

POTENSI INJEKSI INTRA-ARTIKULAR SEL PUNCA MESENKIMAL SEBAGAI TERAPI OSTEOARTRITIS LUTUT: TINJAUAN SISTEMATIS MENGENAI EFEKTIVITAS DAN PROFIL KEAMANAN

Vincentius Mario Yusuf,¹ Ivena Leonita,¹ Aurielle Annalicia Setiawan,¹ Muhammad Yusuf²

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang

ABSTRAK

Korespondensi:

Vincentius Mario Yusuf

Email Korespondensi:

vincentiusmarioyusuf@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 15 Agustus 2021

Selesai revisi: 21 Oktober 2021

DOI :

10.53366/jimki.v9i2.483

Pendahuluan: Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi kronis multifaktorial (inflamasi, mekanis, metabolik) yang paling sering ditemukan terutama pada sendi lutut. Terapi OA kini masih bersifat simptomatik menggunakan NSAID dengan efek samping yang cukup berat pada penggunaan jangka panjang. Oleh karena itu, diperlukan terapi kausatif terbaru yang dapat meminimalisir efek samping dan memiliki efikasi yang tinggi. *Mesenchymal stem cells* (MSC) memiliki potensi yang menarik untuk diteliti lebih lanjut sebagai terapi OA.

Metode: Pencarian literatur dilakukan menggunakan mesin pencari PubMed, Cochrane, ScienceDirect, dan ProQuest, dengan kata kunci "knee osteoarthritis" dan "mesenchymal stem cells" dan dengan rentang publikasi dari 2011-2021. Penelitian RCT yang meneliti penggunaan injeksi MSC secara intra-artikular untuk OA lutut dimasukkan ke dalam tinjauan ini. Pengukuran hasil yang diambil meliputi *Visual Analog Scale* (VAS), *Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index* (WOMAC), hasil MRI (WORMS, volume kartilago dan ukuran defek kartilago), dan efek samping.

Pembahasan: MSC dapat meningkatkan gambaran klinis OA, dilihat melalui perbaikan skor WOMAC dan VAS secara signifikan dan perbaikan radiologis yang dilihat melalui skor WORMS, defek dan volume kartilago. MSC memiliki properti anti-inflamasi, imunomodulasi dan kemampuan stimulasi tumbuhnya sel-sel mirip kartilago yang dapat membantu penyembuhan dan penghambatan perkembangan OA. Efek samping yang ditimbulkan cenderung ringan dan bersifat *self-limiting* sehingga aman untuk penggunaan pada manusia.

Simpulan: Injeksi MSC secara intra-artikular berpotensi efektif sebagai metode terapi OA lutut dengan efek samping yang minimal.

Kata Kunci: Intra-artikular, *Mesenchymal Stem Cells*, Osteoarthritis Lutut, Terapi

THE POTENTIAL OF INTRA-ARTICULAR MESENCHYMAL STEM CELLS INJECTION AS TREATMENT IN KNEE OSTEOARTHRITIS: A SYSTEMATIC REVIEW OF EFFICACY AND SAFETY PROFILE

ABSTRACT

Background: Osteoarthritis (OA) is a chronic multifactorial disease (inflammatory, mechanical, and metabolic) that is most often found in knee joints. Current OA therapy mostly uses NSAIDs as symptomatic treatment, with severe side-effects in long-term use. Therefore, a new causative therapy is needed that can minimize side effects and also has high efficacy. Mesenchymal stem cells (MSC) have promising potential for further research as a novel therapy for OA.

Methods: This systematic review was conducted by including validated studies extracted from PubMed, Cochrane, ScienceDirect, dan ProQuest databases, using the keywords "knee osteoarthritis" and "mesenchymal stem cells" with a publication range of 2011-2021. RCT studies examining the use of intra-articular injection of MSC for knee OA were included. Outcome measures used were Visual Analog Scale (VAS), Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC), MRI results (WORMS, cartilage volume, cartilage defect size), and side effects.

Discussion: MSC can improve clinical assessment of OA, as seen from the significantly improved WOMAC and VAS scores and also radiological improvement, as seen from the improved WORMS scores, cartilage defects and volume. MSCs have anti-inflammatory and immunomodulatory potential, and are able to stimulate cartilage-like cells, which can assist in the recovery and prevention of further development of OA. Adverse effects are generally mild and self-limiting, therefore safe for human use.

Conclusion: Intra-articular injection of MSC is potentially effective as a method of knee OA therapy with minimal side effects.

Keywords: Intra-articular, Mesenchymal Stem Cells, Knee Osteoarthritis, Therapy

1. PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit persendian kronis yang paling sering ditemukan, menjadi penyebab nyeri berkepanjangan, perburukan fungsi, hingga menjadi kausa utama disabilitas pada lansia^[1]. Pada 2015, WHO memperkirakan sekitar 9,6% laki-laki dan 18% perempuan berusia diatas 60 tahun di seluruh dunia menderita OA simptomatis^[2]. Di Indonesia, total angka OA mencapai 36,5 juta orang dengan 40% berasal dari populasi diatas 70 tahun^[3]. Persentase OA diprediksi akan mencapai 25% populasi dunia pada 2040, mendatangkan ancaman beban sosial-ekonomi yang dominan pada dunia perawatan medis dalam beberapa dekade ke depan^[4].

Disebut juga artritis degeneratif, penyakit multifaktorial ini dikarakterisasi dengan perburukan sendi progresif yang mengarah pada kerusakan permanen kartilago, sklerosis tulang subkondral, dan peradangan sinovial^[5]. Lutut, sebagai sendi sinovial paling besar pada manusia, merupakan lokasi OA paling banyak ditemukan, menyumbang hampir 4/5 total beban OA di seluruh dunia dan prevalensinya terus meningkat seiring progresivitas obesitas dan usia^[6]. Secara patogenik, pada OA lutut terjadi perubahan struktural dalam dan di sekitar sendi lutut, utamanya kerusakan kartilago dan formasi osteofit, menyebabkan gangguan fungsional, gejala peradangan termasuk nyeri, kaku, hingga keterbatasan mobilitas^[7].

Meskipun pada awalnya OA dikenal sebagai penyakit usia lanjut yang disebabkan oleh faktor biomekanik, sekarang sudah diketahui bahwa penyakit ini disebabkan oleh proses yang kompleks dan dinamis serta melibatkan faktor-faktor inflamasi, mekanik, dan metabolik^[8]. Pada kartilago dewasa, hanya terdapat sedikit pembelahan sel ataupun apoptosis. Karena kondrosit merupakan sel yang dapat bertahan hidup lama, maka akan terkumpul perubahan-perubahan seluler yang terkait penuaan^[9]. Salah satu mekanisme penuaan melibatkan akumulasi kerusakan pada DNA, protein,

dan lipid oleh ROS dan NOS yang mengakibatkan mutasi somatik, pemendekan telomer, dan disfungsi mitokondria, sehingga mempengaruhi viabilitas sel dan mengganggu homeostasis pada matriks ekstraseluler^[8-9]. Keadaan tersebut diperburuk oleh pengurangan sintesis dan perbaikan matriks yang disebabkan oleh pengurangan responsivitas terhadap *growth factor*. Sel-sel juga akan mengalami alterasi fenotipik menuju *senescent secretory phenotype*, yang akan menyebabkan peningkatan produksi sitokin dan MMP serta menstimulasi degenerasi matriks^[9].

Trauma juga dapat menyebabkan mikrofraktur dan inflamasi sehingga terjadi peningkatan aktivitas enzimatik dan pembentukan *wear particles*, sehingga berujung pada berkurangnya kemampuan makrofag dalam mengeliminasi. Hal ini akan memicu rilisnya sitokin pro-inflamasi seperti TNF α , IL-1, dan IL-6, yang akan berikatan pada reseptor kondrosit dan menstimulasi pelepasan MMP serta menghambat produksi kolagen tipe II^[10].

Faktor-faktor lain seperti obesitas dan *chronic mechanical overloading* dapat berkontribusi terhadap perkembangan OA. Berat badan yang tinggi dapat meningkatkan stress kontak pada persendian, sementara *supraphysical loading* (contoh: olahraga angkat beban) dapat mencondongkan keseimbangan antara proses anabolik dan katabolik menuju proses katabolik, sehingga akan memicu onset OA^[8].

Pengobatan OA lutut adalah terapi non-farmakologis seperti latihan fisik ringan hingga sedang, serta manajemen berat badan^[11,12]. Secara historis, inhibitor siklooksigenase seperti asetaminofen dan NSAID adalah obat-obatan yang paling sering digunakan untuk OA. Namun, penggunaan jangka panjang obat ini terbatas karena adanya efek samping gastrointestinal, ginjal, jantung, dan hematologi^[13].

Berbagai obat telah diteliti untuk diadministrasikan secara intra-artikular. Menurut teori, pengobatan secara lokal akan memiliki lebih sedikit efek samping

sistemik, dan dengan menyuntikkan obat secara langsung ke dalam sendi diharapkan menghasilkan efek langsung pada sendi. Menurut penelitian, terapi intra-artikular seringkali lebih efektif dibandingkan NSAID dan perawatan farmakologis sistemik lainnya^[14]. Pada beberapa tahun terakhir, terapi intervensi non-kortikoid seperti viskosuplementasi asam hialuronat dan pengobatan regeneratif telah dipertimbangkan sebagai alternatif dari injeksi kortikoid intra-artikular^[15,16].

Terapi berbasis sel menggunakan MSC telah muncul sebagai pilihan terapi potensial untuk OA lutut. MSC berasal dari sumber autologus atau alogenik. MSC umumnya diambil dari sumsum tulang dan jaringan adiposa. Penelitian terdahulu menunjukkan potensi MSC dalam menahan atau bahkan memperbaiki progresi patologi OA^[17]. Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini disusun untuk mengeksplorasi efektivitas dan keamanan injeksi intra-artikular MSC untuk menangani OA lutut.

2. METODE

Penulis melakukan tinjauan sistematis ini sesuai dengan diagram alur dan ceklis PRISMA untuk memastikan kualitas dari tinjauan ini^[18]. Hal-hal yang dianggap penting untuk pelaporan yang transparan adalah judul, pendahuluan, metode, hasil, dan diskusi.

2.1. Kriteria Kelayakan untuk Uji Klinis Manusia

a. Jenis Peserta

Studi yang termasuk dalam tinjauan ini melibatkan pasien berusia 18-70 tahun yang didiagnosis dengan OA lutut derajat I-IV menurut skala penilaian *Kellgren-Lawrence*. Studi yang dieksklusi adalah studi yang melibatkan pasien dengan jenis OA lain atau di luar rentang usia.

b. Jenis Intervensi

Intervensi yang dipilih untuk dimasukkan adalah semua jenis MSC, termasuk *bone marrow-derived stem cells* (BMSC), *adipose-derived stem cells* (ADMSC), *umbilical cord tissue-derived*

stem cells (UCMSC), dan *placenta-derived stem cells* (p-SC) yang diadministrasikan melalui injeksi intra-artikular. Intervensi diberikan pada dosis dan durasi berapapun.

c. Jenis Hasil

Hasil yang ingin dicari adalah, tetapi tidak terbatas pada: (1) menentukan apakah injeksi MSC secara intra-artikular berguna sebagai pengobatan OA lutut, diukur menggunakan parameter klinis antara lain; *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC), *Visual Analog Scale* (VAS), (2) parameter radiologis yaitu MRI diukur dengan *WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score)*, volume kartilago dan ukuran defek kartilago, dan (3) menentukan profil keamanan injeksi MSC secara intra-artikular.

d. Jenis Penelitian

Tinjauan ini mencakup *randomized clinical trial* yang meneliti injeksi MSC secara intra-artikular untuk mengobati OA lutut yang diterbitkan dalam bahasa Inggris dari tahun 2011-2021. Studi yang dieksklusi adalah studi di luar tahun publikasi dan tidak diterbitkan dalam bahasa Inggris.

2.2. Strategi Pencarian

Penulis mencari literatur elektronik menggunakan mesin pencari seperti PubMed, ScienceDirect, Cochrane, dan ProQuest dari tahun 2011-2021. Kata kunci yang digunakan adalah: ("Osteoarthritis" OR "OA") AND ("Knee") AND ("Mesenchymal stem cells" OR "MSC") AND ("Bone marrow-derived stem cells*" OR "Adipose-derived stem cells*" OR "Umbilical cord tissue-derived stem cells*" OR "Placenta-derived stem cells*") AND ("Randomized Controlled Trial*" OR "RCT*"). Istilah *wildcard* digunakan untuk meningkatkan sensitivitas strategi pencarian. Studi yang disertakan adalah penelitian asli yang menilai efektivitas injeksi MSC secara intra-artikular pada pasien dengan OA lutut. Semua penulis mengevaluasi jurnal secara individual dan

perbedaan pendapat antara penulis dibahas bersama dan diselesaikan.

2.3 Ekstraksi dan Analisis Data

Data yang diambil dari penelitian yang memenuhi syarat adalah: nama penulis, tahun publikasi, tempat penelitian dilakukan, desain penelitian, jumlah sampel, karakteristik sampel, bentuk intervensi, dan hasil yang diukur. Para penulis memeriksa dan meringkas hasil studi dengan penekanan pada hasil statistiknya.

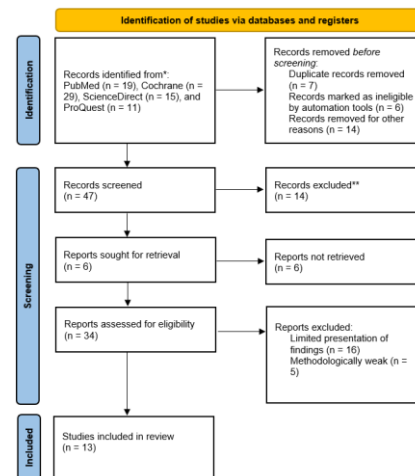
2.4. Penilaian Risiko Bias

Kualitas penelitian ini dievaluasi oleh empat pengulas dengan porsi yang sama dengan menggunakan *Cochrane-risk-of-bias tool*. Bias yang dinilai meliputi pembuatan urutan acak, penyembunyian alokasi, penyamaran peserta dan personel, penyamaran penilaian hasil, data hasil yang tidak lengkap, pelaporan selektif, dan bias lainnya. Perbedaan antara penulis diselesaikan dengan diskusi.

3. HASIL

3.1. Karakteristik Studi

Setelah pencarian dilakukan, ditemukan 34 studi yang memenuhi syarat. Sebanyak 21 studi dikeluarkan karena presentasi data dan metodologi yang lemah, menyisakan 13 studi yang termasuk dalam analisis kualitatif dengan karakteristik yang dapat dilihat pada tabel (**Lampiran 1**). Semua penulis menyetujui semua studi yang dimasukkan ke dalam tinjauan ini (Lihat **Gambar 1**).



Gambar 1. Diagram Alur PRISMA

3.1.2 Penilaian Risiko Bias

Penulis menilai tiap studi yang dimasukkan ke dalam tinjauan ini menggunakan *Cochrane-risk-of-bias tool*. Sebagian besar studi berisiko rendah terhadap bias dan hanya sedikit yang berisiko tinggi terhadap bias. (Lihat **Lampiran 2**)

3.2. Efikasi Klinis Injeksi MSC Intra-artikular

Efikasi klinis dari injeksi MSC intra artikular ditampilkan oleh 13 studi sebagaimana pada **Tabel 1**. Pengukuran efikasi menggunakan WOMAC menunjukkan perbaikan skor yang signifikan pada 12 studi. Perbaikan skor VAS juga ditunjukkan oleh 10 studi. Studi oleh Lamo-Espinosa et al membandingkan BMSC ditambah *platelet rich plasma* (PRP) dengan PRP dan menunjukkan perbaikan skor WOMAC maupun VAS yang lebih baik pada kelompok BMSC^[19]. Studi oleh Lu et al. membandingkan efikasi injeksi ADMSC dengan asam hialuronat dan didapatkan bahwa pada bulan ke-6 maupun ke-12 ADMSC memiliki tingkat perbaikan skor WOMAC dan VAS yang lebih baik. Injeksi intra-artikular UCMSC juga menunjukkan performa yang lebih baik secara signifikan dibandingkan dengan asam hialuronat, terutama injeksi yang dilakukan dua kali, yakni sekali pada bulan pertama dan sekali pada bulan keenam^[20]. Sementara

itu, studi lainnya oleh Lamo-Espinosa menunjukkan bahwa pemberian BMSC *low dose* maupun *high dose* ditambah dengan asam hialuronat tidak lebih baik daripada asam hialuronat sendiri dalam memperbaiki skor WOMAC, akan tetapi kelompok BMSC mendapatkan perbaikan skor VAS yang lebih tinggi^[21].

3.3. Efikasi Radiologis Injeksi MSC Intra-Artikular

Evaluasi radiologi menggunakan MRI dilaporkan pada 4 studi menggunakan skor WOMS, 2 menggunakan volume kartilago, dan 1 menggunakan ukuran defek kartilago (**Lampiran 3**). Meskipun tidak signifikan, Matas et al., Gupta et al., Lamo-Espinosa et al., dan Zhao et al. melaporkan adanya perbaikan skor WOMS setelah intervensi MSC pada masa *follow-up*, menunjukkan adanya perbaikan kerusakan sendi^[10,19,22,23]. Studi oleh Lu et al. dalam jangka waktu 48 minggu, durasi yang relatif singkat sebagai follow up point OA, menemukan sedikit perbaikan dilihat dari selisih volume kartilago sebelum dan setelah intervensi^[17]. Berdasarkan studi oleh Lee et al. selisih ukuran defek antara kelompok intervensi dan kontrol berbeda secara signifikan^[24].

3.4. Profil Keamanan

Efek samping dilaporkan pada total 11 studi, dengan arthralgia, efusi sendi, sinovitis, dan edema sebagai komplikasi paling umum ditemukan pada intervensi MSC (**Lampiran 4**). Tidak ditemukan efek samping serius terkait intervensi pada semua studi, dengan maksimal durasi *follow up* 2 tahun. Selain itu, Song et al., Soltani et al., dan Lu et al. tidak menemukan perubahan signifikan pada hasil elektrokardiogram, tanda vital, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium^[17,25,26]. Lee et al. tidak menemukan abnormalitas signifikan dari pemeriksaan hematologi, kimia darah, serologi, dan analisis urin setelah intervensi^[24].

Tabel 1. Tabel Rangkuman Efikasi Klinis Injeksi MSC Intra-artikular

No	Penulis, tahun	WOMAC				VAS			
		Sebelum		Sesudah		Sebelum		Sesudah	
		Perlakuan	Kontrol	Perlakuan	Kontrol	Perlakuan	Kontrol	Perlakuan	Kontrol
1	Lamo-Espinosa et al., 2020 ^[19]	31,9 ± 16,2	33,4 ± 18,7	22,3 ± 15,8**	23,0 ± 16,6*	5,3 ± 1,9	5 ± 1,8	3,5 ± 2,5**	4,5 ± 2,2
2	Lu et al, 2020 ^[17]	LD: 48,00 ± 20,20 MD: 42,13 ± 14,08 HD: 40,14 ± 12,02		LD: -23,71 ± 21,27* MD: -16,50 ± 15,20* HD: -10,71 ± 14,40		LK LD: 6,57 ± 2,07 MD: 5,63 ± 1,92 HD: 5,57 ± 1,90 RK LD: 5,71 ± 1,60 MD: 6,00 ± 1,07 HD: 5,93 ± 1,24		LK LD: -2,19 ± 2,65 MD: -2,25 ± 1,49* HD: -1,36 ± 1,70*** RK LD: -1,89 ± 2,04 MD: -2,13 ± 1,36* HD: -2,07 ± 1,30*	
3	Zhao et al., 2019 ^[23]	HD: 38,83 ± 12,61 MD: 48,83 ± 16,22 LD: 46,17 ± 21,48		HD: 24,33 ± 12,88 MD: 23,17 ± 12,89* LD: 27,50 ± 18,64		-	-	-	-
4	Lu et al., 2019 ^[20]	30,83 ± 19,14	34,17 ± 17,16	Bulan 6: 21,70 ± 17,87**** Bulan 12: 21,35 ± 18,19****	Bulan 6: 27,58 ± 16,93**** Bulan 12: 27,25 ± 16,33****	LK: 5,27 ± 2,27 RK: 5,50 ± 2,48	LK: 4,92 ± 2,56 RK: 4,96 ± 2,46	Bulan 6 LK: 2,85 ± 2,65* RK: 3,00 ± 2,62* Bulan 12 LK: 2,83 ± 2,68* RK: 2,78 ± 2,58*	Bulan 6 LK: 4,17 ± 2,55* RK: 4,50 ± 2,71* Bulan 12 LK: 4,29 ± 2,35* RK: 4,40 ± 2,43*
5	Lee et al., 2019 ^[24]	60,0 ± 17,0	56,4 ± 16,3	26,7 ± 13,3****	-	6,8 ± 0,6	-	3,4 ± 1,5**	-
6	Soltani et al., 2019 ^[26]	-	-	-	-	6,9	6,9	Minggu 2: 4,40 Minggu 8: 4,60 Minggu 24: 5,10	Minggu 2: 4,40 Minggu 8: 4,20 Minggu 24: 3,30

7	Freitag et al., 2019 ^[27]	Satu injeksi: 59,6 ± 17,9 Dua injeksi: 54,4 ± 18,2	Satu injeksi: 84 ± 9,4* Dua injeksi: 87,3 ± 8*	-	-	-	-
8	Matas et al., 2019 ^[10]	UCMSC-1: 37,4 ± 12,8 UCMSC-2: 35,6 ± 10,1	Bulan 6 UCMSC-1: 13,8 ± 9,2 UCMSC-2: 8,3 ± 5,1 Bulan 12 UCMSC-1: 14,9 ± 12,7* UCMSC-2: 4,2 ± 3,9*	Bulan 6: 18,6 ± 14,7 Bulan 12: 15,2 ± 11*	UCMSC-1: 44,8 ± 16,5 UCMSC-2: 39,4 ± 21,4	Bulan 6 UCMSC-1: 12 ± 7,5 UCMSC-2: 10,8 ± 7,8 Bulan 12 UCMSC-1: 13,3 ± 8,4* UCMSC-2: 2,4 ± 2,1*	Bulan 6: 28 ± 8,7 Bulan 12: 22,1 ± 9,8*
9	Song et al., 2018 ^[25]	LD: 25,8 ± 10,6 MD: 49,0 ± 15,7 HD: 31,2 ± 17,8 Avg: 34,75 ± 17,05	Minggu 12: 25,94 ± 16,09**** Minggu 24: 20,38 ± 19,89**** Minggu 48: 22,77 ± 22,72** Minggu 72: 15,00 ± 11,36** Minggu 96: 12,44 ± 8,99****	-	-	-	-
10	Kuah et al., 2018 ^[28]	Pain score ADMSC 3,9 M: 56,6 ± 2,07 ADMSC 6,7 M: 7,9 ± 3,04 Stiffness score ADMSC 3,9 M: 3,4 ± 1,19 ADMSC 6,7 M: 4,1 ± 1,89 PFS ADMSC 3,9 M: 22,0 ± 9,80 ADMSC 6,7 M: 26,8 ± 10,20	Pain score: ADMSC 3,9 M: - 2,37 , 95% CI - 4,08, -0,66* ADMSC 6,7 M: - 2,34, 95% CI - 4,06, -0,63*	Pain score: 6,3 ± 3,86 Stiffness score: 3,3 ± 2,06 PFS: 16,7 ± 10,69	- 0,73, 95% CI - 3,14, 1,67 ADMSC 3,9 M: 57,0 ± 13,82 ADMSC 6,7 M: 60,8 ± 13,01	Bulan 3 ADMSC 6,7 M: - 26,46 mm, 95% CI - 45,69, - 7,22 mm* Bulan 12 ADMSC 3,9 M: - 32,7 mm, 95% CI - 46,83, - 18,56 mm***	- 8,46 mm, 95% CI - 29,89, 12,96

11	Lamo-Espinos a et al., 2016 ^[21]	LD: 37 (32, 42) HD: 28 (16, 34)	29 (19, 38)	LD Bulan 3: 25,5 (11, 37) Bulan 6: 24 (13, 31) Bulan 12: 21,5 (15, 26) HD Bulan 3: 13 (11, 26)* Bulan 6: 20 (13, 23) Bulan 12: 16,5 (12, 19)**	Bulan 3: 12 (11, 14)* Bulan 6: 10 (4, 20)* Bulan 12: 13,5 (8, 33)	LD: 7 (5, 8) HD: 6 (4, 8)	5 (3, 7)	LD Bulan 3: 4 (2, 6)* Bulan 6: 3 (1, 5)** Bulan 12: 2 (1, 3)** HD Bulan 3: 3 (1, 4)* Bulan 6: 2 (0, 3)* Bulan 12: 2 (0, 4)**	Bulan 3: 3 (2, 5) Bulan 6: 5 (2, 8) Bulan 12: 4 (3, 5)
12	Gupta et al., 2016 ^[22]	-	-	-	-	Cohort 1 Dosis 25 M: 60,9 Dosis 50 M: 73,7	61	Dosis 25 M Bulan 3: 27,1 Bulan 6: 24,4 Bulan 12: 20,6 Dosis 50 M Bulan 3: 51,7 Bulan 6: 37,1 Bulan 12: 38,3	Bulan 3: 40,2 Bulan 6: 45,3 Bulan 12: 39,7
						Cohort 2 Dosis 75 M: 57,4 Dosis 150 M: 46,6	65,3	Dosis 75 M Bulan 3: 51,7 Bulan 6: 37,1 Bulan 12: 38,8 Dosis 150 M Bulan 3: 33,1 Bulan 6: 43,6 Bulan 12: 46,6	Bulan 3: 48,3 Bulan 6: 43,4 Bulan 12: 40,5
13	Vega et al., 2015 ^[29]	41 ± 3	45 ± 3	28 ± 5*	41 ± 6	54 ± 7	64 ± 7	33 ± 6*	51 ± 8

LD, *low-dose*. LD, *left knee*. MD, *medium-dose*. HD, *high-dose*. PFS, physical function score. RK, *right knee*. UCMSC, *umbilical cord-derived mesenchymal stem cell*. VAS, visual analogue scale. WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$; **** $p < 0,001$

4. PEMBAHASAN

Berdasarkan data yang diekstraksi dari 13 penelitian, ditemukan bahwa MSC dapat memperbaiki osteoarthritis lutut secara klinis yang diukur dari penurunan nilai WOMAC dan VAS serta perbaikan dilihat dari parameter radiologis MRI melalui skor WORMS, defek dan volume kartilago pada MRI. Hal ini sesuai dengan studi yang sudah pernah dilakukan sebelumnya oleh Wang et al. dan Song et al.^[25,30]. Penelitian yang dilakukan oleh Lu et al. dan Matas et al. menunjukkan bahwa terapi dengan MSC lebih efektif dalam menurunkan WOMAC dan VAS daripada terapi dengan asam hialuronat^[10,20]. Walaupun perbaikan nyeri dan fungsionalitas dapat diamati, tidak ada atau sedikit perbaikan kartilago yang dapat diamati pada MRI. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti durasi *follow up* yang kurang panjang, ukuran sampel yang kurang besar, dan kerusakan kartilago yang tidak terlalu parah pada sebelum studi dilakukan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Lee et al. ditemukan bahwa defek kartilago pada kelompok intervensi tidak berubah, sedangkan pada kelompok kontrol defek kartilago didapatkan semakin parah^[10,19,22-24]. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa injeksi MSC dapat melindungi kartilago dari kerusakan yang semakin parah. Efek samping dari terapi MSC juga hanya efek samping minor dan tidak berhubungan dengan intervensi yang diberikan. Efek samping ini juga dapat diobati dengan terapi oral^[17,19, 22,24, 29].

OA diketahui sebagai penyakit yang disebabkan oleh proses inflamasi. Oleh karena itu, modulasi reaksi inflamasi merupakan salah satu potensi terapi^[10]. MSC diketahui memiliki properti anti-inflamasi terhadap kerusakan jaringan dan keadaan proinflamasi, sehingga dapat mensupresi maturasi sel dendritik, makrofag, NK, dan sel limfosit T sitotoksik^[10]. MSC juga diketahui dapat memicu sel-sel endogen untuk berproliferasi, memperbaiki matriks ekstraseluler dan sintesis kolagen tipe II pada kartilago. MSC, dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti Sox9, HoxA,

HoxD, Gli3, Wnt-3a, TGF- β , BMP, dan FGF dapat berdiferensiasi menjadi kondroprogenitor. Kemudian, kondroprogenitor akan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti Sox9, IGF-1, FGF-2, FGFR2, serta BMP, dan akhirnya berdiferensiasi menjadi kondroblas. Kondroblas lalu berdiferensiasi menjadi kondrosit dengan bantuan faktor-faktor seperti Stat1, Gli3, Runx2, BMP, FGF/FGF-R, dan PTHrP^[31]. Selain itu, beberapa studi *in vitro* menunjukkan kemampuan MSC dalam mendorong produksi sel-sel mirip kartilago, regenerasi kartilago dan stimulasi produksi kolagen tipe II^[47]. Beberapa studi *in vivo* pada tikus dan kuda juga menunjukkan kemampuan MSC untuk memperlambat, menghentikan, atau bahkan memperbaiki degenerasi kartilago^[10].

Terapi injeksi intra-artikular MSC memiliki keunggulan-keunggulan dibandingkan dengan terapi konvensional OA saat ini seperti injeksi intra-artikular asam hialuronat, steroid, dan PRP. Keunggulan utama terapi MSC untuk OA lutut adalah kemampuan MSC untuk menstimulasi perbaikan kartilago lutut yang sejalan dengan patofisiologi OA. Sebagaimana studi oleh Song et al., terapi MSC menunjukkan peningkatan ketebalan kartilago yang konsisten seiring terapi. Terapi MSC lebih unggul secara signifikan ditinjau dari perbaikan skor VAS dan WOMAC yang tentunya akan meningkatkan kualitas hidup pasien^[25].

Sebagai metode pengobatan yang tergolong baru, keamanan adalah salah satu pertimbangan utama dari pasien. Penggunaan MSC tidak terlepas dari timbulnya komplikasi dan efek samping, utamanya berupa gangguan muskuloskeletal dan jaringan seperti arthralgia, efusi sendi, sinovitis, dan edema^[22]. Adapun efek samping yang dialami pasien bersifat *self-limited* dan dapat ditangani dengan analgesia ataupun obat anti-inflamasi oral^[27]. Song et al. melaporkan nyeri transien serta pembengkakan sendi pulih spontan dalam waktu 7 hari tanpa pengobatan^[25]. Matas et al., Lu et al., dan Lee et al. menemukan efek samping terkait

intervensi berespon baik terhadap penggunaan acetaminophen, dan penggunaan ibuprofen pada studi Vega et al^[10,17,24,29]. Reaksi nyeri dan pembengkakan diduga akibat proporsi MSC yang diinjeksikan ke dalam ruang sendi gagal bertahan dan menjadi *non-viable*, menyebabkan reaksi inflamatorik pada pasien^[22].

Keterbatasan dari tinjauan sistematis ini adalah ukuran hasil yang digunakan dalam mengevaluasi potensi klinis bervariasi sehingga penilaian kuantitatif ukuran hasil primer yang spesifik sulit dilakukan. Selain itu terdapat penggunaan terapi adjuvan seperti *high tibial osteotomy* serta asam hialuronat pada kelompok intervensi maupun kontrol dalam beberapa studi yang dikaji sehingga dapat menghasilkan bias terhadap efikasi MSC dalam terapi OA.

5. KESIMPULAN

Injeksi MSC secara intra-artikular dapat menurunkan intensitas nyeri dan meningkatkan fungsionalitas sendi pada pasien dengan OA lutut dilihat dari perbaikan signifikan skor WOMAC, VAS, dengan efek samping yang cenderung ringan dan dapat sembuh dengan sendirinya. Namun tidak ditemukan perbaikan kartilago signifikan melalui evaluasi radiologi MRI.

Diperlukan penelitian lebih lanjut yang longitudinal pada populasi yang besar dengan desain kriteria yang spesifik terkait derajat OA, sumber sel, dan metode penilaian, untuk memberikan hasil yang lebih akurat. Diharapkan studi ini menjadi panduan untuk desain studi-studi klinis berkualitas di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Orozco L, Munar A, Soler R et al. *Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study*. Transplantation 95(12), 1535–1541 (2013).
- Zhang Y, Niu J. *Shifting gears in osteoarthritis research towards symptomatic osteoarthritis*. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2016 Aug;68(8):1797.
- Pratiwi AI. *Diagnosis and treatment osteoarthritis*. Jurnal Majority. 2015 Jan 25;4(4).
- Bombardier C, Hawker G, Mosher D. *The Impact of Arthritis in Canada, Arthritis Alliance of Canada, Toronto, Ontario, Canada: Today and Over 30 Years*, 2011.
- Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F, Sensebe L, Casteilla L, Fleury S, Bourin P, Noël D. *Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial*. Stem cells translational medicine. 2016 Jul;5(7):847-56.
- Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015.
- Hafez AR, Alenazi AM, Kachanathu SJ, Alroumi AM, Mohamed ES. *Knee osteoarthritis: a review of literature*. Phys Med Rehabil Int. 2014 Nov 13;1(5):8.
- He Y, Li Z, Alexander PG, Ocasio-Nieves BD, Yocum L, Lin H, Tuan RS. *Pathogenesis of osteoarthritis: risk factors, regulatory pathways in chondrocytes, and experimental models*. Biology. 2020 Aug;9(8):194.
- Heijink A, Gomoll AH, Madry H, Drobnič M, Filardo G, Espregueira-Mendes J, Van Dijk CN. *Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee*. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. 2012 Mar 1;20(3):423-35.
- Matas J, Orrego M, Amenabar D, Infante C, Tapia-Limonchi R,

- Cadiz MI, Alcayaga-Miranda F, González PL, Muse E, Khoury M, Figueroa FE. *Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells (MSCs) for knee osteoarthritis: Repeated MSC dosing is superior to a single MSC dose and to hyaluronic acid in a controlled randomized phase I/II trial. Stem cells translational medicine.* 2019 Mar;8(3):215-24.
11. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, Goode AP, Jordan JM. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: the chronic osteoarthritis management initiative of the US bone and joint initiative. In *Seminars in arthritis and rheumatism* 2014 Jun 1 (Vol. 43, No. 6, pp. 701-712). WB Saunders.
 12. McAlindon TE, Bannuru R, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K. *OARS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage.* 2014 Mar 1;22(3):363-88.
 13. Jevsevar DS. *Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline. JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2013 Sep 1;21(9):571-6.
 14. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. *Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Annals of internal medicine.* 2015 Jan 6;162(1):46-54.
 15. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. *Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. World journal of orthopedics.* 2014 Jul 18;5(3):351.
 16. Richards MM, Maxwell JS, Weng L, Angelos MG, Golzarian J. *Intra-articular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. The Physician and sportsmedicine.* 2016 Apr 2;44(2):101-8.
 17. Lu L, Dai C, Du H, Li S, Ye P, Zhang L, Wang X, Song Y, Togashi R, Vangsness CT, Bao C. *Intra-articular injections of allogeneic human adipose-derived mesenchymal progenitor cells in patients with symptomatic bilateral knee osteoarthritis: A Phase I pilot study. Regenerative Medicine.* 2020 Jun;15(5):1625-36
 18. Gates NJ, March EG. *A neuropsychologist's guide to undertaking a systematic review for publication: Making the most of PRISMA guidelines. Neuropsychology Review.* 2016 Jun 1;26(2):109-20.
 19. Lamo-Espinosa JM, Blanco JF, Sánchez M, Moreno V, Granero-Moltó F, Sánchez-Guijo F, Crespo-Cullel Í, Mora G, San Vicente DD, Pompei-Fernández O, Aquerreta JD. *Phase II multicenter randomized controlled clinical trial on the efficacy of intra-articular injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells with platelet rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis. Journal of translational medicine.* 2020 Dec;18(1):1-9.
 20. Lu L, Dai C, Zhang Z, Du H, Li S, Ye P, Fu Q, Zhang L, Wu X, Dong Y, Song Y. *Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal progenitor cells: a prospective, randomized, double-blind, active-controlled, phase IIb clinical trial. Stem cell research & therapy.* 2019 Dec;10(1):1-0.

21. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Moltó F, Nuñez-Córdoba JM, Sánchez-Echenique C, Bondía JM, Aquerreta JD, Andreu EJ, Orilla E, Villarón EM. *Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II)*. Journal of translational medicine. 2016 Dec;14(1):1-9.
22. Gupta PK, Chullikana A, Rengasamy M, Shetty N, Pandey V, Agarwal V, Wagh SY, Vellotare PK, Damodaran D, Viswanathan P, Thej C. *Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel®): preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint*. Arthritis research & therapy. 2016 Dec;18(1):1-8.
23. Zhao X, Ruan J, Tang H, Li J, Shi Y, Li M, Li S, Xu C, Lu Q, Dai C. *Multi-compositional MRI evaluation of repair cartilage in knee osteoarthritis with treatment of allogeneic human adipose-derived mesenchymal progenitor cells*. Stem cell research & therapy. 2019 Dec;10(1):1-5.
24. Lee WS, Kim HJ, Kim KI, Kim GB, Jin W. *Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a phase IIb, randomized, placebo-controlled clinical trial*. Stem cells translational medicine. 2019 Jun 1;8(6):504-11.
25. Song Y, Du H, Dai C, Zhang L, Li S, Hunter DJ, Lu L, Bao C. *Human adipose-derived mesenchymal stem cells for osteoarthritis: a pilot study with long-term follow-up and repeated injections*. Regenerative medicine. 2018 Apr;13(3):295-307.
26. Soltani SK, Forogh B, Ahmadbeigi N, Kharazi HH, Fallahzadeh K, Kashani L, Karami M, Kheyrollah Y, Vasei M. *Safety and efficacy of allogenic placental mesenchymal stem cells for treating knee osteoarthritis: a pilot study*. Cytotherapy. 2019 Jan 1;21(1):54-63.
27. Freitag J, Bates D, Wickham J, Shah K, Huguenin L, Tenen A, Paterson K, Boyd R. *Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial*. Regenerative medicine. 2019 Mar;14(3):213-30.
28. Kuah D, Sivell S, Longworth T, James K, Guermazi A, Cicuttini F, Wang Y, Craig S, Comin G, Robinson D, Wilson J. *Safety, tolerability and efficacy of intra-articular Progenza in knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled single ascending dose study*. Journal of translational medicine. 2018 Dec;16(1):1-3.
29. Vega A, Martín-Ferrero MA, Del Canto F, Alberca M, García V, Munar A, Orozco L, Soler R, Fuertes JJ, Huguet M, Sánchez A. *Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial*. Transplantation. 2015 Aug 1;99(8):1681-90.
30. Wang J, Zhou L, Zhang Y, Huang L, Shi Q. *Mesenchymal stem cells-a promising strategy for treating knee osteoarthritis: a meta-analysis*. Bone & Joint Research. 2020 Oct 1;9(10):719-28.
31. Gupta PK, Das AK, Chullikana A, Majumdar AS. *Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis*. Stem cell research & therapy. 2012 Dec;3(4):1-9.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel Karakteristik studi.

Penulis	Lamo-Espinosa et al. ^[19]	Lu et al. ^[17]	Zhao et al. ^[23]	Lu et al. ^[20]
Tahun	2020	2020	2019	2019
Desain studi	RCT	RCT	RCT	Phase I pilot study RCT
Tempat	Spanyol	China	China	China
Sampel (kriteria)	- Pria dan wanita usia 18-80 - OA berdasarkan ACR - VAS $\geq$ 2,5 - KL 2-4 - BMI 20-35 - Kegagalan terapi dengan HA - Dapat di <i>follow-up</i>	- Usia 18-70 - KL 2-3 - OA bilateral pada lutut berdasarkan ACR - VAS 3-8	- OA grade 2–3, diidentifikasi oleh pengamat berdasarkan skala grading KL - Analisis hematologis dan biokimiawi yang tidak menunjukkan alterasi yang signifikan yang dapat menjadi kontraindikasi intervensi - Pria dan wanita usia 18 to 70 - Diagnosis OA pada lutut >6 bulan dan <10 tahun - Rata-rata intensitas nyeri An average pain intensity of grade $\geq$3 dan <8 pada skala analog visual dengan 10 poin - Persetujuan	- Usia 18-70 tahun - Diagnosis pasti OA menurut ACR Clinical classification criteria untuk OA lutut disertai nyeri sendi lutut -KL dibawah 4

			tindakan tertulis dari pasien	
OA (derajat KL)	2-4	2-3	2-3	1-3
Jumlah Sampel (intervensi/kontrol)	30/30	Dosis rendah: 7 Dosis menengah: 8 Dosis tinggi : 7	Dosis rendah: 6 Dosis menengah: 6 Dosis tinggi : 6	23 / 25
Jenis kelamin (Pria%)	63%	16%	28%	12,5%
Rata-rata umur (Intervensi/kontrol)	56 ± 40,62 / 54,6 ± 33,70	Dosis rendah: 59,29 ± 4,14 Dosis menengah: 57,30 ± 7,84 Dosis tinggi: 57,20 ± 5,61	Dosis rendah: 52,05 ± 11,64 Dosis menengah: 59,58 ± 10,24 Dosis tinggi: 52,69 ± 8,72	55,03 ± 9,19 / 59,64 ± 5,97
BMI (kg/m²)	27 (25,2, 29,3)/25,3 (23,1, 28,7)	Dosis rendah: 27,77 ± 1,93 Dosis menengah: 26,69 ± 2,63 Dosis tinggi: 24,51 ± 2,49	Dosis rendah: 25,63 ± 1,93 Dosis menengah: 23,73 ± 2,94 Dosis tinggi: 24,08 ± 1,44	24,27 ± 3,04 / 24,26 ± 2,59
Perlakuan (Intervensi/kontrol)	BMSC+ PRGF / PRGF	ADMSC	ADMSC/-	ADMSC / asam hialuronat
Tipe MSC	Autologus	Alogenik	Alogenik	Autologus
Jumlah MSCs	100 x 10 ⁶	Dosis rendah: 1 x 10 ⁷ sel Dosis menengah: 2 x 10 ⁷ sel Dosis tinggi: 5 x 10 ⁷ sel	Dosis rendah: 1 x 10 ⁷ cells Dosis menengah: 2 x 10 ⁷ cells Dosis tinggi: 5 x 10 ⁷ cells	5 x 10 ⁷ sel
Follow-up (bulan)	3, 6, 12 bulan	2, 3, 6, 8, 11 bulan	12 bulan	Bulan ke-6 dan 12

Ukuran hasil	VAS, WOMAC, X-Ray ruang sendi, MRI	VAS, WOMAC, SF-36, MRI lutut	VAS, WOMAC, SF-36, MRI	VAS, WOMAC, SF-36
---------------------	------------------------------------	------------------------------	------------------------	-------------------

Penulis	Lee et al. ^[24]	Soltani et al. ^[26]	Freitag et al. ^[27]	Matas et al. ^[10]
Tahun	2019	2019	2019	2019
Desain studi	RCT	RCT	RCT	RCT
Tempat	Korea	Iran	Australia	Chile
Sampel (kriteria)	- Usia 18-75 tahun - OA sendi lutut (KL 2-4) - Intensitas nyeri rata-rata 4 atau lebih pada 10 point-VAS selama setidaknya 12 minggu	- Usia 35-75 tahun - OA sendi lutut (KL 2-4)	- Diagnosis OA lutut secara radiologis (KL 2-3) - Perawatan konservatif OA telah dilakukan - ≥ 5 skor nyeri pada 11-point numerical rating scale - OA sendi Lutut Tunggal - ≤ 5 derajat deformitas lutu varus atau valgus - Kemampuan bahasa Inggris yang memadai	- Usia 40-65 tahun - OA sendi lutut simptomatis (mengalami nyeri terus menerus selama 3 bulan atau lebih pada sendi yang mengalami OA) - OA pada sendi lutut (KL 1-3) - Tidak ada ruptur meniskus
OA (derajat KL)	2-4	2-4	2-3	1-3

Jumlah Sampel (intervensi/ kontrol)	12 / 12	10 / 10	Satu injeksi: 10 Dua injeksi: 10 / 10	UCMSC-1: 10 UCMSC-2: 10 / 9
Jenis kelamin (Pria%)	25%	Tidak ada keterangan	53%	45%
Rata-rata umur (intervensi/ kontrol)	62,2 ± 6,5 / 63,2 ± 4,2	Tidak ada keterangan	Satu injeksi: 54,6 ± 6,3 Dua injeksi: 54,7 ± 10,2 / 51,5 ± 6,1	UCMSC-1: 56,1 ± 6,8 UCMSC-2: 56,7 ± 4,1 HA: 54,8 ± 4,5
BMI (kg/m²)	25,3 ± 4,9 / 25,4 ± 3,0	Tidak ada keterangan	Satu injeksi: 31,6 ± 5,9 Dua injeksi: 30,4 ± 5,6 / 25,2 ± 3,4	UCMSC-1: 27,6 ± 2,6 UCMSC-2: 27,4 ± 2,6 HA: 27,9 ± 3,4
Perlakuan (Intervention arm/control arm)	ADMSC / plasebo	p-SC / plasebo	Satu atau dua (baseline dan bulan ke-6) injeksi ADMSC / terapi konservasi	UCMSC-1 (injeksi UCMSC pada baseline diikuti dengan plasebo pada bulan ke-6) atau UCMSC-2 (injeksi UCMSC pada baseline diikuti dengan injeksi kedua pada bulan ke-6)
Tipe MSC	Autologus	Alogenik	Autologus	Alogenik
Jumlah MSC	10 × 10 ⁷ sel	5 - 6 × 10 ⁷ sel	10 × 10 ⁷ cells	2 × 10 ⁷ sel
Follow-up (bulan)	Bulan ke-3 (MRI) dan 6	Minggu ke-2, 4 dan bulan ke-6	Bulan ke-1, 3, 6, dan 12	Minggu ke-1, bulan ke-1, 2, 3, 6, 9, 13
Ukuran hasil	VAS, WOMAC, KOOS, MRI	VAS, MRI, KOOS	WOMAC, KOOS, NPRS MOAKS	VAS, WOMAC, SF-36, PGA, OMERACT- OARSI, MRI

				(WORMS)
--	--	--	--	---------

Penulis	Song et al. ^[25]	Kuah et al. ^[28]	Lamo-Espino sa et al. ^[21]	Gupta et al. ^[22]	Vega et al. ^[29]
Tahun	2018	2018	2016	2016	2015
Desain studi	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Tempat	China	Australia	Spanyol	India	Spanyol
Sampel (kriteria)	- Usia 40-70 tahun - OA pada sendi lutut (berdasarkan <i>American College of Rheumatology</i>) - KL ≥ 2 - Rata-rata intensitas nyeri derajat ≥ 4 dari 10 pada VAS (≥ 4 bulan)	- Usia 40-65 tahun - OA pada sendi lutut (KL 1-3) - Nyeri sedang-parah akibat OA (VAS 35-90 mm) - BMI 20-30 kg/m² - (-) HIV 1&2, HCV, HBV - Dapat membaca dan menulis dalam bahasa Inggris - Tidak sedang hamil atau menyusui - Wanita yang tidak berpotensi	- Usia 50-80 tahun - OA pada sendi lutut (kriteria ACR) - Nyeri sendi menurut VAS $\geq 2,5$ - Skala klasifikasi radiologis Kellgren-Lawrence ≥ 2 - BMI 20-35 kg/m²	- Usia 40-70 tahun - OA pada sendi lutut (derajat Kellgren-Lawrence 2-3) - Riwayat OA lutut primer idiopatik - Laporan pasien adanya kesulitan dalam beraktivitas akibat nyeri lutut - Pasien menjalani pengobatan secara stabil (NSAID/analgesik opioid) selama 3 bulan terakhir	- OA pada sendi lutut (derajat Kellgren-Lawrence 2-4) - Nyeri lutut kronis akibat gerakan mekanis - Tidak ada infeksi lokal atau general - Tidak ada perubahan hematologis atau biokimia yang dapat kontraindikasi dengan penelitian - Pasien dapat memahami sifat dari penelitian - <i>Informed</i>

		hamil - Wanita yang berpotensi hamil atau pria dengan partner wanita yang berpotensi hamil yang telah menyetujui penggunaan kontrasepsi selama durasi penelitian		- Wanita dalam usia subur yang setuju untuk menggunakan kontrasepsi selama penelitian berlangsung - Dapat memberikan <i>informed consent</i> tertulis	<i>consent</i> tertulis oleh pasien
OA (derajat KL)	2-4	1-3	2-4	2-3	2-4
Jumlah Sampel (intervensi/kontrol)	Dosis rendah: 6 Dosis menengah: 6 Dosis tinggi: 6	ADMSC 3,9 M: 8 ADMSC 6,7 M: 8 / 4	Dosis rendah: 10 Dosis tinggi: 10 / 10	Grup 1 - Dosis level 1: 10 - Dosis level 2: 10 / 10 Grup 2 - Dosis level 3: 10 - Dosis level 4: 10 / 10	15 / 15
Jenis kelamin (Pria%)	22%	60%	63%	Grup 1: 17% Grup 2: 33,3%	36,7%
Rata-rata umur (intervensi/kontrol)	Dosis rendah: 52,1 ± 11,6 Dosis menengah: 59,6 ± 10,2 Dosis tinggi: 52,7 ± 8,7	ADMSC 3,9 M: 50,8 ± 7,29 ADMSC 6,7 M: 55,0 ± 5,15 Plasebo: 55,0 ± 10,42	Dosis rendah: 65,9 (59,5, 70,6) Dosis tinggi: 57,8 (55,0, 60,8) / 60,3 (55,1, 61,1)	Grup 1 Dosis level 1: 58,10 ± 8,23 Dosis level 2: 57,30 ± 9,45 / 54,90 ± 8,27 Grup 2 Dosis level 3: 55,00 ± 6,72	Tidak ada keterangan

				Dosis level 4: 54,00 ± 6,73 / 56,70 ± 5,19	
BMI (kg/m²)	Dosis rendah: 25,6 ± 19 Dosis menengah: 23,7 ± 2,9 Dosis tinggi: 24,1 ± 1,4	ADMSC 3,9 M: 27,7 ± 2,05 ADMSC 6,7 M: 26,8 ± 2,98 Plasebo: 25,5 ± 2,84	Dosis rendah: 27,1 (24,4, 31,2) Dosis tinggi: 29,6 (26,2, 30,8) / 29,6 (26,2, 30,8)	Grup 1 Dosis level 1: 29,73 ± 6,09 Dosis level 2: 27,74 ± 4,16 / 28,84 ± 4,91 Grup 2 Dosis level 3: 28,38 ± 2,38 Dosis level 4: 26,33 ± 4,48 / 26,40 ± 3,99	Tidak ada keterangan
Perlakuan (Intervensi/ kontrol)	Injeksi ADMSC dosis rendah, dosis menengah, dan dosis tinggi	Injeksi ADMSC 3,9 M. injeksi ADMSC 6,7 M / media kultur sel dan <i>cryopreservativ e</i>	BMSC + HA / HA	BMSC + HA / plasebo + HA	BMSC / HA
Tipe MSC	Autologus	Alogenik	Autologus	Alogenik	Alogenik
Jumlah MSC	Dosis rendah: 1 × 10 ⁷ sel Dosis menengah: 2 × 10 ⁷ sel Dosis tinggi: 5 × 10 ⁷ sel	ADMSC 3,9 M: 3,9 × 10 ⁶ ADMSC 6,7 M: 6,7 × 10 ⁶	Dosis rendah: 10 × 10 ⁶ sel Dosis tinggi: 100 × 10 ⁶ sel	Dosis level 1: 25 × 10 ⁶ sel Dosis level 2: 50 × 10 ⁶ sel Dosis level 3: 75 × 10 ⁶ sel Dosis level 4: 150 × 10 ⁶ sel	40 × 10 ⁶ sel
Follow-up (bulan)	Bulan ke-3, 6, 12, 18, 24	Minggu ke-1, 3, 4, 6, 9, 12,	Bulan ke-3, 6, 12	Bulan ke 1, 3, 6, dan 12	Hari ke-8, bulan ke 3, 6, dan 23

Ukuran hasil	WOMAC, NPRS/NRS-11, SF-36, MRI	VAS, WOMAC, AqoL-4D, MOAKS	VAS, WOMAC, MRI (WORMS), Rosenberg X-Ray,	VAS, WOMAC, ICOAP, MRI	VAS, WOMAC, SF-12, Lequesne algofunctional indices, MRI
---------------------	--------------------------------	----------------------------	---	------------------------	---

ACR, American College of Rheumatology. ADMSC, *adipose-derived mesenchymal stem cell*. AqoL-4D, assessment of quality of life 4D questionnaire. BMI, *body mass index*. BMSC, *bone marrow-derived stem cell*. HA, *hyaluronic acid*. ICOAP, intermittent and constant osteoarthritis pain. IKDC, International Knee Documentation Committee. K-L, Kellgren-Lawrence grade. KOOS, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score. MOAKS, MRI Osteoarthritis Knee Score. MOCART, Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue. MRI, *magnetic resonance imaging*. NPRS, Numerical Pain Rating Scale. NSAIDs, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. OA, osteoarthritis. OMERACT- OARSI, Outcome Measures in Rheumatology Committee -Osteoarthritis Research Society International Responder Index Criteria. PGA, Patient Global Assessment. p-SC, *placenta-derived stem cell*. ROM, *range of motion*. SF-36, Short-form 36 questionnaire. UCMSC, *umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cell*. VAS, visual analogue scale. WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. WORMS, Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score.

Lampiran 2. Penilaian Risiko Bias

Penulis	Lamo-Espinosa et al. ^[19]	Lu et al. ^[17]	Zhao et al. ^[23]	Lu et al. ^[20]
Tahun	2020	2020	2019	2019
Pembuatan Urutan Acak	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Penyembunyian Alokasi	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Pelaporan Selektif	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Bias Lainnya	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Penyamaran (Partisipan dan personel)	Risiko tinggi	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Penyamaran Penilaian Hasil	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Data Hasil Tidak Lengkap	Risiko tidak jelas	Risiko tidak jelas	Risiko rendah	Risiko rendah

Penulis	Lee et al. ^[24]	Soltani et al. ^[26]	Freitag et al. ^[27]	Matas et al. ^[10]
Tahun	2019	2019	2019	2019
Pembuatan Urutan Acak	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Penyembunyian Alokasi	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko tidak jelas
Pelaporan Selektif	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Bias Lainnya	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko tidak jelas
Penyamaran (Partisipan dan personel)	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko tinggi	Risiko rendah
Penyamaran Penilaian Hasil	Risiko rendah	Risiko tidak jelas	Risiko rendah	Risiko rendah
Data Hasil Tidak Lengkap	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah

Penulis	Song et al. ^[25]	Kuah et al. ^[28]	Lamo-Espinosa et al. ^[21]	Gupta et al. ^[22]	Vega et al. ^[29]
Tahun	2018	2018	2016	2016	2015
Pembuatan Urutan Acak	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Penyembunyian Alokasi	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah

Pelaporan Selektif	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Bias Lainnya	Risiko tidak jelas	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Penyamaran (Partisipan dan personel)	Risiko rendah	Risiko tinggi	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah
Penyamaran Penilaian Hasil	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko tinggi	Risiko tidak jelas	Risiko rendah
Data Hasil Tidak Lengkap	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah	Risiko rendah

Lampiran 3. Tabel Efikasi Radiologis Injeksi MSC Intra-Artikular

Ukuran Hasil	Referensi	Intervensi			Kontrol	p value
WORMS	Matas et al. 2019 ^[10]		Dosis Tunggal	Dosis Berulang		
		Baseline	46,1± 18,1	40,1 ± 25,7	30,9± 25,1	0,21
		6 Bulan	46,1± 18,1	40,6 ± 21,4	33,2 ± 25,7	0,3
		12 Bulan	41,5± 14,3	40,5 ± 23,9	33,6 ± 26,3	0,15
	Gupta et al. 2016 (Grup 1) ^[22]		Dosis Level 1	Dosis Level 2		
		Baseline	67,0± 19,8	78,8± 40,9	76,5 ± 23,5	-
		6 Bulan	67,5± 20,5	77,9 ± 41,2	74,9 ± 22,4	0,5521
		12 Bulan	66,1± 19,2	78,0 ± 41,1	74,9 ± 22,5	0,531
	Gupta et al.		Dosis	Dosis		

	2016 (Grup 2) ^[22]		Level 3	Level 4		
		Baseline	71,3 ± 21,4	62,0 ± 17,9	70,8 ± 14,7	-
		6 Bulan	71,4 ± 20,9	62,0 ± 17,7	69,9 ± 14,3	0,736
		12 Bulan	67,0 ± 20,9	60,6 ± 15,7	72,3 ± 15,2	0,0609
	Lamo-Espinosa et al. 2016 ^[21]		Dosis Rendah	Dosis Tinggi		
		Baseline	75 (64, 107)	60 (53, 84)	79 (41, 94)	-
		6 Bulan	70 (57, 126)	53 (51, 90)	78 (34, 107)	
		12 Bulan	90 (67, 140)	53 (46, 82)	83 (25, 95)	
	Zhao et al. 2019 ^[23]		Baseline	48 Minggu	-	
		Dosis Rendah	14,43 ± 7,06	15,10 ± 6,90		0,918
		Dosis Sedang	12,42 ± 7,16	12,38 ± 7,17		0,985
		Dosis Tinggi	10,88 ± 5,45	11,04 ± 5,02		0,758
Ukuran Defek Kartilago (mm ²) (selisih dari baseline)	Lee et al. 2019 ^[24]	2,39 ± 14,54			35,61±58,80	0,0051
Volume Kartilago (mm ³) (selisih dari baseline)	Lu et al. 2020 ^[17]	Dosis Rendah	Dosis Sedang	Dosis Tinggi	-	-
		54,58	-224,42	-210,25		
	Kuah et al. 2018 ^[28]		Dosis Tinggi	Dosis Rendah		
		LT	-78	11,1	-95,4	-
		MT	-73,8	-30,3	-15,4	

LT, Lateral Tibial. MT, Medial Tibial. WORMS, Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score.

Lampiran 4. Tabel Evaluasi Efek Samping.

Efek Samping	Referensi	Intervensi (n/%)		Kontrol (n/%)
Arthralgia	Lee et al. 2019 ^[24]	6 (50)		-
	Lu et al. 2020 ^[17]	Dosis Rendah	Lutut Kanan: 4 (57,14), Lutut Kiri: 3 (42,86)	-
		Dosis Sedang	Lutut Kanan: 8 (100), Lutut Kiri: 5 (62,50)	
		Dosis Tinggi	Lutut Kanan: 6 (85,71), Lutut Kiri: 6 (85,71)	
	Lamo-Espinosa et al. 2020 ^[19]	5 (20,83)		1 (3,85)
	Vega et al. 2015 ^[29]	7 (47)		5 (33)
	Lamo-Espinosa et al. 2016 ^[21]	Dosis Rendah	3 (30)	1 (10)
		Dosis Tinggi	6 (60)	
	Matas et al. 2019 ^[10]	Dosis Tunggal	1 (11)	Injeksi Pertama: 1 (12,5) , Injeksi Kedua: 1 (12,5)
		Dosis Berulang	Injeksi Pertama: 2 (22) , Injeksi Kedua: 1 (11)	
	Kuah et al. 2018 ^[28]	Dosis Rendah	6 (75)	4 (100)
		Dosis Tinggi	8 (100)	
	Song et al. 2018 ^[25]	Dosis Rendah	0 (0)	-
		Dosis Sedang	2 (15,7)	
		Dosis Tinggi	2 (16,7)	
Efusi Sendi	Lee et al. 2019 ^[24]	2 (16,67)		1 (8,33)
	Lu et al. 2020 ^[17]	Dosis Rendah	Lutut Kanan: 1 (14,29), Lutut Kiri: 1 (14,29)	-
		Dosis Sedang	Lutut Kanan: 1 (12,50), Lutut Kiri: 0 (0)	

		Dosis Tinggi	Lutut Kanan: 1 (14,29), Lutut Kiri: 0 (0)	
	Soltani et al. 2019 ^[26]		4 (40)	-
	Kuah et al. 2018 ^[28]	Dosis Rendah	6 (75)	3 (75)
		Dosis Tinggi	3 (37,5)	
	Vega et al. 2015 ^[29]		8 (53)	9 (60)
Sinovitis	Song et al. 2018 ^[25]	Dosis Rendah	7 (58,3)	-
		Dosis Sedang	5 (41,7)	
		Dosis Tinggi	4 (33,3)	
	Matas et al. 2019 ^[10]	Dosis Tunggal	3 (33)	Injeksi Pertama: 2 (22) , Injeksi Kedua: 3 (37,5)
		Dosis Berulang	Injeksi Pertama: 3 (33) , Injeksi Kedua: 4 (44)	
	Gupta et al. 2016 ^[22]	Dosis Level 4	1 (10)	-
Edema	Song et al. 2018 ^[25]	Dosis Rendah	1 (8,3)	-
		Dosis Sedang	0 (0)	
		Dosis Tinggi	0 (0)	
	Lu et al. 2020 ^[17]	Dosis Rendah	Lutut Kanan: 0 (0), Lutut Kiri: 3 (42,89)	-
		Dosis Sedang	Lutut Kanan: 3 (37,5), Lutut Kiri: 2 (25)	
		Dosis Tinggi	Lutut Kanan: 3 (42,86), Lutut Kiri: 4 (57,14)	