

LAPORAN KASUS

Pengaruh Transplantasi Sel Punca Mesenkimal dalam Mempertahankan Sel Ganglion pada Pasien Glaukoma Stadium Akhir

Widya Artini

Departemen Medik Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

Corresponding author: ikkesumantri@gmail.com

Disetujui 16 Agustus 2018

DOI: 10.23886/ejki.6. 9728.

Abstrak

Transplantasi sel punca mesenkimal (SPM) meningkatkan sintesis nerve growth factor, brain derived nerve factor, glial cell line-derived neurotrophic factor, dan neurotrophin-3. Kami melaporkan empat kasus glaukoma primer sudut terbuka stadium akhir, tiga laki-laki dan satu perempuan dengan umur median 68 tahun yang mendapat pengobatan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo pada bulan September 2017. Tajam penglihatan berkisar antara 1/300 sampai 2/60 dan rentang tekanan intra okular 10-14 mmHg. Semua pasien dilakukan transplantasi SPM alogenik asal tali pusat secara injeksi subtenon dan dievaluasi hasil potential evoked retinograph serta average thickness of ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL). Tiga bulan kemudian dua pasien merasa nyaman setelah transplantasi SPM namun tidak disertai perubahan struktur organ anatomi yang bermakna sedangkan dua pasien tidak merasakan perubahan yang berarti.

Kata kunci: sel punca; mesenkimal tali pusat; glaukoma stadium lanjut; PERG; GCIPL.

Influence of Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Retaining Ganglion Cell of End Stage Glaucoma Patients**Abstrak**

Mesenchymal stem cells transplantation enhances nerve growth factor synthesis, brain derived nerve factor, glial cell line-derived neurotrophic factor, and neurotrophin-3. We report four end-stage primary open angle glaucoma patients, consisting of three males and one female with a median age of 68 years old, treated at RSCM on September 2017. Visual acuity ranged between 1/300 to 2/60 and intraocular pressure (IOP) between 10-14 mmHg. All patients underwent allogeneic mesenchymal stem cells transplantation derived from umbilical cord by subtenon injection and evaluated the results of the potential evoked retinograph and average thickness of ganglion cell-inner plexiform layer (GC-IPL). Three months later, two patients admitted their vision was improved. with, no significant anatomical structure changes were observed. While two other patients did not report any significant effects.

Keywords: stem cell; umbilical cord mesenchymal; end stage glaucoma; PERG; GCIPL.

Pendahuluan

Glaukoma adalah penyakit yang disebabkan oleh kematian (apoptosis) sel ganglion retina (SGR) dan serabut saraf retina disertai defek luas lapang pandang.¹ Tekanan intra okular (TIO) lebih dari 21 mmHg dan riwayat keluarga adalah faktor risiko utama. Apabila glaukoma tidak segera ditata laksana dengan benar dan tepat, maka dapat mengakibatkan kebutaan permanen atau penglihatan yang terganggu tidak dapat dipulihkan kembali.

Sampai saat ini tata laksana glaukoma hanya menurunkan TIO untuk menghilangkan efek mekaniknya yaitu mengurangi daya tekan di serabut saraf retina dan saraf optik.² Tata laksana glaukoma, terutama glaukoma primer sudut terbuka adalah dengan pemberian medikamentosa seperti tetes mata timolol 0,5%, prostaglandin analog, alfa-2 agonis, pilokarpin 2% dan tetes mata karbonik anhidrase inhibitor tetes mata.³⁻⁵

Walaupun telah diberikan medikamentosa, penyakit glaukoma tetap berlanjut dan berjalan progresif sehingga memerlukan target TIO di bawah 15 mmHg, agar TIO tidak menekan serabut saraf optik.⁶ Target TIO yang diharapkan sering tidak tercapai sehingga diperlukan tindakan bedah seperti membuat filtrasi (trabekulektomi) dan pemasangan selang (implan glaukoma).^{2-5,7} Masalahnya adalah, pasien glaukoma umumnya datang dengan derajat glaukoma lanjut sehingga harapan pasien untuk dapat melihat kembali tidak dapat dicapai. Sel punca merupakan sel pluripoten/multipoten yang mampu memperbarui diri dan berdiferensiasi menjadi sumber pemulihan sel yang hampir tidak berfungsi. Terapi sel punca telah digunakan sebagai salah satu alternatif untuk berbagai penyakit. Studi sel punca mesenkimal (SPM) atau sel stroma sumsum tulang telah dilakukan lebih dari 20 tahun.⁸ SPM adalah populasi sel punca dewasa yang berasal dari lapisan mesoderm, dapat ditemukan di seluruh bagian tubuh dan didapatkan dari jaringan sumsum tulang, darah, lapisan adiposa dan jaringan gigi. SPM mampu berproliferasi dan diferensiasi sehingga dapat menjadi sumber neuron dan glia yang sangat penting untuk terapi pengganti sel. Selain itu, SPM tanpa modifikasi genetik, juga memiliki efek neuroprotektif, immunomodulator serta aktivitas *self-migratory* sehingga menjadikan SPM sebagai pilihan terapi yang menjanjikan.

Penelitian SPM telah beranjak dari eksperimen pre-klinis menjadi percobaan di manusia.^{9,10} Terapi SPM memungkinkan untuk dilakukan transplantasi autolog maupun alogenik. Pada makalah ini disampaikan penggunaan SPM pada 4 kasus.

Ilustrasi Kasus

Berikut ini disampaikan laporan 4 kasus glaukoma stadium lanjut yang mendapat transplantasi SPM. Pasien tersebut adalah glaukoma terkontrol dengan obat, berusia di atas 30 tahun, tajam penglihatan terbaik tidak lebih buruk dari 3/60, *cup disc ratio* 0,8-0,9 nasalisasi, vertikal 0,8-1,0, hasil OCT tebal RNFL di bawah 80 μ m. Pasien **tidak** mengidap infeksi mata, penyakit sistemik, diabetes melitus, autoimun, dan alergi.

Pasien dilakukan pemeriksaan tajam penglihatan dengan *Snellen chart*, pengukuran TIO menggunakan tonometer aplanasi Goldmann (rerata dari 3x pengukuran), biomikroskopi lampu celah segmen anterior dan posterior, serta funduskopi dengan lensa nonkontak *super field* (Ocular Instrument Inc, USA) dan gonioskopi *four mirror Sussman* (Ocular Instrument Inc, USA). Selain itu dilakukan *optical coherence tomography* (OCT Carl Zeiss, Switzerland) dan dinilai GCIPL makula, foto fundus dan *pattern electroretinography* (PERG). SPM asal tali pusat yang disimpan beku di cairkan dengan prosedur standar UPT/TK sel punca FKUI/RSCM. Sel punca hasil pencairan dicuci kemudian dikultur dengan medium standar yang dikembangkan di UPT TK sel punca RSCM-FKUI hingga jumlah sel mencapai 5.000.000 sel dan disuspensikan dalam cairan NaCl (*balance salt solution* Alcon) sebanyak 0,5 mL.

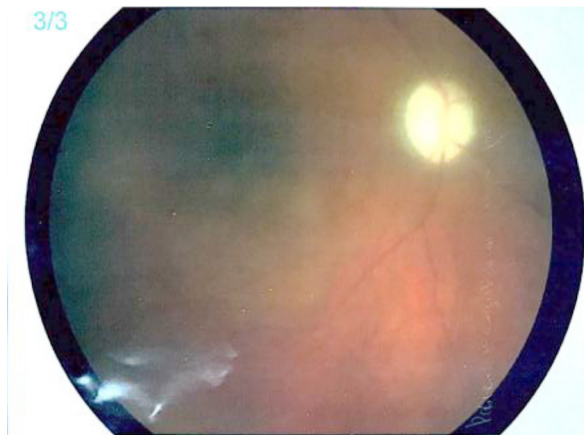
Pasien menandatangani *informed consent* sebelum transplantasi SPM. Pasien disiapkan di ruang bedah kemudian daerah operasi disterilkan. Setelah steril, 5 mm dari limbal dilakukan insisi konjungtiva 0,5 mm dan diberikan suntikan subtenon SPM 5 cc yang ditujukan ke saraf optik. Konjungtiva dijahit dengan benang 8-0 agar SPM tidak ke luar dan diberikan salep mata. Pasien diberi tetes mata antibiotik 4 x sehari selama 5 hari; obat glaukoma yang diberikan tetap digunakan. Pasien dinilai setelah 2 minggu, 1 bulan, 3 bulan dan 6 bulan.

Kasus 1

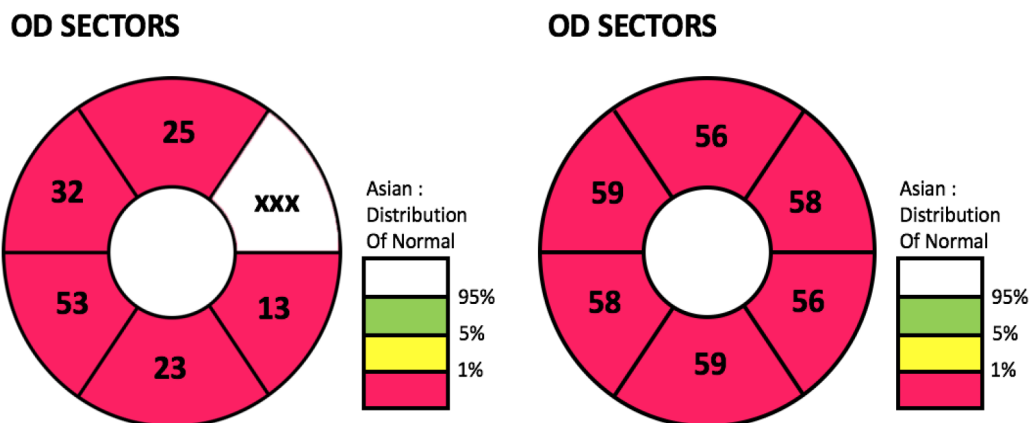
Seorang laki-laki, 74 tahun, tajam penglihatan mata kanan 1/300, hampir buta, TIO 14 mmHg, pseudofakia dengan *cup disc ratio* 0,9 pucat nasalisasi, tanda bayonet (Gambar 1). Gambaran OCT menunjukkan flat serabut saraf retina superior-inferior. Setelah dilakukan transplantasi SPM sebanyak 5 juta sel melalui injeksi subtenon menuju ke saraf optik, pasien merasa melihat ruang di tengah yang lebih luas sehingga dapat melakukan aktivitas seperti mandi, makan dan pekerjaan sendiri di rumah. Aktivitas PERG

dan bioelektrik SGR meningkat walaupun tidak bermakna, demikian juga GCIPL makula dari 13

μm menjadi 56 μm (Gambar 2), TIO menurun dari 15 mmHg menjadi 10 mmHg.



Gambar 1. Fundus Optik Glaukomatosa Lanjut. Tampak papil optik sangat pucat, menggaung, nasalisasi, *cup disc ratio* 0,9 dengan jumlah pembuluh darah sangat sedikit. Terdapat tanda bayonet dan lamina kribosa terlihat jelas.



Gambar 2. Hasil OCT di Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Makula (GCIPL). Sebelum, implantasi SPM ketebalan GCIPL adalah 13 μm dan setelah implantasi SPM tebalnya 56 μm .

Kasus 2

Seorang laki-laki, 70 tahun, tajam penglihatan mata kiri 2/60, TIO 16 mmHg, pseudofakia dengan *cup disc ratio* 0,8 pucat nasalisasi, tanda bayonet (Gambar 2). Pasien hanya memiliki satu mata tersebut. Setelah transplantasi SPM

penglihatan pasien melebar, lebih luas dan lebih nyaman. PERG meningkat tidak bermakna dan GCIPL makula meningkat dari 41 μm menjadi 52 μm (Gambar 3). Terdapat peningkatan aktivitas bioelektrik sel ganglion retina.



Gambar 3. Fundus Mata Kiri Papil Glaukomatosa Stadium Lanjut.

Tampak papil pucat tetapi tidak sepucat gambar 1, pembuluh darah terdorong ke nasal, dengan *cup disc ratio* 0,9; tampak tanda bayonet dan penggaungan saraf papil. Terlihat jelas papil atrofi dan periatrofi retina.

Tabel 1. Hasil PERG Sebelum dan Sesudah Transplantasi SPM pada Pasien 2

PERG	Mata Kanan		Mata Kiri	
	Dengan Koreksi	Tanpa Koreksi	Dengan Koreksi	Tanpa Koreksi
P50	3.3	2.4	4	5.6
N95	-2.2	-2.0	-0.5	-1.7
N95:P50	-	-	-	-
N35	-3.5	-1.7	-1.5	-2.6

Kasus 3

Seorang perempuan, 80 tahun mengeluh kedua matanya buram dan ingin dapat membaca. Pasien sudah lama menderita glaukoma dan menggunakan betaksolol 0,5% dua kali sehari secara teratur. Pasien tidak menderita penyakit sistemik.

Pemeriksaan mata diperoleh visus OD 1/60 dan OS 1/60. Pasien dilakukan pemeriksaan mata komprehensif; TIO OD 10 mmHg dan TIO OS 10 mmHg, lampu celah, gonioskopi serta foto fundus, OCT RNFL dan makula serta PERG. Pada mata kiri dilakukan injeksi subtenon SPM sebanyak 5 juta sel (2,5 cc); jarum tumpul ditujukan ke saraf optik. Evaluasi pada minggu kedua, tidak ada infeksi intraokular atau eksternal, visus OS 1/60 dan pasien merasa penglihatannya tidak bertambah baik. TIO ODS 10 mmHg dengan betaksolol 0,5%. Pemeriksaan OCT dan PERG pada bulan ketiga tidak menunjukkan perubahan.

Kasus 4

Seorang laki-laki berumur 75 tahun, mengalami stroke dan kabur kedua penglihatannya. Pemeriksaan mata didapatkan visus OD 2/60 dan OS 2/60. Pasien dilakukan pemeriksaan mata komprehensif; TIO OD 18 mmHg dan TIO OS 18 mmHg, lampu celah, gonioskopi serta foto fundus, OCT RNFL dan makula serta PERG. Pada mata kiri dilakukan injeksi subtenon SPM sebanyak 5 juta sel (2,5 cc). Jarum tumpul ditujukan ke saraf optik. Evaluasi pada minggu kedua, tidak ada infeksi intraokular maupun eksternal, visus OD 2/60 dan pasien merasa penglihatannya tidak berubah. Pemeriksaan OCT dan PERG tidak ada perubahan

Diskusi

Sel punca mesenkim diisolasi dari sumsum tulang dan mempunyai sifat multipoten sehingga digunakan untuk terapi seluler. Perkembangan

penelitian sel punca terkini menggunakan hasil diferensiasi sel punca pluripoten manusia (hPSCs) untuk jaringan neuro degenerasi.¹² Selain dari sumsum tulang, SPM dapat diisolasi dari tali pusat, sel darah, lemak, plasenta, amnion dan jaringan tubuh lainnya. Penelitian tersebut bergerak menuju penelitian hPSCs untuk terapi pertumbuhan sel ke berbagai organ termasuk retina manusia.^{10,13-16}

SPM yang berasal dari tali pusat mempunyai daya immunosupresi yang rendah. Hal tersebut dimediasi oleh PGE2, HLA-G5, galektin-1, dan indolealamin 2,3-dioksigenase (IDO).¹⁶⁻¹⁷ IDO mempunyai kapasitas katalisator yang mengembalikan triptofan ke kinurinin yang mensupresi proliferasi sel T, sehingga tidak menimbulkan rejeksi akut. Selain itu baik untuk digunakan sebagai pengobatan alogenik dasar sel punca. Perkembangan yang menggembirakan adalah penggunaan hPSCs yang didiferensiasikan menjadi epitel pigmen retina untuk degenerasi makula. Setelah pemberian sel punca sel fotoreseptor retina memberikan respons stimulus positif. Terapi hPSCs memperbaharui sel fotoreseptor yang dibuktikan dengan respons positif terhadap cahaya yang meningkat.¹⁸

Pada percobaan *in vitro* SPM berdiferensiasi menuju anyaman trabekula di sudut bilik mata depan dan fotoreseptor di retina kemudian memproduksi sel mirip dengan anyaman trabekula dan sel fotoreseptor retina. Keadaan tersebut dapat memperbaiki 10-20% kerusakan sel fotoreseptor retina. Secara *in vivo*, pada hewan coba tikus yang telah dilakukan transplantasi intravitreal SPM dan SPM berada di badan vitreus selama 5 minggu, SPM terlihat bermigrasi ke retina. SPM memiliki efek neuroprotektif dan immunomodulator serta berperan pada terapi penyakit jaringan saraf termasuk retina dan saraf optik melalui sifat faktor neurotropik.¹⁹

Mekanisme perbaikan penglihatan berupa sekresi faktor neurotropik oleh SPM sumsum tulang sebelum dan setelah diferensiasi sel. Sel tersebut melepaskan faktor pertumbuhan dan zat neurotropik diantaranya *brain derive neuro factor* (BDNF) yang berfungsi sebagai neuroprotektor. Mekanisme lain adalah transfer mitokondria ke sel yang mengalami kerusakan sehingga meningkatkan konsentrasi ATP. Transplantasi SPM sumsum tulang dapat menginduksi sintesis faktor pertumbuhan sistem saraf yaitu BDNF, faktor neurotropik sel glia serta neurotrofin-3. Selain itu terjadi mekanisme modulasi sistem imun yaitu sebagai faktor pro dan anti-inflamasi yang berakibat pada proses selular seperti apoptosis dan angiogenesis.²⁰

Sel punca yang berasal dari berbagai jaringan mempunyai sifat mensekresi faktor neurotropik faktor pertumbuhan dan immunomodulator.¹² Sel punca yang berasal dari sumsum tulang bersifat dominan yaitu mensekresi BDNF, NGF, NT-3, GDNF, VEGF, SPARC. Sementara dari sel punca neuronal dominan mensekresikan BDNF, NT-3, GDNF dan NGF.²¹⁻²³ Menipisnya sampai hilangnya serabut saraf neuron retina pada penderita glaukoma, sel glia, serta penyokongnya pada penyakit okular degeneratif menyebabkan kebutaan permanen. Hal tersebut disebabkan hilangnya fotoreseptor serta SGR yang tidak tergantikan serta akson SGR tidak berhasil untuk segera beregenerasi. Pada sel punca yang disuntikkan intravitreal dapat mensekresi berbagai faktor neurotropik yang diharapkan dapat meregenerasi akson SGR yang rusak akibat penekanan TIO tinggi pada penderita glaukoma.¹⁴

Sel parakrin yang merupakan sekresi tambahan sel punca diharapkan dapat memperbaiki atau meregenerasi sel injuri ganglion retina sehingga memperbaiki aliran retro-ortograd stimulus cahaya menuju ke otak dan sebaliknya.²⁴ Sel punca berkembang sebagai terapi dari berbagai sumber seperti dari sumber eksogen yaitu sel punca neural, dan sel punca embrionik serta sel punca retina endogen seperti sel Muller, sel punca yang berasal dari epitel silier serta sel EPR.

Teori menggunakan SPM pada regenerasi persarafan retina dimungkinkan sebagai berikut; melalui efek faktor neurotropik NGF, VEGF, EPGF melalui reseptor jaringan serabut saraf optik yaitu CNTKa TrKA, B, C, FGFRa, ODGFR, mencoba memperbaiki serta mengaktifkan intraselular *pathway* untuk pertumbuhan akson, neuroproteksi dan menghambat proses apoptosis. Di sisi lain melalui *signal ligand* bcl-2, b-cll, *fibroblast growth factor*, faktor keseimbangan tetap dipertahankan yaitu *axon growth dis-inhibition*.²³

Pada kasus kami, walaupun belum mendapatkan hasil yang bermanfaat bagi pasien glaukoma karena SPM yang diberikan belum mengandung BDNF sepenuhnya atau dosisnya belum mencukupi. Namun pemberian injeksi SPM subtenon yang ditujukan langsung ke ujung saraf optik, membantu meregenerasi saraf optik yg rusak karena kandungan NGF, VEGF dalam SPM melalui reseptornya dapat menstimulus akson yang telah mengalami degenerasi. Selain itu, *growth factor* juga mensekresi beberapa jenis sitokin, khemokin dan zat parakrin lain serta *membrane bound structure* (*extracellulere vesicles*) yang turut meningkatkan

proses *signaling* regenerasi sel.¹¹ Selain itu yang krusial adalah kami tidak memberikan secara intravitreal, karena faktor keamanan pasien, diberikan dahulu injeksi subtenon yang jauh lebih aman. Pada pengamatan selama 6 bulan injeksi subtenon, tidak ada kasus infeksi maupun kasus pertumbuhan massa tumor di daerah sekitar implantasi dari sel punca tersebut.

Pemberian injeksi intravitreal perlu dipertimbangkan dan dipersiapkan lebih matang, namun kaji etik dalam hal ini sangat dipertimbangkan, karena uji klinik pada manusia saat ini sedang berjalan di seluruh dunia.^{10,17} *Stem cell ophthalmology treatment study* melaporkan bahwa peningkatan tajam penglihatan yang signifikan setelah pemberian kombinasi injeksi intravitreal, subtenon serta intravena namun hal tersebut perlu kajian khusus.¹⁴ Penelitian yang dilakukan pada tikus sprague-dawley, setelah injeksi SPM tali pusat intravitreal terjadi peningkatan aksi potensial dengan alat pemeriksaan eletroretinografi (ERG).²⁵ Kami juga melakukan pemeriksaan dengan menilai pola elektrografi namun hanya sedikit peningkatan dan tidak bermakna.

Penderita glaukoma umumnya disertai kelainan atrofi di otak dan sekitarnya; kolikulus juga mengalami apoptosis. Aliran transpor akson retro-ortograd memerlukan sel penerima di otak, sehingga apabila penghubungnya mengalami apoptosis, maka transmisi akson ke pusat penglihatan di otak juga mengalami gangguan.²⁶ Kompleksitas penderita glaukoma menjadi kendala bagi penerima SPM.

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian awal ini, perlu kajian khusus baik dari sisi kandungan-dosis SPM, cara implantasi SPM serta pengertian perjalanan jaringan saraf optik secara komprehensif.

Daftar Pustaka

1. Aihara M, Aquino M, Aquino N. Asia pacific glaucoma guidelines. Sydney: SEAGIG; 2008.
2. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. Becker-Shaffer's diagnosis and therapy of the glaucomas. Edisi ke-8. United Kingdom: Mosby Elsevier Inc; 2009.p.2-4.
3. Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, Saxena R, Agrawal SS. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. Indian J Ophthalmol. 2009;57(4):257-66.
4. Jack J. Kanski clinical ophthalmology: a systematic approach. Edisi ke-6. Butterworth: Elsevier; 2000.
5. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. Becker-Shaffer's diagnosis and therapy of the glaucomas. Edisi ke-8. United Kingdom: Mosby Elsevier Inc; 2009.p.25.
6. Christakis PG, Tsai JC, Zurakowaki D. The Ahmed versus Baerveldt study desain, baseline. Patient characteristics and intraoperative complications. Ophthalmology. 2011;118:2170-72.
7. Bao N, Jiang XN, Coh P, Tao LM. Int J Ophthalmol. 2018;18;11(4):629-34.
8. Nagamura-Inoue T, He H. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: their advantages and potential clinical utility. World J Stem Cells. 2014;6(2):195-202.
9. Bancroft JD, Layton C. Connective and mesenchymal tissues with their stains. Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD, editors. Theory and practice of histological techniques. Edisi ke-7. China: Elsevier; 2013.p.187-202.
10. Mead B, Tomarev S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell derived exosomes promote survival of retinal ganglion cells through miRNA dependent mechanism. Translation medicine. 2017;16:1273-83.
11. Pawitan JA, Leviana M, Sukmawati D, Liem IK, Margiana R, Tarcisia T. Prospect of umbilical cord mesenchymal umbilical cord culture waste in generative medicine. J glob Phar Tech. 2017;7(9):1-5.
12. Alison MR, Poulosom R, Forbes S, Wright NA. An introduction to stem cell. J Pathol. 2002;197:419-23.
13. Jin HJ, Bae YK, Kim M. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy. Int J Mol Sci. 2013;14(9): 7986-8001.
14. Weiss JN, Levy S, Malkin A. Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS) for retinal and optic nerve diseases: a preliminary report. Neural regen res. 2015;10(6):982-8.
15. Johnson T, Bull ND, Hunt DP, Marina N. Neuroprotective effects of intravitreal mesenchymal stem cell transplantation in experimental glaucoma. Investigative ophthalmology and visual science. 2010;51(4):2051-9.
16. Ng TK, Fortino VR, Pelaez D, Cheung HS. Progress of mesenchymal stem cell therapy for neural and retinal diseases. World J Stem Cells. 2014;6(2):111-9.
17. Koo HH, Ahn HS. Umbilical cord blood transplantation. Korean J Pediatr. 2012;55(7):219-23.
18. Nagamura-Inoue T, He H. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: their advantages and potential clinical utility. World J Stem Cells. 2014; 6(2):195-202.
19. Gagne RM, Boulou PR, Ammar A, Leblond FA. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes tissue regeneration in a glaucoma model through laser-induced paracrine factor secretion and progenitor cell recruitment. Stem cells. 2013;31(6):1136-48.
20. Ng TK, Fortino VR, Pelaez D, Cheung HS. Progress of mesenchymal stem cell therapy for neural and retinal diseases. World J Stem Cells. 2014;6(2):111-9.

21. Zemelko VI, Kozhucharova LV, Kovaleva ZV, Domnina AP, Pugovkina AP, Fridlyanskaya II et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) secretion of human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow, endometrium and adipose tissue. *Cell tissue biology*. 2014;8(4):283-91.
22. Hofer HR, Tuan RS. Secreted trophic factors of mesenchymal stem cells support neurovascular and musculoskeletal therapies. *Stem cell reseach & theraphy*. 2016;7:131-45.
23. Mead B, Scheven BA. Mesenchymal stem cell therapy for retinal ganglion cell neuroprotection and axon regeneration. *Neural Regen Res*. 2015;10(3):371-3.
24. Garcia J, Medonca L, Brant R, Abud M, Regatieri C, Diniz B. Stem cell therapy for retinal disease. *World J Stem Cell*. 2015;7(1):160-4.
25. Jiang B, Zhang P, Zhou D. Intravitreal transplantation of human umbilical cord blood stem cells protects rats from traumatic optic neuropathy. *PLOS One*. 2013;8(8):e69938.
26. Vidal-Sam M, Bray GM, Villegas-Perez MP, Thanoqa S, Aguayo AJ. Axonal regeneration and synapse formation in superior axonal regeneration and synapse formation in the superior colliculus by retinal ganglion cells in the adult rat. *J neuroscience* 1987;7(9):2894-909.