

## **ELECTROACUPUNCTURE MENSTIMULASI PROLIFERASI SEL PUNCA MESENKIMAL PADA MODEL HEWAN COBA TIKUS DENGAN CEDERA SUMSUM TULANG BELAKANG**

**Miko Dharma Alrasyid<sup>1</sup>, Nadia Permatasari<sup>1,2</sup>, Fitria Nurul Aini<sup>1</sup>, Cahya Wahyudi Januarta<sup>1</sup>, Elies Fitriani<sup>1,3\*</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Doktor Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

<sup>3</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Akupunktur Medik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

\* ) Email Korespondensi: elies.fitriani@ui.ac.id

### **Abstract: Electroacupuncture Stimulates The Proliferation of Mesenchymal Stem Cells in an Animal Model of Rats with Spine Marrow Injury.**

*Electroacupuncture (EA) is one of modality in acupuncture therapy that use electrical stimulation in the acupoint and has a neuroimmunoendocrine mechanism that is provoked by insertion of tiny stainless steel needle at acupoint. Mesenchymal Stem Cells (MSCs) have long been seen as a candidate therapeutic tool for adult stem cell-based therapy for nervous system because of their potential for easy collection, rapid proliferation, readily genetic manipulation and their potential for clinical autograft. The efficacy of EA has been studied in previous experimental study which the result EA can promote the release of transplanted MSCs. EA also stimulates survival and differentiation of MSCs in vitro to promote neurological function of injured spinal cord in rat. This article are narrative review that gather clinical trial using electroacupuncture as it's intervention to show how electroacupuncture work in promoting the proliferation of mesenchymal stem cell in spinal cord injury rats. Searching methods were using a boolean operator with database form Pubmed, Cochrane, Embase, and Scopus. The article then selected that using only electroacupuncture and outcomes that contain production or proliferation in mesenchymal cells. We conclude that acupuncture potential to have benefit in enhancing the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cell in spinal cord injury rats but further large-scale clinical studies are needed to rule out the protocol for acupuncture therapy to promote the proliferation and differentiation of mesenchymal stem cells in spinal cord injury rat.*

**Keywords:** *Electroacupuncture, Mesenchymal Stem Cell, Spinal Cord Injury.*

### **Abstrak: Electroacupuncture Menstimulasi Proliferasi Sel Punca Mesenkimal Pada Model Hewan Coba Tikus Dengan Cedera Sumsum Tulang Belakang.**

*Electroacupuncture (EA) merupakan salah satu modalitas dalam terapi akupunktur menggunakan stimulasi elektrik pada titik akupunktur dan memiliki mekanisme neuroimmunoendokrin yang diprovokasi oleh penyisipan jarum stainless steel kecil pada titik akupunktur. Mesenchymal Stem Cells (MSC) telah lama dianggap sebagai kandidat terapeutik untuk terapi berbasis sel punca pada sistem saraf dewasa karena potensinya untuk dikumpulkan dengan mudah, proliferasi cepat, manipulasi genetik yang mudah, dan potensi autograft klinis. Efikasi EA telah dipelajari dalam penelitian eksperimental sebelumnya, hasilnya menunjukkan bahwa EA dapat meningkatkan pelepasan MSC yang telah ditransplantasikan. EA juga merangsang kelangsungan hidup dan diferensiasi MSC in vitro untuk meningkatkan fungsi neurologis pada tikus yang mengalami cedera sumsum tulang belakang. Artikel ini merupakan tinjauan naratif, mengumpulkan uji klinis menggunakan electroacupuncture sebagai intervensinya untuk menunjukkan bagaimana EA bekerja dalam meningkatkan proliferasi sel punca mesenkimal pada model hewan coba tikus yang mengalami cedera sumsum tulang belakang. Metode pencarian menggunakan operator boolean*

dengan basis data Pubmed, Cochrane, Embase, dan Scopus. Kriteria inklusi yaitu intervensi menggunakan EA dengan *outcome* produksi atau proliferasi sel mesenkimal. Dapat disimpulkan bahwa akupunktur berpotensi meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel punca mesenkimal pada model hewan coba tikus yang mengalami cedera sumsum tulang belakang. Penelitian klinis dalam skala besar lebih lanjut diperlukan untuk menetapkan protokol terapi akupunktur dalam meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel punca mesenkimal.

**Kata Kunci:** *Electroacupuncture*, Sel Punca Mesenkimal, Cedera Sumsum Tulang Belakang.

## PENDAHULUAN

Akupunktur merupakan salah satu terapi medis tertua yang berasal dari tradisi kuno Tiongkok. Akupunktur menggunakan penyisipan jarum ke titik-titik khusus yang disebut titik akupunktur (Salazar *et al*, 2017). Akupunktur telah berkembang menjadi pengobatan berbasis bukti dengan konsep mekanisme neuroendokrin imun. Modalitas yang digunakan dalam akupunktur tidak hanya dengan jarum tetapi juga dengan laser yang disebut *laserpuncture*, *sonopuncture*, *electroacupuncture*, atau dengan penggunaan *thermal moxibustion*. EA telah digunakan untuk mengobati kondisi medis selama bertahun-tahun. Titik-titik akupunktur memiliki sifat listrik yang berbeda dibandingkan dengan jaringan sekitarnya. *Electroacupuncture* (EA) adalah bentuk pengobatan akupunktur yang menggunakan stimulasi tambahan dari perangkat elektronik bersumber daya listrik yang membuat jarum-jarum bergetar dan menghasilkan sensasi kesemutan. Akupunktur memiliki potensi besar untuk digunakan untuk berbagai tujuan medis, termasuk meningkatkan produksi endogen sel punca (Ulett *et al*, 1988; Ding *et al*, 2009).

*Mesenchymal stem cells* (MSCs) dianggap sebagai sel yang mampu memperbaharui diri, berkembang biak, menghasilkan banyak keturunan terdiferensiasi, dan regenerasi jaringan. BMSCs telah digunakan secara luas untuk memperbaiki cacat tulang, kartilago, dan otot atau digunakan sebagai kendaraan untuk terapi gen (Mafi, 2011). MSCs diperoleh dari isolasi jaringan sumsum tulang dan dapat diregenerasi menjadi komponen lain seperti sel lemak, sel retikular, dan osteoblas. MSCs berkembang biak *in vitro* dan mengkolonisasi sel dengan

kemampuan diri-reproduksi yang tinggi sesuai dengan komponen sel yang disebutkan sebelumnya. Secara umum, untuk disebut sebagai MSCs harus positif untuk CD105, CD73, dan CD90. serta memiliki tingkat MHC-I yang rendah dan negatif untuk MHC-II, CD11b, CD14, CD34, CD45, dan CD31 (Zhu *et al*, 2012).

MSCs yang dikembangkan *in vitro* harus memenuhi tiga persyaratan agar dapat digunakan untuk terapi seluler: a) potensi proliferasi yang luas, b) mengeluarkan faktor-faktor yang mempromosikan regenerasi jaringan, dan c) memiliki regulasi imunologis. Dua jenis umum sel punca memiliki potensi untuk aplikasi ini: *embryonic stem cells* (ESCs) dan sel punca dewasa (autolog). Potensi diferensiasi multi-linier *bone marrow stem cells* (BMSCs) adalah target pengembangan terapi berbasis kedokteran regeneratif. Banyak laporan menunjukkan bahwa BMSCs telah digunakan secara luas untuk memperbaiki cacat tulang, kartilago, dan otot atau digunakan sebagai sarana untuk terapi gen. BMSCs juga terbukti sangat cocok untuk kedokteran regeneratif karena (1) mudah diambil untuk transplantasi otolog, (2) memiliki laju proliferasi tinggi untuk ekspansi *ex vivo*, dan (3) memiliki kemampuan diferensiasi multi-linier. Selain karakteristik ini, BMSCs mengekspresikan imunogenisitas rendah dan fungsi modulasi imun. Telah ditemukan bahwa BMSCs hanya mengekspresikan *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I pada tingkat rendah tanpa ekspresi molekul MHC II dan molekul ko-stimulator, yang umumnya diekspresikan pada sel-sel penyajian antigen dan sel jaringan, seperti *Cluster of differentiation 80* (CD80(B7-1)),

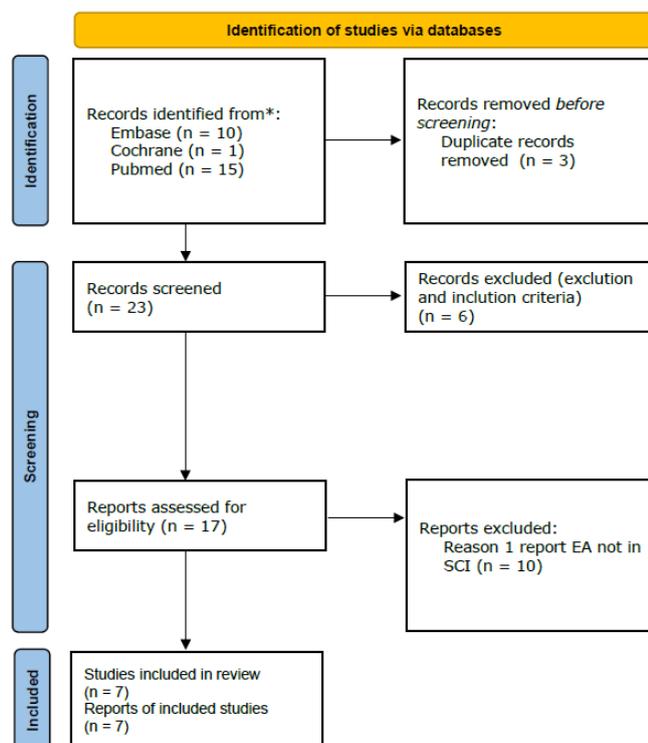
CD86(B7-2), dan CD40 (Zhu *et al*, 2012).

Pengembangan terapi kedokteran regeneratif berkembang pesat dengan menggunakan sel punca untuk memperbaiki jaringan yang rusak. Telah terbukti melalui berbagai penelitian bahwa proses imun mempengaruhi proses regenerasi jaringan melalui mediasi sel punca. Regulasi imun oleh sel punca melalui produksi parakin adalah

## METODE

Artikel-artikel yang relevan untuk tinjauan ini dicari terutama dari basis data elektronik PUBMED, EMBASE, COCHRANE, dan SCOPUS. Kata kunci berikut digunakan untuk mencari artikel yang sesuai: (electroacupuncture [MeSH Terms]) AND (((((((Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells[MeSH Terms]) OR (Mesenchymal Stem Cells, Adipose-Derived[MeSH Terms])) OR (Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell[MeSH Terms])) OR (Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cell[MeSH Terms])) OR (Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stromal Cell[MeSH Terms])) OR (Mesenchymal Stromal Cells[MeSH Terms])) OR (Multipotent

strategi terapi baru yang berpotensi. Penggunaan sel punca dan sel imun untuk mengatur proses peradangan dapat digunakan pada kerusakan organ kronis. Namun, penelitian lebih lanjut masih perlu dilakukan. Penelitian multidisiplin dalam lingkup biologi medis dapat dilakukan dengan teknologi rekayasa jaringan dikombinasikan dengan sel punca yang bersifat immunosupresif (Rajabzadeh *et al*, 2019). Mesenchymal Stromal Cells[MeSH Terms]) OR (Mesenchymal Stromal Cells, Multipotent[MeSH Terms])). Kriteria inklusi berikut digunakan untuk memilih studi yang relevan; a) Sumber-sumber MSCs yang diidentifikasi termasuk pada hewan coba tikus, b) Artikel yang menggunakan modalitas *electroacupuncture* sebagai intervensi untuk meningkatkan produksi MSCs, c) Hasil artikel berupa sel punca mesenkimal seperti jumlah CFU (*colony forming units*). Pencarian literatur yang dijelaskan dalam bagian metode menghasilkan 26 studi dalam pencarian awal. Setelah penyaringan, terdapat tujuh studi yang memenuhi kriteria untuk dimasukkan dalam tinjauan literatur ini.



**Gambar 1. Metode Pencarian Literatur**

**HASIL**

**Tabel 1. Penelitian Terkait**

Author	Titik akupunktur yang digunakan	Hasil
Salazar, 2017	LI4, LI11, GV14, GV20	EA mengaktifkan ganglia sensorik dan pusat <i>Sympathetic Nervous System</i> (SNS) untuk memediasi pelepasan MDC yang meningkatkan perbaikan jaringan, meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi, dan bermanfaat sebagai analgesik yang signifikan setelah intervensi selama 2 minggu ( $p < 0,05$ )
Yang, et al 2021	GV2, GV6, GV9, GB1	EA meningkatkan produksi <i>Neurotrophin-3</i> (NT-3) endogen di jaringan sumsum tulang belakang yang rusak setelah intervensi selama 8 minggu ( $p < 0,05$ )
Ding et al, 2015	GV6, GV9	Grafting TrKC-MSCs yang dikombinasikan dengan pengobatan EA secara signifikan meningkatkan jumlah <i>Oligodendrocyte precursor cells</i> (OPCs) dan sel mirip oligodendrosit yang terdiferensiasi dari MSCs setelah intervensi selama 4 minggu ( $p < 0,05$ )
Ding et al, 2011	GV1, GV2, GV6, GV9	EA + MSCs tidak hanya meningkatkan kelangsungan hidup dan diferensiasi MSCs, tetapi juga mempromosikan regenerasi <i>corticospinal tract</i> (CST) ke dalam jaringan luka dan peningkatan fungsional setelah intervensi selama 10 minggu ( $p < 0,05$ )
Yan, et al 2011	GV1, GV2, GV6, GV9	EA + MSCs meningkatkan fungsi parsial dari ekstremitas yang lumpuh ( $p < 0,05$ )
Ding, et al 2013	GV1, GV2, GV6, GV9	EA meningkatkan level NT-3, sedangkan EA + MSCs mempromosikan pertumbuhan jalur kortikospinal dan regenerasi aksonal 5-HT
Liu, et al 2012	GV 4 and GV6	Frekuensi (Forming Unit) FU-F meningkat secara signifikan pada tikus yang menjalani EA selama 14 hari dibandingkan dengan kelompok sham EA dan kelompok kontrol. MSC yang dimobilisasi oleh EA positif untuk CD90 dan CD44, tetapi negatif untuk CD45

**PEMBAHASAN**

*Spinal Cord Injury* (SCI) merupakan hasil dari kerusakan neuron, demielinasi akson, dan disfungsi sel neuroglial. Kegagalan regenerasi akson setelah SCI disebabkan oleh lingkungan yang tidak mendukung, terdapat mediator inflamasi, kurangnya stimulasi

neurotropik, dan inhibisi molekuler.<sup>13</sup> Oleh karena itu, EA memiliki peran dalam menciptakan lingkungan yang mendukung regenerasi neuron.

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa ko-implantasi sel Schwann dan *nerve stem cells* (NSCs) ke dalam sumsum tulang belakang yang terpotong

sebagian atau terputus sepenuhnya secara signifikan mempengaruhi pemulihannya dalam keadaan tertentu. Namun, sel punca menghadapi keterbatasan dalam produksinya dari jaringan janin, termasuk isu histokompatibilitas dan etika untuk penggunaan klinis. *Bone marrow mesenchymal stem cells* (BMSCs) telah diusulkan sebagai alternatif dalam penelitian cedera tulang belakang dan merupakan kandidat untuk pengobatan sistem saraf pusat. Namun, keterbatasan MSCs meliputi kelangsungan hidup yang buruk dan diferensiasi menjadi neuron saat ditransplantasikan ke sumsum tulang belakang yang terluka (Ding *et al*, 2009).

*Electroacupuncture* (EA) adalah jenis terapi non-farmakologis di mana jarum dimasukkan ke titik akupunktur dan dihubungkan dengan arus dengan tujuan menghasilkan listrik sintetis dan stimulasi tusukan. Titik akupunktur yang paling umum digunakan untuk SCI adalah '*Governor Vessel*'. Menariknya, penelitian sebelumnya menemukan bahwa EA di *Governor Vessel* merangsang sekresi NT-3 di sumsum tulang belakang yang terluka dan meningkatkan diferensiasi *nerve stem cells* (NSCs) pada grafting di lokasi cedera (Ding *et al*, 2009).

*Mesenchymal stem cells* (MSCs) telah diusulkan sebagai kandidat yang menjanjikan untuk pengobatan lesi *Central Nerve System* (CNS). Keunggulan potensial MSCs dibandingkan dengan jenis sel lainnya untuk transplantasi meliputi kemampuannya untuk diambil dari donor autolog, ekspansi *in vitro* yang relatif cepat, dan ketersediaannya untuk penggunaan klinis. Juga diketahui bahwa MSCs itu sendiri dapat mengeluarkan berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin yang dapat mendukung proses perbaikan setelah cedera CNS (Yan *et al*, 2011).

Mekanisme bagaimana EA bekerja dalam regenerasi neuron yang rusak diuraikan sebagai berikut:

### **Peran EA dalam meningkatkan sekresi neutropin (NT-3)**

*Mesenchymal Stem Cells* (MSCs)

adalah salah kandidat yang berpotensi digunakan dalam pengobatan cedera sumsum tulang belakang.<sup>13</sup> MSCs diusulkan sebagai kandidat yang diharapkan dalam tatalaksana CNS jika dibandingkan dengan jenis sel lainnya, termasuk kemampuannya untuk diambil dari donor autolog, ekspansi *in vitro*, dan penggunaannya secara klinis. Selain itu, MSCs juga merupakan sel yang mampu mengeluarkan berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin yang berperan dalam perbaikan setelah cedera CNS (Yan *et al*, 2011).

EA dapat meningkatkan sekresi neutropin-3 (NT-3) di sumsum tulang belakang yang cedera, menunjukkan bahwa EA dapat meningkatkan ekspresi beberapa faktor neurotropik lainnya seperti NT-3, *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *nerve growth factor* (NGF), dan neurotropin 4/5 (NT-4/5). NT-3 memainkan peran penting dalam perkembangan oligodendrosit yang dapat meningkatkan kelangsungan hidup, proliferasi, dan diferensiasi OPCs, serta mielinasi *in vitro* dan *in vivo* (Mafi, 2011).

Peningkatan kadar NT-3 setelah penggunaan EA diketahui mempromosikan diferensiasi TrKC-MSCs. Sel Schwann yang dimodifikasi gen NT-3 juga mempromosikan modifikasi gen TrKC dan perbaikan saraf melalui jalur transduksi sinyal. NT-3 juga diyakini berperan dalam mengatur jumlah oligodendrosit dan regenerasi mielin setelah cedera CNS dan demielinasi (Ding *et al*, 2009). Signifikansi kadar NT-3 dalam sumsum tulang belakang yang cedera dapat meningkat secara signifikan setelah mendapatkan rangsangan dari metode pengobatan EA. Telah terverifikasi bahwa EA dapat merangsang *dorsal root ganglion cells* (DRG) untuk meningkatkan pelepasan *calcitonin gene-associated peptide* (CGRP) di sumsum tulang belakang yang cedera, dan kemudian memicu sintesis dan sekresi NT-3 pada saraf tulang belakang dengan mengaktifkan jalur CGRP/RAMP1/ $\alpha$ CaMKII dan kemampuan pertumbuhan intrinsik neuron tulang belakang setelah SCI (Yang *et al*, 2021).

## Peran EA + MSC dalam mengekspresikan TRKc

Neurotrophin *tyrosine kinase C* (trkC) adalah faktor yang diekspresikan pada MSC yang ketika ditransplantasikan pada SCI akan menghasilkan neurotrophin-3 (NT-3) sebagai ligand trkC untuk memulai diferensiasi atau bereaksi terhadap NT-3 (Ding *et al*, 2013; Castellanos *et al*, 2002). Ding *et al* (2015) melaporkan bahwa transplantasi TrkC-MSK dan pengobatan dengan EA meningkatkan hasil perilaku dan *cortical motor evoked potential* (CMEP). Dalam 3 hari setelah injeksi *ethidium bromide* (EB), tikus menunjukkan gerakan yang signifikan pada uji berjalan di balok.

MSC yang dimodifikasi gen TrkC mengekspresikan protein TrkC dengan stabil sehingga kultur MSC ditransduksi secara efisien dengan vektor adenovirus yang mengkode reseptor NT-3. Pemandangan TrkC-MSK dan pengobatan dengan metode EA diketahui meningkatkan kadar NT-3 di sumsum tulang belakang yang mengalami demielinasi. Diketahui bahwa kandungan NT-3 meningkat secara signifikan pada kelompok MSC, MSC1EA, TrkC-MSK, dan TrkC-MSK1 EA dibandingkan dengan kelompok *phosphate-buffered saline* (PBS). Kandungan NT-3 ditemukan memiliki peningkatan yang paling signifikan pada kelompok TrkC-MSK1 EA dibandingkan dengan kelompok MSC atau TrkC-MSK (Yang *et al*, 2021; Ding *et al*, 2013).

NT-3 eksogen dapat mempromosikan diferensiasi TrkC-MSK menjadi oligodendrosit *in vitro*. Untuk mendeteksi efek NT-3 pada diferensiasi TrkC-MSK menjadi oligodendrosit, sebuah studi dilakukan dengan menambahkan NT-3 eksogen ke MSC atau TrkC-MSK yang dikultur untuk membuktikan apakah NT-3 benar-benar mampu mempromosikan diferensiasi TrkC-MSK menjadi oligodendrosit *in vitro*. Selanjutnya, sel-sel tersebut diperiksa dengan imunositokimia *Neuron-gial antigen 2* (NG2) dan *antigen-presenting cell* (APC) dengan hasil yang menunjukkan bahwa MSC mengalami diferensiasi menjadi sel yang

positif NG2 dan sel mirip oligodendrosit yang positif APC (Yang *et al*, 2021; Ding *et al*, 2013).

## EA berperan sebagai antiinflamasi

Respon inflamasi yang tepat memiliki efek yang menguntungkan terutama pada tahap awal *spinal cord injury* (SCI), seperti berperan dalam menghilangkan debris sel melalui fagositosis. Namun, respon berlebihan dan jangka panjang sebenarnya dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan sekitar dan tidak menguntungkan untuk regenerasi spontan dan pemulihan fungsional. *Electroacupuncture* dapat mengurangi peradangan melalui jalur saraf tertentu yang diaktifkan oleh pengikatan pada reseptor tertentu di limpa yang menekan molekul pro-inflamasi. Selain itu, MSCs mampu membalikkan fenotipe M1 makrofag/mikroglia ke subpopulasi anti-inflamasi M2 *in vitro* dan *in vivo* (Yang *et al*, 2021).

## Peran EA + MSC dalam regenerasi neuron

Ding *et al* (2015) menemukan bahwa munculnya selubung mielin yang lebih banyak disertai dengan pemulihan perilaku yang lebih baik dan peningkatan elektrofisiologis dalam kelompok TrkC-MSKs + EA. Hal ini menunjukkan bahwa pengobatan dengan TrkC-MSKs + EA dapat meningkatkan pemulihan fungsional dengan meningkatkan remielinasi. Mielinasi akson memungkinkan konduksi impuls listrik yang cepat dan memberikan dukungan mekanis dan fungsional melalui komunikasi seluler antara akson dan oligodendrosit yang menghasilkan selubung mielin. Demielinasi akson mengurangi kecepatan konduksi impuls saraf namun juga membuat akson rentan terhadap degenerasi. Oleh karena itu, hilangnya oligodendrosit dan selubung mielin menyebabkan keterbatasan fungsional yang parah.

Pemotongan sumsum tulang belakang merusak neuron, tetapi jika badan sel dichotomous tetap ada, akson dapat tumbuh kembali. Oleh karena itu,

jumlah neuron akson yang bertahan di *Sensorimotor Cortex (SMC)*, *Red Nuclei (RN)*, dan *Clark Nuclei (CN)* mungkin mencerminkan kapasitas regenerasi akson secara tidak langsung. Jumlah yang lebih tinggi dari neuron dalam kelompok yang diobati dengan EA dan MSCs menunjukkan bahwa pengobatan gabungan MSCs + EA dapat meningkatkan kelangsungan hidup neuron (Yan *et al*, 2011).

Yan *et al* (2011) menemukan bahwa serat saraf 5-HT tampak lebih panjang dan berbutir di kelompok EA + MSCs. Temuan penting lainnya adalah penurunan ekspresi *glial fibrillary acid protein (GFAP)* dan *chondroitin sulfate proteoglycans (chondroitin sulfate proteoglycans - CSPG)* dalam kelompok pengobatan MSCs + EA. Diketahui bahwa kegagalan regenerasi akson setelah SCI sebagian disebabkan oleh lingkungan bekas jaringan glial yang tidak mendukung. Bekas glial terutama terdiri dari astrosit reaktif (Yan *et al*, 2009; Ding *et al*, 2013).

## KESIMPULAN

Kombinasi EA dan MSCs memiliki efek sinergis pada SCI. EA meningkatkan produksi NT-3 endogen di jaringan sumsum tulang belakang yang rusak. Graft TrkC-MSK yang dikombinasikan dengan pengobatan EA signifikan meningkatkan jumlah OPCs dan *oligodrocyte-like cell* yang berasal dari MSCs. EA yang dikombinasikan dengan MSC juga mempromosikan pertumbuhan jalur kortikospinal yang dicapai dengan label BDA yang menurun dan regenerasi aksonal 5-HT.

## ACKNOWLEDGEMENT

Artikel ini dipresentasikan sebagai presentasi poster dalam 7th *International Conference and Exhibition on Indonesian Medical Education and Research Institute* (7th ICE on IMERI), Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

## DAFTAR PUSTAKA

Castellanos DA, Tsoulfas P, Frydel BR, Gajavelli S, Bes JC, Sagen J. (2002). TrkC Overexpression

Enhances Survival And Migration Of Neural Stem Cell Transplants In The Rat Spinal Cord. *Cell Transplant*, 11(3): 297–307.

Ding Y, Yan Q, Ruan JW, Zhang YQ, Li WJ, Zhang YJ, *et al*. (2009). Electro-Acupuncture Promotes Survival, Differentiation Of The Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells As Well As Functional Recovery In The Spinal Cord-Transected Rats. *BMC Neurosci*, 10:1–13.

Ding Y, Yan Q, Ruan JW, Zhang YQ, Li WJ, Zhang YJ, *et al*. (2009). Electro-Acupuncture Promotes Survival, Differentiation of The Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells As Well As Functional Recovery in The Spinal Cord-Transected Rats. *BMC Neuroscience*, 10.

Ding Y., Yan, Q., Zhang, R.Y., He, B., Liu Z., Zhang, Ke, Ruan, J.W., Ling E.A., Wu, J.L., Zeng YS. (2013). Electroacupuncture Promotes the Differentiation of Transplanted Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Overexpressing TrkC Into Neuron-Like Cells in Transected Spinal Cord of Rats. *Cell Transplant*, 22:65–86.

Ding Y., Zhang, R.Y., He, B., Liu Z., Zhang, Ke, Ruan, J.W., Ling E.A., Wu, J.L., Zeng YS. (2015). Combination of Electroacupuncture and Grafted Mesenchymal Stem Cells Overexpressing TrkC Improves Remyelination and Function in Demyelinated Spinal Cord Of Rats. *Sci Rep*, 5(9133).

Ding, Y., yan Q., Ruan, J.W., Zhang, Y.Q., Li, W.J., Zeng, X., Huang,S.F.,Zhang, Y.J., Wang, S., Dong, H., Zeng Y. (2011). Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Electroacupuncture Downregulate the Inhibitor Molecules and Promote the Axonal Regeneration in the Transected Spinal Cord of Rats Enhanced Reader. *Cell Transplant*, 20: 475–91.

Liu, H., Yang, K., Xin, T., Wu, Wenliang. Chen Y. (2012). Implanted Electro-

- Acupuncture Electric Stimulation Improves Outcome Of Stem Cells' Transplantation. *Artif Cell, Blood Substitutes Biotechnol*, 40: 331-7.
- Mafi R. (2011). Sources of Adult Mesenchymal Stem Cells Applicable for Musculoskeletal Applications - A Systematic Review of the Literature. *Open Orthop J*, 5(1):242-8.
- Rajabzadeh N, Fathi E, Farahzadi R. (2019). Stem Cell-Based Regenerative Medicine. *Stem Cell Investig*, 6.
- Salazar, T.E., Richardson M.R., Veli E., Ripsch M.S., Georgi J. KY et al. (2017). Electroacupuncture Promotes Central Nervous System-Dependent Release of Mesenchymal Stem Cells Enhanced Reader.pdf.
- Ulett GA, Han S, Han JS. (1998). Electroacupuncture: Mechanisms and Clinical Application. *Biol Psychiatry*, 44(2): 129-38.
- Yan Q, Ruan JW, Ding Y, Li WJ, Li Y, Zeng Y shan. (2011). Electro-Acupuncture Promotes Differentiation Of Mesenchymal Stem Cells, Regeneration Of Nerve Fibers And Partial Functional Recovery After Spinal Cord Injury. *Exp Toxicol Pathol*, 63(1-2): 151-6.
- Yang Y, Xu HY, Deng QW, Wu GH, Zeng X, Jin H, et al. (2021). Electroacupuncture Facilitates The Integration of A Grafted Trkc-Modified Mesenchymal Stem Cell-Derived Neural Network Into Transected Spinal Cord in Rats Via Increasing Neurotrophin-3. *CNS Neuroscience And Therapeutics*, 27: 776-91.
- Zhu X, Sh W, Tai W, Liu F. (2012). The Comparition Of Biological Characteristics And Multilineage Differentiation Of Bone Marrow And Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells. *Cell Tissue Res*, 350(2):277-87.