

# Terapi Sel Stem pada Cedera Medula Spinalis

Mohammad Saiful Islam

Bagian / SMF Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/  
Rumah Sakit Umum Dr Soetomo, Surabaya, Indonesia

## INTRODUKSI

Cedera medula spinalis (CMS) merupakan salah satu penyebab gangguan fungsi saraf yang sering menimbulkan kecacatan permanen pada usia muda. Kelainan yang lebih banyak dijumpai pada usia produktif ini seringkali mengakibatkan penderita harus terus berbaring di tempat tidur atau duduk di kursi roda karena tetraplegia atau paraplegia.

Data epidemiologik dari berbagai negara menyebutkan bahwa angka kejadian (insidens) CMS sekitar 11,5 – 53,4 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Belum termasuk dalam data tersebut jumlah penderita yang meninggal pada saat terjadinya cedera akut.

## ETIOLOGI

CMS terutama disebabkan oleh trauma. Selain itu, CMS dapat pula disebabkan oleh kelainan lain pada vertebra, misalnya arthropathi spinal, keganasan yang mengakibatkan fraktur patologik, infeksi, kelainan kongenital, dan gangguan vaskular. CMS traumatik lebih sering terjadi di daerah servikal.

Diantara berbagai penyebab trauma spinal, yang tersering dikemukakan adalah kecelakaan lalu lintas, olahraga, tembakan senapan, serta bencana alam, misalnya gempa bumi.

## PATOFISIOLOGI

Trauma dapat mengakibatkan cedera pada medula spinalis secara langsung. Selain itu, trauma dapat pula menimbulkan fraktur dan instabilitas tulang belakang sehingga mengakibatkan cedera pada medula spinalis secara tidak langsung.

Cedera sekunder berupa iskemia muncul karena gangguan pembuluh darah yang terjadi beberapa saat setelah trauma. Iskemia mengakibatkan pelepasan eksitotoksin, terutama glutamat, yang diikuti influks kalsium dan pembentukan

radikal bebas dalam sel neuron di medula spinalis. Semua ini mengakibatkan kematian sel neuron karena nekrosis dan terputusnya akson pada segmen medula spinalis yang terkena. Depleksi ATP (adenosin trifosfat) akibat iskemia akan menimbulkan kerusakan mitokondria. Selanjutnya, pelepasan sitokrom c akan mengaktivasi enzim kaspase yang dapat merusak DNA (asam deoksiribonukleat) sehingga mengakibatkan kematian sel neuron karena apoptosis. Edema yang terjadi pada daerah iskemik akan memperparah kerusakan sel neuron.

Beberapa minggu setelah itu, pada daerah lesi akan terbentuk jaringan parut yang terutama terdiri dari sel glia. Akson yang rusak akan mengalami pertumbuhan (*sprouting*) pada kedua ujung yang terputus oleh jaringan parut tersebut. Akan tetapi hal ini tidak mengakibatkan tersambungannya kembali akson yang terputus, karena terhalang oleh jaringan parut yang terdiri dari sel glia. Kondisi demikian ini diduga sebagai penyebab terjadinya kecacatan permanen pada CMS.

## GAMBARAN KLINIS

CMS akut dapat mengakibatkan renjatan spinal (*spinal shock*). Renjatan spinal (RS) merupakan sindrom klinik yang sering dijumpai pada sebagian besar kasus CMS di daerah servikal dan torakal. RS ditandai oleh adanya gangguan menyeluruh fungsi saraf somatomotorik, somatosensorik, dan otonomik simpatik. Gangguan somatik berupa paralisis flaksid, hilangnya refleks kulit dan tendon, serta anastesi sampai setinggi distribusi segmental medula spinalis yang terganggu. Sedangkan gangguan otonomik berupa hipotensi sistemik, bradikardia, dan hiperemia pada kulit. RS dapat berlangsung selama beberapa hari sampai beberapa bulan. Semakin hebat CMS yang terjadi, semakin lama dan semakin hebat pula RS yang terjadi.

Sebagian besar CMS traumatik terjadi di daerah servikal. Akan tetapi yang paling sering mengakibatkan cedera berat adalah trauma di daerah torakal. Hal ini berkaitan dengan penampang melintang kanalis spinalis di daerah torakal yang lebih sempit dibanding servikal. CMS di segmen torakal dapat mengakibatkan paraplegia, disertai kelemahan otot interkostal yang dapat mengganggu kemampuan inspirasi dan ekspirasi. Semakin tinggi segmen medula spinalis yang terkena, semakin berat pula gangguan fungsi respirasi yang terjadi. Cedera setinggi segmen servikal (C4-C8) dapat mengakibatkan tetraplegia dan kelemahan otot interkostal yang lebih berat, sehingga otot diafragma harus bekerja lebih keras. Cedera servikal di atas segmen C4 dapat mengakibatkan pentaplegia, yaitu tetraplegia disertai kelumpuhan otot diafragma dan otot leher. Pada keadaan terakhir ini, diperlukan ventilator untuk membantu kelangsungan hidup penderita.

## TERAPI

Terapi umum CMS akut meliputi upaya dalam memelihara fungsi organ untuk mencegah berbagai penyulit pada sistem pernafasan, dan kardiovaskular, serta berbagai prosedur penanganan trauma.

Terapi farmakologik pada CMS akut, saat ini, terutama ditujukan untuk mencegah terjadinya cedera sekunder yang dapat mengakibatkan kematian sel neuron. Untuk mencegah terjadinya edema, dianjurkan pemberian metilprednisolon dosis tinggi yang dimulai dalam rentang waktu kurang dari 8 jam setelah terjadinya cedera spinal akut. Meskipun begitu, prosedur ini belum memberikan hasil yang memuaskan. Dengan prosedur ini, harus diwaspadai timbulnya pneumonia, sepsis, dan kematian akibat penyulit pada sistem pernafasan.

Gangliosida GM1, suatu senyawa kompleks karbohidrat yang merupakan unsur pokok penyusun membran sel neuron, telah diteliti pula untuk memperbaiki pertumbuhan dan perkembangan sel neuron pada CMS. Namun sampai saat ini, pemakaian obat ini belum memberikan hasil yang memuaskan. Hasil yang sama juga diperoleh pada pemberian obat ini segera setelah disuntikkan metilprednisolon dosis tinggi.

Untuk terapi farmakologik di masa mendatang, saat ini sedang dilakukan penelitian beberapa obat yang dapat menghambat pembentukan jaringan parut oleh sel glia. Beberapa jenis obat yang diharapkan dapat menghambat pertumbuhan sel glia, antara lain antagonis reseptor Nogo, inhibitor Rho kinase, dan antagonis proteoglikans kondroitin sulfat. Reseptor Nogo (NogoR) diekspresikan oleh sel neuron untuk merangsang pertumbuhan sel glia. NogoR terdapat pula pada permukaan akson, untuk menghambat pertumbuhan akson melalui aktivasi Rho kinase. Sedangkan proteoglikans kondroitin sulfat merupakan inhibitor yang kuat terhadap pertumbuhan akson.

Beberapa faktor pertumbuhan, terutama golongan neurotrofin, yang dapat mempengaruhi NogoR, diteliti pula untuk merangsang pertumbuhan akson. Karena pertumbuhan akson juga dipacu oleh kadar cAMP (siklik adenosin monofosfat) yang tinggi, diduga inhibitor PDE (fosfodiesterase) dapat pula digunakan untuk pengobatan CMS.

## Terapi Gen

Terapi gen menggunakan fragmen DNA untuk memperbaiki gen yang mengalami kerusakan atau cacat, secara *ex vivo* maupun *in vivo*, dengan menggunakan vektor virus. Beberapa penelitian dengan menggunakan vektor adenovirus (AD) maupun herpes simpleks (HSV) mendapatkan peningkatan ekspresi bcl2 dan HSP72, sehingga mampu mencegah kematian sel neuron karena apoptosis. Peneliti lain mendapatkan berkurangnya nekrosis sel neuron karena iskemia, setelah transfeksi dengan gen antagonis reseptor interleukin-1beta (IL-1 $\beta$ ).

Meskipun ada penelitian klinik dengan terapi gen yang mendapatkan hasil yang baik, namun masih perlu waktu yang panjang untuk penerapan terapi gen yang aman dan efektif untuk CMS.

## Terapi sel stem

Sel stem memiliki kemampuan klonogenik dan memperbaiki diri, serta berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel (totipoten).

Sel stem embrionik (SSE) berasal dari sekumpulan sel di bagian dalam dari embrio mamalia pada awal konsepsi (stadium blastosis). Dalam pembiakan, sebagian sel ini tumbuh menjadi prekursor neural. Prekursor neural yang ditransplantasikan pada hewan percobaan yang mengalami neurodegenerasi apoptotik, akan bermigrasi ke daerah yang mengalami degenerasi. Selanjutnya, sel tersebut akan berdiferensiasi menjadi sel neuron dan menggantikan fungsi sel neuron yang mengalami degenerasi.

Penggunaan SSE yang berasal dari janin manusia saat ini menghadapi banyak tantangan, karena bertentangan dengan etika dan norma agama.

Pada manusia dewasa, saat ini telah diketahui keberadaan sel stem endogen, yaitu sel stem saraf (SSS) atau neuroblast. SSS pada orang dewasa hanya terdapat dalam jumlah sedikit, karena sebagian besar telah mengalami proliferasi dan diferensiasi pada masa tumbuh kembang. SSS terutama ditemukan di otak, yaitu di daerah subventrikuler, periventrikularis lateralis, girus dentatus, hipokampus, dan substansia alba subkortikal. Selain itu, populasi SSS juga ditemukan di sekitar kanalis sentralis medula spinalis. Jika terjadi kerusakan sel neuron, seperti yang terjadi pada CMS, neuroblast di dekatnya akan bermigrasi ke daerah lesi. Selanjutnya, terjadi neurogenesis, yaitu proliferasi dan diferensiasi neuroblast menjadi sel neuron.

Pada hewan percobaan yang mengalami CMS di bagian dorsal, dijumpai peningkatan jumlah sel progenitor di sekitar kanalis sentralis, dan meluas ke bagian dorsal medula spinalis yang mengalami cedera.

Beberapa faktor pertumbuhan, misalnya EGF (*epidermal growth factor*), *insuline-like growth factor-1*, FGF-2 (*fibroblast growth factor-2*), ikut berperan secara langsung dalam proses neurogenesis. Pada beberapa penelitian dengan menggunakan hewan percobaan telah dibuktikan pula adanya peningkatan berbagai faktor pertumbuhan tersebut.

Pemberian BMPs (*bone morphogenetic proteins*), suatu PGF (*polypeptide growth factor*), akan meningkatkan

diferensiasi neuroblast menjadi astrosit. Sedangkan antagonis BMPs, misalnya noggin, chordin, follistatin, cerberus, dan nr3, dapat menginduksi terjadinya diferensiasi neuronal.

Aktivasi lintasan Shh (*sonic hedgehog*) juga berperan penting dalam memacu proliferasi dan diferensiasi neuroblast. Penambahan Shh pada tikus dewasa yang mengalami CMS akibat kontusio spinal, menunjukkan perbaikan fungsi saraf dan konduksi aksonal yang lebih baik dibandingkan dengan hewan kontrol.

Induser SSS yang lain adalah asam retinoat (AR), suatu derivat vitamin A yang aktif secara biologik. Pada awal fase embrional, AR dihasilkan oleh sel mesoderm di medula spinalis melalui aktivasi enzim Raldh2. Melalui reseptor AR, terjadi induksi proliferasi dan diferensiasi neuronal.

Sel stem dewasa lainnya adalah sel stem *mesenchymal* (SSM). SSM adalah sel stem non-hematopoietik yang berasal dari sumsum tulang darah tepi, yang dapat berdiferensiasi menjadi sel tulang, kartilago, tendon, jaringan lemak, dan stroma sumsum tulang. Selain itu, SSM dapat pula berdiferensiasi menjadi sel saraf.

Implantasi lokal SSM telah dilakukan pada hewan percobaan yang mengalami kerusakan tulang, baik secara *ex vivo* maupun *in vivo*. Transplantasi sistemik pada anak yang mengalami osteogenesis imperfekta pun pernah dilakukan, akan tetapi hasilnya tidak memuaskan. Pernah pula dilakukan kombinasi terapi sel stem dan terapi genetik dengan cara modifikasi genetik pada SSM. Dengan cara ini, diharapkan SSM akan lebih mampu mengekspresikan beberapa faktor yang menginduksi proliferasi dan diferensiasi dalam jangka waktu lebih lama.

Terapi sel stem sampai saat ini masih dalam fase uji coba pada hewan. Untuk aplikasi klinik masih diperlukan pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme molekuler dan genetik yang berkaitan dengan proses neurogenesis. Namun terapi sel stem mempunyai potensi pengobatan yang menjanjikan kesembuhan dan harapan bagi para penderita CMS.

## KEPUSTAKAAN

1. Bambakidis NC et al. Endogenous Stem Cell Proliferation After Central Nervous System Injury. *Alternative Therapeutic Options. Neurosurg Focus* 2005; 19(3)
2. Bronner-Fraser M, Hatten MB Neurogenesis and Migration. In Squire LR et al (eds). *Fundamental Neuroscience 2nd ed.* Academic Press, Amsterdam, 2003. 391-416.
3. Cummings BJ et al. Human Neural Stem Cell Differentiate and Promote Locomotor Recovery in Spinal Cord-Injured Mice. *PNAS* 2005; 102(39):14069-74.
4. Han SSW, Fischer I. Neural Stem Cell and Gene Therapy: Prospects for Repairing the Injured Spinal Cord. *JAMA* 2000; 283: 2300-1.
5. Harris WA, Hartenstein V. Cellular Determination. In Squire LR et al (eds). *Fundamental Neuroscience 2nd ed.* Amsterdam: Academic Press, 2003. pp.417-48.
6. Hefti FF. *Drug Discovery for Nervous System Diseases.* Wiley-Interscience, , California: John Wiley & Sons Inc2005. pp 205-24.
7. Hof PR, Trapp BD, Vellis JD, Claudio L, Colman DR. Cellular Components of Nervous Tissue. In Squire LR et al (eds). *Fundamental Neuroscience 2nd ed.* Amsterdam :Academic Press. 2003
8. Karimi-Abdolrezaee S et al. Delayed Transplantation of Adult Neural Precursor Cells Promotes Remyelination and Functional Neurological Recovery after Spinal Cord Injury. *J. Neurosci.* 2006; 26(13):3377-89.
9. Kassem M, Kristiansen M, Abdallah BM. Mesenchymal Stem Cell: Cell Biology and Potential Use in Therapy. *Basic & Clin. Pharmacol. & Toxicol.* 2004; 95:209-14.
10. Keirstead HS et al. Human Embryonic Stem Cell-Derived Oligodendrocyte Progenitor Cell Transplants Remyelinate and Restore Locomotion after Spinal Cord Injury. *J. Neurosci.* 2005;25(19): 4694-4705.
11. Korbling M, Estrov Z. Adult Stem Cells for Tissue Repair – A New Therapeutic Concept? *N Engl J Med* 2003; 349:570-82.
12. Lumsden A, Kintner C Neural Induction and Pattern Formation. In Squire LR et al (eds). *Fundamental Neuroscience 2nd ed.* Amsterdam: Academic Press, 2003. pp. 363-390.
13. Ropper AH, Brown RH. *Adams and Victor's Principles of Neurology 8th ed.* New York: McGraw-Hill Medical Publ. Div., 2005.
14. Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS. Neural Stem Cell and the Origin of Glioma. *N Engl J Med* 2005; 353: 811-22.
15. Santiago P, Fessler RG. Spinal Cord Trauma. In Bradley WG et al (eds). *Neurology in Clinical Practice 4th ed.* Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2004. pp 1149-78.
16. Teng YD et al. Functional Recovery Following Traumatic Spinal Cord Injury Mediated by A Unique Polymer Scaffold Seeded With Neural Stem Cells. *PNAS* 2001; 99(5): 3024-9.

---

*A careless master makes a negligent servant*