

Transplantasi Sel Progenitor Endotel Pasca Infark Miokard

Ali Aspar Mappahya

Cedera dan disfungsi endotel merupakan kejadian yang mendasari patogenesis proses aterosklerosis, sehingga pemahaman terhadap mekanisme yang dapat mempertahankan maupun mengembalikan fungsi endotel tersebut mempunyai implikasi klinis yang penting.¹ Selain itu, tingkat kejadian gagal jantung kronis sebagai akibat penyakit jantung koroner masih tetap tinggi. Penyelamatan miokard dengan terapi perfusi dini terbukti dapat menurunkan angka mortalitas, namun gagal jantung pasca infark miokard akibat remodeling ventrikel masih menjadi masalah yang belum terpecahkan sepenuhnya.²

Salah satu pendekatan untuk mengurangi bahkan menghindari timbulnya gagal jantung pasca infark adalah dengan meningkatkan proses regenerasi kardiomyosit serta merangsang terjadinya neovaskularisasi didalam area infark. Beberapa penelitian awal telah dilakukan baik eksperimental maupun klinis yang menyokong kemungkinan infus atau transplantasi sel progenitor endotel secara intravena, intrakoroner maupun intramiokard untuk mencegah proses remodeling ventrikel pasca infark miokard akut.³ Pada model infark miokard eksperimental, injeksi sel stem dari sumsum tulang secara intravena maupun

intramiokard menunjukkan adanya perbaikan fungsi ventrikel kiri melalui proses angiogenesis ataupun penghambatan apoptosis dan remodeling. Juga dilaporkan adanya proses transdiferensiasi sel stem sumsum tulang menjadi sel kardiomyosit.⁴ Namun sampai saat ini belum diketahui jelas apakah pendekatan terapi semacam ini juga memberi harapan pada penderita dengan disfungsi miokard persisten akibat pembentukan jaringan parut sebagai suatu proses penyembuhan atau tidak.³

Istilah sel progenitor digunakan dalam biologi sel dengan pengertian sel yang masih immatur atau belum mengalami diferensiasi. Seperti halnya dengan sel stem, sel progenitor mempunyai kemampuan untuk memperbarui diri meskipun terbatas dan plastisitasnya bersifat unipotent atau multipoten. Adapun sel stem embrionik atau sel stem yang sebenarnya mempunyai kesanggupan memperbarui diri secara tak terbatas dan plastisitasnya bersifat pluripoten.⁵ Pada tahun 1997 Asahara dkk menunjukkan bahwa sel progenitor hematopoiesis $CD34^+$ yang dimurnikan dapat berdiferensiasi secara *ex vivo* menjadi fenotipe endotel dan sel ini dinamai sel progenitor endotel.⁶ Kemudian pada tahun 1998 Rafii dkk juga melaporkan keberadaan sel progenitor endotel dari sumsum tulang yang beredar dalam sirkulasi darah.⁷

Kardiomioplasti sel merupakan proses regenerasi melalui transplantasi sel yang dapat dicapai melalui salah satu dari berbagai cara berikut; 1) transplantasi sel progenitor yang berdiferensiasi menjadi kardiomyosit atau meningkatkan angiogenesis; 2) mobilisasi sel progenitor sumsum tulang ketempat lesi dengan penggunaan sitokin seperti *granulocyte colony stimulating factor* dan *stem cell factor*; atau 3) pemberian

Alamat korespondensi:

dr. Ali Aspar Mappahya
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanudin.
"Cardiac Center" Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar
Alamat : Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makasar

terapi lokal dengan *growth factor* yang menginduksi sel progenitor jantung menjadi kardiomyosit.⁸

Sel progenitor endotel

Sel progenitor endotel merupakan sel yang berada pada sumsum tulang yang dapat dilepaskan kedalam sirkulasi pasca infark miokard akut dan bisa menghasilkan neovaskularisasi sebagai suatu mekanisme pertahanan alamiah untuk mempertahankan perfusi jaringan.^{9,10,11} Sel progenitor endotel ini dapat mengalami transdiferensiasi menjadi kardiomyosit yang berperan penting dalam proses regenerasi miokard.¹²

Sel progenitor endotel dalam sirkulasi diidentifikasi melalui ekspresi *CD34*⁺, (yang merupakan petanda yang umum dijumpai pada sel stem hematopoietik maupun pada sel endotel yang matang) dan *vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2* atau *kinase-domain-related IKDR receptor*).^{1,12,13} Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa *CD34*⁺ yang diisolasi dari sumsum tulang atau dari tali pusat juga mampu berdiferensiasi menjadi sel endotel yang matang.^{12,13} Sitokin proinflamasi yang dilepaskan oleh jaringan yang iskemi dapat merangsang sumsum tulang untuk melepaskan sel progenitor endotel dan *CD34*⁺.¹³ Selain itu sel progenitor hematopoietik muda mengekspresikan *CD133*⁺ dan pada saat ini para peneliti umumnya memperkirakan jumlah sel progenitor endotel dalam sirkulasi sesuai dengan jumlah *CD34*⁺/*VEGFR-2*⁺ atau *CD133*⁺/*VEGFR-2*⁺.¹⁴ (lihat gambar 1).

Dalam sumsum tulang sel progenitor berada dalam berbagai stadium diferensiasi. Dalam keadaan keseimbangan fisiologis, sel progenitor endotel hanya dipresentasikan 1% dari sel mononuklear dalam sirkulasi. Pada proses *recruitment* dimana sel progenitor endotel dimobilisasi kedalam sirkulasi dibutuhkan stimulus endogen seperti keadaan iskemia jaringan, aktivitas *matrix metalloproteinase-9* atau stimulus eksogen melalui terapi sitokin. Tahap selanjutnya adalah proses *homing* dan penyatuan sel progenitor endotel pada daerah yang mengalami kerusakan. Mekanisme *homing* ini belum sepenuhnya dipahami tetapi mungkin berkaitan dengan faktor lingkungan mikro yang bersifat mendukung pertumbuhan dan fungsi sel progenitor termasuk peranan *integrin*, molekul adesi, peningkatan ekspresi *VEGF* dan *homing-receptor*.^{15,16} (lihat gambar 2).

Shintani dkk melaporkan adanya peningkatan kadar sel progenitor endotel dan *CD34*⁺ pada penderita

infark miokard akut yang mencapai puncaknya pada hari ketujuh; juga kadar *VEGF* yang berperan sebagai penggerak sel progenitor endotel meningkat secara bermakna dan berkorelasi positif dengan peningkatan kadar *CD34*⁺.¹³ Pada keadaan tertentu seperti usia lanjut, diabetes mellitus dan hiperkolesterolemia, proses angiogenesis alamiah menjadi terganggu oleh penurunan ekspresi *VEGF* endogen.¹⁷

Transplantasi sel progenitor

Pada penderita dengan infark miokard akut, sel progenitor sumsum tulang yang beredar dalam sirkulasi akan menuju ke daerah infark namun jumlahnya tidak mencukupi untuk proses regenerasi/perbaikan miokard yang cedera.^{18,19} Penelitian yang dilakukan akhir akhir ini menunjukkan adanya subpopulasi kardiomyosit yang mempunyai kemampuan untuk bereplikasi dan membentuk pembuluh darah yang baru namun jumlahnya terbatas, sehingga untuk mencapai tujuan proses regenerasi diperlukan terapi transplantasi sel stem termasuk sel progenitor endotel.¹⁸

Berdasarkan hubungan antara sumber donor sel stem dan resipien, maka transplantasi dikelompokkan menjadi :

- Singenik, sel stem darah donor berasal dari spesies yang sama, identik secara genetik, misalnya pada saudara kembar.
- Allogenik, sel stem darah donor berasal dari saudara kandung atau dari orang lain yang cocok sistem *HLA*-nya.
- Autologus, sel stem berasal dari penderita sendiri.²⁰

Sel stem bisa berasal dari embrio maupun dari jaringan dewasa. Min dkk melaporkan perbaikan fungsi jantung dan aliran darah pada miokard yang mengalami infark dengan transplantasi sel stem embrio intramiokard pada tikus percobaan.²¹ Etzion dkk menunjukkan adanya pengurangan dilatasi ventrikel dan perbaikan fungsi jantung setelah kardiomyosit embrionik ditransplantasikan ke jantung tikus percobaan pasca infark miokard.²² Mengingat kemungkinan transplantasi sel stem embrio menimbulkan masalah etis maka alternatif lain adalah penggunaan darah plasenta atau tali pusat yang banyak mengandung sel stem dan mempunyai kemampuan proliferasi yang lebih baik dibanding sel stem sumsum tulang.²³ Diawal tahun 2007 Dr. Anthony Atala, seorang ilmuwan dari *Wake Forest University*, juga dari *Harvard University* melaporkan penemuan sel stem

yang baru yang berasal dari cairan amnion, yang berpotensi menjadi alternatif pengganti sel stem yang berasal dari embrio untuk tujuan penelitian maupun pengobatan.⁵

Sel stem jaringan dewasa dapat diambil dari sumsum tulang maupun dari organ jaringan lainnya. Ada dua jenis sel progenitor sumsum tulang yaitu sel stem hematopoietik dan sel stem mesenkim atau stroma. Transplantasi sel stem mesenkim dapat diperoleh dari sumsum tulang atau dari darah tepi yang memungkinkan metode transplantasi autologus, bersifat pluripoten yang dapat berdiferensiasi menjadi jaringan tertentu termasuk kardiomyosit, sel endotel dan sel otot polos. Implant sel stem mesenkim autologus maupun allogenik pasca infark miokard akan mengalami *engraftment* pada *host* miokardium, berdiferensiasi menjadi kardiomyosit, mempertahankan ketebalan dinding, mengurangi remodeling ventrikel dan memperbaiki fungsi jantung.²⁴

Sel progenitor endotel merupakan sel donor yang ideal oleh karena memungkinkan pengambilan secara autologus. Transplantasi intravena sel progenitor endotel yang telah diekspansi secara *ex vivo* akan meningkatkan neovaskularisasi, mengurangi dilatasi ventrikel kiri dan mempertahankan fungsi jantung pasca infark pada tikus percobaan. Sel progenitor endotel juga dapat mengalami transdiferensiasi menjadi kardiomyosit yang berperan penting dalam proses regenerasi miokard.¹²

Strategi lain untuk kardiomyoplasti selular yaitu melalui pendekatan secara tidak langsung. Dalam hal ini sel progenitor dari sumsum tulang dimobilisasi melalui injeksi sitokin seperti *granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)* dan *growth factor* menuju ke miokard yang mengalami infark, kemudian mengalami replikasi, diferensiasi, terjadi perbaikan miokard dan memperbaiki fungsi jantung. Uji klinis dengan pemberian *GM-CSF* secara eksogen pada penderita dengan penyakit arteri koroner ekstensif menyebabkan mobilisasi sel progenitor endotel dan secara keseluruhan terjadi perbaikan aliran kolateral pada kardiomyosit.⁸ Pada penelitian yang dilakukan oleh Kocher dkk pada tikus percobaan, pemberian *GM-CSF* secara intravena, sitokin ini akan bermigrasi ke daerah infark dalam 48 jam, selanjutnya mengalami transdiferensiasi menjadi sel endotel, menginduksi neovaskularisasi, membatasi apoptosis kardiomyosit yang mengalami hipertrofi pada daerah peri-infark dan mencegah remodeling ventrikel pada tikus percobaan.²⁵

Isolasi sel progenitor

a. Isolasi sel progenitor dari sumsum tulang.

Antara 5-9 hari pasca angiografi koroner akut dilakukan aspirasi sumsum tulang dari krista iliaka dengan menggunakan anestesi local. Sebanyak 40-50 ml cairan diaspirasi lalu sel mononuklear diisolasi melalui alat pemisah komponen darah. Sel-sel tersebut kemudian diidentifikasi melalui analisis *FACS (flow assisted cell sorting)* dengan menggunakan antibody terhadap *anti-human CD34* dan *CD133*.^{26,27}

b. Isolasi sel progenitor dari darah tepi.

Untuk isolasi sel progenitor dari darah tepi, mula-mula dilakukan mobilisasi sel progenitor dari sumsum tulang dengan pemberian *growth factors* (5mcg/kg *G-CSF* perhari secara subkutan) selama 4-5 hari sebelum pengambilan (*harvesting*) dengan tujuan memperoleh jumlah sel progenitor yang lebih banyak dalam darah tepi. Selanjutnya diambil darah vena sebanyak 250 ml dan dilakukan isolasi sel progenitor dalam darah dengan menggunakan mesin aferesis. Metode lain yang dapat dikembangkan adalah ekspansi populasi sel progenitor endotel secara *ex vivo* dengan melakukan kultur pada medium basal sel endotel (*endothelial cell basal medium-2/EBM-2*) selama tujuh hari.^{17,28}

Jalur transplantasi sel progenitor endotel

a. Transplantasi sel progenitor endotel secara intravena.

Transplantasi secara intravena merupakan cara yang praktis karena tidak membutuhkan peralatan tindakan kateterisasi jantung maupun peralatan bedah. Berbagai faktor yang terlibat dalam migrasi sel progenitor (*homing process*) seperti lingkungan mikro, ekspresi molekul adesi dan *homing receptors* memungkinkan dilakukannya transplantasi secara intravena. Namun demikian, cara ini memungkinkan adanya *homing* sebagian sel stem ke organ lain sehingga dapat mengurangi jumlah sel yang mencapai daerah infark.^{8,15}

b. Transplantasi sel progenitor endotel secara intrakoroner.

Lima sampai 9 hari pasca infark miokard akut sel progenitor ditransplantasikan secara langsung melalui arteri koronaria ke daerah infark. Cara ini lebih menguntungkan dibanding cara intravena karena dapat mengantarkan jumlah sel yang

maksimal pada daerah infark dan jaringan peri-infark.^{8,29} Injeksi sel progenitor dengan tekanan tinggi melalui arteri koronaria akan memudahkan sel tersebut bermigrasi secara transendotelial ke daerah yang mengalami infark. Metode ini dilakukan dengan menggunakan kateter balon yang ditempatkan pada arteri yang berhubungan dengan daerah infark. Setelah meletakkan balon pada posisi yang tepat yaitu pada lokasi yang sebelumnya mengalami oklusi, dilakukan tindakan angioplasti transluminal koroner perkutan 6-7 kali selama masing-masing 2-4 menit. Selama waktu tersebut dilakukan transplantasi sel intrakoroner melalui kateter balon, dengan menggunakan 6-7 fraksi infus bertekanan tinggi dari 2-3 ml suspensi sel yang setiap suspensinya mengandung $1,5-4 \times 10^6$ sel mononuklear. Tindakan angioplasti sepenuhnya mencegah aliran balik sel-sel tersebut dan pada waktu yang sama menghentikan aliran dibagian distal inflasi balon untuk memudahkan infus sel-sel bertekanan tinggi ke daerah infark. Dengan demikian waktu kontak untuk migrasi sel akan lebih panjang.²⁸ (Lihat gambar 3)

c. **Transplantasi sel progenitor endotel secara intramiokard.**

Injeksi intramiokard secara langsung membutuhkan sel yang lebih sedikit untuk mencapai *engraftment* dibanding jalur transplantasi lainnya. Hanya saja metode ini memerlukan tindakan invasif bedah jantung sehingga dapat menimbulkan risiko intra dan pasca bedah.^{8,30} Penelitian yang dilakukan oleh Orlic dkk, dengan mengisolasi sel stem sumsum tulang dan menginjeksi secara langsung sel progenitor pada tepi batas infark ventrikel kiri tikus percobaan menunjukkan adanya migrasi sel-sel ke daerah infark dan berdiferensiasi menjadi kardiomyosit dan sel endotel. Akhirnya terbentuk miokard secara *de novo* yang memperbaiki fungsi jantung dan menimbulkan neovaskularisasi.¹⁸

Uji klinis transplantasi sel progenitor endotel

Hasil penelitian *The Transplantation of Progenitor cells and Regeneration enhancement in Acute Myocardial Infarction (TOPCARE-AMI)* telah menilai keamanan dan kelayakan transplantasi sel progenitor autologus pada penderita infark miokard akut. Terhadap 19

penderita dengan infark miokard akut dilakukan reperfusi dan kemudian dilakukan transplantasi sel progenitor pada arteri yang mengalami infark $4,3 \pm 1,5$ hari pasca infark dan secara acak dibagi dalam kelompok yang menerima transplantasi sel progenitor yang berasal dari sumsum tulang dan yang berasal dari sirkulasi. Pada bulan ke-4 penderita yang diberi transplantasi sel progenitor memperlihatkan peningkatan fraksi ejeksi yang bermakna, perbaikan gerakan dinding ventrikel pada daerah infark, pengurangan volume sistolik akhir ventrikel kiri dan peningkatan viabilitas miokard pada zona infark dibandingkan dengan kelompok control. Tidak dijumpai perbedaan antara kelompok yang menerima sel progenitor yang berasal dari sumsum tulang dan yang berasal dari sirkulasi. Tidak timbul aritmia maligna maupun reaksi inflamasi.³¹

Pada penelitian *The Reinfusion of Enriched Progenitor cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarction (REPAIR-AMI) trial*, terhadap 101 penderita dengan infark miokard akut yang ditransplantasikan sel progenitor yang berasal dari sumsum tulang secara intrakoroner, menunjukkan adanya perbaikan fraksi ejeksi ventrikel kiri dibanding 103 penderita dari kelompok kontrol. Rerata peningkatan $5,5 \pm 7,3\%$ vs $3,0 \pm 6,5\%$ ($p=0,01$).²⁹

Hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian *The Autologous Stem cell Transplantation in Acute Myocardial Infarction (ASTAMI)*. Dalam hal ini meskipun transplantasi sel mononuklear sumsum tulang secara intrakoroner terhadap 47 penderita infark miokard akut memperlihatkan perbaikan fungsi ventrikel kiri tetapi tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh adanya perbedaan teknik isolasi sel-sel progenitor dari sumsum tulang dibanding penelitian yang lain.³²

Penelitian lain, *The Bone Marrow Transfer to Enhance ST-elevation Infarct Regeneration (BOOST)* merupakan penelitian yang dilakukan terhadap 60 penderita infark miokard akut yang telah menjalani tindakan intervensi koroner perkutan dengan pemasangan stent yang dibagi dalam kelompok transplantasi sel progenitor dan kelompok kontrol. Setelah 6 bulan, pada pemeriksaan dengan pencitraan resonansi magnetik jantung, hasilnya memperlihatkan perbaikan pada penderita yang ditransplantasi dengan sel progenitor sumsum tulang autologus intrakoroner. Dalam hal ini fraksi ejeksi ventrikel kiri meningkat dari $50,0 \pm 10,0$ menjadi $56,7 \pm 12,0$ pada kelompok yang ditransplantasi sedangkan pada kelompok kontrol

fraksi ejeksi tidak banyak berubah yakni dari $51,3 \pm 9,3$ menjadi $52,0 \pm 12,4$; ($p=0,0026$).³³

Penelitian lain yang dilakukan oleh Janssens dkk pada uji klinik membuta ganda yang acak terhadap penderita yang telah menjalani intervensi koroner perkutan pasca infark miokard akut, 33 penderita diberi transplantasi sel progenitor sumsum tulang sedangkan 34 penderita lainnya sebagai kelompok kontrol. Fraksi ejeksi ventrikel kiri dinilai dengan menggunakan pencitraan resonansi magnetik. Hasilnya pada bulan ke-4 tidak dijumpai perbedaan fraksi ejeksi ventrikel kiri secara keseluruhan yang bermakna antara kedua kelompok, namun demikian pada kelompok yang ditransplantasi dengan sel progenitor menunjukkan adanya penurunan luas infark dan fungsi regional lebih baik.³⁴

Dengan adanya hasil-hasil penelitian yang telah dilakukan baik percobaan ekperimental pada binatang maupun uji klini fase-1 pada manusia, memungkinkan terapi transplantasi sel progenitor endotel pada penderita pasca infark miokard akut dimasa mendatang. Namun demikian dengan adanya hasil penelitian yang cenderung kontroversi, dibutuhkan penelitian-penelitian yang lebih banyak dan lebih luas lagi untuk penyempurnaan metode dan hasil-hasil pengobatan.

Ringkasan

Sel stem ataupun sel progenitor merupakan sel yang belum mengalami diferensiasi, dapat berploriferasi dan berpotensi memperbarui diri. Sel ini dapat berdiferensiasi menjadi satu atau lebih jenis sel yang khusus termasuk kardiomiosit.

Berbagai penelitian baik eksperimental maupun uji klinis telah menunjukkan bahwa sel progenitor endotel memungkinkan terjadinya regenerasi miokard yang rusak serta meningkatkan timbulnya neovaskularisasi pada daerah infark.

Saat ini sel progenitor dapat diperoleh dari tiga sumber yakni dari sumsum tulang, sel darah tepi, tali pusat bayi yang baru lahir. Pemberian transplantasi sel progenitor endotel bisa secara intravena, intrakoroner maupun intramiokard. Pemberian intrakoroner nampaknya lebih menguntungkan dibanding cara intravena karena dapat mengantarkan jumlah sel yang maksimal kedaerah yang mengalami infark maupun pada jaringan peri-infark. Sedangkan pemberian secara intramiokard cukup berisiko karena berkaitan dengan risiko intra operasi maupun pasca operasi.

Dengan adanya berbagai hasil penelitian baik eksperimental pada binatang percobaan maupun uji klinis fase-1 pada manusia memungkinkan terapi transplantasi sel progenitor endotel dimasa mendatang. Namun sejauh ini masih dibutuhkan lebih banyak penelitian lagi untuk menyempurnakan hasil-hasil terapi yang telah dicapai.

Daftar pustaka

1. Rosenzweig A. Circulating endothelial progenitors – Cells as biomarkers. *N Engl J Med* 2005;353:1055-57.
2. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction : Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
3. Assmus B, Honold J, Schachinger V et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355:1222-32.
4. Lunde K, Solheim S, Aakhus S et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1199-209.
5. <http://en.wikipedia.org/wiki/progenitor-cell>. Progenitor cell. dikutip: 03/05/2007.
6. Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275:964-6.
7. Rafii S, Shi BQ, Wu MH-D et al. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 1998;92:362-7.
8. Lee MS, Makkar RR. Stem-cell transplantation in myocardial infarction: A status report. *Ann Intern Med* 2004;140:729-37.
9. Urbich C, Heeschen C, Aicher A et al. Relevance of monocytic features for neovascularization capacity of circulating endothelial progenitor cells. *Circulation* 2003;108:2511-6.
10. Hill JM, Zalos G, Halcox JPJ et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;348:593-600.
11. Werner N, Junk S, Laufs U et al. Intravenous transfusion of endothelial progenitor cells reduces neointima formation after vascular injury. *Circ Res* 2003;93:e17-e24.
12. Szmítko PE, Fedak PWM, Weisel RD et al. Endothelial progenitor cells : New hope for a broken heart. *Circulation* 2003;107:3093-100.
13. Shintani S, Murohara T, Ikeda H et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;103:2776-9.
14. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: Characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 2004;95:343-53.

15. Quesenberry PJ, Becker PS. Stem cell homing: Rolling, crawling and nesting. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:1515-7.
16. Rosenzweig A. Endothelial progenitor cells. *N Engl J Med* 2003; 348:581-2.
17. Klaka C, Masuda H, Takahashi T et al. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:3422-7.
18. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al. Mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving function and survival. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:1034-9.
19. Rosenzweig A. Cardiac cell therapy-Mixed results from mixed cells. *N Engl J Med* 2006;355:1274-7
20. Reksodiputro AH. Transplantasi sel asal/induk darah. In: Sudoyo AW dkk. *Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam edisi IV* Jakarta. Pusat penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. 2006:755-8.
21. Min JY, Yang Y, Converso KL et al. Transplantation of embryonic stem cell improves cardiac function in postinfarcted rats. *J Appl Physiol* 2002;92:288-96.
22. Etzion S, Battler A, Barbash IM et al. Influence of embryonic cardiomyocyte transplantation on the progression of heart failure in rat model of extensive myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1321-30.
23. Saputra V. Dasar-dasar stem cell dan potensi aplikasinya dalam Ilmu Kedokteran. *Cermin dunia kedokteran* 2006;153:21-5.
24. Beerens SLMA, Atsma DE, Laarse Avd et al. Human adult bone marrow mesenchymal stem cells repair experimental conduction block in rat cardiomyocyte cultures. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1943-52.
25. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001;7:430-6.
26. Strauer BE, Brehm M, Zeus T et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106:1913-8.
27. Seeger FH, Tonn T, Krzossok N et al. Cell isolation procedures matter: A comparison of different isolation protocols of bone marrow mononuclear cells used for cell therapy in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:766-72.
28. Kawamoto A, Gwon H-C, Iwaguro H et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia. *Circulation* 2001;103:634-7.
29. Schachinger V, Erbs S, Elsasser A et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1210-21.
30. Fuchs S, Baffour R, Zhou YF et al. Transendocardial delivery of autologous bone marrow enhances collateral perfusion and regional function in pigs with chronic experimental myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1726-32.
31. Assmus B, Schachinger V, Teupe C et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106:3009-17.
32. Lunde K, Solheim S, Aakhus S et al. Intracoronary injection of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:1199-209.
33. Meyer GP, Wollert KC, Lotz J et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:1287-94.
34. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction; double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:113-21.