



## STUDI PUSTAKA

### PERAN *STEM CELL* PADA GLAUKOMA

Titiek Ernawati<sup>1</sup>, Evelyn Komaratih<sup>2</sup>, Wilson Christianto Khudrati<sup>1\*</sup>, Kevin Anggakusuma Hendrawan<sup>1</sup>, Alyssa Claudia Valerie Gunawan<sup>1</sup>, Maria Jessica Rachman<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Surabaya, Jawa Timur

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur

<sup>3</sup>Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Ciputra, Surabaya, Jawa Timur

\*Korespondensi : wilsonkhudrati@ukwms.ac.id; 081283109177

#### Abstrak

*Stem cell* telah menarik minat yang cukup besar dalam beberapa dekade terakhir mengingat merupakan suatu metode terapeutik baru. Glaukoma adalah salah satu penyebab utama kehilangan penglihatan dan kebutaan total di dunia saat ini terutama di negara-negara Afrika dan Barat yang mempengaruhi lebih dari 60 juta orang. Peningkatan Tekanan intraokular (TIO) merupakan faktor risiko utama untuk kematian *retinal ganglion cell* (RGC), yang fungsinya menyampaikan informasi visual ke otak dari mata melalui saraf optik. Pengurangan TIO saat ini dicapai melalui berbagai cara, termasuk terapi obat dan intervensi bedah. Namun, tidak ada terapi yang bisa mengembalikan penglihatan pasien menjadi lebih baik oleh karena sudah terjadi kematian RGC yang luas dan tidak dapat ber-regenerasi. Oleh karena itu, *stem cell* dapat menjadi pilihan satu-satunya untuk mengembalikan penglihatan. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa *pluripotent stem cell* (PSC), *retinal progenitor cells* (RPC) dan sel Muller dapat digunakan untuk meregenerasi RGC. Akan tetapi, ampai saat ini hanya beberapa terapi *stem cell* yang telah disetujui untuk digunakan dalam praktik klinis penyakit mata, diantaranya *inherited retinal dystrophies* dan *age-related macular degeneration* (AMD). Penelitian lain yang dilakukan oleh vilela et al. pada tahun 2015 pada 2 pasien dengan POAG stadium lanjut menggunakan pemberian *stem cell* yang berasal dari *bone marrow* pasien tersebut (autolog) secara intravitreal, setelah dilakukan pemeriksaan dengan menggunakan elektroretinografi tidak ada respon setelah terapi dan salah satu pasien mengalami ablasio retina disertai proliferative



vitreoretinopati setelah 15 hari post injeksi. *Stem Cell* merupakan terapi yang sangat menjanjikan bagi pasien dengan glaukoma terutama dengan stadium lanjut oleh karena kerusakan saraf optik yang dialami pasien glaukoma yang tidak dapat diperbaiki dengan terapi yang telah dilakukan sampai sekarang yaitu obat penurunan tekanan intraokular maupun dengan operasi. Namun, harus diperhatikan bagaimana Teknik dan pemilihan jenis yang paling baik untuk mencapai *outcome* terbaik dan dengan efek samping yang paling sedikit.

**Kata kunci:** Glaukoma, sel punca, terapi sel punca

### **Abstract**

*Since stem cells represent a novel treatment approach, they have garnered a lot of interest in recent decades. Nowadays, glaucoma is one of the main causes of permanent blindness and visual loss worldwide, especially in Western and African nations, where it affects more than 60 million people. Elevated intraocular pressure (IOP) is a major risk factor for retinal ganglion cell (RGC) death, whose function is to convey visual information to the brain from the eye via the optic nerve. IOP reduction is currently achieved through a variety of means, including drug therapy and surgical intervention. However, there is no therapy that can restore the patient's eyesight for the better because there has been extensive RGC death and it cannot regenerate. Therefore, stem cells may be the only viable option to restore vision. Previous studies have shown that pluripotent stem cells (PSC), retinal progenitor cells (RPC), and Muller cells can be used to regenerate RGC. However, until now, only a few stem cell therapies have been approved for use in the clinical practice of eye diseases, including inherited retinal dystrophies and age-related macular degeneration (AMD). Another study conducted by Vilala et al. in 2015 in 2 patients with advanced POAG used stem cells from the patient's bone marrow (autologous) administered intravitreally; after examination using electroretinography, there was no response after therapy, and one of the patients had retinal detachment accompanied by proliferative vitreoretinopathy after 15 days post-injection. Stem cell therapy is a very promising therapy for patients with glaucoma, especially those in advanced stages due to the optic nerve damage experienced by glaucoma patients, which cannot be repaired with the therapies that have been carried out so far, namely intraocular pressure-lowering drugs and surgery. However, it must be considered how the technique and selection of the best type will achieve the best outcome with the fewest side effects.*

**Keywords:** Glaucoma, stem cell, stem cell therapy



## PENDAHULUAN

*Stem cell* telah menarik minat yang cukup besar dalam beberapa dekade terakhir mengingat merupakan suatu metode terapeutik baru. Potensi regeneratif dari berbagai jenis *stem cell* telah banyak dieksplorasi, seperti *stem cell* embrionik, *stem cell* pluripoten terinduksi, dan *stem cell* mesenkimal (MSC). (Mannino *et al.*, 2021). Glaukoma adalah salah satu penyebab utama kehilangan penglihatan dan kebutaan total di dunia saat ini terutama di negara-negara Afrika dan Barat yang mempengaruhi lebih dari 60 juta orang. Ada dua jenis utama glaukoma, glaukoma sudut tertutup dan glaukoma sudut terbuka. Glaukoma sudut tertutup terjadi ketika iris terlipat ke belakang dan menonjol keluar sehingga menghalangi drainase aqueous humor dari ruang anterior melalui jalur aliran keluar konvensional, terutama trabecular meshwork (TM) dan kanal Schlemm hal ini mengakibatkan peningkatan tekanan intraokular (TIO) (Mallick *et al.*, 2021).

Pada *Primary open angle glaucoma* (POAG), peningkatan TIO merupakan faktor risiko utama untuk kematian *retinal ganglion cell* (RGC), yang fungsinya menyampaikan informasi visual ke otak dari mata melalui saraf optik. Kematian RGC akhirnya menyebabkan kehilangan penglihatan progresif. Biasanya, pada saat kehilangan penglihatan disadari, kematian RGC sudah terlalu parah,

dan saraf optik telah memburuk yang pada dasarnya tidak dapat diubah karena saraf optik tidak mampu regenerasi, sehingga dapat mengakibatkan kebutaan total (Mallick *et al.*, 2021).

Pengurangan TIO saat ini dicapai melalui berbagai cara, termasuk terapi obat dan intervensi bedah. Namun, perawatan tidak selalu bekerja baik karena kepatuhan pasien yang buruk dan pasien yang datang dengan stadium penyakit sudah lanjut, tidak ada terapi yang bisa mengembalikan penglihatan pasien menjadi lebih baik oleh karena sudah terjadi kematian RGC yang luas dan tidak dapat ber-regenerasi. Hal ini membuat terapi *stem cell* dapat menjadi harapan bagi para pasien dengan glaukoma.

## PEMBAHASAN

### Patogenesis Glaukoma

Faktor risiko utama glaukoma adalah peningkatan tekanan intraokular (TIO), yang diatur oleh *aqueous humor* (AH). Corpus siliaris terus menerus mengeluarkan AH ke ruang posterior mata, dialirkan melalui trabekula meshwork (TM) dan jalur uveo-scleral. Hanya sepertiga sampai setengah dari pasien mengalami peningkatan TIO pada tahap awal POAG. Terdapat juga pasien yang mengalami kerusakan saraf optik glaukoma dengan TIO di kisaran normal (12-22 mmHg), disebut *Normotension Glaucoma* (NTG). Di sisi lain, terdapat beberapa



individu dengan peningkatan TIO tetapi tidak mengalami glaukoma, atau ditemukan juga pasien dengan progresifitas glaukomanya masih berlanjut meskipun TIO nya sudah turun. Secara tradisional, patofisiologi glaukoma hanya didasarkan pada peningkatan TIO yang mencakup dua teori utama: mekanik dan vaskular.(Karl, 2013; Nicoară *et al.*, 2021)

### 1. Teori Mekanik

Menurut teori mekanik, induksi neuropati optik glaukoma adalah konsekuensi langsung dari kompresi akson *Retinal Ganglion Cell* (RGC). Peningkatan TIO mengompresi kapiler, mengakibatkan gangguan aliran darah, obstruksi aliran aksoplasma dan akhirnya cedera iskemik kronis saraf optik. Studi histologik membuktikan perubahan struktur lamina cribrosa pada tahap awal penyakit, terdiri dari pematatan, fusi lapisan, hilangnya akson RGC, sel glial dan pembuluh kapiler. Selanjutnya, faktor neurotropik tidak dapat mencapai RGC dan menumpuk di tingkat lamina cribrosa. Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa peningkatan TIO juga merusak mitokondria RGC.

Teori ini tidak dapat menjelaskan NTG atau fakta tentang pasien yang telah diobati dan telah dilakukan tindakan operasi untuk pengontrolan TIO tetapi glaukoma yang terjadi pada pasien tetap progresif.(Evangelho *et al.*, 2019; Nicoară *et al.*, 2021)

### 2. Teori Vaskular

Mekanisme glaukoma pada teori vaskular tidak tergantung pada IOP, dengan alasan bahwa hilangnya RGC adalah konsekuensi dari aliran darah okular yang tidak mencukupi yang disebabkan oleh vasospasme dan hipoksia. Salah satu argumen yang mendukung teori ini adalah asosiasi glaukoma dengan penyakit vaskular, seperti hipertensi dan diabetes, menunjukkan kemungkinan keterlibatan faktor genetik atau keluarga, terutama di POAG. Penyusutan dari pembuluh retina sebagai aspek khas dari kerusakan glaukoma lanjut, diamati dalam sebuah penelitian pada mikrosirkulasi retina, yang terdiri dari analisis morfometrik diskus optic pada pasien dengan POAG. (Chan *et al.*, 2017; Nicoară *et al.*, 2021)



### Degenerasi *Retinal Ganglion Cell*

RGC adalah sekelompok sel saraf yang terletak di segmen akhir retina dan satu-satunya neuron aferen di retina. Mekanisme apoptosis RGC di glaukoma sangat rumit dan mungkin melibatkan toksisitas glutamat, stres oksidatif, perubahan glia. Selain itu, perubahan imunitas, eksitotoksitas, stres retikulum endoplasma (ER), rusaknya pembuluh darah retina, akumulasi zat sitotoksik, dan mutasi gen juga mekanisme patogenik degenerasi RGC pada glaukoma. Dengan degenerasi RGC, perubahan patologis seperti atrofi aksonal, hilangnya serat saraf optik, penipisan dari RNFL dan penyempitan lapang pandang, yang pada akhirnya mengarah ke glaukoma. Oleh karena itu, regenerasi RGC dan aksonnya telah menjadi tujuan utama terapi regenerasi saraf untuk glaukoma. (Hua *et al.*, 2020)

### Strategi Terapi Glaukoma

Tekanan intraokular (TIO) merupakan salah satu factor resiko utama yang dapat di kontrol, hampir semua jenis terapi yang tersedia saat ini mempunyai tujuan untuk menurunkan dan mengontrol TIO. Terapi tersebut dapat berupa obat yang diberikan lewat tetes mata seperti: Beta Blocker, prostaglandin analog, carbonic anhydrase inhibitors, alfa2 agonist, dan parasimpatomimetik. Obat tersebut dapat menurunkan tekanan intra ocular lewat mengurangi produksi

*aqueous humor* atau meningkatkan drainasenya melalui *trabecular meshwork* atau *uveoscleral pathway*. Jika glaukoma mengalami progresifitas meskipun dengan kombinasi terapi farmakologik maka dapat dipertimbangkan terapi laser atau pembedahan yang dapat meningkatkan drainase *aqueous humor*. Terapi dengan tujuan menurunkan TIO ini telah terbukti efisien untuk memperlambat progresifitas glaukoma, namun pada beberapa penderita glaukoma terus progresif meskipun diberikan terapi optimal dengan menggunakan obat dan pembedahan. (Karl, 2013; Cooke and Meyer, 2015; Nicoară *et al.*, 2021)

### Terapi *Stem Cell*

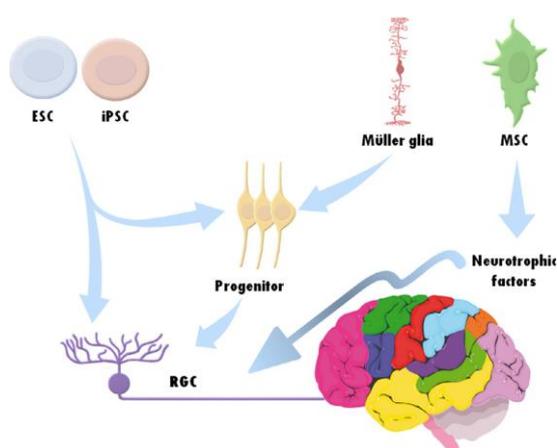
Glaukoma yang tidak terkontrol menyebabkan kebutaan, karena dikaitkan dengan RGC yang tidak dapat berregenerasi setelah rusak. Oleh karena itu, *stem cell* dapat menjadi pilihan satu-satunya untuk mengembalikan penglihatan. (Nicoară *et al.*, 2021). Hingga tahun 1996, diyakini bahwa akson saraf optik tidak mungkin beregenerasi. Berry dkk. menemukan bahwa penanaman saraf tepi ke dalam corpus vitreous pada mata dengan saraf optik yang rusak dapat meregenerasi akson setidaknya 3-4 mm. (Calkins *et al.*, 2017)

### Source *Retinal Ganglion Cell, Stem Cell*

Secara natural, beberapa hewan memiliki kemampuan



regenerasi diri. Misalnya, retina ikan zebra dan kadal air dapat beregenerasi setelah rusak. Secara khusus, kadal air dewasa dapat meregenerasi seluruh retina mereka melalui transdiferensiasi sel epitel pigmen retina (RPE). Namun, regenerasi saraf tidak ada di retina dari mamalia dewasa. Jika RGC dapat diregenerasi secara artifisial dan ditransplantasikan ke mata pasien glaukoma, akan membantu memulihkan penglihatan dan lapang pandang. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa *pluripotent stem cell* (PSC), *retinal progenitor cells* (RPC) atau sel Muller dapat digunakan untuk meregenerasi RGC. Saat ini, sumber RGC yang berasal dari *stem cell* termasuk *embryonic stem cells* (ESC), *induced pluripotent stem cells* (iPSC) dan *stem cell* retina yang diturunkan dari Müller glia (Gambar.1). (Hua *et al.*, 2020)



**Gambar 1.** Strategi untuk regenerasi *Retinal Ganglion Cell*. (Hua *et al.*, 2020)

### Prinsip protokol klinis *Stem Cell*

Langkah-langkah umum yang harus diikuti dalam uji klinis glaukoma adalah: (Stewart, Stewart and Nelson, 2014)

1. analisis hasil uji klinis fase selanjutnya berdasarkan uji klinis fase awal dan studi hewan;
2. menentukan parameter penilaian glaukoma, seperti TIO dan metode pengukurannya;
3. menentukan kriteria inklusi pasien;
4. evaluasi berdasarkan efek terapeutik pada data klinis dan paraklinis; dan
5. merencanakan uji klinis sesuai dengan jumlah subjek, tingkat *drop out*, perkiraan efek samping yang serius dan pelanggaran protokol.

Langkah-langkah khusus dalam uji coba terapi sel punca adalah: (Rabesandratana, Goureau and Orioux, 2018; Miotti, Parodi and Zeppieri, 2021)

1. pemilihan jenis sel: autologus (mata atau jaringan lain dari pasien) atau alogenis (dari donor). Transplantasi *stem cell* autolog memiliki keuntungan tidak memerlukan terapi immunosupresif, sehingga menghilangkan risiko reaksi penolakan. Ketersediaan *stem cell* adalah aspek lain untuk



dipertimbangkan: iPSC lebih aman, tetapi biaya untuk memperoleh dan mengolahnya lebih tinggi. MSC dari jaringan adiposa atau tali pusar lebih tersedia dan hemat biaya. Aspek lainnya adalah apakah akan menggunakan sel yang *undifferentiated* atau yang *pre-differentiated*. Sel-sel harus dicirikan secara fenotip, genotip dan secara fungsional.

2. Rute administrasi *stem cell*.
3. Perlunya suplementasi *Neurotrophic factors* tergantung pada jenis *stem cell*.
4. Modifikasi lingkungan *host* tergantung pada keseimbangan antara manfaat terapi dan efek sampingnya.

### **Keterbatasan dan resiko terapi *stem cell***

Terapi *stem cell* pada penyakit mata dapat menjadi masa depan dalam pengobatan berbagai penyakit mata yang signifikan, terutama jika transplantasi organ dapat dihindari. Penggunaan *stem sel* autolog telah menghilangkan salah satu tantangan utama terapi ini, yaitu intoleransi imunologi terhadap sel yang ditransplantasikan. Dalam metode *stem cell autolog*, kemungkinan terjadi kejadian penolakan terhadap *stem cell*nya kecil. Terlepas dari semua manfaat dan hasil yang menggembirakan, pemahaman kita

tentang terapi *stem sel* masih terbatas, terutama dalam hal potensi efek negatifnya. Sampai saat ini, tumorigenisitas sel induk yang ditransplantasikan tetap menjadi masalah yang paling mengkhawatirkan dalam transplantasi sel. Kemajuan dalam penelitian genetik telah mengurangi frekuensi kejadian ini. (Miotti et al., 2021)

Selain itu, untuk mendapatkan sediaan *stem cell* yang baik diperlukan perawatan jaringan *stem cell* sebelum diberikan ke pasien, memperoleh jumlah *stem cell* yang cukup dan penelitian genetic yang lebih advance sehingga terapi *stem cell* ini menjadi sangat mahal dari sisi pembiayaan. (Jin et al., 2019)

### ***Clinical trial Stem Cell pada Glaukoma***

Sampai saat ini hanya beberapa terapi *stem cell* yang telah disetujui untuk digunakan dalam praktik klinis penyakit mata, diantaranya *inherited retinal dystrophies* dan *age-related macular degeneration (AMD)*, dengan hasil yang masih kontroversial. Sebuah penelitian yang dilakukan menggunakan Palucorcel (CNTO-2476) dengan menggunakan jaringan *umbilical cord* yang diinjeksi pada *subretinal space* dengan hasil dapat memperbaiki visus pasien namun beberapa efek sampingnya yaitu kejadian perforasi dan ablasi retina yang tinggi. (Ho et al., 2017). Penelitian lain yang dilakukan oleh vilela et al. pada tahun 2015 pada 2 pasien dengan POAG stadium lanjut menggunakan pemberian *stem cell*



yang berasal dari *bone marrow* pasien tersebut secara intravitreal, setelah dilakukan pemeriksaan dengan menggunakan elektroretinografi tidak ada respon setelah terapi dan salah satu pasien mengalami ablasio retina disertai proliferative vitreoretinopati setelah 15 hari post injeksi.(Vilela *et al.*, 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Weiss *et al.* pada 300 subjek penelitian di AS menemukan bahwa terdapat perbaikan visus yang signifikan setelah pasien diinjeksi *stem cell* yang didapatkan secara autolog dari *bone marrow* pada retrobulbar, subtenon dan intravitreal, selain itu terjadi perbaikan dari ketebalan makula serta *retinal nerve fiber layer* setelah 3 sampai 6 bulan setelah terapi.(Weiss, Levy and Benes, 2015). Selain itu Limoli *et al.* melakukan penelitian di Milan dengan menggunakan *Limoli Retinal Restoration Technique* (LRRT) dengan menginjeksikan *Platelet Rich Plasma* (PRP) dan *Adipose derived Stem Cell* pada daerah subscleral dengan *outcome* perbaikan visus yang signifikan disertai perbaikan visus untuk penglihatan jarak dekat pasien.(Limoli *et al.*, 2021)

## KESIMPULAN

*Stem Cell* merupakan terapi yang sangat menjanjikan bagi pasien dengan glaukoma terutama dengan stadium lanjut oleh karena kerusakan saraf optik yang dialami pasien glaukoma yang tidak dapat diperbaiki dengan terapi yang telah dilakukan sampai sekarang yaitu obat penurunan tekanan intraokular maupun dengan operasi. Terapi *stem cell* yang tersedia saat ini juga cukup banyak jenisnya,

selain itu juga cukup banyak cara pemberian atau Teknik pemberian, hal ini sangat berpengaruh pada *outcome* dan efek samping yang ditimbulkan.

Pada penelitian berikutnya peneliti akan memfokuskan pada bagaimana Teknik dan pemilihan jenis yang paling baik untuk mencapai *outcome* terbaik dan dengan efek samping yang paling sedikit.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada pihak-pihak yang telah membantu penelitian penulis, terutama Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Calkins, D.J. *et al.* (2017) 'The challenge of regenerative therapies for the optic nerve in glaucoma', *Experimental Eye Research*, 157, pp. 28–33. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.01.007>.
- Chan, K.K.W. *et al.* (2017) 'Retinal vasculature in glaucoma: a review', *BMJ Open Ophthalmology*, 1(1), p. e000032. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2016-000032>.
- Cooke, J.A. and Meyer, J.S. (2015) 'Human Pluripotent Stem Cell-Derived Retinal Ganglion Cells: Applications for the Study and Treatment of Optic Neuropathies', *Current Ophthalmology Reports*, 3(3), pp. 200–206. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40135-015-0081-9>.



- Evangelho, K. *et al.* (2019) 'Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature', *International Ophthalmology*, 39(1), pp. 259–271. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0795-9>.
- Ho, A.C. *et al.* (2017) 'Experience With a Subretinal Cell-based Therapy in Patients With Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration', *American Journal of Ophthalmology*, 179, pp. 67–80. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.04.006>.
- Hua, Z.Q. *et al.* (2020) 'Towards stem cell-based neuronal regeneration for glaucoma', in *Progress in Brain Research*. Elsevier B.V., pp. 99–118. Available at: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.05.026>.
- Jin, Z.-B., Gao, M.-L., Deng, W.-L., Wu, K.-C., Sugita, S., Mandai, M., & Takahashi, M. (2019). Stemming retinal regeneration with pluripotent stem cells. *Progress in Retinal and Eye Research*, 69, 38–56. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.11.003>
- Karl, M.O. (2013) 'The potential of stem cell research for the treatment of neuronal damage in glaucoma', *Cell and Tissue Research*, 353(2), pp. 311–325. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1646-2>.
- Limoli, P.G. *et al.* (2021) 'Mesenchymal stem and non-stem cell surgery, rescue, and regeneration in glaucomatous optic neuropathy', *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1), p. 275. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02351-4>.
- Mallick, S. *et al.* (2021) 'Cell-based therapies for trabecular meshwork regeneration to treat glaucoma', *Biomolecules*. MDPI AG. Available at: <https://doi.org/10.3390/biom11091258>.
- Mannino, G. *et al.* (2021) 'Potential therapeutic applications of mesenchymal stem cells for the treatment of eye diseases', *World Journal of Stem Cells*, 13(6), pp. 632–644. Available at: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i6.632>.
- Miotti, G., Parodi, P.C. and Zeppieri, M. (2021) 'Stem cell therapy in ocular pathologies in the past 20 years', *World Journal of Stem Cells*, 13(5), pp. 366–385. Available at: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i5.366>.
- Nicoară, S.D. *et al.* (2021) 'The Future of Stem Cells and Their Derivates in the Treatment of Glaucoma. A Critical Point of View', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20), p. 11077. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms22011077>.
- Rabesandratana, O., Goureau, O. and Orioux, G. (2018) 'Pluripotent Stem Cell-Based Approaches to Explore and Treat Optic Neuropathies', *Frontiers in Neuroscience*, 12. Available at: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00651>.
- Stewart, William C., Stewart, Jeanette A. and Nelson, Lindsay A. (2014) 'Glaucoma clinical trial design: A review of the literature', *Perspectives in Clinical Research*, 5(3), p. 108. Available at: <https://doi.org/10.4103/2229-3485.134306>.
- Vilela, C.A.P. *et al.* (2021) 'Retinal function after intravitreal injection of autologous bone marrow-derived



mesenchymal stromal cells in advanced glaucoma', *Documenta Ophthalmologica*, 143(1), pp. 33–38. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10633-021-09817-z>.

Weiss, J., Levy, S. and Benes, S. (2015) 'Stem Cell Ophthalmology Treatment Study (SCOTS) for retinal and optic nerve diseases: a case report of improvement in relapsing autoimmune optic neuropathy', *Neural Regeneration Research*, 10(9), p. 1507. Available at: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.165525>.