

Stres Oksidatif dan Inflamasi pada Sel Punca Mesenkimal Tali Pusat: Review Literatur

Afifah Azizah Ahmad¹, Ayesha Danish Adlani¹, Khansa Nabilah Savant¹, Muhammad Reynard Aydin¹, Tristan Adrian Parsha¹, Helsy Junaidi^{2,4*}, Wahyunia Likhayati Septiana^{3,4}

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Gunadarma, Margonda Raya, Kota Depok, Indonesia.

²Departemen Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Gunadarma, Margonda Raya, Kota Depok, Indonesia.

³Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gunadarma, Margonda Raya, Kota Depok Indonesia.

⁴Laboratorium Riset Fakultas Kedokteran, Universitas Gunadarma, Gg. H. Muin No.97, Tugu, Kec. Cimanggis, Kota Depok, Jawa Barat 164.
Email : helsy@staff.gunadarma.ac.id

Abstrak

Terapi sel punca merupakan pengobatan yang sedang berkembang pada bidang terapi regeneratif karena kemampuannya untuk memperbarui diri dan berdiferensiasi menjadi jenis sel lain. Sel punca mesenkimal asal tali pusat merupakan sel punca mesenkimal yang pengambilannya bersifat non invasif, diterima secara etis dan memiliki kecepatan proliferasi dan ekspansi sel yang tinggi. Aplikasi klinis sel punca melibatkan penempatan sel punca yang ke lokasi patologis untuk menggantikan sel yang rusak atau penggunaan medium terkondisinya yang mengandung molekul sekretori sel punca. Lingkungan patologis suatu penyakit melibatkan interaksi antara sel dan berbagai molekul. Kondisi stres oksidatif dan inflamasi merupakan proses patologis dasar berbagai penyakit. Molekul *reactive oxygen species* (ROS) seperti hidrogen peroksida meningkat dalam kondisi stress oksidatif dan patologis pada berbagai penyakit. Proses infeksi yang merupakan penyebab kondisi inflamasi juga dapat dipicu oleh lipopolisakarida yang terdapat pada membran luar bakteri. Kedua molekul tersebut banyak digunakan untuk meneliti dampak kondisi patologis pada sel punca secara in vitro. Paparan hidrogen peroksida dan lipopolisakarida dalam kadar tertentu dapat menyebabkan penurunan viabilitas, kemampuan migrasi, dan gangguan differensiasi sel punca. Tinjauan ini ditujukan untuk memahami pengaruh stres oksidatif terhadap morfologi, viabilitas, dan tingkat kerusakan sel berdasarkan kadar laktat dehidrogenase (LDH).

Kata Kunci: sel punca, terapi regeneratif, stres oksidatif, inflamasi

Abstract

[Oxidative Stress and Inflammation in Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells: A Literature Review]
Stem cell therapy is a developing treatment in the field of regenerative medicine, particularly for diseases involving loss of cell function and tissue damage, due to their ability to self-renew and differentiate into other cell types. Umbilical cord -derived mesenchymal stem cells are non-invasive, ethically acceptable, and exhibit high rates of cell proliferation and expansion. Clinical applications of stem cells involve the placement of stem cells at pathological sites to replace damaged cells or the use of conditioned media containing stem cell secretory molecules. The pathological environment of a disease involves interactions between cells and various molecules. Oxidative stress and inflammation are fundamental pathological processes in many diseases. Molecules such as reactive oxygen species (ROS) such as hydrogen peroxide increase under oxidative stress and pathological conditions in various diseases. Infections, which are the cause of inflammatory conditions, can also be triggered by lipopolysaccharides found in the outer membrane of bacteria. These two molecules are widely used to study the impact of pathological conditions on stem cells in vitro. Exposure to hydrogen peroxide and lipopolysaccharide at certain levels can cause decreased viability, migration ability, and impaired differentiation of stem cells. This review examines the effects of oxidative stress on cell morphology, viability, and damage levels based on lactate dehydrogenase (LDH) levels.

Keywords: stem cell, regenerative therapy, oxidative stress, inflammation

PENDAHULUAN

Terapi sel punca merupakan salah satu bidang yang berkembang pesat dalam terapi regeneratif karena memiliki kemampuan memperbarui diri (*self-renewal*) dan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel.(1) Di antara berbagai sumber sel punca, sel punca mesenkimal asal tali pusat (SPM-TP) menjadi salah satu kandidat unggul karena pengambilannya yang bersifat non-invasif, lebih etis dibandingkan sel punca embrionik, serta memiliki kemampuan proliferasi dan ekspansi yang tinggi.(2) Selain itu, karakteristik biologis SPM-TP mirip dengan sel punca mesenkimal pada umumnya, yaitu positif mengekspresikan penanda CD73, CD90, CD105 dan negatif terhadap penanda hematopoietik seperti CD45, CD14, dan CD34.(3) Keunggulan-keunggulan tersebut menjadikan SPM-TP berpotensi luas dalam terapi regeneratif, baik melalui transplantasi langsung maupun dengan memanfaatkan medium terkondisinya yang kaya molekul bioaktif. Viabilitas dan morfologi sel merupakan faktor krusial dalam menentukan keberhasilan aplikasi klinis terapi sel punca. Sel yang tetap hidup, utuh, dan mampu mempertahankan fungsi biologisnya akan memberikan efek terapeutik optimal. Sebaliknya, penurunan viabilitas atau perubahan morfologi yang menandakan kerusakan sel dapat mengurangi potensi regeneratif dan memperburuk efektivitas terapi.(4-6) Oleh karena itu, penting untuk menjaga kondisi sel tetap stabil dalam proses kultur maupun setelah transplantasi, karena viabilitas dan

METODE

Tinjauan literatur dibuat berdasarkan artikel ilmiah pada basis data PubMed, ScienceDirect (Elsevier), NCBI, dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci "*stem cell*", "*mesenchymal stem cell*", "*umbilical cord mesenchymal stem cell*", "*regenerative therapy*", "*oxidative stress*", "*lipopolysaccharide*", "*hydrogen peroxide*", "*microenvironment*", "*stem cell niche*". Artikel yang dipilih merupakan artikel yang memenuhi kriteria inklusi yaitu publikasi dalam bahasa Inggris atau

morfologi menjadi indikator kualitas dan efektivitas terapi berbasis sel punca.

Lingkungan patologis pada berbagai penyakit seringkali ditandai dengan adanya stres oksidatif dan inflamasi. Hidrogen peroksida (H_2O_2) merupakan salah satu ROS utama yang pada kadar fisiologis berperan dalam proses sinyal seluler, namun pada kadar tinggi dapat menimbulkan stres oksidatif, kerusakan DNA, protein, membran, serta menginduksi apoptosis.(7, 8) Di sisi lain, lipopolisakarida (LPS) sebagai komponen dinding bakteri *gram* -negatif dapat mengaktivasi *inflammasome* melalui TLR4, meningkatkan sitokin proinflamasi, serta menurunkan viabilitas dan diferensiasi osteogenik pada SPM.(8, 9) Kedua faktor ini berperan besar dalam mengganggu fungsi regeneratif SPM-TP dengan cara yang berbeda, namun sama-sama menurunkan potensi terapeutiknya. Tujuan utama *review* ini adalah mengeksplorasi dan menganalisis pengaruh paparan H_2O_2 sebagai agen stres oksidatif dan LPS sebagai agen inflamasi terhadap SPM-TP. Fokus pembahasan meliputi dampak keduanya terhadap morfologi, viabilitas, proliferasi, serta aktivitas LDH sebagai indikator kerusakan sel. Dengan demikian, tinjauan ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme kerusakan akibat stres oksidatif dan inflamasi, serta relevansinya terhadap aplikasi klinis terapi sel punca regeneratif di masa depan.(10)

Indonesia, diterbitkan dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2015–2025), dan membahas hubungan kondisi stres oksidatif dan inflamasi dengan kondisi sel punca mesenkimal. Kriteria eksklusi yang digunakan adalah artikel berupa editorial, opini, komentar, atau publikasi tanpa data ilmiah yang jelas. Seluruh artikel yang sesuai kriteria kemudian dianalisis secara kritis berdasarkan kesesuaian topik, kualitas metodologi, serta relevansinya terhadap fokus kajian.

HASIL DAN DISKUSI

DASAR BIOLOGI SEL PUNCA MESENKIMAL

Definisi dan Karakteristik Sel Punca
Sel Punca merupakan sel tubuh yang belum terspesialisasi dan memiliki kemampuan untuk terdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel serta memperbaharui diri. Kemampuan sel punca tersebut menempatkan sel punca sebagai bagian penting dari sistem

perbaikan tubuh yang memiliki potensi terapeutik yang besar.(1)

Sumber sel punca terbagi menjadi enam kategori berdasarkan sumber jaringan yang berkesinambungan dengan tahap perkembangan pembentukan organisme secara utuh. Selain berbeda sumber isolasi selnya, keenamnya juga memiliki perbedaan karakteristik biologis (tabel 2.1).(11)

Tabel 2.1 Karakteristik umum sel punca berdasarkan sumber(12)

Sumber	Definisi	Potensi	Sumber	Referensi
Sel embrionik	Sel punca yang didapatkan pada masa awal perkembangan embrio baik dari massa dalam blastokista, sel pada tahap morula, ataupun zigot	Totipoten : zigot Pluripoten : Morula, blastokis	Zigot, Morula, Blastokista	(1, 13, 14)
Sel punca Fetal	Sel punca pluripoten dan multipoten yang berasal langsung dari janin pada minggu kesepuluh pasca fertilisasi. atau jaringan ekstra janin.	Pluripoten- multipoten	Fetus, Jaringan ekstra fetus (tali pusat, cairan amnion, plasenta)	(13)
<i>Very small embryonic-like stem cells</i>	Sel punca non-hematopoietik yang negatif mengekspresikan marker CD133 dan berasal dari jaringan dewasa serta janin	Pluripoten	Sumsum tulang jaringan dewasa, darah tali pusat, darah perifer	(14, 15)
Sel punca dewasa	Sel punca pada organisme dewasa yang laten namun merespons rangsangan tertentu dari jaringan untuk menghasilkan sel-sel khusus. Sel ini meliputi sel punca mesenkimal, hematopoetik dan sel punca stroma	Pluripoten- multipoten	Sumsum tulang, jaringan adiposa, kulit, otot, jantung, hati, darah, jaringan saraf	(14, 16, 17)
Sel punca terinduksi	Sel punca yang dihasilkan melalui pemrograman ulang sel somatik dewasa secara in vitro dengan ekspresi simultan gen induktor.	Pluripoten	Sel somatik	(14, 18)
Nuclear transfer stem cells (NTSC)	Sel punca yang dihasilkan dengan memasukkan inti dari satu sel somatik ke dalam oosit yang telah dienukleasi	Totipoten	Oosit yang dienukleasi dan inti sel somatik	(14, 18)

Klasifikasi dan Potensi Diferensiasi Sel Punca

Klasifikasi sel punca didasarkan atas sumber sel punca dan karakteristik diferensiasinya.(19) *Stem cell lineage* adalah populasi sel punca klonal yang memperbaharui diri dan bersifat multipoten sehingga dapat menghasilkan beberapa tipe sel yang dibedakan berdasarkan potensi, sumber, dan perkembangan garis keturunan.

Potensi sel punca ditentukan oleh sumber pengambilan punca yang menandakan tahapan spesialisasi sel punca baik pada sel embrional maupun sel tubuh dewasa. Spesialisasi sel punca terjadi dalam beberapa tahap yang dapat mempersempit potensi sel punca untuk terdiferensiasi menjadi sel lain. Sel punca dapat diklasifikasikan sebagai sel punca totipoten, pluripoten, multipoten, oligopoten dan unipoten.(1)

Sel totipoten, merupakan sel dengan potensi paling tinggi yang dapat menghasilkan berbagai sel yang dibutuhkan untuk membentuk suatu organisme beserta struktur pendukungnya atau struktur ekstra-embrionik.(19) Zigot merupakan sel totipoten yang dapat berkembang dari satu sel menjadi plasenta, embrio dan ketiga lapisan germinal hingga menjadi manusia.(1)

Tahap spesialisasi sel punca selanjutnya terjadi saat embrio berkembang menjadi blastosis setelah 4-5 hari dan memiliki *inner cell mass* yang bersifat pluripoten.(12) Sel Pluripoten merupakan sel yang hanya dapat berkembang menjadi ketiga lapisan germinal (ektoderm, mesoderm, endoderm) dan berbagai sel somatik tubuh namun tidak dapat membentuk struktur ekstra embrionik seperti plasenta.(19) Sel punca embrionik bersifat pluripoten dan berasal dari embrio yang belum diimplantasi serta diisolasi pada keadaan belum terdiferensiasi untuk diubah dan diproliferasikan secara *in vitro*. Potensi ini dapat dipertahankan oleh sel punca embrionik yang mengekspresikan berbagai faktor endogen.

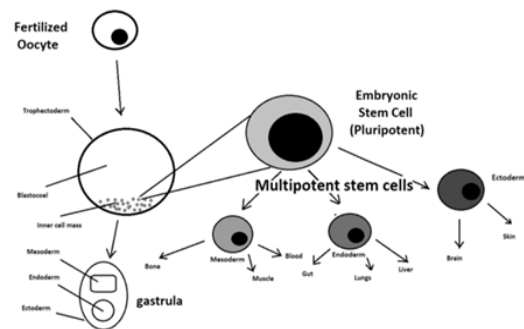
Pluripotensi selnya bersifat terus menerus

hingga terdiferensiasikan. Selain didapatkan dari embrio, sel punca pluripoten juga dapat didapatkan dari sel somatik yang di program ulang menjadi sel pluripoten yang disebut juga sebagai sel punca pluripoten terinduksi.(20)

Sel multipoten adalah sel punca yang telah terdiferensiasi dari satu jenis sel germinal dengan spektrum diferensiasi yang lebih sempit dari sel pluripoten.(1) Sel ini dapat terdiferensiasi menjadi turunan sel yang berkembang dari lapisan germinal yang sesuai dan dapat ditemukan hampir di seluruh jaringan tubuh.(21) Sel punca mesenkimal adalah salah satu jenis sel multipoten yang dapat berkembang menjadi tulang, tulang rawan, lemak dan jaringan lain dari lapisan mesoderm.(19) Selain itu, terdapat juga sel punca hematopoietik yang dapat berkembang menjadi beberapa tipe sel progenitor eritrosit, leukosit, dan limfosit.(22)

Sel oligopoten merupakan hasil diferensiasi sel multipoten yang dapat berkembang menjadi beberapa tipe sel dalam satu jenis jaringan. Sel punca myeloid adalah sel punca oligopoten yang dapat berkembang menjadi beberapa jenis leukosit namun tidak dapat menjadi eritrosit.(3)

Sel punca yang hanya dapat terdiferensiasi menjadi satu jenis sel disebut sebagai sel punca unipoten.(23) Potensi sel unipoten adalah yang paling sempit namun memiliki kemampuan memperbaharui diri paling tinggi. Sel satelit dan dermatosit adalah sel unipoten yang hanya dapat berkembang menjadi otot dan kulit.(19)

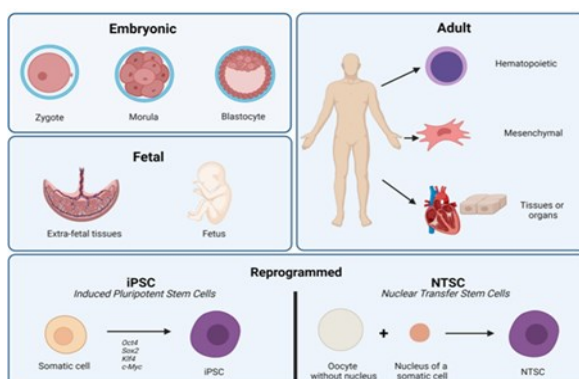


Gambar 1 Potensi sel punca(1)

Perkembangan oosit yang terfertilisasi sebagai sel prekursor dan pembentukan sel punca terjadi dalam beberapa tahapan spesialisasi (gambar 2.1). (1) Oosit berkembang menjadi blastosol yang *inner cell mass*-nya mengandung sel punca embrionik yang akan terdiferensiasi menjadi sel ektoderm, mesoderm, dan endoderm. Blastosol kemudian berkembang menjadi gastrula yang memiliki ketiga lapisan germinal.(19)

Sumber Sel Punca dan Keunggulan SPM-TP

Sel punca dapat diekstraksi dari berbagai jaringan seperti sumsum tulang, sel amniotik, adiposit, tali pusat, dan jaringan plasenta.(12) Sel punca embrionik merupakan sel punca yang telah diteliti sebelumnya namun memiliki masalah etis sehingga kini telah digantikan oleh sumber sel punca lainnya.(24) Sel dengan potensi oligopoten dan unipoten umumnya berasal dari sumsum tulang, jaringan lemak dan trabekula tulang. Sumber sel punca juga dapat mempengaruhi potensi proliferaatif dan diferensiasi sel punca. (25) Sel yang berasal dari *Wharton's jelly* dan jaringan lemak diketahui berproliferasi lebih cepat dibandingkan yang bersumber dari sumsum tulang dan plasenta.(26) Sel punca terinduksi merupakan sumber sel punca dari pemrograman ulang sel somatik dewasa dan merupakan sumber sel punca yang isolasinya tidak begitu invasif dibandingkan sumber sel punca lainnya. (27)



Gambar 2 Sumber sel punca pada berbagai tahap perkembangan manusia dan ekstraksi sel punca dengan reprogramming.(30)

Sel punca mesenkimal asal tali pusat (SPM-TP) merupakan sel punca perinatal multipoten yang didapatkan dari tali pusat. Isolasi SPM-TP bersifat non invasif dan lebih diterima secara etis karena diambil dari tali pusat sebagai produk sampingan proses melahirkan. (21) Sel punca pada tali pusat terdapat di berbagai kompartemen tali pusat seperti *wharton's jelly*, arteri, pelapis tali pusat, dan area sub amnion dan perivaskular.(2) Selain itu, terdapat beberapa keunggulan SPM-TP diantara sel punca lainnya yaitu :(3)

Isolasi dan pemrosesan sel cepat dan sederhana

Proses pengambilan hingga pemrosesan SPM-TP membutuhkan waktu yang lebih singkat dibandingkan isolasi sel punca mesenkimal asal sumsum tulang (SPM-ST).(28) Terlebih prosedur isolasi SPM-TP tidak menimbulkan nyeri pada pendonornya karena tali pusat yang diisolasi merupakan produk sampingan proses kelahiran. Transplantasi SPM TP juga membutuhkan *antigen typing* yang tidak terlalu ketat serta memiliki risiko penularan infeksi yang rendah.(29) Di sisi lain, SPM-ST mengharuskan donor untuk dibius, dirawat di rumah sakit dengan ketidaknyamanan dan rasa sakit pasca isolasi. Selain itu, transplantasi dan pengumpulan SPM-ST lebih mahal.(30) Dapat digunakan sebagai terapi autologus dan alogenik

Pemanfaatan SPM-TP sebagai terapi autologus maupun alogenik memungkinkan akibat rendahnya imunogenisitas SPM-TP yang meminimalisir penolakan donor dan SPM-TP yang dapat disimpan.(31, 32) Terapi SPM-TP sebagai terapi autolog telah digunakan pada terapi penyakit genetik, terapi regeneratif atau sebagai anti inflamasi bagi penyakit neonatus seperti *cerebral palsy* dan kerusakan otak akibat hipoksia. Sementara, pemanfaatannya sebagai terapi alogenik dapat digunakan bagi pasien yang membutuhkannya dikemudian hari karena dapat disimpan serta di kriopreservasi.(3) Imunogenisitas SPM-TP yang rendah dengan

kemampuan immunosupresif yang tinggi. Imunogenisitas SPM-TP cukup rendah karena SPM-TP memiliki ekspresi CD80, CD86, HLA-DR, dan MCH kelas 1 yang rendah.(32) Komponen tersebut merupakan pemicu aktivasi sistem imun seperti limfosit T. Rendahnya ekspresi HLA-DR pada SPM-TP menunjukkan bahwa SPM-TP tidak menimbulkan penolakan akut dan cocok untuk terapi berbasis sel alogenik. Transplantasi SPM-TP juga menunjukkan tingkat *graft-versus host disease* yang lebih rendah serta lebih toleran terhadap *human leukocyte antigen (HLA) mismatches*. Sifat Imunosupresif SPM-TP berkaitan dengan mediasi faktor terlarut PGE2, *galectin-1*, HLA-G5, *indoleamine 2,3-dioxygenase* (IDO) serta kontak antar sel.(33)

Waktu penggandaan populasi dan proliferasi yang cepat

Kultur SPM-TP pada media bebas serum menunjukkan bahwa laju proliferasi dan unit pembentukan koloni SPM-TP lebih cepat dibandingkan SPM-ST. Hal ini menjadikan SPM-TP diminati untuk kultur sel yang membutuhkan sel berjumlah banyak secara cepat. Ekspansi SPM-TP juga bersifat berkepanjangan berbeda dengan SPM-ST yang kualitasnya dapat menurun seiring berjalannya usia. Selain itu, jumlah sel punca per unit pada darah tali pusat juga lebih besar dibandingkan pada sumsum tulang. Profil ekspresi gen yang serupa dengan sel punca embrionik

MEKANISME KERUSAKAN SEL PADA SPM-TP

Lingkungan Mikrokultur dan Stres Oksidatif

Lingkungan mikrokultur adalah struktur tiga dimensi beserta berbagai molekul persinyalan yang terdapat pada stroma tempat tumbuhnya sel punca.(30) Lingkungan ini dapat mempengaruhi bagaimana pembaharuan diri, proliferasi dan diferensiasi sel punca dengan pengaruh interaksi antar sel, sitokin dan matriks ekstraseluler. Kondisi fisik lingkungan seperti stabilitas, porositas, topografi dan kelarutan mikrokultur menentukan polaritas, pembelahan, dan

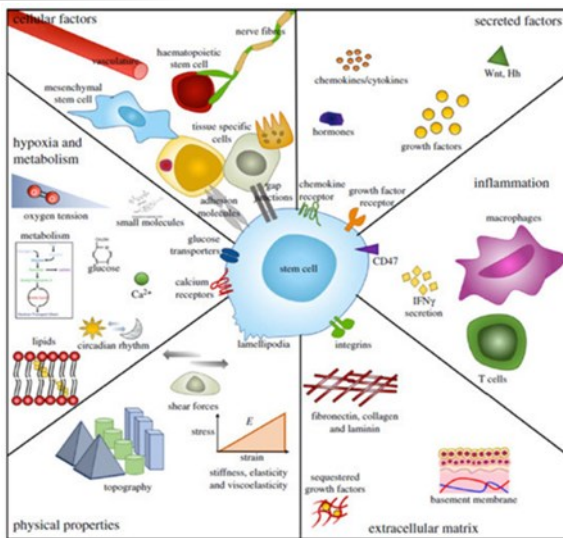
dengan resiko pembentukan teratoma yang lebih rendah

Sel punca embrionik memiliki kemampuan memperbaharui dan pluripotensi yang tinggi. Isu etik, isolasi yang sulit dan resiko tinggi pembentukan teratoma menjadi hambatan untuk terapi sel punca embrionik.(26) Gen pluripotensi sel punca embrionik juga diekspresikan oleh SPM-TP namun SPM-TP memiliki kadar sitokin anti kanker ILA12 yang tinggi. Hal ini menyebabkan SPM-TP memiliki resiko pembentukan teratoma yang lebih rendah dengan ekspresi gen yang serupa dengan sel punca embrionik.

Kriteria dan Penanda Sel Punca Mesenkimal

Kriteria yang dimiliki oleh SPM berdasarkan *International Society for Cell & Gene Therapy* (ISCT) diantaranya yaitu memiliki bersifat plastic adherent, positif mengekspresikan penanda permukaan CD73, CD90 dan CD105 serta negatif mengekspresikan penanda permukaan hematopoietik dan endotelial (CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45, CD79a dan HLA-DR). Sifat *plastic adherent* SPM menandakan bahwa sel punca akan menempel pada dasar tempat kultur yaitu plastik. Selain itu, SPM juga memiliki kemampuan terderensiasi secara *in vitro* menjadi tiga turunan sel mesodermal yaitu kondrosit, osteosit dan adiposit.(34)

migrasi sel punca. Sitokin juga memiliki peranan penting dalam pertukaran informasi antar sel dan matriks ekstraseluler. Sel punca dilapisi oleh matriks ekstraseluler berupa jaringan gel silang kaya gula yang membentuk struktur dan pengaturan persinyalan biokimia dan mekanis bagi sel punca.(18) Sinyal metabolik seperti ion kalsium dan ROS pada lingkungan mikrokultur juga dapat mempengaruhi fungsi sel. Komposisi matriks ekstraseluler dapat memicu diferensiasi sel spesifik dengan meniru lingkungan mikro kultur yang sesuai dengan sel yang diinginkan.(35)



Gambar 3 Karakteristik sel punca dan lingkungan mikrokultur.(26)

Lingkungan mikrokultur bersifat multifaktorial dan spesifik tergantung pada karakteristik lingkungan buatan pada jenis penelitian yang digunakan.(36) Karakteristik utama dari lingkungan mikrokultur melibatkan interaksi berbagai komponen fisik, matriks ekstraseluler, inflamasi, hipoksia, metabolisme, faktor yang disekresikan dan faktor selular (Gambar 3).

Stres oksidatif merupakan suatu kondisi ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang menyebabkan kerusakan pada sel dan fungsinya.(37) Kondisi ini dapat terjadi proses pada inflamasi dan peningkatan *reactive oxygen species*(ROS) akibat proses biologis maupun paparan patogen.(38) Reactive Oxygen Species (ROS) merupakan famili yang terdiri atas *superoxide* (O⁻), *hydroxyl free radicals* (HO•) and *hydrogen peroxide* (H₂O₂) yang dihasilkan dari proses metabolisme seluler. Pada sel mamalia ROS dihasilkan oleh kompleks NADPH oksidase (NOX) terikat membran, mitokondria, dan retikulum endoplasma. Kondisi tingkat ROS yang rendah hingga sedang sebenarnya dibutuhkan tubuh untuk berbagai proses fisiologis sel tubuh seperti proliferasi, diferensiasi dan kehidupan sel.(39, 40) Namun, pada keadaan hipoksia, infeksi, inflamasi, paparan toksin lingkungan, stres

RE, dan respirasi mitokondria dapat memicu produksi ROS berlebih. *Oxidative posttranslational modification* (Ox-PTM) dan redox sensitive protein merupakan salah satu proses penting yang melibatkan reaksi oksidasi reversibel. Kondisi patologis menyebabkan Ox-PTM menjadi irreversible dan kerusakan sel.(41) Terdapat berbagai agen penyebab stres oksidatif atau oksidan yang dapat menginduksi stres oksidatif pada sel punca pada kadar dan dengan efek yang berbeda. Kondisi ini diketahui dapat mengurangi kemampuan sel punca untuk berdiferensiasi, berproliferasi, berekspansi, imunomodulasi dan menginduksi penuaan dan kematian sel.(42, 43)

Oksidan dihasilkan dari proses metabolisme oksigen yang utamanya terjadi pada mitokondria, retikulum endoplasma(RE) dan peroksisom. Proses fosforilasi oksidatif yang terjadi di mitokondria menyebabkan sebagian kecil oksigen diubah menjadi superoksida dan merupakan sumber ROS endogen terbesar. Sumber ROS lainnya seperti peroksisom menghasilkan ROS melalui reaksi flavin oksidase dan oksidasi beta, sementara retikulum endoplasma menciptakan ROS dengan menyediakan lingkungan oksidatif untuk memicu pelipatan protein. Reaksi pembentukan ROS terbagi menjadi reaksi enzimatik dan non enzimatik. Enzim yang terlibat dalam proses pembentukan ROS diantaranya adalah *uncoupled endothelial nitric oxide synthase* (eNOS), *NADPH oxidase* (NOX), *xanthine oxidase* (XO), *arachidonic acid* (ARA), *peroxidase*, dan enzim metabolik seperti sistem P450, *cyclooxygenase*, and *lipoxygenase*. Sumber produksi ROS terbesar adalah reaksi non enzimatik pada rantai respirasi mitokondria.(37, 44)

3.2. Indikator Kerusakan Sel: Laktat Dehidrogenase (LDH)

Laktat dehidrogenase (LDH) merupakan enzim oksireduktase yang berfungsi untuk mengkatalisis proses konversi reversibel laktat menjadi piruvat dengan

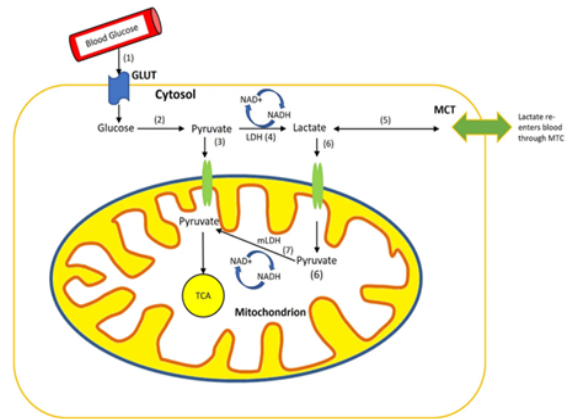
reduksi NAD^+ menjadi NADH dan sebaliknya.(6) Enzim akan berikatan dengan NADH dan berinteraksi dengan residu pada situs pengikatan untuk mengikat laktat. Transfer hibrida dari ion NADH akan membentuk dua kompleks yaitu NAD^+ -LDH dan LDH- NADH -piruvat. Piruvat akan terdisosiasi dan NAD^+ akan dilepaskan untuk diubah menjadi glukosa.(45) Konversi glukosa pada kondisi anaerob menghasilkan laktat yang tidak dapat diproses kembali kecuali oleh hati. Hati mengandung enzim LDH-4 yang dapat mengkonversi laktat kembali menjadi piruvat dalam siklus cori. (4) Proses ini terjadi pada metabolisme anaerob yang terjadi apabila transpor oksigen dan oksigenasi jaringan terganggu. Penggunaan LDH sebagai alat diagnostik banyak digunakan pada diagnosa berbagai penyakit seperti kanker, infark miokard,cedera otot, infeksi, penyakit hati dan kondisi stres oksidatif.(46)

Enzim LDH terdapat pada sitosol dan tersedia pada seluruh jaringan tubuh terutama pada otot, hati dan ginjal. Lima isoenzim LDH memiliki variasi komposisi pada jaringan yang berbeda- beda yaitu:

1. LDH-1 : enzim pada miokardium jantung dan diinhibisi oleh adanya piruvat. Jaringan miokardium tidak mengubah piruvat menjadi laktat namun menjadi asetil koA
2. LDH-2 : enzim pada sistem retikuloendotelial dan eritrosit
3. LDH-3 : Enzim pada jaringan paru
4. LDH-4 : enzim pada jaringan ginjal
- LDH-5 : enzim pada jaringan hepar dan otot rangka

Perbedaan komposisi subunit memungkinkan isoenzim LDH-1 pada miokardium terinhibisi oleh adanya piruvat sehingga piruvat tidak diubah menjadi laktat namun menjadi asetil-koA untuk siklus krebs.(47) Hal ini sesuai kondisi jaringan jantung yang melimpah dengan oksigen sehingga tidak memerlukan metabolisme anaerob. Afinitas LDH-1 terhadap piruvat juga rendah berbeda dengan LDH-5 yang tinggi. Afinitas tinggi LDH-

5 terhadap piruvat dan inhibisinya yang minimal terhadap piruvat memungkinkan otot melakukan metabolisme anaerobik pada kondisi minim oksigen.(4)



Gambar 4 Fungsi dan lokasi LDH pada sel.(48)

Peran LDH sebagai Biomarker Viabilitas

Enzim LDH terdapat pada semua sel dan bersifat stabil.(49) Gangguan pada membran plasma menyebabkan LDH diekskresikan pada ke lingkungan ekstraselular seperti darah, cairan tubuh atau supernatan pada kultur sel pasca kerusakan jaringan seperti apoptosis, nekroptosis.(5) Ketahanan LDH pada lingkungan ekstraselular menjadikan LDH sebagai indikator kerusakan jaringan yang baik pada berbagai penyakit seperti infark miokard, penyakit hati, dan kanker.(50)

Pemeriksaan LDH terdiri atas pemeriksaan colorimetrik, fluorometrik dan bioluminesens yang memiliki perbedaan dalam sensitivitas, metode deteksi dan tujuan pemeriksaan.

Colorimetric assay merupakan pemeriksaan menggunakan pewarna biokimia dengan mengukur absorbansi cahaya dengan *spectrophotometer*. Pemeriksaan ini banyak digunakan untuk menilai sitotoksitas dan viabilitas sel karena merupakan pemeriksaan yang sederhana, aman dan ekonomis. (51) LDH yang ada dalam media kultur mengkatalisis oksidasi laktat menjadi piruvat yang mereduksi garam tetrazolium menjadi formazan suatu

pewarna yang larut dalam air. Formazan diukur absorbansinya dan hasilnya berbanding lurus dengan jumlah kerusakan sel dalam media kultur.(49)

Fluorometric assay, merupakan pemeriksaan yang menggunakan fluorophore yaitu molekul yang mentransmisikan cahaya pasca berikatan dengan zat target.(52) Konversi piruvat-laktat oleh LDH menyebabkan zat pewarna resazurin, pewarna biru non-fluoresens, menjadi resorufin, senyawa fluoresens merah muda. Intensitas resorufin digunakan untuk menilai aktivitas metabolis sel yang biasanya diukur dengan panjang gelombang 560-590 nm.(53)

Bioluminescence assay, merupakan pemeriksaan LDH yang berdasar pada pembentukan sinyal cahaya (luminens). Konversi NADH oleh LDH mengakibatkan reaksi berpasangan yang merubah substrat pro-luciferin menjadi luciferin melalui reaksi yang dikatalisis oleh enzim *luciferase* untuk menghasilkan sinyal luminescent.(51) Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang paling cepat dan sensitif biasanya digunakan pada kompleks kultur tiga dimensi.(35)

PAPARAN LIPOPOLISAKARIDA (LPS) PADA SPM-TP

Induksi LPS pada SPM-TP dalam rentang waktu tiga hingga enam jam telah diketahui dapat menyebabkan berkurangnya kemampuan migrasi dan diferensiasi sel punca. Aktivasi *inflammasome* dan kenaikan kadar mRNA dari NLRP3, TLR4, dan RelA/p65 berkontribusi pada keadaan tersebut.(54) Selain itu, LPS juga dapat menyebabkan dapat menimbulkan stress oksidatif, penurunan viabilitas sel dan mengurangi diferensiasi osteogenik.

Struktur dan Mekanisme LPS

Lipopolisakarida merupakan molekul membran luar bakteri berupa glikokonjugat amfipatik dengan domain lipid hidrofobik. Komponen ini memicu reaksi inflamasi dengan mengaktifasi jalur

yang disebut sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). (55) Struktur penyusun lipopolisakarida terdiri atas lipid A, antigen-O, dan inti polisakarida hidrofilik. Lipid A adalah bagian bakteri paling bioaktif yang menjadi faktor virulensi bakteri atau endotoksin yang dapat memicu respon imun bawaan via TLR-4.(56) Komponen ini dapat mengaktifkan respon inflamasi hingga sepsis akibat endotoksinemia dengan memicu sekresi sitokin pro-inflamasi berupa TNF, IL-1, IL-6, dan IL-8 yang lebih lanjut menstimulasi pelepasan prostaglandin dan *leukotriene*.

Efek LPS terhadap Viabilitas dan Diferensiasi SPM

Induksi LPS pada sel punca periodontal ditemukan dapat menimbulkan stress oksidatif, penurunan viabilitas sel dan mengurangi diferensiasi osteogenik.(9) Penelitian lain oleh Kuntjoro et al (2020) menunjukkan SPM-TP dapat beradaptasi dan meningkatkan efek perlindungan parakrin serta penyembuhan regeneratif SPM-TP pasca induksi LPS .(57) Kondisi ini juga dapat menciptakan lingkungan yang mendukung perbaikan jaringan dan mengurangi peradangan melalui mekanisme parakrin dan eksosom.

Mekanisme Inflamasi dan Respons Parakrin

Pyroptosis adalah kematian sel terprogram yang dipicu oleh infeksi patogen dan disertai oleh proses inflamasi.(56) Proses ini menyebabkan pembengkakan dan pembesaran sel hingga lisis sel yang menyebabkan organel, metabolit dan asam nukleat sel dieksresikan pada lingkungan ekstraseluler. Ekresi isi sel tersebut dapat memicu inflamasi pada sel sekitarnya sehingga disebut sebagai *danger-associated molecular patterns* (DAMPs). (58) Mekanisme terjadinya pyroptosis melibatkan famili protein gasdesmin yang memicu pembentukan pori sel dan kematian sel, Pembentukan protein

tersebut juga memicu oligomerisasi *membrane protein ninjurin-1* (NINJ1) mengakibatkan eksresi DAMPS dan ruptur membran sel.(59)

Lipolisakarida yang menginduksi respon inflamasi dengan SPM sebagai terapinya juga telah diteliti oleh Mani A pada sel otot uterine yang di kultur bersama dengan SPM. Pemeriksaan ELISA pada sel tersebut menunjukkan bahwa kultur sel uterus yang mengalami inflamasi bersama SPM dapat mengurangi kadar sitokin proinflamasi (IL-6 dan IL-8) serta meningkatkan aktivitas sitokin anti inflamasi (IL-10 dan TGF-). (60)

PAPARAN HIDROGEN PEROKSIDA (H₂O₂) pada SPM-TP

Karakteristik H₂O₂ sebagai Reactive Oxygen Species (ROS)

Hidrogen peroksida (H₂O₂) merupakan senyawa kimia pengoksidasi yang diproduksi oleh tubuh sebagai metabolit respirasi seluler terutama jalur peroksidasi paroxysmal.(45) Senyawa ini merupakan ROS biologis utama yang apabila ada dalam jumlah berlebih dapat mengakibatkan kerusakan sel dan jaringan. Di luar tubuh, H₂O₂ pada suhu ruang ada dalam bentuk larutan cair tidak berwarna dan umumnya dimanfaatkan sebagai disinfektan, pembersih, pemutih pakaian dan industrial dengan konsentrasi berbeda beda.

Umumnya pada konsentrasi rendah (3%) yang H₂O₂ merupakan senyawa yang aman digunakan namun pada tingkat konsentrasi tinggi seperti 70% seperti yang digunakan pada sektor industri maka paparannya dapat bersifat toksik pada tubuh.(45)

Dosis Fisiologis vs Patologis H₂O₂

Tubuh manusia secara fisiologis menghasilkan hidrogen peroksida sebagai metabolit respirasi seluler. Hidrogen peroksida juga berperan penting dalam proses transduksi sinyal berbasis faktor pertumbuhan, menjaga homeostasis redox thiol, dan fungsi mitokondria. Proses transport elektron di mitokondria

menghasilkan superoksida yang secara spontan diubah menjadi H₂O₂. Kadarnya dalam sel dijaga agar stabil oleh senyawa antioksidan bawaan seperti katalase, glutathione peroksidase, dan superoksida dismutase. Enzim yang terlibat pada proses produksi H₂O₂ adalah superoksida dismutase yang mengkatalisis reaksi dismutasi superoksida radikal serta enzim pereduksi molekul elektron oksigen lain seperti xantin oksidase, glukosa oksidase dan enzim oksidase lainnya.(61) Superoksida dismutase berperan dalam pembentukan H₂O₂ yang merupakan senyawa ROS namun juga berperan sebagai enzim yang melindungi sel dari stres oksidatif dengan merubah senyawa yang lebih reaktif menjadi H₂O₂ yang dapat diubah oleh enzim lain menjadi senyawa lebih stabil seperti air.(7)

Hidrogen peroksida merupakan oksidan yang tergabung dalam famili ROS penyebab stres oksidatif.(40) Molekul H₂O₂ bersifat tidak stabil dan molekul peroksidasinya terdekomposisi secara perlahan dengan ikatan antara oksigen dengan oksigen. Membran biologis dapat secara langsung ditembus oleh H₂O₂ karena molekulnya yang tidak memiliki muatan. Selain itu, meski H₂O₂ merupakan senyawa oksidan yang kuat. Kondisi patologis seperti penyakit alzheimer dan kanker dapat menyebabkan gangguan homeostasis redoks logam yang menyebabkan ion logam bebas mengkatalisis pembelahan katalitik H₂O₂ menjadi *hydroxy-radical* atau disebut juga sebagai reaksi fenton. Hidroksi radikal merupakan senyawa radikal yang paling reaktif dalam menyebabkan kerusakan pada dna, protein dan membran sehingga terlibat dalam banyak proses patologis penyakit.

Efek H₂O₂ terhadap Proliferasi, Apoptosis, dan Diferensiasi SPM

Efek H₂O₂ terhadap SPM telah diteliti dengan temuan yang berbeda-beda. Penelitian yang dilakukan oleh Penelitian yang dilakukan oleh Xue et al, (2021) menemukan bahwa induksi H₂O₂

pada sel punca mesenkimal dapat menyebabkan penurunan efek penyembuhan luka yang dimiliki oleh SPM. Sementara, penelitian Prieto A pada SPM yang diinduksi dengan ROS dan RNS menemukan bahwa sel punca mesenkimal memiliki ketahanan yang kuat terhadap stres oksidatif oleh H₂O₂. Perbedaan penggunaan dosis H₂O₂ dapat berpengaruh terhadap temuan penelitian. Kadar H₂O₂ yang normal yaitu 1-10 nM justru dibutuhkan tubuh untuk proses fisiologis sementara dosis induksi diatas 100 nM ditemukan dapat menginduksi stress oksidatif.

PERBANDINGAN EFEK LPS DAN H₂O₂ TERHADAP SPM-TP

Dampak terhadap morfologi sel

Kerusakan sel punca akibat paparan H₂O₂ dan LPS diketahui dapat menyebabkan penurunan proliferasi dan fungsi sel serta meningkatkan kadar tumour necrosis factor- α (TNF- α). Akan tetapi, penelitian yang dilakukan pada sel punca pulpa menemukan bahwa efek yang dihasilkan keduanya memiliki dampak yang berbeda. Kerusakan sel akibat LPS dikaitkan dengan proses inflamasi, ketidakseimbangan dinamik mitokondria dan diferensiasi sel tanpa mempengaruhi proses apoptosis dan proliferasi sel. Sementara, H₂O₂ menyebabkan penurunan inflamasi sel, penurunan diferensiasi dan proliferasi sel serta apoptosis tanpa mengganggu keseimbangan mitokondria.(10)

Perubahan viabilitas dan proliferasi

Induksi LPS pada sel punca periodontal ditemukan dapat menimbulkan stress oksidatif, penurunan viabilitas sel dan mengurangi differensiasi osteogenik. (9) Xue *et al*, (2021) menemukan bahwa induksi H₂O₂ pada sel punca mesenkimal dapat menyebabkan penurunan efek penyembuhan luka yang dimiliki oleh SPM.(62) Sementara, penelitian Prieto A pada SPM yang diinduksi dengan ROS dan RNS menemukan bahwa sel punca mesenkimal memiliki ketahanan yang kuat terhadap stres oksidatif oleh H₂O₂.

Perbedaan penggunaan dosis H₂O₂ dapat berpengaruh terhadap temuan penelitian. Kadar H₂O₂ yang normal yaitu 1-10 nM justru dibutuhkan tubuh untuk proses fisiologis sementara dosis induksi diatas 100 nM ditemukan dapat menginduksi stress oksidatif.(7)

Aktivitas LDH sebagai indikator kerusakan

Enzim LDH mengalami peningkatan pada kondisi stress oksidatif dan gangguan oksigenasi jaringan. Ketika terjadi gangguan integritas membran sel, LDH dieksresikan ke lingkungan ekstraseluler secara cepat. Enzim LDH juga terdapat pada semua sel dan bersifat stabil.(5) Gangguan pada membran plasma menyebabkan LDH dieksresikan pada ke lingkungan ekstraseluler seperti darah, cairan tubuh atau supernatan pada kultur sel pasca kerusakan jaringan seperti apoptosis, nekroptosis.(50) Ketahanan LDH pada lingkungan ekstraseluler menjadikan LDH sebagai indikator kerusakan jaringan yang baik pada berbagai penyakit.

Kerusakan sel yang diakibatkan induksi LPS juga diketahui dapat meningkatkan aktivitas kadar LDH pada sel sebagai penanda kerusakan jaringan.(25) Selain itu, kondisi stress oksidatif tersebut dapat menyebabkan kerusakan sel yang ditandai dengan aktivitas LDH. Penelitian oleh Xiao *et al* (2019) menemukan bahwa induksi hidrogen peroksida menurunkan viabilitas sel, meningkatkan kadar LDH dan mengganggu distribusi claudin-1.(8)

Implikasi terhadap aplikasi ke depan

Pengetahuan mengenai dampak paparan H₂O₂ dan LPS pada sel punca sebagai bagian dari sistem perbaikan tubuh dapat dijadikan sumber informasi yang penting bagi masyarakat. Hal ini diharapkan dapat meningkatkan kesadaran masyarakat terhadap pentingnya lingkungan yang sehat dan membatasi paparan bahan kimia sebagai salah satu cara pencegahan kerusakan sel.

IMPLIKASI KLINIS DAN PROSPEK MASA DEPAN

Pengetahuan mengenai dampak paparan H_2O_2 dan LPS pada sel punca sebagai bagian dari sistem perbaikan tubuh dapat dijadikan sumber informasi yang penting bagi masyarakat. Hal ini diharapkan dapat meningkatkan kesadaran masyarakat terhadap pentingnya lingkungan yang sehat dan membatasi paparan bahan kimiawi sebagai salah satu cara pencegahan kerusakan sel

Selain itu, penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan mengenai sel punca dan ketahanannya terhadap kerusakan sel sehingga mendorong aplikasi terapeutik sel punca di masa depan

Implikasi klinis yang dapat dikembangkan adalah penggunaan SPM-TP untuk mengatasi kondisi patologis yang ditandai dengan stres oksidatif dan inflamasi, seperti penyakit degeneratif maupun penyakit autoimun.

Potensi SPM-TP dalam terapi inflamasi dan regeneratif

Pemanfaatan SPM-TP sebagai terapi autologus maupun alogenik memungkinkan akibat rendahnya imunogenesitas SPM-TP yang meminimalisir penolakan donor dan SPM-TP yang dapat disimpan.(31, 32) Terapi SPM-TP sebagai terapi autolog telah digunakan pada terapi penyakit genetik, terapi regeneratif atau sebagai anti inflamasi. Imunogenesitas SPM-TP yang rendah dengan kemampuan immunosupresif yang tinggi Berbagai penyakit seperti *cerebral palsy*, osteoarthritis, tuberkulosis, dan fibrosis hepatis telah memanfaatkan sel punca sebagai salah satu modalitas terapi.

Strategi mitigasi stres oksidatif dan inflamasi (antioksidan, preconditioning, eksosom)

Kerusakan sel yang diakibatkan induksi LPS juga diketahui dapat meningkatkan aktivitas kadar LDH pada sel sebagai penanda kerusakan jaringan. (25) Penelitian lain oleh Kuntjoro *et al*

(2020) menunjukkan hal sebaliknya, yaitu efek toksik LPS pada SPM-TP tidak mempengaruhi viabilitas sel pasca induksi 24 jam. Hal menunjukkan kemampuan SPM-TP untuk beradaptasi dan efek perlindungan parakrin serta penyembuhan regeneratif SPM-TP. Kondisi ini juga dapat menciptakan lingkungan yang mendukung perbaikan jaringan dan mengurangi peradangan melalui mekanisme parakrin dan eksosom.(63) Mekanisme ini menciptakan lingkungan yang mendukung perbaikan jaringan dan menekan peradangan dengan menurunkan kadar sitokin proinflamasi (IL-6, IL-8) serta meningkatkan sitokin antiinflamasi (IL-10, TGF- β).

Sementara itu, induksi H_2O_2 dapat menyebabkan stres oksidatif karena molekulnya mampu menembus membran biologis secara langsung. Reaksi fenton yang dipicu oleh H_2O_2 menghasilkan hidroksi radikal yang sangat reaktif dan merusak DNA, protein, serta membran sel. Kondisi ini dapat menurunkan efek penyembuhan luka SPM serta menurunkan kemampuan terapeutiknya, yang ditandai dengan peningkatan kadar LDH dan gangguan distribusi claudin-1.

Berdasarkan temuan tersebut, beberapa strategi mitigasi dapat diterapkan. Pemberian antioksidan diperlukan untuk menekan akumulasi ROS yang berlebihan. Selain itu, strategi *preconditioning* atau paparan sub-lethal H_2O_2 terbukti meningkatkan ketahanan SPM terhadap kondisi patologis. Lebih jauh lagi, pemanfaatan eksosom SPM terbukti berperan dalam menurunkan inflamasi sekaligus meningkatkan regenerasi jaringan.

Arah penelitian ke depan

Paparan H_2O_2 maupun LPS diketahui dapat menyebabkan penurunan proliferasi, viabilitas, dan fungsi diferensiasi sel punca serta meningkatkan kadar TNF- α . Kerusakan yang ditimbulkan juga berdampak pada kemampuan terapeutik sel punca, yang ditandai dengan terganggunya integritas

membran dan peningkatan aktivitas LDH. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya perlu difokuskan pada eksplorasi lebih lanjut mengenai mekanisme molekuler, khususnya jalur TLR4 dan NF- κ B pada inflamasi akibat LPS serta mekanisme pertahanan antioksidan endogen pada kerusakan akibat H₂O₂.

Arah penelitian juga dapat diarahkan pada pengembangan strategi preconditioning untuk memperkuat resistensi SPM-TP

terhadap stres oksidatif, serta pengembangan terapi berbasis eksosom sebagai pendekatan bebas sel (*cell-free therapy*). Penelitian terkait optimasi kultur yang menyerupai kondisi *in vivo* juga penting agar sel tetap mempertahankan karakteristik fisiologisnya. Dengan demikian, aplikasi klinis SPM-TP di bidang terapi inflamasi dan regeneratif dapat semakin dimaksimalkan.

KESIMPULAN

Paparan lipopolisakarida (LPS) pada sel punca mesenkimal tali pusat (SPM-TP) diketahui dapat menurunkan kemampuan migrasi, viabilitas, menghambat diferensiasi SPM-TP. LPS juga mengaktivasi *inflammasome* serta meningkatkan ekspresi mRNA NLRP3, TLR4, dan RelA/p65 yang berperan dalam proses inflamasi. Meski demikian, pada konsentrasi rendah (0–25 μ g/mL), LPS tidak bersifat toksik dan justru memungkinkan SPM-TP untuk beradaptasi melalui peningkatan mekanisme perlindungan parakrin serta perbaikan jaringan.(63)

Sementara itu, hidrogen peroksida (H₂O₂) merupakan jenis ROS yang pada kadar fisiologis (1–10 nM) berperan penting dalam fungsi seluler normal, namun pada konsentrasi patologis (>100 nM) dapat menimbulkan stres oksidatif, apoptosis, serta penurunan kemampuan regeneratif SPM.(7, 62) Induksi H₂O₂ terbukti menurunkan viabilitas sel, meningkatkan kadar LDH sebagai indikator kerusakan membran, dan memperburuk fungsi terapeutik sel punca .(8)

Jika dibandingkan, efek LPS lebih dominan memicu inflamasi dan gangguan diferensiasi tanpa langsung menimbulkan apoptosis, sedangkan H₂O₂ lebih berhubungan dengan apoptosis, penurunan proliferasi, serta stres oksidatif akibat pembentukan radikal hidroksil.(10) Kedua agen tersebut pada akhirnya sama-sama mengurangi potensi terapeutik SPM-TP.

Viabilitas sel merupakan parameter kunci dalam penggunaan SPM-TP untuk terapi regeneratif. Paparan stres oksidatif

maupun inflamasi dapat menurunkan proliferasi, diferensiasi, dan mempercepat kematian sel, sehingga berimplikasi langsung pada efektivitas klinis terapi sel punca. (10) Dengan mempertahankan viabilitas sel, SPM-TP dapat berfungsi optimal dalam regenerasi jaringan, menekan inflamasi, dan memberikan efek imunomodulasi yang diharapkan. Hal ini menegaskan perlunya strategi mitigasi seperti pemberian antioksidan, *preconditioning*, maupun pemanfaatan eksosom untuk meningkatkan ketahanan SPM-TP terhadap kondisi patologis.(63)

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Gunadarma, dan Direktorat Pembelajaran dan Kemahasiswaan Kementerian Pendidikan Tinggi, Sains dan Teknologi yang telah menyediakan dukungan akademik dan fasilitas sehingga kajian ini dapat terselesaikan dengan baik. Penulis juga menyampaikan apresiasi setinggi-tingginya kepada Dr. dr. Helsy Junaidi, M.Biomed. dan Dr. dr. Wahyunia Septiana, M.Biomed selaku dosen pembimbing yang telah memberikan arahan, bimbingan, serta masukan yang sangat berharga dalam setiap tahap penyusunan review ini.

Penghargaan juga ditujukan kepada rekan-rekan yang telah turut membantu dalam diskusi ilmiah dan memberikan perspektif yang memperkaya isi naskah. Tidak lupa, ucapan terima kasih kepada seluruh pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberikan dukungan, baik berupa fasilitas, pengetahuan, maupun motivasi, sehingga penulisan review ini dapat berjalan dengan lancar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zakrzewski W, Dobrzynski M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):68.
2. Wu S, Sun S, Fu W, Yang Z, Yao H, Zhang Z. The Role and Prospects of Mesenchymal Stem Cells in Skin Repair and Regeneration. *Biomedicines.* 2024;12:743.
3. Semenova E, Grudniak MP, Machaj EK, Bocian K, Chroscinska-Krawczyk M, Trochonowicz M, et al. Mesenchymal Stromal Cells from Different Parts of Umbilical Cord: Approach to Comparison & Characteristics. *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(5):1780-95.
4. Passarella S, Schurr A. l-Lactate Transport and Metabolism in Mitochondria of Hep G2 Cells-The Cori Cycle Revisited. *Front Oncol.* 2018;8:120.
5. Kumar P, Nagarajan A, Uchil PD. Analysis of Cell Viability by the Lactate Dehydrogenase Assay. *Cold Spring Harb Protoc.* 2018;2018(6).
6. Freyer D, Harms C. Kinetic Lactate Dehydrogenase Assay for Detection of Cell Damage in Primary Neuronal Cell Cultures. *Bio Protoc.* 2017;7(11):e2308.
7. Lennicke C, Rahn J, Lichtenfels R, Wessjohann LA, Seliger B. Hydrogen peroxide – production, fate and role in redox signaling of tumor cells. *Cell Communication and Signaling.* 2015;13(1):39.
8. Xiao K, Liu C, Tu Z, Xu Q, Chen S, Zhang Y, et al. Activation of the NF- κ B and MAPK Signaling Pathways Contributes to the Inflammatory Responses, but Not Cell Injury, in IPEC-1 Cells Challenged with Hydrogen Peroxide. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2020;2020:1-14.
9. Chen Y, Gulinuer, A. and Zhao, J. Lipopolysaccharide induces oxidative stress and inhibits osteogenic differentiation in periodontal ligament stem cells through downregulating Nrf2. *Molecular & Cellular Toxicology.* 2022;19(2)(2):247-54.
10. Ismail N, Ismail M, Azmi NH, Abu Bakar MF, Basri H, Abdullah MA. Modulation of Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress in Human Neuronal Cells by Thymoquinone-Rich Fraction and Thymoquinone via Transcriptomic Regulation of Antioxidant and Apoptotic Signaling Genes. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:2528935.
11. Alatyyat SMea. Umbilical cord stem cells: Background, processing and applications. *Tissue and Cell.* 2020;65:101351.
12. Gonzalez-Vilchis RA, Piedra-Ramirez A, Patino-Morales CC, Sanchez-Gomez C, Beltran-Vargas NE. Sources, Characteristics, and Therapeutic Applications of Mesenchymal Cells in Tissue Engineering. *Tissue Eng Regen Med.* 2022;19(2):325-61.
13. Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M, Musilkova J, Pajorova J, Slepicka P, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells – a review. *Biotechnology Advances.* 2018;36(4):1111-26.
14. Liu G, David BT, Trawczynski M, Fessler RG. Advances in pluripotent stem cells: history, mechanisms, technologies, and applications. *Stem cell reviews and reports.* 2020;16(1):3-32.
15. Kuruca SE, Çelik DD, Özerkan D, Erdemir G. Characterization and isolation of very small embryonic-like (VSEL) stem cells obtained from various human hematopoietic cell sources. *Stem Cell Reviews and Reports.* 2019;15(5):730-42.
16. Laplane L, Solary E. Towards a classification of stem cells. *Elife.* 2019;8:e46563.
17. Tweedell KS. The adaptability of somatic stem cells: a review. *Journal*

- of stem cells & regenerative medicine. 2017;13(1):3.
18. Romito A, Cobellis G. Pluripotent stem cells: current understanding and future directions. *Stem cells international*. 2016;2016(1):9451492.
19. 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.
20. Zhou J, Shi Y. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): origin, immune regulation, and clinical applications. *Cell Mol Immunol*. 2023;20(6):555-7.
21. Viswanathan S, Shi Y, Galipeau J, Krampera M, Leblanc K, Martin I, et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT(R)) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy*. 2019;21(10):1019-24.
22. Shang Y, Guan H, Zhou F. Biological Characteristics of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells and Its Therapeutic Potential for Hematological Disorders. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:570179.
23. Nagamura-Inoue T, He H. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Their advantages and potential clinical utility. *World Journal of Stem Cells*. 2014;6(2):195.
24. Lo B, Parham L. Ethical issues in stem cell research. *Endocr Rev*. 2009;30(3):204-13.
25. Kinoshita PF, Yshii LM, Orellana AMM, Paixão AG, Vasconcelos AR, Lima LS, et al. Alpha 2 Na(+),K(+)-ATPase silencing induces loss of inflammatory response and ouabain protection in glial cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):4894.
26. Abdul-Al M, Kyeremeh GK, Saeinasab M, Heidari Keshel S, Sefat F. Stem Cell Niche Microenvironment: Review. *Bioengineering (Basel)*. 2021;8(8).
27. Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, Ngo ATL, Nguyen QT, Phan TTK, et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):272.
28. Pittenger MF, Discher DE, Peault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med*. 2019;4:22.
29. Beeravolu N, McKee C, Alamri A, Mikhael S, Brown C, Perez-Cruet M, Chaudhry GR. Isolation and Characterization of Mesenchymal Stromal Cells from Human Umbilical Cord and Fetal Placenta. *J Vis Exp*. 2017(122).
30. Moghassemi S, Nikanfar S, Dadashzadeh A, Sousa MJ, Wan Y, Sun F, et al. The revolutionary role of placental derivatives in biomedical research. *Bioactive Materials*. 2025;49:456-85.
31. Wan PX, Wang BW, Wang ZC. Importance of the stem cell microenvironment for ophthalmological cell-based therapy. *World J Stem Cells*. 2015;7(2):448-60.
32. Li C, Zhao H, Cheng L, Wang B. Allogeneic vs. autologous mesenchymal stem/stromal cells in their medication practice. *Cell & Bioscience*. 2021;11.
33. Kim JH, Jo CH, Kim HR, Hwang YI. Comparison of Immunological Characteristics of Mesenchymal Stem Cells from the Periodontal Ligament, Umbilical Cord, and Adipose Tissue. *Stem Cells Int*. 2018;2018:8429042.
34. Mahla RS. Stem Cells Applications in Regenerative Medicine and Disease Therapeutics. *Int J Cell Biol*. 2016;2016:6940283.
35. Aslantürk Ö. In Vitro Cytotoxicity and Cell Viability Assays: Principles, Advantages, and Disadvantages. 2018.

36. Chen Y, Lee K, Kawazoe N, Yang Y, Chen G. ECM scaffolds mimicking extracellular matrices of endochondral ossification for the regulation of mesenchymal stem cell differentiation. *Acta Biomaterialia*. 2020;114:158-69.
37. Liu Y, Shi Y, Han R, Liu C, Qin X, Li P, Gu R. Signaling pathways of oxidative stress response: the potential therapeutic targets in gastric cancer. *Front Immunol*. 2023;14:1139589.
38. Yan Z, Chen Q, Xia Y. Oxidative Stress Contributes to Inflammatory and Cellular Damage in Systemic Lupus Erythematosus: Cellular Markers and Molecular Mechanism. *J Inflamm Res*. 2023;16:453-65.
39. Afzal S, Abdul Manap AS, Attiq A, Albokhadaim I, Kandeel M, Alhojaily SM. From imbalance to impairment: the central role of reactive oxygen species in oxidative stress-induced disorders and therapeutic exploration. *Front Pharmacol*. 2023;14:1269581.
40. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*. 2023;97(10):2499-574.
41. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9).
42. Denu RA, Hematti P. Effects of Oxidative Stress on Mesenchymal Stem Cell Biology. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2989076.
43. Hu Q, Khanna P, Ee Wong BS, Lin Heng ZS, Subhramanyam CS, Thanga LZ, et al. Oxidative stress promotes exit from the stem cell state and spontaneous neuronal differentiation. *Oncotarget*. 2018;9(3):4223-38.
44. Villalpando-Rodriguez GE, Gibson SB. Reactive Oxygen Species (ROS) Regulates Different Types of Cell Death by Acting as a Rheostat. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:9912436.
45. Farhana A, Lappin SL. *Biochemistry, Lactate Dehydrogenase*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
46. Dr. U. Satyanarayana UC. *Biochemistry*. 4 ed 2013. 809 p.
47. Wu H, Wang Y, Ying M, Jin C, Li J, Hu X. Lactate dehydrogenases amplify reactive oxygen species in cancer cells in response to oxidative stimuli. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):242.
48. Rao Y, Gammon ST, Sutton MN, Zacharias NM, Bhattacharya P, Piwnica-Worms D. Excess exogenous pyruvate inhibits lactate dehydrogenase activity in live cells in an MCT1-dependent manner. *J Biol Chem*. 2021;297(1):100775.
49. Tang Y, Shuangshuang G, Zhu L, Wu Y, Zhang W, Zhao C. LDHA: The Obstacle to T cell responses against tumor. *Frontiers in Oncology*. 2022;12.
50. Forkasiewicz A, Dorociak M, Stach K, Szelachowski P, Tabola R, Augoff K. The usefulness of lactate dehydrogenase measurements in current oncological practice. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2020;25(1):35.
51. Osis G, Traylor AM, Black LM, Spangler D, George JF, Zarjou A, et al. Expression of lactate dehydrogenase A and B isoforms in the mouse kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;320(5):F706-f18.
52. Singhal M, Shaha S, Katsikogianni M. *Comparative Analysis of Cytotoxicity Assays, from Traditional to Modern Approaches*. 2024.
53. Nath P, Mahtaba KR, Ray A. *Fluorescence-Based Portable Assays for Detection of Biological and*

- Chemical Analytes. Sensors. 2023;23(11):5053.
54. Junaidi H, Sukmawati D, Narayanan V A, A Pawitan J, Jusman SW. Short-Term Inflammatory Exposure Affects Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells Migration and Differentiation Through Modulation of NLRP3 Inflammasome Expression. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*. 2025;17(3):208-15.
55. Farhana A, Khan YS. Biochemistry, Lipopolysaccharide. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
56. He YF, Huang J, Qian Y, Liu DB, Liu QF. Lipopolysaccharide induces pyroptosis through regulation of autophagy in cardiomyocytes. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(5):1025-35.
57. Vaseenon S, Srisuwan T, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Lipopolysaccharides and hydrogen peroxide induce contrasting pathological conditions in dental pulpal cells. *International Endodontic Journal*. 2023;56(2):179-92.
58. Broz P. Pyroptosis: molecular mechanisms and roles in disease. *Cell Res*. 2025;35(5):334-44.
59. Fink SL, Cookson BT. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol*. 2006;8(11):1812-25.
60. Mani A, Hotra JW, Blackwell SC, Goetzl L, Refuerzo JS. Mesenchymal Stem Cells Attenuate Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response in Human Uterine Smooth Muscle Cells. *AJP Rep*. 2020;10(3):e335-e41.
61. Snezhkina AV, Kudryavtseva AV, Kardymon OL, Savvateeva MV, Melnikova NV, Krasnov GS, Dmitriev AA. ROS Generation and Antioxidant Defense Systems in Normal and Malignant Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:6175804.
62. Xu Tea. The inhibition of LPS-induced oxidative stress and inflammatory responses is associated with the protective effect of (-)-epigallocatechin-3-gallate on bovine hepatocytes and murine liver. *Antioxidants*. 2022;11(5):914.
63. Kuntjoro M PE, Cahyani F, et al. Lipopolysaccharide's Cytotoxicity on Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells. *Pesqui BrascOdontopediatria Clín Integr*. 2020;20.