

REVIEW

PARKINSON DAN TERAPI STEM SEL

PARKINSON AND STEM CELL THERAPY

Gerry Gunawan*, Mochamad Dalhar*, Shahdevi Nandar Kurniawan*

*Laboratorium Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

pISSN : 2407-6724 • eISSN : 2442-5001 • <http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2017.003.01.7> • MNJ.2017;3(1):39-46
• Received 23 February 2017 • Reviewed 1 March 2017 • Accepted 9 March 2017

ABSTRAK

Penyakit parkinson merupakan gangguan neurodegeneratif yang bersifat progresif yang mengenai gerakan atau kontrol terhadap gerakan. Penyakit ini sering terjadi pada individu berusia lebih dari 60 tahun. Etiologi penyakit parkinson diduga disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Karena harapan hidup secara keseluruhan meningkat, maka jumlah orang dengan penyakit parkinson akan meningkat di masa depan. Terapi dari penyakit parkinson dapat menggunakan dengan terapi farmakologi maupun terapi nonfarmakologi. Terapi farmakologi dapat menggunakan levodopa, monoamine oxidase-b inhibitor, dopamin agonis, antikolinergik dan amantadine, sedangkan terapi nonfarmakologi dapat menggunakan metode terapi stem sel. Stem sel merupakan sel induk yang mempunyai dua karakteristik penting yaitu mampu melakukan *self-renewing* melalui pembelahan sel serta dapat diinduksi menjadi sel dengan fungsi spesifik. Terapi stem sel pada penyakit parkinson bertujuan untuk mengganti sel dopaminergik yang rusak.

Kata kunci: Parkinson, stem sel, neurodegeneratif

ABSTRACT

Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder that is progressive about the movement or control of movement. The disease often occurs in people over the age of 60 years. The etiology of Parkinson's disease caused by a combination of genetic and environmental factors. Because overall life expectancy increases, the number of people with Parkinson's disease will increase in the future. Treatment of Parkinson's disease can be used with pharmacological therapy and nonpharmacological therapy. Pharmacological therapy can use levodopa, monoamine oxidase-B inhibitors, dopamine agonists, anticholinergics and amantadine, while nonpharmacological therapies may use the method of stem cell therapy. Stem cells are master cells that have two important characteristics that can perform self-renewing through cell division and can be induced to become cells with specific functions. The aim of Stem cell therapy in Parkinson's disease to replace the damaged dopaminergic cells.

Keywords: Parkinson, stem cell, neurodegeneratif

Korespondensi: gerrygunawanagain@yahoo.com

PENDAHULUAN

Penyakit Parkinson merupakan gangguan neurodegeneratif yang dicirikan dengan gejala motorik klasik yaitu bradikinesia, rigiditas, dan tremor. Penyakit ini merupakan penyakit neurodegeneratif tersering kedua setelah demensia Alzheimer. Sindroma ini pertama kali dikemukakan oleh James Parkinson tahun 1817 sebagai *shaking palsy* dan dinamakan *paralysis agitans* oleh Marshal Hall tahun 1841.^{1,2}

Insiden penyakit parkinson di Amerika Serikat sekitar 1 juta orang pada tahun 2010 sedangkan diseluruh dunia penderita mencapai 5 juta orang. Kebanyakan individu yang mengalami penyakit parkinson berusia lebih dari 60 tahun. Penyakit Parkinson terjadi pada sekitar 1% individu berusia 60 tahun dan sekitar 4% pada orang yang berusia 80 tahun. Karena harapan hidup secara keseluruhan meningkat, jumlah orang dengan penyakit parkinson akan meningkat di masa depan.³

Pengobatan pada penyakit ini bertujuan untuk memperbaiki gejala motorik meliputi penggunaan obat-obatan oral seperti *L-3,4-dihydroxyphenylalanine* (L-DOPA) dan agonis reseptor dopamine dan, pada kasus lanjut, juga digunakan *apomorphine*, serta stimulasi otak (*deep brain stimulation*) pada nukleus subtalamik dan globus pallidus melalui elektrode yang diimplantasikan melalui pembedahan. Pengobatan ini terbukti efektif secara klinis dengan parameter berkurangnya gejala motorik.^{1,4}

Stem sel merupakan sel induk yang mempunyai dua karakteristik penting yang membedakan dari tipe sel lain yaitu mampu melakukan *self-renewing* dalam jangka waktu yang lama melalui pembelahan sel dan dapat diinduksi menjadi sel dengan fungsi spesifik. Beberapa tahun terakhir terapi stem sel mulai banyak dikembangkan, termasuk terapi stem sel untuk mengobati penyakit parkinson.⁵

PENYAKIT PARKINSON

Penyakit Parkinson atau *Parkinson disease* (PD) adalah gangguan neurodegeneratif yang bersifat progresif yang mengenai gerakan atau kontrol terhadap gerakan termasuk bicara dan memiliki onset yang bersifat *insidious* (tidak diketahui dengan pasti kapan mulai sakit).¹

Penyakit parkinson merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif yang paling banyak ditemukan pada usia lanjut dan jarang terjadi dibawah usia 30 tahun. Prevalensi penyakit parkinson sekitar 160 per 100.000 populasi. Gejala penyakit ini dapat muncul mulai usia 40 tahun dengan puncaknya pada dekade 6. Penyakit ini banyak ditemukan pada laki-laki jika dibandingkan dengan perempuan dengan rasio 3:2. Secara keseluruhan seiring dengan meningkatnya angka harapan hidup, maka insiden dari penyakit neurodegeneratif, termasuk penyakit parkinson akan meningkat pula.⁶

PATOFISIOLOGI PARKINSON

Penyakit Parkinson terjadi karena penurunan kadar dopamin yang masif akibat kematian neuron di substansia nigra pars kompakta. Respon motorik yang abnormal disebabkan oleh karena penurunan yang sifatnya progresif dari neuritransmitter dopamin. Kerusakan progresif lebih dari 60% pada neuron dopaminergik substansia nigra merupakan faktor dasar munculnya penyakit parkinson. Sebagaimana sel tersebut mengalami kerusakan, maka kadar dopamin menjadi berkurang hingga di bawah batas fisiologis. Jika jumlah neuron dopaminergik hilang lebih dari 70 % maka gejala penyakit parkinson akan mulai muncul. Untuk mengkompensasi berkurangnya kadar dopamin maka nukleus subtalamik akan over-stimulasi terhadap globus palidus internus (GPI). Kemudian GPI akan menyebabkan inhibisi yang berlebihan terhadap thalamus. Kedua hal tersebut diatas menyebabkan *under-stimulation* korteks motorik.¹

Substantia nigra mengandung sel yang berpigmen (neuromelamin) yang memberikan gambaran "*black appearance*" (makroskopis). Sel ini hilang pada penyakit parkinson dan substantia nigra menjadi berwarna pucat. Sel yang tersisa mengandung inklusi atipikal eosinofilik pada sitoplasma "*Lewy bodies*".¹

Berkurangnya neuron dopaminergik terutama di substansia nigra menjadi penyebab dari penyakit parkinson. Dopamin merupakan salah satu neurotransmitter utama di otak yang memainkan banyak fungsi berbeda di susunan saraf. Terdapat 3 kelompok neuron utama yang mensintesis dopamin yaitu substansia nigra (SN), area tegmentum ventral (VTA) dan nukleus hipotalamus, sedang kelompok neuron yang lebih kecil lagi adalah bulbusolfaktorius dan retina.

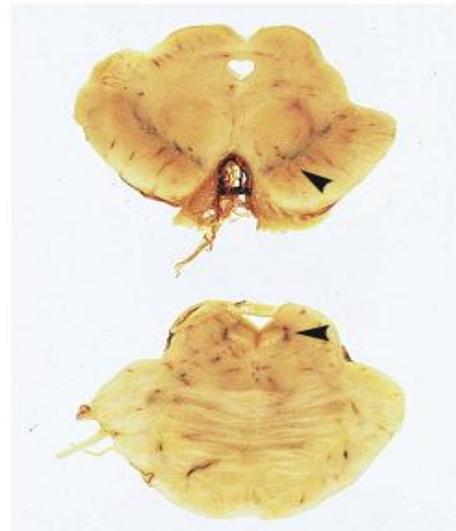
Neuron dari SN berproyeksi ke striatum dan merupakan jalur paling masif meliputi 80% dari seluruh sistem dopaminergik otak. Proyeksi dari VTA memiliki 2 jalur yaitu jalur mesolimbik yang menuju sistem limbik yang berperan pada regulasi emosi, motivasi serta jalur mesokortikal yang menuju korteks prefrontal. Neuron dopaminergik hipotalamus membentuk jalur tuberinfundibular yang memiliki fungsi mensupresi ekspresi prolaktin.⁷

Terdapat 2 kelompok reseptor dopamin yaitu D1 dan D2. Keluarga reseptor dopamin D2 adalah D2, D3, D4. Ikatan dopamin ke reseptor D2 akan menekan kaskade biokemikal postsinaptik dengan cara menghambat adenilsiklase. Keluarga reseptor dopamin D1 adalah D1 dan D5. D1 akan mengaktifkan adenilsiklase sehingga efeknya akan memperkuat signal transmisi postsinaptik. Reseptor dopamin D1 lebih dominan dibanding D2, sedang D2 lebih memainkan peranan di striatum. Densitas reseptor D2 akan menurun rata-rata 6 – 10% per dekade dan berhubungan dengan gangguan kognitif sesuai umur.⁷

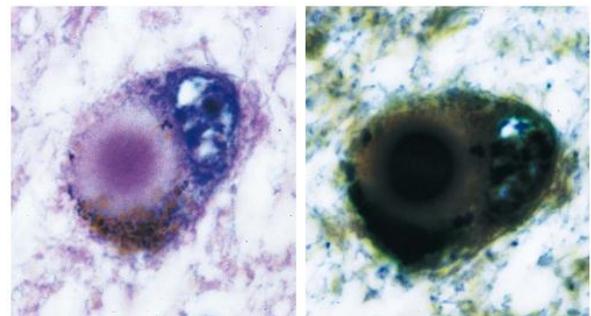
Neuron di striatum yang mengandung reseptor D1 berperan pada jalur langsung dan berproyeksi ke GPe. Dopamin mengaktifkan jalur langsung dan menghambat jalur tak langsung.

Secara umum, 2 temuan neuropatologis mayor pada penyakit parkinson adalah:

1. Hilangnya pigmentasi neuron dopamin pada substantia nigra
 Dopamin berfungsi sebagai pengantar antara 2 wilayah otak, yakni antara substantia nigra dan korpus striatum dan berfungsi untuk menghasikan gerakan halus dan motorik. Sebagian besar penyakit Parkinson disebabkan hilangnya sel yang memproduksi dopamin di substantia nigra. Ketika kadar dopamin terlalu rendah, komunikasi antar 2 wilayah tadi menjadi tidak efektif, terjadi gangguan pada gerakan. Semakin banyak dopamin yang hilang, maka akan semakin buruk gejala gangguan gerakan.¹
2. *Lewy bodies*
 Ditemukannya *Lewy bodies* dalam substantia nigra adalah karakteristik penyakit parkinson. *Alpha-synuclein* adalah komponen struktural utama dari *Lewy bodies*.



Gambar 1. Potongan Horizontal Batang Otak Pasien dengan Penyakit Parkinson⁸ dengan durasi 10 tahun menunjukkan warna pucat pada substantia nigra (tanda panah).



Gambar 2. Gambaran Histologis untuk *Lewy body* pada Substantia Nigra Pars Kompakta⁸.

KRITERIA DIAGNOSIS

Hughes

Possible Terdapat salah satu dari gejala utama sebagai berikut:

- Tremor istirahat
- Rigiditas
- Bradikinesia
- Hilangnya refleks postural

Probable

- Bila terdapat kombinasi dua dari empat gejala utama atau
- Bila terdapat salah satu dari tremor saat istirahat, rigiditas, atau bradikinesia yang asimetris atau unilateral.

Definite

- Bila terdapat kombinasi tiga dari empat gejala utama atau
- Bila ada dua dari tremor saat istirahat, rigiditas, atau bradikinesia dengan 1 gejala tersebut yang asimetris atau unilateral.⁹

Hoehn dan Yahr

- Stadium 1 : gejala dan tanda pada satu sisi, terdapat gejala ringan, terdapat gejala yang mengganggu tetapi tidak menimbulkan kecacatan, biasanya terdapat tremor pada satu anggota gerak, gejala yang timbul dapat dikenali orang terdekat.
- Stadium 2 : terdapat gejala bilateral, terdapat kecacatan minimal, sikap/cara berjalan terganggu.
- Stadium 3 : gerak tubuh nyata melambat, keseimbangan mulai terganggu saat berjalan/berdiri, disfungsi umum sedang.
- Stadium 4 : terdapat gejala yang berat, masih dapat berjalan hanya untuk jarak tertentu, rigiditas dan bradikinesia, tidak mampu berdiri sendiri, tremor dapat berkurang dibandingkan stadium sebelumnya.
- Stadium 5 : stadium kakehik, kecacatan total, tidak mampu berdiri/berjalan, memerlukan perawatan intensif).¹⁰

TERAPI

Levodopa

Levodopa merupakan terapi *gold standard* dalam mengobati penyakit parkinson. Levodopa merupakan precursor dopamin yang dapat menembus *Blood Brain Barrier*. Levodopa umumnya ditambah dengan karbidopa yang merupakan inhibitor dekarboksilase perifer (PDI). karbidopa menghambat dekarboksilasi levodopa menjadi dopamin dalam sirkulasi sistemik, sehingga memungkinkan untuk distribusi levodopa lebih besar ke dalam sistem saraf pusat. Levodopa memberikan manfaat antiparkinson terbesar untuk tanda-tanda dan gejala motorik, dengan efek samping paling sedikit dalam jangka pendek. Namun untuk penggunaan jangka panjang levodopa dikaitkan dengan fluktuasi motorik ("*wearing-off*") dan diskinesia.^{10,11}

Secara umum efek terapi levodopa untuk memperbaiki rigiditas, akan tetapi kurang efektif untuk mengatasi tremor dan gangguan keseimbangan. Terapi dengan levodopa dimulai pada dosis rendah dan dinaikkan dosisnya perlahan-lahan. Beberapa efek samping dari levodopa antara lain hipotensi, diskinesia, artimia, gangguan gastrointestinal, serta gangguan pernafasan. Selain itu dapat muncul juga gangguan psikiatrik seperti ansietas, halusinasi pendengaran, dan gangguan tidur.^{10,11}

MAO (Monoamine Oxidase)-B Inhibitor

Monoamine oxidase (MAO)-B inhibitor dapat dipertimbangkan untuk pengobatan awal penyakit. Obat ini memberikan manfaat perbaikan gejala yang ringan, memiliki profil efek samping yang baik. Menurut penelitian Cochrane, MAO-B inhibitor telah meningkatkan indikator kualitas-hidup sebesar 20-25% dalam jangka panjang. Contoh dari MAO-B inhibitor adalah selegiline dan rasagiline.¹

Agonis Dopamin

Agonis dopamin bekerja dengan menstimulasi dopamin reseptor di substansia nigra dan efektif untuk memperlambat munculnya komplikasi motorik seperti diskinesia jika dibandingkan dengan levodopa. Agonis dopamin dapat digunakan untuk mengatasi gejala motorik pada tahap awal dan kurang baik untuk mengatasi gejala motorik pada stadium akhir. Contoh dari agonis dopamin adalah bromokriptin, pramipexole, ropinirole. Efek samping seperti mengantuk, halusinasi, edema, dan gangguan kontrol impuls.¹⁰

Antikolinergik

Antikolinergik efektif untuk mengontrol tremor pada stadium awal dari penyakit parkinson, tetapi tidak efektif untuk mengatasi bradikinesia dan instabilitas postural. Pada penyakit parkinson gangguan ekstrapiramidal dapat terjadi akibat kadar dopamin menurun menyebabkan gangguan keseimbangan antara dopaminergik dengan asetilkolin yang meningkat. Pemberian antikolinergik akan menyeimbangkan dopamin dan asetilkolin. Obat-obat ini harus diberikan dengan dosis rendah pada awal dan ditingkatkan perlahan-lahan untuk meminimalkan efek samping, yang meliputi gangguan memori, konstipasi, mulut kering, dan retensi urin. Antikolinergik yang paling umum digunakan adalah trihexyphenidyl.¹⁰

Amantadine

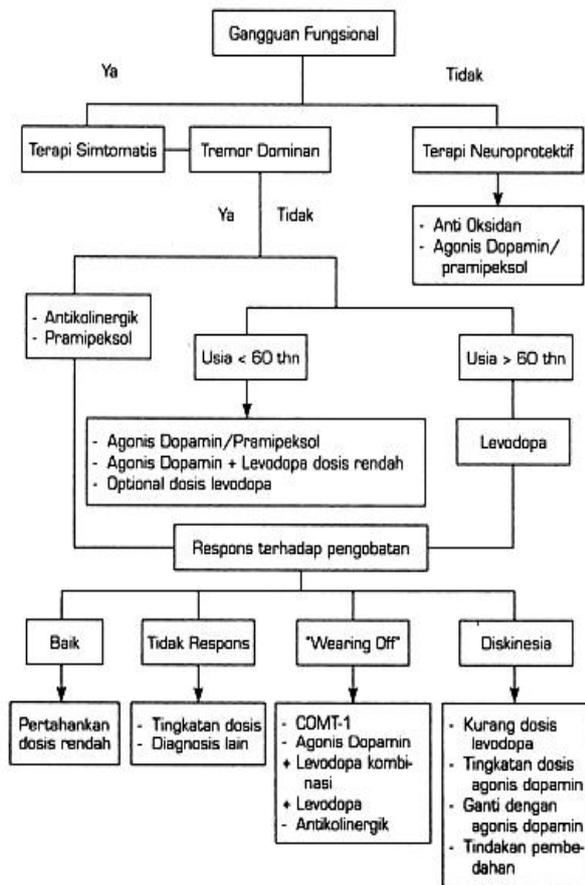
Amantadine adalah agen antivirus yang memiliki aktivitas antiparkinson. Mekanisme kerjanya tidak sepenuhnya dipahami, tetapi amantadine diduga mempotensiasi respon dopaminergik di susunan saraf pusat. Obat ini dapat melepaskan dopamin dan norepinefrin dari lokasi penyimpanan dan menghambat reuptake dopamin dan norepinefrin. Efek samping amantadine adalah disorientasi,

halusinasi, mual, sakit kepala, pusing, dan insomnia.¹⁰

STEM SEL

Stem sel merupakan sel induk yang mempunyai dua karakteristik penting yang membedakan dari tipe sel lain yaitu mampu melakukan *self-renewing* melalui pembelahan sel serta dapat diinduksi menjadi sel dengan fungsi spesifik.¹²

Berdasarkan sumbernya, stem sel dapat dibagi menjadi stem sel embrionik (*embryonic stem cell*) dan stem sel somatik (*somatic stem cell*).



Gambar 3. Algoritma Penatalaksanaan Penyakit Parkinson⁴

Stem Sel Embrionik

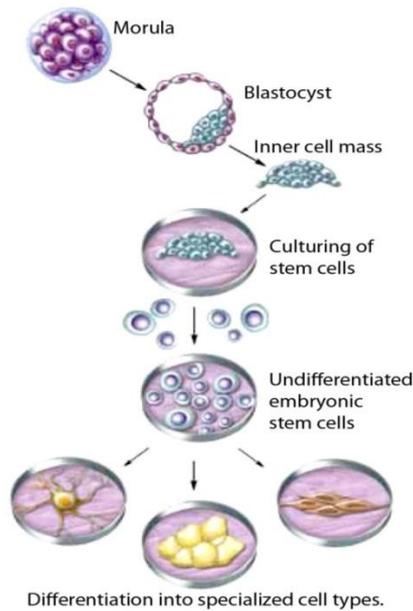
Stem sel embrionik mengacu pada *inner cell mass*. Sel-sel induk embrionik *totipotency* memiliki potensi perkembangan dan secara teori dapat diinduksi untuk berdiferensiasi menjadi semua jenis sel dalam tubuh. Sel jenis ini bersifat multifungsi, yang berarti dapat berkembang menjadi salah satu dari berbagai 200 jenis sel dalam tubuh. *Blastocyst* adalah embrio pre-

implantasi yang berkembang 5 hari setelah fertilisasi sel ovum oleh sel spermatozoa. *Blastocyst* ini berisi semua bahan yang diperlukan untuk perkembangan manusia yang lengkap. *Blastocyst* adalah suatu bentukan bola yang sebagian besar berongga dan terdiri dari sel-sel yang lebih kecil. Pada bagian interiornya, *blastocyst* berisi *inner cell mass*, yang terdiri dari 30-34 sel *pluripotent* karena sel-sel ini bisa berdiferensiasi menjadi semua jenis sel tubuh.¹²

Dalam perkembangan normal, *blastocyst* akan melakukan implantasi pada dinding rahim untuk menjadi embrio dan terus berkembang menjadi organisme somatik. Sel bagian luarnya akan mulai membentuk plasenta dan *inner cell mass* akan mulai berdiferensiasi menjadi tipe sel yang lebih spesifik. Ketika *blastocyst* digunakan untuk penelitian stem sel, bagian *inner cell mass* diambil dan kemudian ditempatkan ke dalam tempat untuk kultur dengan cairan kaya nutrisi sehingga memungkinkan sel ini untuk berkembang secara in vitro. Stem sel embrionik tampaknya lebih fleksibel daripada sel induk somatik, karena mereka memiliki potensi untuk menghasilkan setiap jenis sel dalam tubuh manusia. Stem sel embrionik umumnya lebih mudah untuk dikumpulkan, dimurnikan dan dikembangkan di laboratorium dibandingkan stem sel somatik.^{12,13}



Gambar 4. Gambar *Blastocyst* Manusia¹²



Gambar 5. Stem Sel Embrionik¹²

Stem Sel Somatik (*Adult Stem Cell* atau *Somatic Stem Cell*)

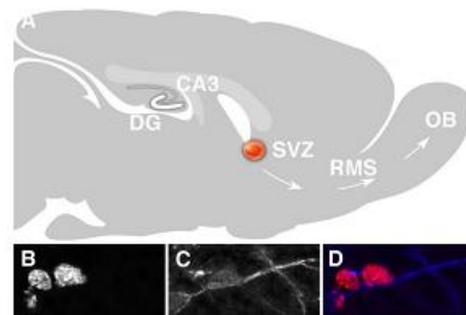
Stem sel somatik ini ada dalam tahapan diferensiasi sel-sel yang belum terdiferensiasi dalam jaringan. Sel-sel tersebut mampu melakukan pembaruan diri (*self-renewing*) dan berfungsi untuk mengganti jaringan tubuh yang rusak atau sel-sel yang sudah tua dan mengalami apoptosis. Stem sel somatik terdapat di jaringan tubuh dan organ. Stem sel somatik dalam keadaan normal sebagian besar tidak berfungsi secara spesifik, namun dalam keadaan patologis sel ini dapat distimulasi untuk menunjukkan berbagai tingkat regenerasi dan kapasitas diferensiasi. Induksi faktor lingkungan yang spesifik, proliferasi, dan diferensiasi dapat digunakan untuk memperbaiki kerusakan jaringan dan mengembalikan fungsi jaringan atau organ yang mengalami gangguan.^{12,14}

Sebuah sel induk somatik adalah sel yang sudah terdiferensiasi yang dapat ditemukan diantara sel yang terdiferensiasi dalam jaringan atau organ, dapat memperbarui diri, dan dapat berdiferensiasi untuk menghasilkan tipe sel khusus utama dari jaringan atau organ. Peran utama dari sel induk somatik dalam organisme hidup adalah untuk memelihara dan memperbaiki jaringan di mana sel ini ditemukan.^{12,14}

Stem Sel Neural/ Stem Sel Saraf

Sel induk saraf yang berasal dari sistem saraf atau sel saraf jaringan, sel ini memiliki kemampuan

pembaruan diri dan proliferasi. Stem sel saraf memiliki kemampuan untuk mereplikasi diri, dapat berdiferensiasi menjadi setidaknya satu jenis sel takterdiferensiasi awal yang fungsional. Otak orang dewasa memiliki 9 bagian dari stem sel neural, salah satu daerah yang paling penting dari otak adalah di ependymal, dekat dengan dinding ventrikel lateral otak, yang mempunyai kemampuan neurogenesis terus-menerus seumur hidup. Stem sel neural dibagi menjadi dua jenis, pertama adalah stem sel neural embrionik, kedua adalah stem sel neural somatik. Stem sel neural yang diambil dari otak embrio manusia adalah sel yang sangat primitif, imunogenisitas yang sangat rendah, dan karenanya tidak memerlukan pencocokan sebelum transplantasi, sehingga pasca transplantasi tidak perlu memberikan obat immunosupresif dalam waktu jangka panjang. Hal ini adalah salah satu keuntungan dari stem sel neural embrionik dari transplantasi stem sel neural manusia.^{12,13,14}



Gambar 6. Neurogenesis pada Otak Mamalia Dewasa¹⁵

Neurogenesis terjadi pada dua area otak utamanya adalah *subgranular zone* (SGZ) dari *dentate gyrus* (DG) dan *subventricular zone* (SVZ). Sel neuron yang dibentuk baru di area SGZ kemudian migrasi ke lapisan granuler, dimana kemudian sel ini meluas mengikuti proyeksi aksonal ke area CA3. Sel neuron yang baru terbentuk di SVZ migrasi ke *olfactory bulb* (OB), melalui *rostral-migratory stream* (RMS), dimana sel ini kemudian berdiferensiasi menjadi interneuron dari OB (A). Pada manusia, Sanai *et al* melaporkan tidak ada bukti dari rantai migrasi neuroblas di SVZ. Co-labeling sel positif BrdU (B, panel merah) dengan *class III β-tubulin isotype* (Tuj1, C, panel biru) pada SGZ. Gambar hasil merger/ penyatuan menunjukkan sel yang positif terhadap BrdU- dan Tuj-1 (D). sel yang positif BrdU- dan Tuj-1 merepresentasikan sel neuron yang baru dibentuk di CNS.

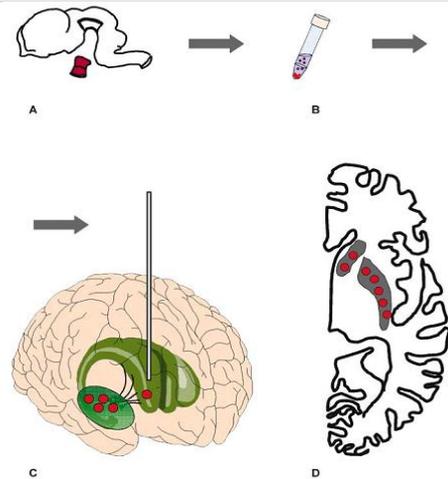
Terapi Stem Sel pada Penyakit Parkinson

Stem sel neural mempunyai dua kemungkinan mekanisme untuk menciptakan efek terapeutik. Pertama, stem sel neural mengeluarkan sejumlah besar nutrisi yang dapat meningkatkan pemulihan cedera saraf dan fungsi tubuh. Kedua, stem sel neural dapat menggantikan kematian sel-sel saraf dalam tubuh manusia sehingga terjadi perbaikan cedera fungsi saraf. Diferensiasi diarahkan atau dimodifikasi dengan rekayasa genetika stem sel neural, kemudian ditransplantasikan ke dalam saraf pusat yang berhubungan dengan sistem, atau akan berada dalam area otak dalam keadaan stasioner yang terkait dengan aktivasi induksi stem sel neural, sehingga sel ini kemudian bermigrasi ke daerah otak tertentu, berkembang sesuai dengan kebutuhan neuron untuk menggantikan sel-sel saraf yang mengalami kerusakan pada penyakit tertentu.¹²

Transplantasi bertujuan untuk mengembalikan fungsi sel atau organ yang sakit dengan mengganti sel-sel yang rusak. Hal ini merupakan praktek klinis untuk beberapa organ, namun sel pengganti di otak masih pada tahap eksperimental. Penyakit parkinson merupakan kandidat yang baik untuk terapi penggantian sel.¹⁶

Teknik Pencangkokan

Sel diambil dari VM selama perkembangan embrio antara minggu ke-5 dan minggu ke-8 setelah fertilisasi, pada saat neuron sedang mengalami diferensiasi terminal. Embrio dikumpulkan dari aborsi elektif rutin dengan *informed consent* dari wanita yang menjalani aborsi, sesuai dengan pedoman etika yang berlaku. Embrio dicuci dalam larutan garam steril (*balanced salt solution*) seimbang dan kemudian VM dibedah, kemudian secara enzimatis dicerna, dan secara mekanis dipisahkan ke dalam suspensi sel tunggal. Dengan menggunakan bedah saraf stereotaktik dan *magnet resonansi tomography (MRI)-guided*, jaringan cangkok ditempatkan sepanjang 3-7 lintasan di putamen dan dalam beberapa kasus di sepanjang dua lintasan nukleus caudatus. Masih terdapat kontroversi pada penggunaan imunosupresi pasca transplantasi. Imunosupresi yang digunakan menggunakan siklosporin A selama 6 bulan, bahkan ada yang mengkombinasikan antara siklosporin A, steroid, dan azathioprine.^{17,18}



Gambar 7. Ilustrasi Teknik Transplantasi pada Pasien dengan Penyakit Parkinson.¹⁸

a. VM embrionik manusia dibedah dari embrio yang diperoleh dengan aborsi rutin setelah *informed consent* dari wanita menjalani aborsi dan sesuai dengan pedoman etika, b. Secara enzimatis dan mekanis jaringan dipisahkan dan diimplantasikan sebagai *tissue strand*, atau jaringan yang dicangkokkan dengan bentuk potongan jaringan, c. sel secara stereotaktik diinjeksikan ke dalam putamen dan nucleus caudatus. Pasien telah dicangkokkan diberikan imunosupresi, d. Sel diinjeksikan sepanjang beberapa lintasan. Diharapkan neuron dopaminergik dapat berkembang mencapai jumlah yang adekuat.

Pada cangkok nigral manusia hanya sekitar 5%-10% yang berhasil menjadi neuron dopaminergik, sisanya menjadi sel neuron jenis lain dan sel glial (non-neuronal). Selain itu, hanya sekitar 5%-10% dari sel yang menjadi neuron dopaminergik yang dapat bertahan melalui prosedur. Telah diusulkan bahwa setidaknya dibutuhkan minimal 100.000 neuron dopaminergik yang bertahan hidup di putamen dari sel yang ditransplantasikan untuk dapat memberikan efek perbaikan perilaku pada pasien dengan penyakit Parkinson.^{19,21}

Jumlah embrio yang diperlukan untuk mencapai jumlah sel hidup ini tergantung pada usia donor jaringan, preparasi sel dan teknik pembedahan. Perkiraan diperlukan antara dua sampai empat embrio per sisi otak (masing-masing VM embrionik mengandung sekitar 500,000-1,000,000 neuron dopaminergik, dari jumlah tersebut 5% yang mampu bertahan hidup). Permasalahan yang muncul antara lain berhubungan dengan jumlah donor yang diperlukan untuk setiap pasien,

dan pertimbangan masalah etis telah timbul mengenai penggunaan sel-sel yang diperoleh dari embrio yang diaborsi. Faktor-faktor ini membatasi aplikasi yang lebih luas dari transplantasi embrionik untuk transplantasi neural dan mendorong perlunya pengembangan sumber-sumber alternatif dari jaringan donor.²

SIMPULAN

Penyakit parkinson merupakan penyakit neurodegeneratif yang banyak terjadi pada individu berusia 60 tahun keatas. Seiring dengan meningkatnya harapan hidup, jumlah penderita penyakit parkinson akan meningkat di masa depan. Selain terapi farmakologi, terapi stem sel pada penyakit parkinson merupakan alternatif terapi yang dapat dikembangkan untuk dapat meningkatkan kualitas hidup penderita parkinson.

DAFTAR PUSTAKA

1. Koutoudis, Ted K. Parkinson's Disease, (http://www.emedicinehealth.com/parkinson_disease/article_em.htm 2010. Diakses tanggal 6 Juni 2013).
2. Cheryl HW. Diagnosis and Management Parkinsons Disease. Profesional Communication Inc, 1999.
3. Heyne, Sietske N. Parkinson's Disease (http://www.medicinenet.com/parkinsons_disease/article.htm, 2010. Diakses tanggal 7 Juni 2013).
4. Guttman M, Kish SJ, Furukawa Y. *Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's disease*. CMAJ 2003;168(3):293-301.
5. Clinton S. *Understanding Stem Cells*. Diakses dari <http://www.national-academies.org> tanggal 10 Agustus 2013. 2005.
6. Moghal S, Rajput AH, D'Arcy C, Rajput R. *Prevalence of movement disorders in elderly community residents*. NEUROEPIDEMIOLOGY 1994; 13:175-178.
7. Hauser RA, Lyons KE. *Parkinson Disease Questions and Answer*. USA, Merit Publishing International 2003:49-59.
8. Perkin GD. *An atlas of Parkinson's disease and related disorders*. The Encyclopedia of Visual Medicine Series. London: CRC Press LLC 2004.
9. Samuels AM. *Manual of Neurologi Therapeutics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Walkins. 2004.
10. John CM, Brust MD. *Current Diagnosis & Treatment in Neurology*. McGraw-Hill Professional. 2007.
11. Weintraub D, Cornella CL, Horn S. *Parkinson disease –part 1: pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment*. Am J Manag Care. 2008;14:S40-S48.
12. Louis A, Brad KL. *Understanding Stem Cells*. Diakses dari <http://www.national-academies.org> tanggal 10 Agustus 2013. 2005.
13. Houdin J. *Stem Cell Research and Parkinson's Disease*. Diakses dari <http://www.parkinson.ca> tanggal 10 Agustus 2013. 2009.
14. Prakash S. *Artificial cells, cell engineering and therapy*. Cambridge England: Woodhead Publishing Limited. 2007.
15. Taupin P. *The Therapeutic Potential of Adult Neural Stem Cells*. In: Stem Cells. New York: Nova Science Publishers, Inc. 2009. p.119-127
16. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. *Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology*. Cell Tissue Res 2004.318:121–134.
17. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R, Dillon S, Winfield H, Culver S, Trojanowski JQ, Eidelberg D, Fahn S. 2001. *Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease*. N Engl J Med 344:710–719.
18. Paul G. *Cell transplantation for patients with Parkinson's disease*. In: Stem Cells. Handbook of Experimental Pharmacology Volume 174. Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2006. Page 362-380.
19. Brundin P, Hagell P. *The neurobiology of cell transplantation in Parkinson's disease*. Clin Neurosci Res. 2001. 1:507–520.
20. Vawda R, Kennea NL, Mehmet H. *Stem cell in Neurodegeneration and Injury*. New York: Taylor and Francis Group. 2006. Page 272-286.
21. Rahayu M, Kurniawan SN, Husna M, Hermawan HO. The Effect of Beta Glucan of Saccharomyces Cerevisiae on the Decrease of Alpha Synuclein Expression in the Brain Substantia Nigra of Parkinson's Wistar Strain Rats (Rattus norvegicus) Model Induced with Rotenone. Malang Neurology Journal. 2016 Jan 1;2(1):8-12.