchymal stromal cells. *Crit Care*. 2022;26(1):48.
16. He X, Ai S, Guo W, Yang Y, Wang Z, Jiang D, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of severe sepsis: a phase 1 clinical trial. *Transl Res*. 2018.
17. Zurlo G, Guo J, Takada M, Wei W, Zhang Q. New insights into protein hydroxylation and its important role in human diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2016.
18. McIntyre LA, Stewart DJ, Mei SHJ, Courtman D, Watpool I, Granton J, et al. Cellular immunotherapy for septic shock: A phase I clinical trial. Vol. 197, *Am J Respir Crit Care Med*. 2018. 337–47 p.
19. Perlee D, van Vught LA, Scicluna BP, Maag A, Lutter R, Kemper EM, et al. Intravenous Infusion of Human Adipose Mesenchymal Stem Cells Modifies the Host Response to Lipopolysaccharide in Humans: A Randomized, Single-Blind, Parallel Group, Placebo Controlled Trial. *Stem Cells*. 2018;36(11):1778–88.
20. Seo Y, Shin T, Kim H. Current Strategies to

Enhance Adipose Stem Cell Function : An Update. *Int J Mol Sci.* 2019;

21. Schlosser K, Wang JP, Dos Santos C, Walley KR, Marshall J, Fergusson DA, et al. Effects of Mesenchymal Stem Cell Treatment on Systemic Cytokine Levels in a Phase 1 Dose Escalation Safety Trial of Septic Shock Patients. *Crit Care Med.* 2019;47(7):918–25.