



Potensi Terapi *Stem Cell* pada Neuropati Optik

Devi Azri Wahyuni¹, Legiran²

1. Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya - RSUP. Dr. Moh. Hoesin, Palembang, Indonesia
2. Program Studi Sains Biomedis Program Doktor, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

*penulis korespondensi

DOI : 10.55497/majanestricar.v42i3.386

ABSTRAK

Stem cell merupakan sel yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi dan regenerasi melalui pembelahan sel maupun stimulasi faktor perkembangan suatu jaringan. Neuropati optik merupakan sekumpulan gangguan dengan kelainan dan disfungsi saraf optik yang dapat bersifat primer maupun sekunder. Neuropati optik dapat mengurangi kualitas hidup penderitanya karena menyebabkan defek penglihatan yang mayoritas bersifat ireversibel. Terapi penggantian sel dan efek neuroprotektif *adult stem cell* telah diteliti untuk mengurangi hilangnya *retinal ganglion cell* (RGC) dan aksonnya serta meningkatkan kelangsungan hidup RGC dan regenerasi aksonal. Tinjauan literatur ini membahas potensi pemanfaatan *adult stem cell* dalam beberapa kasus neuropati optik sebagai salah satu alternatif terapi mutakhir dalam memulihkan kemampuan penglihatan dan kualitas hidup penderitanya. *Stem cell* ditemukan memiliki banyak potensi, namun masih perlu studi dan riset lebih lanjut untuk meneliti keamanannya pada manusia.

Kata Kunci: *adult stem cell*; neuropati optik; *retinal ganglion cell*; terapi penggantian sel



Potential of Stem Cells Therapy in Optic Neurophaty

Devi Azri Wahyuni¹, Legiran²

1. *Department of Eye Health Sciences, Faculty of Medicine, Sriwijaya University - General Hospital Dr Mohammad Hoesin, Palembang, Indonesia*
2. *Study Program of Biomedical Science, Doctoral Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, Palembang, Indonesia*

**corresponding author*

DOI : 10.55497/majanestcricar.42i3.386

ABSTRACT

Stem cells are cells that have the ability to differentiate and regenerate through cell division or stimulation of tissue development factors. Optic neuropathy is a group of disorders with abnormalities and dysfunction of the optic nerve that can be primary or secondary. Optic neuropathy can reduce the quality of life of sufferers because it causes visual defects that are mostly irreversible. Cell replacement therapy and the neuroprotective effects of adult stem cells have been studied to reduce the loss of RGCs and their axons and increase RGC survival and axonal regeneration. This article discusses the potential use of adult stem cells in several cases of optic neuropathy as an alternative to cutting-edge therapy in restoring the ability to see and the quality of life of sufferers. Stem cells have been found to have a lot of potential, but further studies and research are still needed to examine their safety in humans.

Keywords: *adult stem cell; cell replacement therapy; optic neuropathy; retinal ganglion cell*

PENDAHULUAN

Stem cell merupakan sel yang belum berdiferensiasi dimana struktur atau proteinnnya belum berkembang menjadi suatu sel atau jaringan yang spesifik. *Stem cell* memiliki kemampuan regenerasi dan diferensiasi melalui pembelahan sel secara simetris maupun asimetris.¹ Kemampuan *stem cell* untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel disebut sebagai potensi dan diklasifikasikan menjadi totipoten/omnipoten, pluripoten, multipoten, oligopoten dan unipoten.¹

Neuropati optik merupakan sekelompok kelainan atau disfungsi dari saraf optik. Patofisiologi yang mendasari terjadinya neuropati optik adalah kematian sel ganglion retina/*retina ganglion cell* (RGC) yang berfungsi mengirimkan informasi visual pembentukan gambar dan non gambar dari retina ke nukleus genikulata lateral dan kolikulus superior di otak, degenerasi aksonal serta terbatasnya kapasitas regenerasi pada sistem saraf pusat. Kondisi ini menyebabkan terjadinya kehilangan penglihatan yang ireversibel. Neuropati optik herediter yang paling umum yaitu *Leber's hereditary optic neuropathy* (LHON) dan *autosomal dominant optic atrophy* (ADOA) yang sebagian besar ditemukan pada anak-anak dan remaja. Berdasarkan studi meta analisis dengan populasi Eropa, angka prevalensi LHON di area Timur Laut Inggris sekitar 1:27.000 hingga 1:45.000, sedangkan angka prevalensi ADOA berkisar 1:10.000 di Denmark dan 1:35.000 di Inggris.^{2,3,4}

Saat ini terapi penggantian sel dengan *stem cell* merupakan salah satu terapi potensial dalam penatalaksanaan neuropati optik, terutama penggantian sel fotoreseptor dan RGC. Beberapa uji klinis telah dilakukan pada *adult stem cells*, termasuk *stem cell* mesenkimal/*mesenchymal stem cells* (MSCs) dan *stem cell* hematopoietik/*hematopoietic stem cells* (HSCs).² Efek neuroprotektif *stem cell* sebagian besar dimediasi oleh efek parakrin dengan melakukan modulasi plastisitas jaringan *host* yang rusak, sekresi faktor neurotropik, mengembalikan pelepasan pemancar sinaptik, integrasi ke dalam jaringan saraf dan sinaptik yang ada, serta membangun kembali koneksi aferen dan eferen.² Transplantasi *stem cell* mesenkimal maupun hematopoietik memiliki potensi dalam

mengobati dan mencegah progresivitas penyakit neuropati optik dengan cara mengurangi stres oksidatif, mengurangi kerusakan sel ganglion retina, dan menstimulasi regenerasi jaringan pada nervus optikus, akan tetapi masih diperlukan penelitian lebih lanjut terkait kondisi sel transplantasi, *preconditioning* dalam mempertahankan neuroprotektif, pencegahan reaksi gliosis reaktif, dan modulasi fungsional *stem cell*.

Neuropati optik secara klinis dapat dilakukan pengobatan dan prosedur pembedahan. Pada berbagai jenis neuropati optik yang menargetkan kondisi patologis telah dilakukan beberapa uji klinis. Namun, pada kebanyakan pasien dengan neuropati optik terdapat cacat penglihatan yang masih belum dapat pulih sepenuhnya. Saat ini, tantangan berupa menyelamatkan sepenuhnya RGC dari degenerasi, mengaktifkan regenerasinya secara endogen, dan mengisinya kembali secara eksogen menjadi perhatian para klinisi. RGC rentan terhadap stres dan cedera, dan memiliki kapasitas regeneratif yang terbatas sehingga kehilangan penglihatan tidak dapat dihindari dan tidak dapat dipulihkan.² Tinjauan pustaka ini akan membahas potensi *stem cell* pada penatalaksanaan beberapa kelainan neuropati optik.

HASIL DAN DISKUSI

Stem cell merupakan sel primitif multipoten yang mampu berkembang menjadi seluruh tipe sel darah baik galur limfoid maupun mieloid. Berdasarkan tahap perkembangannya *stem cell* dapat diklasifikasikan menjadi *embryonic stem cell* (ESC) dan *adult stem cell*. Jenis *stem cell* dalam terapi neuropati optik mencakup *hematopoietic stem cell* (HSC), *mesenchymal stem cell* (MSC), dan *retinal stem cell* (RSC).²

Stem cell hematopoietik turunan dari sumsum tulang dapat melakukan transdiferensiasi yaitu menjadi sel selain sel darah, meski hal ini belum dapat dilakukan pada studi *in vivo*.⁵ Aksis PI3K-AKT-mTORC1 merupakan regulator pada aktivasi HSC dan memiliki peran penting dalam proses pembentukan tumor.⁶

Stem cell mesenkimal merupakan sel stroma multipoten yang berasal dari sel perivaskular dengan kemampuan dapat melakukan diferensiasi menjadi sel turunan mesodermal

dengan fungsi imunomodulator melalui interaksi dengan sel-sel imun dan aktivitas parakrin yang memungkinkan sel alogenik maupun autolog untuk beraksi bebas dalam tubuh *host* sehingga membantu proses pengobatan dan regenerasi.^{2,7,8}

Sel progenitor retina/*retinal progenitor cell* (RPC) merupakan *stem cell* saraf yang menghasilkan tujuh jenis sel retina matur yaitu fotoreseptor kerucut/batang, sel bipolar, sel horizontal, sel amakrin, RGC, dan glia Müller.² Ekspresi PAX6, VSX2, RAX, SOX2, Nestin, dan c-Kit dapat ditemukan dalam RPC dimana c-Kit dan RPC lainnya berpotensi memperbaiki retina yang terluka sehingga meningkatkan penglihatan dan menunda proses degenerasi retina.^{2,9,10}

Efek neuroprotektif *stem cell* sebagian besar dimediasi oleh efek parakrin dengan melakukan modulasi plastisitas jaringan *host* yang rusak, sekresi faktor neurotropik, mengembalikan pelepasan pemancar sinaptik, integrasi ke dalam jaringan saraf dan sinaptik yang ada, serta membangun kembali koneksi aferen dan eferen.²

Aplikasi Adult Stem Cell pada Neuritis Optik Demielinasi

Neuritis optik demielinasi (NOD) merupakan salah satu penyebab kehilangan penglihatan unilateral atau bilateral pada dewasa muda. Auto-antibodi anti-aquaporin-4 (AQP4) ditemukan pada beberapa pasien NOD khususnya pada episode neurologis rekuren.^{2,11} Mekanisme patofisiologis neuritis optik yang berhubungan dengan antibodi AQP4 dapat berhubungan dengan ikatan antibodi AQP4 dan reseptor kanal AQP4 pada permukaan astrosit sehingga terjadi sitotoksitas astrosit disertai dengan kerusakan oligodendrosit sekunder dan demielinasi.² Dosis tinggi metilprednisolon intravena (MPIV) merupakan terapi *gold standart* dengan efek samping menurunkan fungsi imunitas tubuh.^{2,12} Transplantasi MSC autolog pada pasien neuritis optik dapat meningkatkan ketebalan *retinal nerve fiber layer* (RNFL) dan diameter saraf optik sehingga memperbaiki fungsi penglihatan pada 1 tahun setelah dilakukan transplantasi. Injeksi MSC sumsum tulang autolog pada retrobulbar, subtenon, dan intraviteal dapat memperbaiki tajam penglihatan dari 20/800 menjadi 20/100 setelah 6 bulan terapi.^{2,13}

Transplantasi HSC autolog mengonversi status seropositif AQP4-IgG menjadi negatif pada sebagian besar pasien. Selain itu juga didapatkan perbaikan visus dari 0,02 menjadi 0,04 setelah 6 bulan dilakukan transplantasi, disertai dengan perbaikan gejala termasuk kekuatan otot mata. *Stem cell* hematopoietik belum sepenuhnya efektif mencegah kekambuhan neuromielitis optik karena inadekuatnya perbaikan toleransi imun dan adanya autoimunitas yang terus berlangsung terhadap antigen AQP4.²

Aplikasi Adult Stem Cell pada Neuropati Optik Traumatik

Neuropati optik traumatik/*traumatic optic neuropathy* (TON) adalah kondisi cedera akut pada saraf optik disebabkan oleh trauma langsung, tidak langsung atau oleh ledakan yang mengakibatkan hilangnya penglihatan.¹⁶ Trauma tidak langsung umumnya terjadi pada cedera kepala dimana saraf optik tertarik dan terputus yang menyebabkan terjadinya perubahan tekanan intraokular (TIO) yang cepat dan memicu kerusakan RGC.⁴ Akibat gangguan mekanis langsung pada akson saraf optik, terjadi aktivasi proses enzimatik yang mendegradasi sitoskeleton, serta memicu tertundanya perbaikan struktur dan fungsi akson.¹⁷

Adult stem cell yang melepaskan faktor neurotropik (misalnya *fibroblast growth factor 2/FGF-2*) dan eksosom meningkatkan kelangsungan hidup RGC dan memfasilitasi regenerasi akson dengan memberikan nutrisi pada ganglion mata yang mengalami cedera.² Terapi sel yang menggunakan seluruh fraksi *stem cell* sumsum tulang berupa *bone marrow-derived mononuclear cells* (BMMNC) memberikan perlindungan pada saraf dan memperbaiki kerusakan retina melalui diferensiasi menjadi RGC. BMMNC melepaskan secara langsung atau merangsang sel retina untuk melepaskan FGF-2 yang menstimulasi kelangsungan hidup RGC dan pertumbuhan aksonal.^{2,18}

Aplikasi Adult Stem Cell pada Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)

Neuropati optik herediter Leber/*Leber's hereditary optic neuropathy* (LHON) adalah kelainan mitokondria bawaan paling umum

yang biasanya menyerang pria muda. LHON diturunkan secara maternal akibat mutasi pada DNA mitokondrial yang menyebabkan kecacatan pada beberapa rantai NADH-ubiquinon oksidoreduktase sehingga mengganggu transpor glutamat dan meningkatkan produksi oksigen reaktif yang mengakibatkan terjadinya penurunan produksi ATP mitokondrial dan peningkatan radikal bebas oksigen.^{2,19}

Aplikasi *adult stem cell* di LHON dapat memungkinkan terjadinya perpindahan mitokondria yang sehat ke RGC yang sakit melalui pemindahan materi seluler yang dimediasi oleh kontak sel untuk meningkatkan kelangsungan hidup RGC.^{2,20} Uji klinis LHON pada *adult stem cell* manusia dilakukan oleh *stem cell ophthalmology treatment study* (SCOTS) yang merekrut lima pasien LHON yang menerima transplantasi *stem cell* dari sumsum tulang autolog. Aplikasi *adult stem cell* meningkatkan visus dan penglihatan perifer dimana terjadi perbaikan dari kemampuan menghitung jari tangan menjadi 20/100 dan kemampuan melihat gerakan tangan menjadi 20/200.^{2,21}

Aplikasi Adult Stem Cell pada Glaukoma

Glaukoma merupakan neuropati optik yang ditandai dengan adanya *cupping* pada diskus optikus disertai dengan defek lapang pandang akibat degenerasi RGC yang progresif.^{2,22} Ketidakseimbangan TIO memicu tekanan mekanis dan menyebabkan kematian RGC.² Aplikasi *adult stem cell* pada glaukoma dapat memperbaiki sirkulasi pembuluh darah, mendukung efek anti inflamasi dan anti oksidan, serta membantu kelangsungan hidup RGC melalui efek parakrin pada *adult stem cell*.^{2,23}

Dalam terapi glaukoma, MSC memiliki efek neuroprotektif dan imunomodulator. Beberapa alasan MSC menjadi pilihan yang direkomendasikan untuk transplantasi yaitu (1) MSC mampu memodulasi sistem kekebalan tubuh dan sistem lainnya dengan kemampuan anti inflamasinya; (2) setelah transplantasi, sel tersebut bersifat sementara yaitu hanya beberapa hari hingga 2 minggu; (3) mengekspresikan reseptor yang memungkinkan MSC migrasi ke area kerusakan dan inflamasi; (4) produksi molekul bioaktif: *growth factor*, kemokin, sitokin seperti *epidermal growth*

factor (EGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF)-A, *fibroblast growth factor* (FGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF)-AB, *hepatocyte growth factor* (HGF), *transforming growth factor* (TGF)-b1, TNF- α , *stromal cell-derived factor* (SDF)-1 α , IL-6, IL-8, *insulin growth factor* (IGF-1); (5) imunogenisitasnya rendah karena MSC tidak mengekspresikan molekul kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) kelas II (HLA-DR), molekul kostimulatori (CD40, CD80, CD86), serta penanda hematopoietik CD45, CD34, CD14, CD11, CD19, dan CD18. Salah satu kekurangan MSC adalah adanya kemungkinan efek kerja yang rendah karena rentang hidup *stem cell* yang pendek setelah dilakukan injeksi.^{23,24}

Uji klinis transplantasi *stem cell* mesenkimal intravitreal pada glaukoma lanjut (NCT02330978) di Brazil pada transplantasi MSC turunan sumsum tulang autolog intravitreal menunjukkan dua pasien glaukoma tingkat lanjut tidak mengalami perbaikan pada visus, lapang pandang, dan *electroretinographic* (ERG) setelah transplantasi. Selain itu, ditemukan ablasi retina dengan vitreoretinopati proliferasif pada satu pasien 15 hari setelah transplantasi MSC. Oleh karena itu keamanan transplantasi MSC intravitreal masih memerlukan penelitian lebih lanjut.^{2,25}

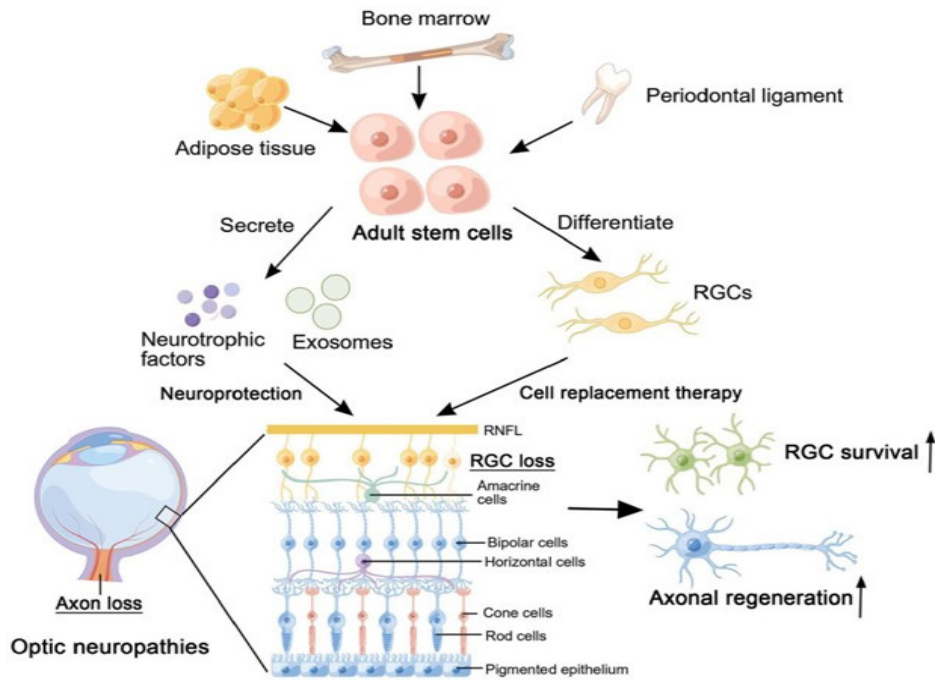
Teknik Replacement Therapy pada Neuropati Optik oleh Adult Stem Cell

Terapi penggantian sel/ *cell replacement therapy* pada prinsipnya bertujuan untuk menghasilkan RGC dari *stem cell* untuk menggantikan RGC yang sakit agar hilangnya fungsi penglihatan dapat dicegah. RGC yang baru dapat diproduksi dari berbagai sumber *stem cell* yang berbeda. Sebagian besar penelitian saat ini berfokus pada RGC yang berasal dari *stem cell* pluripoten seperti *embryonic stem cell* (ESC) dan *induced pluripoten stem cell* (iPSC).²⁶

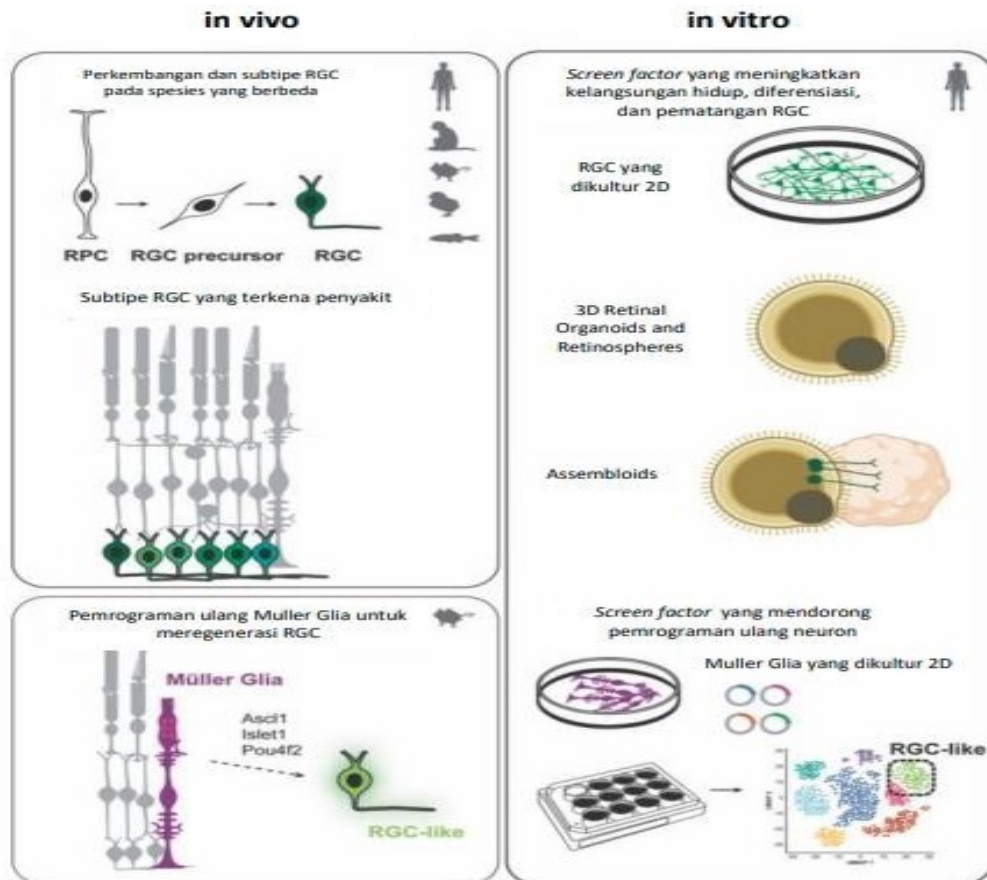
Adult stem cell dapat diisolasi dari berbagai jaringan dan organ, termasuk jaringan adiposa, sumsum tulang, dan ligamen periodontal. Terapi penggantian sel dan efek neuroprotektif *adult stem cell* telah diteliti untuk mengurangi hilangnya RGC dan aksonnya. serta meningkatkan kelangsungan hidup RGC dan regenerasi aksonal.²

Mengembangkan teknik untuk memproduksi sel mirip RGC dari *stem cell* pluripoten untuk

transplantasi merupakan pencapaian besar pendekatan transplantasi RGC saat ini.^{4,27} pada dekade ini dan mendukung kelayakan



Gambar 1. Progress penelitian *adult stem cell* dalam neuropati optik²



Gambar 2. Pengembangan RGC, spesifikasi sub tipe, diferensiasi, dan regenerasi⁴

RPC, prekursor RGC, dan RGC matur bisa didapatkan dan diisolasi dari berbagai spesies. Terapi penggantian saraf akan berkembang dengan menemukan sub tipe RGC yang terdampak oleh neuropati optik dan mengembangkan metode yang menargetkan donor pematangan RGC pada sub tipe tertentu tersebut. Sistem *in vitro* merupakan sumber terapi penggantian RGC yang bermanfaat dalam skrining faktor yang mendukung diferensiasi, pematangan dan penyelamatan RGC. Melalui pembentukan ulang secara *in vivo* dan *in vitro* langsung, glia Müller dapat menjadi sumber RGC pada mamalia yang baru lahir untuk diidentifikasi faktor yang mempromosikan perencanaan saraf ulang. Meski RGC dapat diisolasi dari berbagai spesies, repopulasi dengan pembentukan ulang RGC saat ini hanya diteliti pada tikus dan studi *in vitro* dapat dilakukan menggunakan sampel manusia.⁴

Penelitian Stem Cell di Dunia

Dari berbagai studi yang terdaftar di *ClinicalTrials.gov*, hanya 18 penelitian yang berhubungan dengan penyakit saraf optik dengan enam penelitian telah lama tidak menunjukkan hasil yang diasumsikan gagal atau terhenti dan penelitian lainnya berada pada uji klinis fase I atau II. Salah satu uji klinis menyertakan atrofi optik dominan dan LHON, serta tiga uji klinis berfokus pada glaukoma.²⁸

Stem cell ophthalmology treatment study (SCOTS) dan SCOTS-2 (NCT01920867 dan NCT03011541) dianggap sebagai penelitian *stem cell* terbesar untuk penyakit mata. Subjek penelitian meliputi atrofi optik dominan dan LHON. Uji klinis ini melakukan pendekatan dengan dasar bahwa sel berasal dari autolog dan menggunakan MSC untuk mendukung efek neuroprotektif. Meski dapat dilakukan diferensiasi menjadi neuron dan sel glia, penggunaan sel ini pada uji klinis didasarkan pada kemampuannya untuk melepaskan agen neurotropik.²⁸⁻³⁰

Pada uji klinis SCOTS-2, lima pasien dengan LHON dilaporkan mengalami perbaikan visus dan penglihatan perifer. Pada laporan pertama SCOTS di tahun 2019, dari enam pasien dengan atrofi optik dominan didapatkan lima yang mengalami perbaikan penglihatan. Peneliti berspekulasi bahwa transfer mitokondria dan

sekresi eksosom neuroprotektif dari MSC berkontribusi dalam perbaikan ini.³¹

Perkembangan Stem Cell di Indonesia

Terapi *stem cell* mengalami kemajuan yang signifikan seiring dengan perkembangan bidang biologi sel. Di Indonesia terapi transplantasi *stem cell* pada layanan kesehatan diatur dalam Undang-Undang No. 36 Tahun 2009 tentang kesehatan pada pasal 66, 67, dan 70, serta Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 833 Tahun 2009 tentang Penyelenggaraan Pelayanan Sel Punca dan *stem cell* harus berasal dari sel tubuh manusia (autolog) dan dari orang lain (alogenik).^{32,33} *Stem cell* hematopoietik sudah digunakan di Indonesia sejak lama. Terapi transplantasi sumsum tulang alogenik pertama di Indonesia dikerjakan di Divisi Hematologi Onkologi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI), Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 1989. Pelayanan di RSCM sempat terhenti tetapi diteruskan kembali pada tahun 2021 sejalan dengan peresmian ruang perawatan Transplantasi Sumsum Tulang dan Kemoterapi Intensif (TST-KI) di RSCM - FKUI. Pengembangan jenis *stem cell* yang berbeda terutama yang bukan berasal dari darah (non-hematopoietik) di Indonesia dimulai di RSCM - FKUI pada tahun 2012 dengan pembentukan laboratorium *stem cell*.³⁴

Menurut Permenkes Nomor 32 tahun 2014, terdapat 11 rumah sakit yang dapat digunakan untuk menjalani terapi *stem cell*. Sebelas rumah sakit tersebut yaitu Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (Jakarta), RS Jantung Harapan Kita (Jakarta), RS Kanker Dharmais (Jakarta), RS Persahabatan (Jakarta), RS Fatmawati (Jakarta), RS Dr. M Djamil (Padang), RS Hasan Sadikin (Bandung), RS Dr. Soetomo (Surabaya), RS Dr. Kariadi (Semarang), RS Dr. Sardjito (Yogyakarta), dan RS Sanglah (Bali). Rumah sakit yang ditunjuk tersebut harus memiliki fasilitas instalasi *stem cell*, bank *stem cell*, riset terpadu, hingga tenaga medis yang memiliki keahlian di bidang *stem cell*.³³

SIMPULAN

Berdasarkan kepustakaan terapi transplantasi *stem cell* mesenkimal maupun hematopoietik

memiliki potensi dalam mengobati dan mencegah progresivitas penyakit neuropati optik dengan cara mengurangi stres oksidatif, mengurangi kerusakan sel ganglion retina, dan menstimulasi regenerasi jaringan pada nervus optikus, akan tetapi masih diperlukan penelitian lebih lanjut terkait kondisi sel transplantasi, *preconditioning* dalam mempertahankan neuroprotektif, pencegahan reaksi gliosis reaktif, dan modulasi fungsional *stem cell*. Penelitian lebih lanjut mengenai *adult stem cell* seperti perlindungan dan regenerasi RGC diperlukan untuk mengoptimalkan aplikasi *adult stem cell* dalam rejimen perawatan untuk neuropati optik.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan apapun dalam penulisan karya ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Poliwoda S, Noor N, Downs E, Schaaf A, Cantwell A, Ganti L, et al. Stem cells: a comprehensive review of origins and emerging clinical roles in medical practice. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022;14(3):37498. doi: 10.52965/001c.37498.
2. Tan S, Yao Y, Yang Q, Yuan XL, Cen LP, Ng TK. Diversified Treatment Options of Adult Stem Cells for Optic Neuropathies. *Cell Transplant*. 2022;31:9636897221123512. doi: 10.1177/09636897221123512.
3. Shemesh A, Sood G, Blair K, Margolin E. Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON). 2024 Mar 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482499/>
4. Soucy JR, Aguzzi EA, Cho J, Gilhooley MJ, Keuthan C, Luo Z, et al. Retinal ganglion cell repopulation for vision restoration in optic neuropathy: a roadmap from the RReSTORE Consortium. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2023;18(1):64. doi: 10.1186/s13024-023-00655-y.
5. Lee JY, Hong SH. Hematopoietic Stem Cells and Their Roles in Tissue Regeneration. *Int J Stem Cells*. 2020;13(1):1-12. doi: 10.15283/ijsc19127.
6. Karami Fath M, Ebrahimi M, Nourbakhsh E, Zia Hazara A, Mirzaei A, Shafieyari S, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cells. *Pathol Res Pract*. 2022;237:154010. doi: 10.1016/j.prp.2022.154010.
7. Song N, Scholtemeijer M, Shah K. Mesenchymal Stem Cell Immunomodulation: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41(9):653-64. doi: 10.1016/j.tips.2020.06.009.
8. Rodríguez-Fuentes DE, Fernández-Garza LE, Samia-Meza JA, Barrera-Barrera SA, Caplan AI, Barrera-Saldaña HA. Mesenchymal Stem Cells Current Clinical Applications: A Systematic Review. *Arch Med Res*. 2021;52(1):93-101. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.08.006.
9. Chen X, Li S, Liu X, Zhao J, Wu L, You R, et al. Stimulation of C-Kit+ Retinal Progenitor Cells by Stem Cell Factor Confers Protection Against Retinal Degeneration. *Front Pharmacol*. 2022;13:796380. doi: 10.3389/fphar.2022.796380.
10. TooLK, Simunovic MP. Retinal Stem/Progenitor Cells Derived From Adult Müller Glia for the Treatment of Retinal Degeneration. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:749131. doi: 10.3389/fcell.2021.749131.
11. Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Kaneko K, Takai Y, Nishiyama S, et al. Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology*. 2021;97(1):e1-e12. doi: 10.1212/WNL.00000000000012175.
12. Akaishi T, Takeshita T, Himori N, Takahashi T, Misu T, Ogawa R, et al. Rapid Administration of High-Dose Intravenous Methylprednisolone Improves Visual Outcomes After Optic Neuritis in Patients With AQP4-IgG-Positive NMOSD. *Front Neurol*. 2020;11:932. doi: 10.3389/fneur.2020.00932.
13. Yang C, Yang Y, Ma L, Zhang GX, Shi FD, Yan Y, et al. Study of the cytological features of bone marrow mesenchymal stem cells from patients with neuromyelitis optica. *Int J Mol Med*. 2019;43(3):1395-405. doi: 10.3892/ijmm.2019.4056.
14. Gkoumas E, Bontzos G, Xirou T, Chatzispasou E, Kabanarou S. Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) Following a Hypovolemic Episode of Gastric

- Bleeding. *Cureus*. 2020;12(11):e11627. doi: 10.7759/cureus.11627.
15. Lantos K, Dömötör ZR, Farkas N, Kiss S, Szakács Z, Garami A, et al. Efficacy of Treatments in Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):2718. doi: 10.3390/ijerph19052718.
 16. Eye Wiki American Academy of Ophthalmology. Traumatic Optic Neuropathy [Internet]. 2023 [cited 2024 September]. Available from: https://eyewiki.org/Traumatic_Optic_Neuropathy
 17. Bruggeman GF, Haitsma IK, Dirven CMF, Volovici V. Traumatic axonal injury (TAI): definitions, pathophysiology and imaging—a narrative review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(1):31-44. doi: 10.1007/s00701-020-04594-1.
 18. Zaverucha-do-Valle C, Gubert F, Bargas-Rega M, Coronel JL, Mesentier-Louro LA, Mencalha A, et al. Bone marrow mononuclear cells increase retinal ganglion cell survival and axon regeneration in the adult rat. *Cell Transplant*. 2011;20(3):391-406. doi: 10.3727/096368910X524764.
 19. Winters J, Shah SB, Epley D, Levin MR, Tripathy K, Vaphiades MS, et al. Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Eye Wiki American Academy of Ophthalmology*. 2023. Available from: https://eyewiki.org/Leber_Hereditary_Optic_Neuropathy
 20. Hage R, Vignal-Clermont C. Leber Hereditary Optic Neuropathy: Review of Treatment and Management. *Front Neurol*. 2021;12:651639. doi: 10.3389/fneur.2021.651639.
 21. Weiss JN, Levy S, Benes SC. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS): bone marrow-derived stem cells in the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. *Neural Regen Res*. 2016;11(10):1685-94. doi: 10.4103/1673-5374.193251.
 22. Jindal AP, Salim S, Kozak A, Aref AA, Akkara JD, Khawaja A, et al. Primary Open-Angle Glaucoma. *Eye Wiki American Academy of Ophthalmology*. 2023. Available from: https://eyewiki.org/Primary_Open-Angle_Glaucoma
 23. Nicoară SD, Brie I, Jurj A, Sorițău O. The Future of Stem Cells and Their Derivates in the Treatment of Glaucoma. A Critical Point of View. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11077. doi: 10.3390/ijms222011077.
 24. Musiał-Wysocka A, Kot M, Majka M. The Pros and Cons of Mesenchymal Stem Cell-Based Therapies. *Cell Transplant*. 2019;28(7):801-12. doi: 10.1177/0963689719837897.
 25. Vilela CAP, Messias A, Calado RT, Siqueira RC, Silva MJL, Covas DT, et al. Retinal function after intravitreal injection of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in advanced glaucoma. *Doc Ophthalmol*. 2021;143(1):33-8. doi: 10.1007/s10633-021-09817-z.
 26. Yang YP, Nguyen PNN, Lin TC, Yarmishyn AA, Chen WS, Hwang DK, et al. Glutamate Stimulation Dysregulates AMPA Receptors-Induced Signal Transduction Pathway in Leber's Inherited Optic Neuropathy Patient-Specific hiPSC-Derived Retinal Ganglion Cells. *Cells*. 2019;8(6):625. doi: 10.3390/cells8060625.
 27. Grigoryan EN. Potential Endogenous Cell Sources for Retinal Regeneration in Vertebrates and Humans: Progenitor Traits and Specialization. *Biomedicines*. 2020;8(7):208. doi: 10.3390/biomedicines8070208.
 28. Coco-Martin RM, Pastor-Idoate S, Pastor JC. Cell replacement therapy for retinal and optic nerve diseases: Cell sources, clinical trials and challenges. *Pharmaceutics*. 2021;13(6):865. doi: 10.3390/pharmaceutics13060865.
 29. Usategui-Martín R, Puertas-Neyra K, García-Gutiérrez MT, Fuentes M, Pastor JC, Fernandez-Bueno I. Human mesenchymal stem cell secretome exhibits a neuroprotective effect over in vitro retinal photoreceptor degeneration. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020;17:1155-1166. doi: 10.1016/j.omtm.2020.05.003.
 30. Labrador-Velandia S, Alonso-Alonso ML, Di Lauro S, García-Gutiérrez MT, Srivastava GK, Pastor JC, et al. Mesenchymal stem cells provide paracrine neuroprotective resources that delay degeneration of co-cultured organotypic neuroretinal cultures. *Exp Eye Res*. 2019;185:107671. doi: 10.1016/j.exer.2019.05.011.
 31. Weiss JN, Levy S. Stem Cell Ophthalmology

- Treatment Study (SCOTS): bone marrow derived stem cells in the treatment of Dominant Optic Atrophy. *Stem Cell Investig.* 2019;6:41. doi: 10.21037/sci.2019.11.01.
32. Pemerintah Republik Indonesia. UU No 36 tahun 2009 Tentang Kesehatan. Undang Tentang Kesehatan. 2009;2(5):255.
33. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Permenkes no 833 tentang Penyelenggaraan Pelayanan Sel Punca. 2009;1–10.
34. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Kumpulan Makalah Virtual Temu Ilmiah Reumatologi 2021. Kumpulan Makalah Virtual Temu Ilmiah Reumatologi 2021. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2021. p. 9–12.