



## Potensi Terapi *Stem Cells* Jaringan Adiposa dari Limbah Sedot Lemak untuk Regenerasi Paru-Paru Pasca Terpapar COVID-19

### *Therapeutic Potential of Adipose Stem Cells from liposuction for Lung Regeneration after Exposure to COVID-19*

Alfita Ramdiyati Ismi, Sandya Firman Vira Bahari, Mohammad Zayyan Firdausy Hakim, Haryanto Haryanto

*Program Studi Bioteknologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Muhammadiyah Bandung Jl. Soekarno Hatta No.752, Cipadung Kidul, Panyileukan, Kota Bandung, Indonesia*  
Corresponding author: haryantoharyanto2@gmail.com

#### KATA KUNCI KEYWORDS

Sel punca mesenkim, Paru-paru, Regenerasi, COVID-19.  
Mesenchymal stem cell, Lungs, Regeneration, COVID-19.

#### ABSTRAK

COVID-19 merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang pertama kali ditemukan di Wuhan-Tiongkok pada Desember 2019 sampai 21 September 2021 telah dilaporkan >219 juta positif dan >4,55 juta kematian. Walaupun sudah dinyatakan sembuh namun fungsi organ yang terinfeksi tidak bisa kembali optimal seperti semula. Terapi stem cells menjadi salah satu upaya yang sedang dikembangkan dan memiliki potensi untuk membantu regenerasi paru-paru penyintas COVID-19 dengan memperbaiki kerusakan sel akibat infeksi virus SARS-CoV-2. Tujuan penulisan ini adalah menjelaskan strategi mekanisme pengarahannya dan optimalisasi mesenchymal stem cells (MSCs) dari derivat adiposa sedot lemak untuk terapi regenerasi paru-paru pasca terpapar COVID-19. Metode penulisan penelitian ini menggunakan studi literatur, penelusuran data dengan cara komparasi studi pustaka jurnal, artikel, e-book berbahasa Indonesia dan Inggris, dilakukan secara skrining kata kunci. MSCs diisolasi dari adiposit hasil sedot lemak, lalu disentrifugasi untuk diambil lapisan paling bawah dan dikonfirmasi secara berkala sebelum dikultur pada flask dengan medium kultur sampai tahap konfluensi dan siap dipanen untuk digunakan sebagai sumber terapi. Sebelum dilakukan injeksi MSCs pasien diberikan injeksi intramuscular sebanyak 25mg promethazine hydrochloride untuk mencegah alergi, MSCs diinjeksikan dengan interval 2 kali selang 5 hari dengan dosis standar  $1 \times 10^6$  sel mononuklear per kilogram berat badan. Hasil CT scan yang dilakukan pada 25 pasien terapi MSCs, 16 pasien menunjukkan paru-parunya beregenerasi

sehingga aman efikasi dan tidak menimbulkan efek samping, Disimpulkan bahwa terapi MSCs derivat adiposa menjadi harapan baru dalam regenerasi paru-paru pasca terpapar COVID-19.

#### ABSTRACT

COVID-19 is an infectious diseases caused by the SARS-CoV-2 virus which was first discovered in Wuhan-China from December 2019 to March 27, 2021, and has reported >219 million positive cases and >4.55 million deaths. Even though it has been declared cured, the function of the infected organ cannot return to its optimal state. Stem cell therapy is one of the efforts being developed and has the potential to help regenerate the lungs of Covid-19 survivors by repairing cell damage caused by SARS-CoV-2 virus infection. This article was conducted to explain the strategy of directing and optimizing mesenchymal stem cells (MSCs) from adipose-derived liposuction for lung regeneration therapy after being exposed to COVID-19. This method used literature studies, data searches by means of comparative literature studies of journals, articles, e-books, carried out by keyword screening. MSCs were isolated from liposuction adipocytes, then centrifuged to take the bottom layer and confirmed periodically before being cultured in flasks with culture medium until the confluence stage and ready to be harvested for use as a therapeutic source. Prior to the MSCs injection, the patient was given an intramuscular injection of 25 mg of promethazine hydrochloride to prevent allergies. MSCs were injected at intervals of 2 times 5 days apart with a standard dose of  $1 \times 10^6$  mononuclear cells per kilogram of body weight. The results of CT scans carried out on 25 MSCs therapy patients, 16 patients showed that their lungs regenerated so that their efficacy was safe and did not cause side effects.

#### PENDAHULUAN

COVID-19 merupakan sebuah penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-Cov-2 (WHO, 2020). SARS-CoV-2 termasuk ke dalam salah satu jenis coronavirus yang merupakan virus RNA yang memiliki ukuran sekitar 120-160 nm (Riedel *et al.*, 2019) Berdasarkan dari analisis filogenetik SARS-CoV-2, termasuk ke dalam subgenus yang sama seperti virus Sarbecovirus yang menyebabkan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) yang

pernah mewabah pada tahun 2002-2004 (Zhu *et al.*, 2020).

COVID-19 menyebar dengan cepat ke seluruh dunia yang mana berawal dari kota Wuhan, Republik Tiongkok (Singhal *et al.*, 2020). Tanggal 21 September 2021 tercatat lebih dari 219 juta pasien positif COVID-19 dan 4,55 juta pasien meninggal dunia (WHO, 2021). Efek jangka panjang dari infeksi COVID-19 masih banyak yang belum diketahui, sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk melihat kemungkinan kerusakan *irreversible*

pada paru-paru. Presentasi radiologis paru menyatakan adanya kemungkinan efek jangka panjang atau bahkan permanen yang disebabkan oleh pneumonia (Salehi *et al.*, 2021).

*Stem cells* merupakan sel polos yang belum diarahkan sehingga dapat terspesialisasi dan mengalami diferensiasi lebih lanjut (Campbell *et al.*, 2010). *Stem cells* dapat dimanfaatkan dan menjadi tantangan untuk diteliti lebih lanjut aplikasinya untuk COVID-19 (Sadeghi *et al.*, 2020). Sampai saat ini sumber *Stem cells* yang digunakan sebagian besar berasal dari sumsum tulang belakang dan embrio, namun *stem cells* dari sumber ini memiliki kontroversial, resiko tinggi, menyebabkan rasa sakit, serta batas volume *stem cells* yang diambil sedikit dan sangat terbatas (Zuk *et al.*, 2001).

Limbah sedot lemak merupakan jaringan lemak/adiposa dan beberapa komponen lainnya. Limbah sedot lemak merupakan sumber *stem cells* yang mudah diperoleh, jumlah melimpah, aman, dan tidak menimbulkan kontroversi. Jaringan lemak ini dapat diperoleh dari klinik kecantikan (Faustani *et al.*, 2010). Donor jaringan adiposa bisa didapatkan dengan persetujuan tindakan medis di Johnson Medical and Beauty Clinic dengan metode yang sudah disetujui kode etik yang berlaku (Abbas *et al.*, 2017). Pada tahun 2019 jumlah pasien yang melakukan sedot lemak adalah 1.704.786 di seluruh dunia di antaranya 1.458.114 wanita dan 262.902 pria (International Society of Aesthetic Plastic Surgery, 2019).

Pengarahannya sel adiposa dalam jaringan lemak menjadi *Adipose derived Mesenchymal Stem Cells (ADM-stem cells)* untuk terapi regenerasi paru-paru telah dilakukan pada spesies Tikus. Sel

adiposa diperoleh dari jaringan lemak pada bagian perut. Lalu, pengulturan dilakukan menggunakan medium kultur yaitu Dulbecco Medium Eagle Modification (DMEM). Setelah *stem cells* tumbuh 80% dalam tabung kultur (konfluensi), sel dipanen, diidentifikasi dan dipilih menggunakan flow cytometry (FCM) (Chen *et al.*, 2018) *Stem cells* tersebut dikenal sebagai *ADM-stem cells* (Fukui *et al.*, 2019). *ADM-stem cells* dapat berdiferensiasi menjadi sel penyusun organ paru-paru seperti sel epitel alveolar dan sel endotel paru-paru. Sel epitel alveolar secara *in vitro* dan dapat memperbaiki struktur dan fungsi paru-paru tikus yang mengalami pembengkakan jaringan (Fukui *et al.*, 2019). *ADM-stem cells* juga dilaporkan dapat memperbaiki pembentukan jaringan ikat fibrosa yang berlebihan (Chen *et al.*, 2018). Oleh karena itu, tujuan penulisan artikel ini adalah menjelaskan strategi mekanisme pengarahannya dan optimalisasi mesenchymal stem cells (MSCs) dari derivat adiposa sedot lemak untuk terapi regenerasi paru-paru pasca terpapar COVID-19.

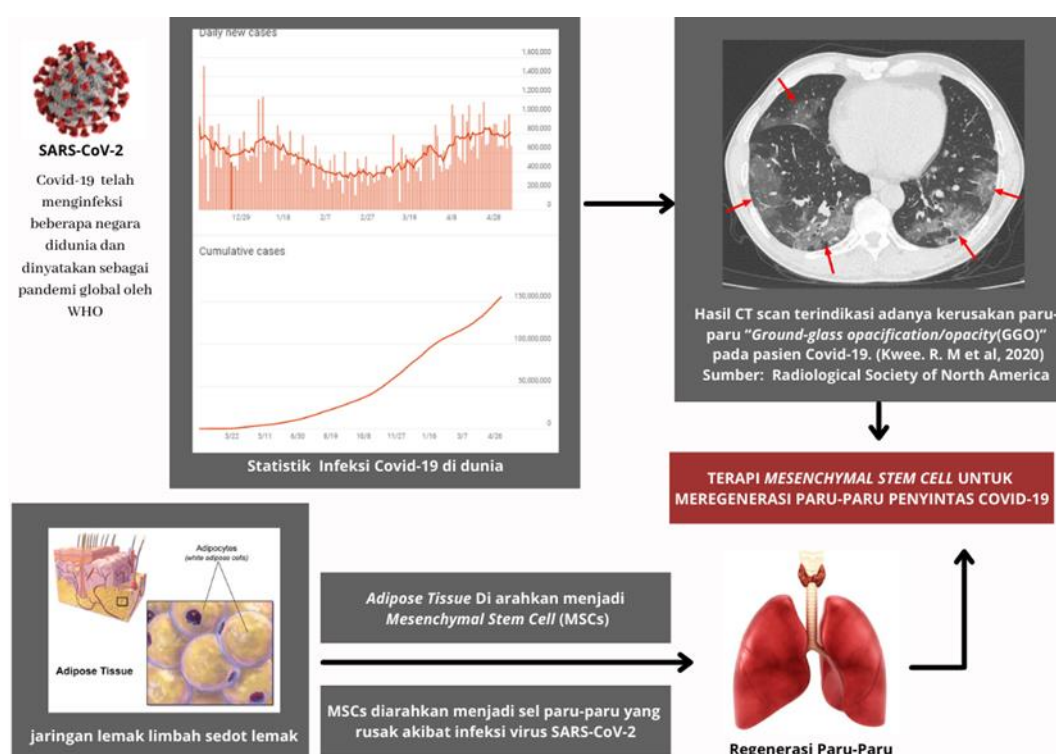
## METODOLOGI

Tahapan penulisan ini dilakukan dengan urutan sebagai berikut: Teknik mengumpulkan data dengan studi pustaka yang berasal dari jurnal berbahasa Indonesia, berbahasa Inggris, *e-book*, dan data statistik terkait. Tahapan pengolahan data meliputi skrining kata kunci sesuai topik yang dipilih berasal dari data-data yang diperoleh pada tahapan pengumpulan data. Tahapan Penarikan kesimpulan berdasarkan hasil data yang diperoleh

kemudian dikerucutkan untuk mendapatkan simpulan.

Dasar pemikiran artikel ini adalah: dampak paparan COVID-19 terhadap paru-paru yang menjadi tantangan global yang mendesak bagi pemerintah, peneliti, perusahaan dan lembaga penelitian terkait. Pemangku kepentingan dan pihak-pihak terkait harus segera mengambil langkah-langkah pencegahan, deteksi dini, diagnosis yang tepat, pelayanan,

peralatan, pengobatan dan *treatment* pasca sembuh serta sumber obat dan terapeutik yang terjangkau juga sangat dibutuhkan. Oleh karena itu karya tulis ini menjadi penting untuk memberikan gagasan mengenai terapi kesembuhan paru-paru pasca terpapar COVID-19 yaitu pemanfaatan ADM-stem cells dari limbah sedot lemak. Berikut dasar pemikiran artikel ini terangkum dalam Gambar 1.



Gambar 1. Dasar Pemikiran Penulisan Artikel Ini

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Strategi dan pengarahannya limbah sedot lemak untuk menjadi ADM-stem cells untuk terapi regenerasi paru paru paska terpapar COVID-19.

Berdasarkan hasil penelitian, limbah sedot lemak tersusun dari lipoaspirate sebanyak 100 mL dari

setiap 50 gram donor lemak (Araña *et al.*, 2013 & Garcia-Arranz, *et al.*, 2020). 1 mL jaringan lemak dapat mengandung 100.000 *Stromal Vascular Fraction* (SVF) yang mana 1%-3% nya adalah ADM-stem cells (Gentile *et al.*, 2012; Gentile *et al.*, 2015; Gentile *et al.*, 2019; Gentile *et al.*, 2014). Struktur ASCS merupakan masa *stem cell* yang dapat diarahkan menjadi ADM-stem cells untuk menjadi

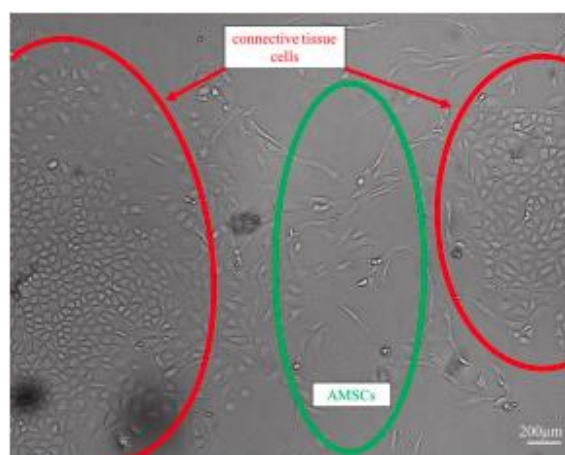
sel penyusun paru-paru (Gentile & Sentrodimas, 2020).

*ADM-stem cells* dari limbah sedot lemak dimurnikan dari strukur lainnya dengan menggunakan metode filtrasi mekanik dan sentrifugasi (Gentile *et al.*, 2012; Gentile *et al.*, 2014; Gentile *et al.*, 2015; Denlort *et al.*, 2015; Gentile *et al.*, 2019a; Gentile *et al.*, 2019b; Gentile *et al.*, 2019c) serta digesti enzimatik (Casteilla *et al.*, 2005 & Oedayrajsingh-Varma *et al.*, 2006). Lemak tubuh sebanyak 500-1000 mL dapat menghasilkan *stem cell* dengan rata-rata  $50 \times 10^6$  sampai  $100 \times 10^6$  *ADM-stem cells* (Leng *et al.*, 2020).

*ADM-stem cells* dapat diarahkan menjadi sel penyusun paru-paru yaitu sel alveolar dan sel endotel paru-paru (Rogers *et al.*, 2020). Selain itu, *ADM-stem cells* dapat diarahkan menjadi osteoblas. Untuk memastikan kespesifikan *stem cell* ini perlu dilakukan uji fenotip *ADM-stem cells* (Dominici *et al.*, 2006). *ADM-stem cells* yang diarahkan menjadi osteoblast (penyusun jaringan tulang) diberikan faktor dexamethasone dan asam askorbat (De Girolamo *et al.*, 2007). Osteoblas dapat dipastikan dengan dilakukan uji Alkalin fosfat (ALP) atau pewarna alizarin (Mead, 2020). Sedangkan pengarahannya diarahkan menjadi sel alveolar dan endotel paru paru adalah dilakukan karakterisasi sesuai dengan definisi dari International Society for Cellular Therapy (ISCT) dengan morfologi, profil imunofenotipik, dan kemampuan diferensiasi *multi-lineage* (Dominici *et al.*, 2006) serta rangkaian hibridasi genomik komparatif untuk memastikan stabilitas genome dilakukan, lalu dilakukan uji potensi untuk mengevaluasi penghambatan proliferasi limfosit-T yang diaktifkan.

*ADM-stem cells* disimpan dengan teknik kriopreservasi pada medium yang mengandung serum AB dan 10% dimethyl sulfoxide dalam waktu kurang dari 72 jam, sel kembali disuspensi dalam larutan ringer laktat dan 1% albumin sebelum digunakan, yang umumnya diinfuskan kurang dari 24 jam setelah kultur (Le Blanc *et al.*, 2008; Sanz-Baro *et al.*, 2015; Sánchez-Guijo *et al.*, 2014).

Hasil kultur sel *ADM-stem cells* yang dilakukan oleh Schneider *et al.* 2017 dengan kontaminasi dari sel jaringan ikat (*connective tissue*) yang tampak berbentuk bulat dan mulai terlepas dari *ADM-Stem cells*. (Gambar 2).



Gambar 2. Hasil kultur *ADM-stem cells* sebagai sumber terapeutik regeneratif sel, jaringan dan organ yang rusak (Schneider *et al.* 2017)

*Stem cells* dari jaringan adiposa memiliki keuntungan lebih signifikan jika dibandingkan *stem cell* dari sumsum tulang belakang (Mazini *et al.*, 2019). Keuntungan *ADM-stem cells* adalah memiliki produk adipokin dan sitokin serta memiliki perbedaan kapasitas, tingkat proliferasi dan potensi regenerasi yang lebih baik dibandingkan dengan *stem cell* dari

sumsum tulang belakang (Al-Ghadban & Bunnell, 2020).

*ADM-stem cells* menunjukkan rasio penuaan yang lebih rendah, kapasitas pengulangan siklus sel tanpa hambatan lebih tinggi serta stabil secara morfologis dan genetik saat dilakukan kultur jaringan jangka panjang sehingga membuatnya lebih cocok untuk pengobatan inflamasi paru-paru dibandingkan *M-stem cells* yang lainnya seperti *stem cells* dari sumsum tulang belakang (Kern *et al.*, 2006 & Izadpanah *et al.*, 2006).

Sel stroma dari jaringan adiposa memiliki kapasitas respon terhadap imun yang tinggi dan dapat membantu meregenerasi cedera paru dengan mengeluarkan efek parakrin dan faktor-faktor pertumbuhan seperti HGF, VEGF, serta FGF-2. Efek parakrin ini membantu proliferasi sel alveolar dan angiogenesis serta menghambat terjadinya apoptosis sel (Fukui *et al.*, 2019). *ADM-stem cells* juga terbukti dapat mengurangi peradangan pada cedera paru-paru saat penelitian di berbagai model paru-paru, karena menghasilkan tingkat mediator bioaktif yang tinggi sehingga memiliki potensi antiinflamasi yang tinggi (Silva *et al.*, 2018).

## **2. Optimalisasi pengembangan ADM-Stem cells hasil sedot lemak untuk terapi regenerasi paru-paru paska terpapar COVID-19**

### **1. Transfer optimalisasi ADM-Stem cells**

Sebelum melakukan injeksi *ADM-stem cells* pada paru-paru pasien, sangat penting untuk melakukan pengecekan terhadap kualitas *stem cell* yang akan digunakan. Pengecekan dapat dilakukan di laboratorium

dengan *Good Manufacturing Practice* yang sesuai dengan standar EMA dan FDA. *Stem cell* yang diinjeksikan harus berasal dari jaringan alogenik (satu spesies) dan memerhatikan apakah pasien memiliki alergi tertentu atau tidak (Bauer *et al.*, 2018). Saat *ADM-Stem cells* diinjeksikan secara intravena sebanyak  $1 \times 10^6$  *ADM-Stem cell/Kg* berdasarkan (Rogers *et al.*, 2020). Fenomena *homing* MSC penting dalam dunia klinis karena menunjukkan bahwa MSC mampu mendeteksi, memasuki dan memperbaiki area inflamasi (cedera) secara efektif, sekalipun diberikan secara intravena. (Putra, 2019).

### **2. Kepastian Regulasi Hukum Terapi ADM-Stem cells**

Penelitian terkait uji klinis *stem cells* untuk pengobatan COVID-19 setidaknya telah dilaporkan 92 uji klinis per september 2020 yaitu terdiri 60 uji kemanjuran dan 32 uji keamanan diberbagai belahan dunia (Li *et al.*, 2020). Uji klinis *stem cells* yang bersumber dari jaringan adiposa telah dilakukan dengan *trial ID* NCT04348461 dengan jumlah populasi sampel pasien COVID-19 bergelaja parah (*severe/critical*). Pasien diberikan *stem cells* dengan dosis  $1 \times 10^6$  sel/kg BB. Uji klinis ini termasuk kedalam tahap 2 uji klinis (Sanchez-Guijo *et al.*, 2020). Hasil CT scan yang dilakukan pada 25 pasien terapi MSCs, 16 pasien menunjukkan paru-parunya beregenerasi dan dilaporkan tidak menunjukkan adanya korban jiwa selama dalam perawatan (Chen *et al.*, 2020)

Penggunaan *stem cells* sebagai sumber terapi di Indonesia telah diatur dengan tegas dalam Peraturan Menteri



Kesehatan Republik Indonesia nomor 32 tahun 2018 tentang penyelenggaraan pelayanan sel punca dan/atau sel.

## KESIMPULAN

Limbah sedot lemak diarahkan menjadi *ADM-stem cells* meliputi tahapan pemurnian masa *stem cell*, kultur jaringan, dan identifikasi kepastian *precursor* sel alveolar dan endotel paru untuk siap digunakan sebagai sumber terapeutik regenerasi paru-paru paska terpapar COVID-19.

Strategi keberhasilan terapeutik *stem cell* dari limbah sedot lemak adalah pasien diberikan injeksi *intramuscular* sebanyak 25 mg promethazine hydrochloride untuk mencegah alergi, *ADM-stem cells* diinjeksikan dengan interval 2 kali selang 5 hari dengan dosis standar  $1 \times 10^6$  *stem cells* per kilogram berat badan.

## KEPUSTAKAAN

- Abbas, R, Rofaani, E & Harlim, A . 2017. *Seminar Nasional Innovation of Bioeconomics on Agroindustrial and Biotechnology Programme*. Serpong: BPPT Press.
- Alcayaga-Miranda, F, Cuenca, J & Khoury, M. 2017. Antimicrobial Peptide-Based Therapies. *Front Immunol*. 8(339): 1-15. <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/7/1415/pdf>
- Al-Ghadban, S, Bunnell, B.A. 2020, Adipose Tissue-Derived Stem Cells: Immunomodulatory Effects and Therapeutic Potential. *Physiology*. 35 (2): 125-133. <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiol.00021.2019>
- Astuti, I., & Ysrafil. 2020. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An Overview of Viral Structure and Host Response. *Elsevier*

*Public Health Emergency Collection*, 14(4): 407-412. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335367/>

- Bauer, G, Elsallab, M, & Abou-El-Enein, M. 2018. 'Concise Review: A Comprehensive Analysis of Reported Adverse Event in Patients Receiving Unproven Stem Cells-Based Interventions. *Stem Cells Transl Med* 7: 676-685. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30063299/>
- Beigmohammadi M.T, Jahanbin B, Safaei M, Amoozadeh L, Khoshavi M, & Mehrtash V. 2020. Pathological Findings of Postmortem Biopsies From Lung, Heart, and Liver of 7 Deceased COVID-19 Patients. *Int J Surg Pathol*. 29(2): 1-4. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1066896920935195>
- Campbell, N.A., Reece, J.B., Urry, L.A., Chain, M.L., Wasserman, S.A., Minorsky, P.V. & Jackson, R. B. 2010. *Biology*. 8nd edn. Pearson Education Inc.
- Casteilla, L, Planat-Bénard, V, Cousin, B, Silvestre, J.S., Laharrague, P, Charrière, G, Carrière, A & Pénicaud, L. 2005. Plasticity of Adipose Tissue: A Promising Therapeutic avenue in the Treatment of Cardiovascular and Blood Disease. *Arc. Mal. Coeur Vaiss*. 98(9): 922-926. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000114522.38265.61>
- Chen, S, Cui, G, Peng, C, Lavin, M.F., Sun, X, Zhang, E, Yang, Y, Guan, Y, Du, Z, & Shao, H. 2018. Transplantation of Adipose-Derived Mecenchymal Stem Cells Attenuates Pulmonary Fibrosis of Silicosis via Anti-inflammatory and Anti-apoptosis Effects in Rats. *Stem Cell Research & Therapy*. 9(110). 1-12. <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.springer-doi-10.1186-S13287-018-0846-9>

- Chen, X, Shan, Y, Wen, Y, , Sun, J, & Du, H. 2020. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Severe COVID-19: A Retrospective Study of Short-Term Treatment Efficacy and Side Effects. *Journal of Infection*. 81(4): 647-679. <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00754-6>
- Copcu, H.E. 2020. Potensial Using of Fat-derived Stromal Cells in the Treatment of Active Disease, and also, in Both Pre- and Post -Periods in COVID-19. *Aging and Disease*. 11(4): 730-736.
- De Girolamo, L, Sartori, M.F., Albisetti, W & Brini, A.T. 2007. Osteogenic Differentiation of Human Adipose-Derived Stem Cells: Comparison of Two Different Inductive Media. *J. Tissue Eng. Regen. Med*. 1: 154-157. <https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/38237/291100/de%20Girolamo%202007%20TERM.pdf>
- Delort, P, Rossary, A, Farges, M.C., Vasson, M.P. & Caldefie-Chézet, F. 2014. Leptin, Adipocytes and Breast Cancer: Focus on Inflammation and Anti-Tumor Immunity. *Life Sci*. 140: 37-48. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320515002325>
- Dominici, M, Le Blanc, K, Mueller, I, Slaper-Cortenbach, I, Marini, F, Krause, D, Deans, R, Keating, A, Prockop, D & Horwitz, E. 2006. Minimal Criteria for Defining Multipotent Mesenchymal Stromal Cells. The International Society of Cellular Therapy Position Statement. *Cytotherapy*. 8(4): 315-317. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1465324906708817>
- Faustani, M, Bucco, M, Chlapanidas, T, Lucconi, G, Marazzi, M, Tosca, M.C., Gaetani, P, Klinger, M, Villani, S & Ferretti, V.V. 2010. Non Expanded Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine: Yield in Stromal Vascular Fraction from Adipose Tissue. *Tissue Eng Part Methods*. 16(1515): 1-21. <https://www.semanticscholar.org/paper/Nonexpanded-mesenchymal-stem-cells-for-regenerative-Faustini-Bucco/abfd9e116badbf98eaae94f38b3eb2e5cd6df546>
- Fehr A.R. & Perlman S. 2015. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Springer; New York* 1282:. 1-23. [https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-2438-7_1)
- Flikweert A.W., Grootenboers M.J.J.H., Yick D.C.Y., Du Mee A.W.F., Van der Meer N.J.M., and Rettig, T.C.D. 2020. Late Histopathologic Characteristics of Critically Ill COVID-19 Patients: Different Phenotypes without Evidence of Invasive Aspergillosis, A Case Series. *J Crit Care* . 59: 149- 55. <https://www.scienceopen.com/document?vid=dc150e1f-732f-4b79-8dc8-c90f5ee58a30>
- Fukui, E, Funaki, S, Kimura, K, Momozane, T, Kimura, A, Chijimatsu, R, Kanzaki, R, Kanou, T, Ose, N, Minami, M, Miyagawa, S, Sawa, Y, Okumura, M & Shintani, Y. 2019. Adipose Tissue-Derived Stem Cells Have the Ability to Differentiate into Alveolar Epithelial cells and Ameliorate Lung Injury Caused by Elastase-Induced Emphysema in Mice. *Stem Cells International*. 2019: 5179172. <https://www.citeab.com/publication/5747119-31281377-adipose-tissue-derived-stem-cells-have-the-ability>
- Gaghaube, A., Kaseke, M.M., & Kalangi, S.J.R. 2021. Karakteristik Gambaran Histologis Paru-Paru Pasien COVID-19. *eBiomedik*. 9(1): 52-67. <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/ebiomedik/article/view/31896>
- Gentile, P & Garvonich, S. 2019. Concise Review: Adipose-Derived Stem Cells (ASCs) and Adipocyte-Secreted Exosomal MicroRNA (A-SE-miR) Modulate Cancer Growth and Promote Wound Repair. *J Clin Med*. 8(6): 855.



- [https://jglobal.jst.go.jp/en/detail?GLOBAL\\_ID=202102221624948908](https://jglobal.jst.go.jp/en/detail?GLOBAL_ID=202102221624948908)
- Gentile, P & Sterodiman, A. 2020. Adipose Stem Cells (ASCs) and Stromal Vascular Fraction (SVF) a A Poyential Therapy in Combating (COVID-19)-Disease. *Aging Dis.* 11: 465-469. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220297/>
- Gentile, P & Sterodimas, A. 2020. Adipose-Derived Stromal Stem Cells (ASCs) as A New Regenerative Immediate Therapy Combating Coronavirus (COVID-19)-Induced Pneumonia. *Expert Opin Biol Ther.* 20(7): 711-716. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14712598.2020.1761322>
- Gentile, P, Casella, D, Palma, E & Calabrese, C. 2019. Engineered Fat Graft Enhanced wit Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells for Regenerative Medicine: Clinical, Histological and Instrumental Evaluation in Breast Reconstruction. *J Clin Med.* 8(4): 504. <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/4/504>
- Gentile, P, De Angelis, B, Pasin, M, Cervelli, G, Curcio, C.B., Floris, M, Di Pasquali, C, Bocchini, I, Balzani, A, Nicoli, F, Insaloco, C, Tati, E, Lucarini, L, Palla, L, Pascali, M, De Logu, P, Di Segni, C, Bottini, D.J. & Cervelli, V. 2014. Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells and Plateles-Rich Plasma: Basic and Clinical Evaluation for Cell-Based Therapies in Patiens with Scars on the Face. *J Craniofac Surg.* 1: 267-272. [http://pietrogentile.it/rel\\_04\\_2016/wp-content/uploads/2016/04/09-scar.pdf](http://pietrogentile.it/rel_04_2016/wp-content/uploads/2016/04/09-scar.pdf)
- Gentile, P, Orlandi, A, Scioli, M.G. & Cervelli, V. 2015. Breast Reconstruction with Enhanced Stromal Vascular Fraction Fat Grafting: What is the Best Method? *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 8(3): E406. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4494476/>
- Gentile, P, Orlandi, Scioli, M.G., Di Pasquali, C, Bocchini, I, Curcio, C.B., Floris, M, Fiaschetti, V, Floris, R & Cervelli, V. 2012. A Comparative Translational Study: The Combined Use of Enhanced Stromal Vascular Fraction and Platelet-Rich Plasma Improves Fat Grafting Maintenance in Breast Reconstruction. *Stem Cells Transl Med* 1(4): 341-351. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659694/>
- Gentile, P, Piccino, M.S. & Calabrese, C. 2019. Characteristics and Potentially of Human Adipose-Derived Stem Cells (hASCs) Obtained from Enzymatic Digestion of Fat Graft. *Cells.* 8(3). [https://www.researchgate.net/publication/332628681\\_Characteristics\\_and\\_Potentiality\\_of\\_Human\\_Adipose-Derived\\_Stem\\_Cells\\_hASCs\\_Obtained\\_from\\_Enzymatic\\_Digestion\\_of\\_Fat\\_Graft](https://www.researchgate.net/publication/332628681_Characteristics_and_Potentiality_of_Human_Adipose-Derived_Stem_Cells_hASCs_Obtained_from_Enzymatic_Digestion_of_Fat_Graft)
- Gentile, P, Sterodimas, A, Pizzicannella, J, Calabrese, C, & Garcovich, S. 2020. Research Progress on Mesenchymal Stem Cells (MSCs), Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells (AD-MSCs), Drug, and Vaccines in Inhibiting COVID-19 Disease. *Aging and Disease.* 11(5): 1191-1201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505274/>
- Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., & Jin H.J. 2020. The Origin, Transmission and Clinical Therapies on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak—an Update on the Status. *Military Medical Research.* 7: 1-10. <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Hoffamann, M, Kleine-Weber, H, Krüger, N, Müller, M, Drosten, C & Pöhlman, S. 2020. The Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) Uses the SARS-

- Coronavirus Cells, bioRxiv  
<https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>.
- ISAPS. 2019. ISAPS Global Statistics. [Daring]. Tersedia: <https://www.isaps.org/medical-professionals/isaps-global-statistics>.
- Izadpanah, R, Trygg, C, Patel, B, Kriedt, C, Dufour, J, Gimble, J.M, & Bunnell B.A. 2006. Biologic Properties of Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow and Adipose Tissue. *J Cell Biochem.* 99(5): 97. <https://www.aimspress.com/article/10.3934/celltissue.2018.2.78>
- Jiang S., Hillyer C., & Du L. 2020. Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends in Immunology.* 41(5): 355-359 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490620300570>
- Kern, S, Eichler, H, Stove, J, Kluter, H & Bieback, K. 2006. Comparative Analysis of Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Umbilical Cord Blood, or Adipose Tissue. *Stem Cells.* 24(5): 301. <https://stemcellsjournalsonline.library.wiley.com/doi/abs/10.1634/stemcells.2005-0342>
- Krasnodembskaya, A, Song, Y, Fang, X, Gupta, N, Serikov, V, Lee, J.W, & Matthay M.A. 2010. Antibacterial Effect of Human Mesenchymal Stem Cells is Mediated in Part from Secretion of the Antimicrobial Peptide LL-37. *Stem Cells.* 28: 2229-2238. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293245/>
- Le Blanc, K, Frasson, F, Ball, L, Locatelli, F, Roelofs, H, Lewis, I, Lanino, E, Sundberg, B, Bernerdo, M.E., Remberger, M, Dini, G, Egeler, M, Bacigalupo, A, Fibbe, W, Ringdén, O. 2008. Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Steroid-Resistant, Severe, Acute Graft-Versus-Host Disease: A Phase II Study. *Lancet.* 371(9624): 1579-1586. <https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS014067360860690X.pdf>
- Leng, Z, Zhu, R, Houw, W, Feng, Y, Yang, Y, Han, Q, Shan, G, Meng, F, Du, D, Wang, S, Fun, J, Wang, W, et al. 2020. Transplantation of ACE2-Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis.* 11: 216-228. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7069465/>
- Le, Z, Niu, S, Guo, B, Gao, T, Wang, L, Wang, Y, Wang, L, Tan, Y, Wu, J, & Hao, J. 2020. Stem Cell Therapy for COVID-19, ARDS and Pulmonary Fibrosis. *Cell proliferation.* 53(12): e12939. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cpr.12939>
- Lozito, T.P., Jackson, W.M., Nesti, L.J, & Tuan, R.S. 2014. Human Mesenchymal Stem Cells Generate a Distinct Pericellular Zone of MMP Activities via Binding of MMPs and Secretion of High Levels of TIMPs. *Matrix Biol.* 34: 132-143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24140982/>
- Manzini, L, Rochette, L, Amine, M, & Malka, G. 2019. Regenerative Capacity of Adipose Derived Stem Cells (ADSCs), Comparison with Mesenchymal Stem Cells (MSCs). *Int J Mol Sci.* 20(10). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24140982/>
- Oedayrajsingh-Varma, M.J., van Ham, S.M., Knippenberg, M, Helder, M.N., Klein-Nulend, J, Schouten, T.E., Ritt, M.J.P.F. & van Milligen, F.J. 2006. Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Yield An Growth Characteristics are Affected by the Tissue-Harvesting Procedure. *Cytotherapy.* 8(2): 166-177. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14653240600621125>

- Permana, S. 2009 Sel Adiposit sebagai organ endokrin. [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwizhd6dk4PxAhVCmuYKHdYdwDNYQFjAAegQIAxAD&url=http%3A%2F%2Fpustaka.unpad.ac.id%2Fwp-content%2Fuploads%2F2009%2F09%2Fsel\\_adiposit\\_sebagai\\_organ\\_endokrin.pdf&usg=AOvVaw0vzJd4ytO152GuzerII7BM](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwizhd6dk4PxAhVCmuYKHdYdwDNYQFjAAegQIAxAD&url=http%3A%2F%2Fpustaka.unpad.ac.id%2Fwp-content%2Fuploads%2F2009%2F09%2Fsel_adiposit_sebagai_organ_endokrin.pdf&usg=AOvVaw0vzJd4ytO152GuzerII7BM)
- Putra, A. 2019. *Basic Molecular Stem Cell*. Semarang: Unissula press.
- Riedel, S, Morse, S.A., Mietzner, T.A., Miller, S, Hobden, J.A., Detrick, B, Mitchell, T.G., Sakanari, J.A., Hotez, P & Mejia, R. 2019. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*, 28<sup>th</sup> edn, New York: McGraw-Hill Education/Medical.
- Rogers, C.J., Harman, R.J., Bunnell, B.A., Schreiber, M.A., Xiang, C, Wang, F.S., Santidrian, A.F. & Minev, B.R. 2020. Rationale for the Clinical Use of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells for COVID-19 Pasien. *J Transl Med.* 18(203): 1-19. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02380-2>
- Sadeghi, S, Soudi, S, Shafiee, A & Hashemi, S.M. 2020. Mesenchymal Stem Cell Therapies for COVID-19: Current Status and Mechanism of Action. *Life sciences.* 262(2020): 1-2. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320520312467>
- Salehi, S, Reddy, S & Gholamrezanezhad, A. 2020. Long-term pulmonary consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal Thorac Imaging.* 35(4): 87-89. [https://journals.lww.com/thoracimaging/fulltext/2020/07000/long\\_term\\_pulmonary\\_consequences\\_of\\_coronavirus.11.aspx](https://journals.lww.com/thoracimaging/fulltext/2020/07000/long_term_pulmonary_consequences_of_coronavirus.11.aspx)
- Sánchez-Guijo, F, Caballero-Velázquez, T, López-Villar, O, Redondo, A. Parody, R, Martínez, C, Olavarria, E, Andreu, E, Prósper, F, Díez-Campelo, M, Regidor, C, Villaron, E, López-Corral, L, Caballero, D, del Cañizo, M.C. & Pérez-Simon, J.A. 2014. Sequential Third-Party Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transpl.* 20(10): 1580-1585. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879114003656>
- Sánchez-Guijo, F, García-Arranz, M, López-Parra, M, Monedero, P, Mata-Martínez, C, Santos, A, Sagredo, V, Álvarez-Avello, J.M., Guerrero, J.E., Pérez-Calvo, C, Sánchez-Hernández, M.V., Del-Pozo, J.L., Andreu, E.J., Fernández-santos, M.E., Soria-Juan, B, Hernández-Blasco, L.M., Andreu, E, Sempere, J.M., Zapata, A.G., Moraleda, J.M., Soria, B, Fernández-Avilés, F, García-Olmo, D & Prósper, F. 2020. Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells for the treatment of Patients with Severe SARS-CoV-2 Pneumonia Requiring Mechanical Ventilation. A Proof of Concept Study. *EclinicalMedicine.* 25: 1-9. [https://www.thelancet.com/journal/s/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30198-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journal/s/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30198-X/fulltext)
- Sanz-Baro, R, García-Arranz Guadalajara, H, de la Quintana, P Herreros, M.D. & García-Olmo, D. 2015. First-in-Human Case Study: Pregnancy in Women with Crohn's Perianal Fistula Treated with Adipose-Derived Stem Cells: A Safety Study. *Stem Cells Transl Med.* 4(6): 598-602. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925838/>
- Schneider, S, Unger, M, van Griensven, M.V. & Balmayor, E.R. 2017. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell from Liposuction and Resected Fat are Feasible Source for Regenerative Medicine. *Eur J Med Res.* 22(17): 1-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5438493/>

- Schoeman D., & Fielding B.C. 2019. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology Journal*. 16(69): 1-22  
<https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-019-1182-0>
- Silva, J, D, Lopez-Pecheco, M, Paz, A.H.R, Cruz, F.F, Melo, E.B, Oliveira, M.V, Xisto, D.G, Capelozzi, V.L, Morales, M.M, Pelosi, P, Lima, E.C, & Rocco P.R.M. 2018. Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Adipose Tissue, and Lung Tissue Differentially Mitigate Lung and Distal Organ Damage in Experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine*. 46(2): e132- e140.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29116998/>
- Singhal, T. 2020. A Review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*. 87(4): 281-286.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090728/>
- Susilo, A, Rumende, C.M., Pitoyo, C.W., Santoso, W.D., Yulianti, M, Herikurniawan, Sinto, R, Singh, G, Nainggolan, K, Nelwan, E.J., Chen, L.K., Widhani, A, Wijaya, E, Wicaksana, B, Maksun, M, Annisa, F, Jasirwan, C.O.M., Yunihastuti. 2020. Coronavirus disease 2019: tinjauan literatur terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 7(1): 45-46.  
<http://jurnalpenyakitdalam.ui.ac.id/index.php/jpdi/article/view/415>
- Sutton, M.T., Fletcher, D, Ghosh, S.K., Weinberg, A, Heeckeren, R.V, Kaur, S, Sadeghi, Z, Adonis Hijaz, A, Reese, J, Lazarus, H.M, Lennon, D.P, Caplan, A.I, & Bonfield T.L. 2016. Antimicrobial Properties of Mesenchymal Stem Cells: Therapeutic Potential for Cystic Fibrosis Infection and Treatment. *Stem Cells Int*. 2016: 5303048.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26925108/>
- WHO. 2020, Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020.  
<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
- WHO. 2021. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, [Daring], Tersedia: <https://covid19.who.int>,
- WHO. 2021. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, [Daring], Tersedia: <https://covid19.who.int>,
- WHO. 2020. Naming the Coronavirus disease (COVID-19) and the Virus that Cause it. ,  
[https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- Xu, Z, Shi, L, Wang, Y, Zhang, J, Huang, L, Zhang, C, Liu, S, Zhao, P, Liu, H, Tai, Y, Bai, C, Gao, T, Song, J, Xia, P, Dong, J, Zhao, J, & Wang F.S. 2020. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lancet Respir Med*. 8: 420-422.  
[https://www.thelancet.com/lanres/article/s2213-2600\(20\)30076-x](https://www.thelancet.com/lanres/article/s2213-2600(20)30076-x)
- Zhu, N, Zhang, D, Wang, W, Li, X, Yang, B, Song, J, Huang B, Shi, W, Lu, R, Niu, P, Zhan, F. 2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *Engineering Journal Medicine*. 382(8): 727-33.  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001017>
- Zuk, P.A., Zhu, M, Mizuno, H, Huang, J, Futrell, J.W., Katz, A.J., Benhaim, P, Lorenzt, H.P. & Hendrick, M.H. 2001. Multilineage Cells from Human Adipose Tissue: Implication for Cell-Based Therapies. *Tissue Engineering*. 7(211): 28.  
<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/107632701300062859>