

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN *UC-MSK SECRETOME*
DENGAN ASAM HIALURONAT TERHADAP PERUBAHAN
DERAJAT NYERI DAN KONSENTRASI MMP-3 SERUM
PADA PASIEN OSTEOARTHRITIS LUTUT**



KARYA TULIS AKHIR

NARISA FELINKA KUSUMA

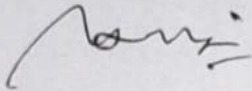
**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI/RSMH
PALEMBANG
2025**

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN *UC-MSc SECRETOME*
DIBANDINGKAN ASAM HIALURONAT TERHADAP
PERUBAHAN DERAJAT NYERI DAN KONSENTRASI MMP-3
SERUM PADA PASIEN OSTEOARTHRITIS LUTUT**

NARISA FELINKA KUSUMA

Telah disetujui oleh:

PEMBIMBING I



Prof. Dr. dr. Radiyati Umi Partan, SpPD, K-R, FINASIM

NIP. 197207172008012007

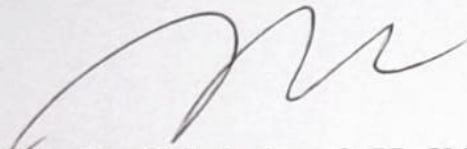
PEMBIMBING II



Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed

NIP. 196609291996011001


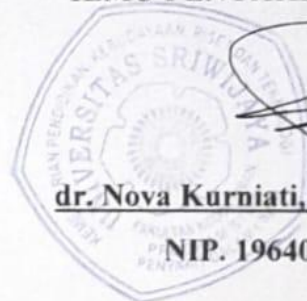
**KETUA BAGIAN
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI**



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM

NIP. 196402021989031006

**KETUA PROGRAM STUDI Sp1
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI**

dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI, FINASIM

NIP. 196407221989032003

SURAT KETERANGAN PENGECEKAN *SIMILARITY*

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : dr. Narisa Felinka Kusuma
NIM : 04042781923004
Prodi : Ilmu Penyakit Dalam

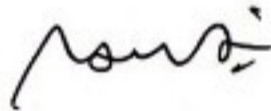
Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan *similarity* tesis. Penelitian yang berjudul efektivitas pemberian *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) secretome* dibandingkan asam hialuronat dalam perubahan derajat nyeri pada pasien osteoarthritis lutut.

Dicek oleh operator : 1. Dosen Pembimbing
2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggung jawabkan.

Palembang, 12 Februari 2025
Yang menyatakan,

Menyetujui
Dosen pembimbing,



Prof. DR. Dr. Radiyati Umi Partan, SpPD, KR
NIP. 197207172008012007



dr. Narisa Felinka Kusuma
NIM. 04042781923004

***Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity**

ABSTRAK

EFEKTIVITAS PEMBERIAN *UC-MSC SECRETOME* DIBANDINGKAN ASAM HIALURONAT TERHADAP PERUBAHAN DERAJAT NYERI DAN KONSENTRASI MMP-3 SERUM PADA PASIEN OSTEOARTHRITIS LUTUT

Narisa Felinka Kusuma, Radiyah Umi Partan, Irsan Saleh
Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Pendahuluan: Penatalaksanaan saat ini untuk osteoarthritis tidak efektif karena fokusnya hanya pada pengurangan rasa sakit dan kurangnya efek perbaikan tulang rawan. Viscosuplementasi seperti asam hialuronat mengurangi gejala tetapi tetap tidak bertahan lama. Para peneliti sedang mengeksplorasi terapi berbasis sel seperti sel induk mesenkimal dan sekretom dari sel induk mesenkimal, yang dapat memperbaiki kerusakan tulang rawan. Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan efektivitas sekretom dari sel induk mesenkimal dan asam hialuronat.

Metode: Sebuah uji klinis *open label* yang melibatkan 30 pasien osteoarthritis lutut dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok pertama menerima 2 cc sekretom dari sel induk mesenkimal dan kelompok kedua menerima 2 cc asam hialuronat. Semua subjek diberikan 5 kali injeksi intra artikuler setiap minggu selama 5 minggu. Penelitian ini mengevaluasi hasil klinis menggunakan VAS dan WOMAC, dan mengukur kadar MMP-3 serum sebelum dan 12 minggu setelah intervensi.

Hasil: Dari 30 subjek yang diteliti, ditemukan bahwa kelompok yang mendapatkan sekretom dari sel induk mesenkimal menunjukkan penurunan rasa nyeri di lutut lebih besar dibandingkan dengan kelompok asam hialuronat. Terapi ini paling efektif setelah suntikan ketiga. Pemberian sekretom dari sel induk mesenkimal ataupun asam hialuronat secara signifikan menurunkan kadar MMP-3 serum pada pasien osteoarthritis lutut.

Kesimpulan: Injeksi intra-artikular sekretom dari sel induk mesenkimal lebih efektif dibandingkan asam hialuronat dalam hal perbaikan klinis (pengurangan VAS dan WOMAC) dan secara signifikan mengurangi kadar MMP-3 serum. Tidak ada efek samping yang diamati setelah injeksi sekretom dari sel induk mesenkimal.

Kata kunci: Sekretom dari Sel Induk Mesenkimal, Asam Hialuronat, VAS, WOMAC, MMP-3 serum.

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF ADMINISTRATION OF UC-MSC SECRETOME COMPARED TO HYALURONIC ACID ON CHANGES IN PAIN DEGREE AND SERUM MMP-3 CONCENTRATION IN KNEE OSTEOARTHRITIS

Narisa Felinka Kusuma, Radiyati Umi Partan, Irsan Saleh
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University
Dr. Mohammad Hoesin Palembang Hospital

Background: The current treatment for osteoarthritis is ineffective due to its focus on pain relief and lack of cartilage repair. Viscosupplementation like hyaluronic acid improves symptoms but remains unnoticed for several days. Researchers are exploring cell-based therapies like mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell secretomes, which can repair cartilage damage. The objective of the research is to compare the efficacy of the umbilical cord mesenchymal stem cell (UC-MSC) secretome and hyaluronic acid (HA).

Methods: An open-label clinical trial involving 30 knee osteoarthritis patients divided into two groups received UC-MSC secretome and hyaluronic acid doses. The first group received 2 cc of secretome from mesenchymal stem cells and the second group received 2 cc of hyaluronic acid. All subjects were given 5 intra-articular injections every week for 5 weeks. This study evaluated clinical outcomes using VAS and WOMAC, and measured serum MMP-3 levels before and 12 weeks after the intervention.

Results: A study of 30 subjects found that the UC-MSC secretome group showed a decrease in pain in the OA knee compared to the hyaluronic acid group. The therapy was most effective after the third injection. The administration of UC MSC secretome or hyaluronic acid significantly decrease MMP-3 levels in knee osteoarthritis patients.

Conclusions: UC-MSC secretome intra-articular injections were more effective than hyaluronic acid in terms of clinical improvement (reduction of VAS and WOMAC), but either substantially decreased MMP-3 levels. No adverse effects were observed following administration of the UC-MSC secretome.

Keywords: *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell (UC-MSC) Secretome, Hyaluronic Acid, VAS, WOMAC, MMP-3 levels.*

KATA PENGANTAR

Salam Sejahtera

Puji dan syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat karunia serta hikmat-Nya jualah karya tulis akhir ini dapat diselesaikan. Karya tulis akhir ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dibidang Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Prof. dr. H. Ali Ghanie, SpPD, K-KV, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang, yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan dan bimbingan serta pengarahan selama penulis menjalani pendidikan.

Alm. Prof. dr. H. Akmal Sya'roni, DTM&H, K-PTI, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang, sebagai sosok yang menjadi panutan kami, residen ilmu penyakit dalam FK Unsri.

Prof. dr. H. Eddy Mart Salim, SpPD, K-AI, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang, yang telah begitu banyak memberikan petunjuk, bimbingan, dorongan dan pengarahan serta inspirasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. dr. H. Hermansyah, SpPD, K-R, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang, yang telah begitu banyak memberikan petunjuk, bimbingan, dorongan dan pengarahan serta inspirasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. DR. dr. Radiyati Umi Partan, SpPD, K-R, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang, serta sekaligus sebagai pembimbing karya tulis akhir saya, dimana beliau tidak pernah bosan-bosannya memberikan petunjuk, dorongan, pengarahan dan inspirasi selama penulis menjalani pendidikan serta bimbingan dalam penelitian ini.

DR. dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH, FINASIM sebagai ketua KSM Penyakit Dalam, sosok yang selalu menginspirasi saya, yang selalu tidak pernah bosan memberikan arahan, motivasi, dan ilmu yang bermanfaat.

Dr. Hj. Mediarthy Syahrir, SpPD, K-HOM, FINASIM, sebagai mantan Ketua Bagian Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, Staf Divisi Hematologi onkologi medik. Terima kasih atas bimbingan ilmu, arahan, nasehat dan motivasi yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM, sebagai Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan Ketua Sub Bagian Kardiovaskular yang tidak bosan-bosannya memberikan petunjuk, dorongan dan serta menjadi panutan saya dalam menulis.

Dr. Hj. Nova Kurniati, SpPD, K-AI, FINASIM, sebagai Ketua Sp1 Program Studi Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah bosan-bosannya memberikan petunjuk, bimbingan, dorongan dan pengarahan serta inspirasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. H. Zen Ahmad, SpPD, K-P, FINASIM, Ketua PAPDI Cabang Sumsel, Ketua Divisi Pulmonologi, terima kasih telah banyak mendidik saya, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, motivasi, dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. DR. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed. sebagai pembimbing metodologi karya tulis akhir ini yang dengan sabar telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, contoh, diskusi, dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Penghargaan dan terima kasih yang sebesar besarnya kepada para guru saya di Bidang Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mendidik dan mengarahkan penulis untuk menjadi seorang Internis yang baik:

Dr. H. A. Fuad Bakry, SpPD, K-GEH, FINASIM; Dr. Ian Effendi, SpPD, K-GH, FINASIM, Dr. H. Syadra Bardiman, SpPD, K-GEH, FINASIM; Dr. H. Alwi Shahab, SpPD, K-EMD, FINASIM; Dr. H. Ahmad Rasyid, SpPD, K-P, FINASIM; DR. Dr.

Joni Anwar, SpP; Dr. H. Norman Djamaludin, SpPD, K-HOM, FINASIM; Dr. Suyata, SpPD, K-GEH, FINASIM; DR. Dr. Hj. Yenny Dian Andayani, SpPD, K-HOM, FINASIM; DR. Dr. Erwin Sukandi, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. H. Syamsu Indra, SpPD, K-KV, PhD, FINASIM ; Dr. Ferry Usnizar, SpPD, K-KV, FINASIM; DR. Dr. Rizky Perdana, SpPD, K-PTI, FINASIM; Dr. Vidi Orba Busro, SpPD, K-GEH, FINASIM; Dr. Imam Suprianto, SpPD, K-GEH, FINASIM; Dr. Suprapti, SpPD, KGH FINASIM, DR. Dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD, FINASIM; Dr. Novadian, SpPD KGH, FINASIM, Dr. H. Harun Hudari, SpPD, K-PTI, FINASIM; alm Dr. H. Djunaidi AR, SpPD, FINASIM; Dr. Hj. Ratna Maila Dewi Anggraini, SpPD, K-EMD, FINASIM; DR. Dr. Hj. Yuniza, SpPD, K-AI, FINASIM; DR. Dr. Hj. Nur Riviaty, SpPD, K-GER, FINASIM; Dr. Rukiah Chodilawati, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. Imran, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. Surya Darma, SpPD, KR FINASIM; alm Dr. H. M. Ali Apriansyah, SpPD, K-Psi, FINASIM; Dr. RA Linda Andriani, SpPD, K-P, FINASIM; Dr. Mega Permata, SpPD, K-PTI, FINASIM, Dr. Nelda Aprilia Salim, SpPD, K-PTI FINASIM; Dr Muhammad Reagan SpPD, KR; Dr. Ayus Astoni, SpPD, K-GEH, FINASIM; Dr. Rouly Pasaribu, SpPD, K-P, FINASIM; Dr. Anjab A.S., SpPD KGEH; Dr. Putri Muthia, SpPD; Dr Aisyah Wirdah SpPD, K-HOM; Dr. Mita Adriani SpPD KHOM; Dr. Erty Sundarita SpPD, K-HOM FINASIM; Dr. Yudhie Tanta, SpPD, K-KV yang telah banyak memberikan bimbingan selama penulis menjalani pendidikan.

Para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH yang telah menyelesaikan pengabdianannya: Dr. H. Ardaya, SpPD, K-GH, FINASIM; Dr. Budi Mulyono, SpPD, K-HOM; Dr. Hadi Halim, SpPD, K-P, FINASIM; Dr. H. Soerasmo, SpPD, K-EMD dan alm Dr. H. Edwar Oemar, SpPD; atas semangat beliau dalam memberikan ilmu pengetahuan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan jajaran Direksi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan.

Juga kepada rekan-rekan sesama peserta didik Sp1 angkatan Juli 2019 dan Jan 2021 atas bantuan, motivasi, kerjasama, rasa kekeluargaan dan persaudaraan selama

penulis menjalani pendidikan dan selama proses penyusunan karya tulis akhir ini. Para teman sejawat peserta didik Sp1 Ilmu Penyakit Dalam yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu, mendorong, bekerja sama dan rasa kekeluargaan serta persaudaraan selama penulis menjalani pendidikan di FK Unsri/RSMH Palembang.

Para peserta penelitian dan keluarga, serta para perawat rawat jalan graha spesialis RSMH, saya ucapkan banyak terima kasih yang sebesar-besarnya atas partisipasi dan kerjasamanya. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi pasien.

Ucapan terima kasih yang tertinggi kepada kedua orang tua, suami dan kedua anak yang tersayang, atas setiap doa, usaha, dukungan, dan kasih sayang yang tercurah kepada saya. Semoga Tuhan memberikan balasan pahala kepada semua banyak pihak yang penulis tidak dapat sebutkan satu persatu atas segala bantuan selama penulis menjalani pendidikan dan menyelesaikan karya tulis akhir ini.

Akhirnya dengan segala keterbatasan yang dimiliki, saya mohon maaf apabila masih banyak kekurangan dalam karya tulis akhir ini. Oleh sebab itu, saya mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi kesempurnaan karya di masa yang akan datang. Semoga ini dapat bermanfaat serta dapat menjadi rujukan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Palembang, Januari 2025

Penulis

Narisa Felinka Kusuma

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Hipotesis Penelitian	3
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.4.1 Tujuan Umum.....	4
1.4.2 Tujuan Khusus.....	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Manfaat Akademis.....	4
1.5.2 Manfaat Praktis.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Osteoarthritis Lutut.....	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Faktor Risiko	6
2.1.4 Patogenesis dan Patologi	7
2.1.5 Gejala Klinis.....	11
2.1.6 Diagnosis dan Klasifikasi.....	11
2.1.7 Terapi.....	12
2.1.8 WOMAC.....	15
2.2 Peran MMP-3 dalam Osteoarthritis Lutut	16
2.3 Asam hialuronat dalam Osteoarthritis Lutut.....	19
2.4 <i>Stem Cell dan Mesechymal Stem Cells</i>	22
2.4.1 <i>Mesechymal Stem Cells</i> pada OA	23
2.5 Kerangka Teori	28
2.6 Kerangka Konsep.....	29
BAB III. METODE PENELITIAN	
3.1 Desain Penelitian	30
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	30
3.3.1 Populasi Penelitian	30

3.3.2 Sampel Penelitian	30
3.3.2.1 Kriteria Inklusi	30
3.3.2.2 Kriteria Eksklusi.....	31
3.3.2.3 Kriteria <i>Drop Out</i>	31
3.3.2.4 Kriteria <i>Withdrawal</i>	31
3.3.3 Besar Sampel	32
3.3.4 Teknik Pengambilan Sampel	32
3.4 Variabel Penelitian.....	33
3.5 Batasan Operasional	34
3.6 Cara Kerja.....	42
3.6.1 Seleksi Subyek, Randomisasi dan Pengambilan Data.....	42
3.6.2 Pengambilan Darah Sampel.....	45
3.7 Cara Pengumpulan Data	45
3.8 Pengolahan dan Analisis Data	45
3.9 Persyaratan Etik	46
3.10 Keamanan Penelitian dan Penanganan Efek Samping	46
3.11 Alur Penelitian dan Randomisasi	47
BAB IV. Hasil Penelitian	
4.1 Gambaran Karakteristik Penelitian.....	49
4.2 Derajat Nyeri Berdasarkan Indikator VAS.....	50
4.3 Derajat Nyeri Berdasarkan Indikator WOMAC	52
4.4 Perubahan Kartilago Sendi Konsentrasi Serum MMP-3.....	54
BAB V. Pembahasan	
5.1 Karakteristik Umum Penelitian	56
5.2 Efektivitas Terapi <i>UC-MSK secretome</i> dan Asam Hialuronat dengan Perubahan VAS dan WOMAC	59
5.3 Efektivitas Terapi <i>UC-MSK secretome</i> dan Asam Hialuronat dengan Perubahan MMP-3	63
5.4 Efek Samping Pengobatan	66
5.5 Keterbatasan Penelitian	66
BAB VI. Kesimpulan dan Saran	
6.1 Simpulan.....	67
6.2 Saran	67
DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN	79

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Perbedaan antara Sendi Lutut Normal dan OA Lutut	8
Gambar 2. Algoritma Penatalaksanaan Osteoarthritis.....	14
Gambar 3. Peran MMP-3 dalam Patogenesis OA	17
Gambar 4. Peran asam hialuronat pada Osteoarthritis	20
Gambar 5. Efek Imunosupresi <i>Mesenchymal Stem Cells Secretome</i>	26
Gambar 6. Perkembangan penelitian <i>Mesenchymal Stem Cells Secretome</i>	27
Gambar 7. Kerangka Teori.....	28
Gambar 8. Kerangka Konsep	29
Gambar 9. Alur Penelitian	47
Gambar 15. Box-And-Whisker Plot Perubahan Skor VAS	51
Gambar 16. Box-And-Whisker Plot Perubahan Skor WOMAC	53
Gambar 17. Box-And-Whisker Plot Perubahan Kadar MMP-3	55

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kriteria OA berdasarkan <i>Kellgren</i> dan <i>Lawrence</i>	13
Tabel 2. Hasil Randomisasi Blok	33
Tabel 3. Definisi Operasional	34
Tabel 4. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	48
Tabel 5. Gambaran Perubahan Derajat Nyeri OA Lutut Berdasarkan VAS Sebelum Dan Sesudah Perlakuan pada <i>UC-MSc secretome</i> dan Asam Hialuronat.	50
Tabel 6. Perbandingan Perubahan Derajat Nyeri OA Lutut Setiap Minggu Berdasarkan VAS Pada Kelompok <i>UC-MSc secretome</i> dan Asam Hialuronat	51
Tabel 7. Perubahan Derajat Nyeri OA Lutut Berdasarkan WOMAC Saat Sebelum Dan Sesudah Perlakuan Pada Kelompok <i>UC-MSc secretome</i> dan <i>Asam hialuronat</i>	52
Tabel 8. Perbandingan Perubahan Derajat Nyeri Lutut Setiap Minggu Berdasarkan Indikator WOMAC Pada Kelompok Perlakuan <i>UC-MSc secretome</i> dan Asam Hialuronat.....	53
Tabel 9. Perbandingan Kadar MMP-3 Sebelum dan Sesudah Perlakuan	54

DAFTAR SINGKATAN

ACR	: <i>American College of Rheumatology</i>
ADAMTSs	: <i>A disintegrin and metallo protease with trombospondine motifs</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ARAMIS	: <i>The Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System</i>
ALK	: <i>Activin receptor like-kinase</i>
cDNA	: <i>Complementary Deoxyribo Nucleic Acid</i>
COX2	: <i>Cyclooxygenase</i>
CXCR4	: <i>C-X-C chemokine receptor type 4</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
ECM	: <i>extracellular matrix</i>
EULAR	: <i>European League Against Rheumatism</i>
HA	: <i>Hyaluronic Acid</i>
HGF	: <i>Hepatocyte Growth Factor</i>
IGF-1	: <i>Insulin like Growth Factor</i>
IL- 1 β	: <i>Interleukin 1B</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-8	: <i>Interleukin 8</i>
KL	: <i>Kellgren and Lawrence</i>
LED	: <i>Laju Endap Darah</i>
MSC	: <i>Mesenchymal Stem Cells</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
OA	: <i>Osteoarthritis</i>
OAINS	: <i>Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid</i>
OARSI	: <i>Osteoarthritis Research Society International</i>
RA	: <i>Reumatoid Atritis</i>
RF	: <i>Reumatoid Factor</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SLE	: <i>Sistemik Lupus Eritematosus</i>
TGF β	: <i>Transforming Growth Factor β</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TNF β	: <i>Tumor Necrosis Factor Beta</i>
UC-MSC	: <i>Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells</i>
VAS	: <i>Visual Analog Scale</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WOMAC	: <i>The Western Ontario and McMaster Universities Index</i>
YLD	: <i>Years of Life Lived with Disability</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) lutut adalah bentuk OA yang paling umum, dengan prevalensi sekitar 16% pada orang berusia lebih dari 15 tahun dan 22,6% pada orang berusia lebih dari 40 tahun.¹⁻² Organisasi Kesehatan Dunia memperkirakan bahwa pada tahun 2050, 130 juta orang akan menderita OA di seluruh dunia, dan 40 juta dari mereka akan mengalami disabilitas yang signifikan, dan sedang menyoroti beban sosial yang akan ditimbulkan oleh penyakit ini. Di Indonesia, prevalensi OA lutut diperkirakan sekitar 7,1% pada orang berusia lebih dari 40 tahun, yang merupakan peningkatan dari data sebelumnya.³⁻⁵

OA adalah penyakit sendi yang berlangsung lama, lokal, dan ringan, dan terutama dimediasi oleh sistem kekebalan bawaan. Sitokin proinflamasi dan enzim degradasi akan dihasilkan dalam cairan sinovium setelah sel-sel inflamasi dimasukkan ke dalam jaringan sinovium lutut. Enzim MMP-3 atau stromelysin-1 dapat menghancurkan molekul ekstraseluler seperti fibronectin, elastin, laminin, kolagen tipe II, III, IV, IX, dan X, serta berbagai jenis proteoglikan. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Chen dkk., ditemukan bahwa kadar MMP-3 sinovial sangat kuat berkorelasi dengan derajat keparahan OA Lutut ($r=0,902$, $p<0,05$). Sebaliknya, ada bukti bahwa peningkatan kadar MMP-3 serum berkorelasi kuat dengan derajat keparahan OA Lutut yang dinilai secara radiologis oleh Pengas dkk.⁶⁻⁹

Gejala nyeri merupakan salah satu gejala yang paling sering dikeluhkan pasien dengan OA Lutut. Degradasi kartilago oleh MMPs dan enzim katabolik lain pada OA lutut juga berhubungan dengan gejala nyeri. Penelitian Bacon dkk menunjukkan bahwa penurunan 0,1 mm ketebalan kartilago berhubungan dengan peningkatan 0,32 skor nyeri *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)*.¹⁰ Penelitian ini menunjukkan bahwa inhibisi degradasi kartilago secara langsung dapat menyebabkan perbaikan gejala pada pasien dengan OA Lutut.

Tujuan pengobatan pada pasien OA Lutut adalah untuk mengurangi atau mengendalikan nyeri, mengoptimalkan fungsi gerak sendi lutut, mengurangi keterbatasan aktivitas fisik harian, meningkatkan kualitas hidup, menghambat progresivitas penyakit dan mencegah terjadinya komplikasi. Panduan-panduan penatalaksanaan terkini OA Lutut saat ini menitikberatkan penatalaksanaan terbatas pada modalitas terapi yang tersedia, utamanya terapi simptomatik nyeri.¹¹ Untuk mengurangi keluhan nyeri pada OA biasanya digunakan analgetik golongan Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS). Keluhan nyeri pada OA yang bersifat kronik progresif, sehingga penggunaan OAINS biasanya berlangsung lama sehingga seringkali menyebabkan komplikasi multi organ¹². Studi Singh dkk berdasarkan database *The Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System* (ARAMIS) menunjukkan bahwa pasien OA, termasuk OA lutut, mempunyai risiko 2,5-5 kali lipat dibanding populasi umum untuk dirawat karena penyakit lambung terkait OAINS.^{13,14}

Salah satu modalitas terapi OA lutut yang tersedia saat ini adalah injeksi intra-artikular seperti injeksi kortikosteroid maupun asam hialuronat.^{11,15} Pengobatan injeksi intra-artikular tersebut masih terbatas untuk kontrol nyeri dan belum optimal dalam memperbaiki kartilago sendi sehingga banyak penelitian yang meneliti pengobatan terbaru yang dapat memberikan perbaikan struktur dan fungsi yang lebih baik dan jangka panjang. Salah satu pengobatan terbaru yang saat ini sedang banyak diteliti yaitu penggunaan *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) secretome* sebagai terapi osteoarthritis selain *Mesenchymal Stem Cells (MSC)* yang terlebih dahulu sudah banyak diteliti dengan profil keamanan dalam 2 tahun yang cukup baik. *MSC Secretome* merupakan salah satu faktor atau molekul bioaktif yang dihasilkan dari *Conditioned Medium* atau medium pertumbuhan dalam kondisi hipoksia dari *Mesenchymal Stem Cells*. *MSC Secretome* lebih aman dan praktis dalam penggunaannya sebagai aplikasi klinis.¹⁶⁻¹⁹ Dengan belum ada terapi definitif dari osteoarthritis lutut, *UC-MSC secretome* hadir sebagai salah satu pilihan terapi osteoarthritis yang mampu meregenerasi kartilago sendi. Namun penelitian spesifik *UC-MSC secretome* untuk

terapi osteoarthritis lutut belum banyak dilakukan. Studi *in vivo maria dkk.* menyimpulkan bahwa *Mesenchymal Stem Cells Secretome* dapat sebagai antiinflamasi dan menginduksi regenerasi dari kartilago, dan dapat digunakan sebagai solusi terapi pada pasien osteoarthritis.²³ Uji klinis fase I/II yang dilakukan oleh *Matas et. al.* dan *Diologo et. al.* mendapatkan bahwa injeksi UC-*MSC secretome* dapat menurunkan VAS dan skor WOMAC dibandingkan asam hialuronat.

Penelitian dan publikasi mengenai efektivitas pemberian *UC-*MSC secretome** untuk terapi osteoarthritis lutut masih sangat terbatas di Indonesia. Berdasarkan hal tersebut, maka penelitian ini diajukan untuk mengetahui efektivitas antara *UC-*MSC secretome** dengan pengobatan viskosuplementasi standar seperti asam hialuronat secara bersamaan, dengan mengetahui perubahan derajat nyeri (WOMAC dan VAS) dan perubahan kondisi kartilago sendi dengan melihat perubahan konsentrasi marker MMP-3 setelah mendapatkan terapi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas pemberian *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-*MSC*) secretome* dibandingkan asam hialuronat dalam perubahan derajat nyeri pada pasien osteoarthritis lutut.
2. Bagaimana efektivitas pemberian *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-*MSC*) secretome* dibandingkan asam hialuronat terhadap perubahan konsentrasi MMP-3 serum pada pasien osteoarthritis lutut.

1.3 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat perbedaan efektivitas pemberian *Umbilical cord Mesenchymal Stem Cells (UC-*MSC*) secretome* dibandingkan asam hialuronat dalam perubahan derajat nyeri pada pasien osteoarthritis lutut.
2. Terdapat perbedaan efektivitas pemberian *Umbilical cord Mesenchymal Stem Cells (UC-*MSC*) secretome* dibandingkan asam hialuronat terhadap perubahan konsentrasi MMP-3 serum pada pasien osteoarthritis lutut.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Secara umum, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan derajat nyeri pada pasien osteoarthritis lutut dan konsentrasi MMP-3 serum pada pemberian *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) secretome* dibandingkan asam hialuronat.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi manifestasi klinis dan derajat keparahan osteoarthritis lutut.
2. Mengidentifikasi derajat nyeri berdasarkan skor VAS pada setiap minggu selama 5 minggu pertama dan minggu ke-12 setelah pengobatan.
3. Mengidentifikasi derajat nyeri berdasarkan skor WOMAC pada setiap minggu selama 5 minggu pertama dan minggu ke-12 setelah pengobatan.
4. Mengukur kadar MMP-3 serum pada awal dan minggu ke-12 setelah pengobatan.
5. Menganalisis perubahan VAS dan skor WOMAC pada pemberian *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) secretome* dibandingkan asam hialuronat.
6. Menganalisis perubahan konsentrasi MMP-3 serum pada pemberian *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) secretome* dibandingkan asam hialuronat.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Akademis

1. Memberikan kontribusi ilmiah dalam bentuk informasi akurat dalam efektivitas pemberian *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) secretome* dan asam hialuronat pada pasien osteoarthritis lutut
2. Penelitian ini diharapkan mampu menguatkan teori sebelumnya dalam pemberian *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) secretome* dan asam hialuronat pada pasien osteoarthritis lutut.
3. Sebagai data dasar tambahan untuk untuk penelitian lebih lanjut terapi OA.

1.5.2. Manfaat Praktis

1. Penelitian ini akan memberikan informasi bagaimana efektivitas pemberian *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) secretome* dan asam hialuronat pada pasien osteoarthritis lutut.
2. Hasil penelitian akan digunakan sebagai dasar untuk dikembangkannya salah satu terapi osteoarthritis yang akan ditawarkan kepada pasien di Poli Reumatologi RSMH.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2019;393(10182):1745-1759. doi:10.1016/S0140-6736(19)30417-9
2. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *eClinicalMedicine*. 2020;29. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100587
3. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
4. Long H, Liu Q, Yin H, et al. Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis & Rheumatology*. n/a(n/a). doi:10.1002/art.42089
5. Mobasheri A, Saarakkala S, Finnilä M, Karsdal MA, Bay-Jensen AC, van Spil WE. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-2091. doi:10.12688/f1000research.20575.1
6. van den Bosch MHJ. Inflammation in osteoarthritis: is it time to dampen the alarm(in) in this debilitating disease? *Clinical and Experimental Immunology*. 2019;195(2):153-166. doi:10.1111/cei.13237
7. Pap T, Korb-Pap A. Cartilage damage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis—two unequal siblings. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(10):606-615. doi:10.1038/nrrheum.2015.95
8. Chen JJ, Huang JF, Du WX, Tong PJ. Expression and significance of MMP3 in synovium of knee joint at different stage in osteoarthritis patients. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2014;7(4):297-300. doi:10.1016/S1995-7645(14)60042-0
9. Pengas I, Eldridge S, Assiotis A, McNicholas M, Mendes JE, Laver L. MMP-3 in the peripheral serum as a biomarker of knee osteoarthritis, 40 years after open total knee

- meniscectomy. *Journal of Experimental Orthopaedics*. 2018;5(1):21. doi:10.1186/s40634-018-0132-x
10. Bacon K, LaValley MP, Jafarzadeh SR, Felson D. Does cartilage loss cause pain in osteoarthritis and if so, how much? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(8):1105-1110. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217363
 11. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(2):220-233. doi:10.1002/art.41142
 2. Yeomans ND, Graham DY, Husni ME, et al. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;47(11):1453-1463. doi:10.1111/apt.14610
 3. Singh G. Gastrointestinal Complications of Prescription and Over-the-Counter Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A View from the ARAMIS Database. *American Journal of Therapeutics*. 2000;7(2):115-122.
 4. Tachecí I, Bradna P, Douda T, et al. Small intestinal injury in NSAID users suffering from rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2016;36(11):1557-1561. doi:10.1007/s00296-016-3552-x
 5. Hummer CD, Angst F, Ngai W, et al. High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020;21(1):702. doi:10.1186/s12891-020-03729-w
 6. Hwang JJ, Rim YA, Nam Y, Ju JH. Recent Developments in Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Frontiers in Immunology*. 2021;12. Accessed April 8, 2022. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.631291>
 7. 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;8(6):504-511. doi:10.1002/sctm.18-0122
8. Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, et al. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Stem Cells Translational Medicine*. 2016;5(7):847-856. doi:10.5966/sctm.2015-0245
 9. Jo CH, Chai JW, Jeong EC, et al. Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A 2-Year Follow-up Study. *Am J Sports Med*. 2017;45(12):2774-2783. doi:10.1177/0363546517716641
 10. Dilogo IH, Canintika AF, Hanitya AL, Pawitan JA, Liem IK, Pandelaki J. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for treating osteoarthritis of the knee: a single-arm, open-label study. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2020;30(5):799-807. doi:10.1007/s00590-020-02630-5
 11. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian J Intern Med*. 2011;2(2):205-212.
 12. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(8):1886-1893. doi:10.1007/s11999-016-4732-4
 13. Panush RS. AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY POSITION STATEMENT: Complementary and Alternative Therapies for Rheumatic Disease. *Rheumatic Disease Clinics*. 2000;26(1):189-192. doi:10.1016/S0889-857X(05)70131-9
 14. Tong Z, Liu Y, Chen B, Yan L, Hao D. Association between MMP3 and TIMP3 polymorphisms and risk of osteoarthritis. *Oncotarget*. 2017;8(48):83563-83569. doi:10.18632/oncotarget.18745
 15. Wan J, Zhang G, Li X, et al. Matrix Metalloproteinase 3: A Promoting and Destabilizing Factor in the Pathogenesis of Disease and Cell Differentiation. *Frontiers in Physiology*. 2021;12. Accessed April 8, 2022. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2021.663978>

16. Mehana ESE, Khafaga AF, El-Blehi SS. The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review. *Life Sciences*. 2019;234:116786. doi:10.1016/j.lfs.2019.116786
17. Behrendt P, Preusse-Prange A, Klüter T, et al. IL-10 reduces apoptosis and extracellular matrix degradation after injurious compression of mature articular cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016;24(11):1981-1988. doi:10.1016/j.joca.2016.06.016
18. He Z, Nie P, Lu J, et al. Less mechanical loading attenuates osteoarthritis by reducing cartilage degeneration, subchondral bone remodelling, secondary inflammation, and activation of NLRP3 inflammasome. *Bone Joint Res*. 2020;9(10):731-741. doi:10.1302/2046-3758.910.BJR-2019-0368.R2
19. Chen Q, Jin M, Yang F, Zhu J, Xiao Q, Zhang L. Matrix Metalloproteinases: Inflammatory Regulators of Cell Behaviors in Vascular Formation and Remodeling. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013:e928315. doi:10.1155/2013/928315
20. Haraden CA, Huebner JL, Hsueh MF, Li YJ, Kraus VB. Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation. *Arthritis Research & Therapy*. 2019;21(1):146. doi:10.1186/s13075-019-1923-x
21. Liao L, Zhang S, Zhao L, et al. Acute Synovitis after Trauma Precedes and is Associated with Osteoarthritis Onset and Progression. *Int J Biol Sci*. 2020;16(6):970-980. doi:10.7150/ijbs.39015
22. Fukushima K, Inoue G, Fujimaki H, et al. The cytokine expression in synovial membrane and the relationship with pain and pathological findings at hip arthroscopy. *Journal of Experimental Orthopaedics*. 2017;4(1):12. doi:10.1186/s40634-017-0086-4
23. Heilmeyer U, Mamoto K, Amano K, et al. Infrapatellar fat pad abnormalities are associated with a higher inflammatory synovial fluid cytokine profile in young adults following ACL tear. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2020;28(1):82-91. doi:10.1016/j.joca.2019.09.001

24. Belluzzi E, Olivotto E, Toso G, et al. Conditioned media from human osteoarthritic synovium induces inflammation in a synoviocyte cell line. *Connect Tissue Res.* 2019;60(2):136-145. doi:10.1080/03008207.2018.1470167
25. Georgiev T, Ivanova M, Kopchev A, et al. Cartilage oligomeric protein, matrix metalloproteinase-3, and Coll2-1 as serum biomarkers in knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2018;38(5):821-830. doi:10.1007/s00296-017-3887-y
26. Altman R, Bedi A, Manjoo A, Niazi F, Shaw P, Mease P. Anti-Inflammatory Effects of Intra-Articular Hyaluronic Acid: A Systematic Review. *CARTILAGE.* 2019;10(1):43-52. doi:10.1177/1947603517749919
27. Zhu J, Lei P, Hu Y. Intraarticular hyaluronate injection for knee osteoarthritis—reconsider the rationale. *Annals of Translational Medicine.* 2015;3(15):9-9. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.07.21
28. Kolarz G, Kotz R, Hochmayer I. Long-term benefits and repeated treatment cycles of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2003;32(5):310-319. doi:10.1053/sarh.2002.50013
29. Yamazaki K, Fukuda K, Matsukawa M, et al. Reactive oxygen species depolymerize hyaluronan: involvement of the hydroxyl radical. *Pathophysiology.* 2003;9(4):215-220. doi:10.1016/s0928-4680(03)00024-5
30. Campo GM, Avenoso A, D'Ascola A, et al. The inhibition of hyaluronan degradation reduced pro-inflammatory cytokines in mouse synovial fibroblasts subjected to collagen-induced arthritis. *J Cell Biochem.* 2012;113(6):1852-1867. doi:10.1002/jcb.24054
31. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev.* 2011;91(1):221-264. doi:10.1152/physrev.00052.2009
32. Baeva LF, Lyle DB, Rios M, Langone JJ, Lightfoote MM. Different molecular weight hyaluronic acid effects on human macrophage interleukin 1 β production. *J Biomed Mater Res A.* 2014;102(2):305-314. doi:10.1002/jbm.a.34704

33. Brandt KD, Smith GN, Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum.* 2000;43(6):1192-1203. doi:10.1002/1529-0131(200006)43:6<1192::AID-ANR2>3.0.CO;2-L
34. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2005;172(8):1039-1043. doi:10.1503/cmaj.1041203
35. Rutjes AWS, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee. *Ann Intern Med.* 2012;157(3):180-191. doi:10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473
36. Albert C, Brocq O, Gerard D, Roux C, Euller-Ziegler L. Septic knee arthritis after intra-articular hyaluronate injection: Two case reports. *Joint Bone Spine.* 2006;73(2):205-207. doi:10.1016/j.jbspin.2005.03.005
37. Yan B, Lv S, Tong P, et al. Intra-Articular Injection of Adipose-Derived Stem Cells Ameliorates Pain and Cartilage Anabolism/Catabolism in Osteoarthritis: Preclinical and Clinical Evidences. *Frontiers in Pharmacology.* 2022;13. Accessed April 18, 2022. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2022.854025>
38. Liu Y, Lin L, Zou R, Wen C, Wang Z, Lin F. MSC-derived exosomes promote proliferation and inhibit apoptosis of chondrocytes via lncRNA-KLF3-AS1/miR-206/GIT1 axis in osteoarthritis. *Cell Cycle.* 2018;17(21-22):2411-2422. doi:10.1080/15384101.2018.1526603
39. Maumus M, Manferdini C, Toupet K, et al. Adipose mesenchymal stem cells protect chondrocytes from degeneration associated with osteoarthritis. *Stem Cell Res.* 2013;11(2):834-844. doi:10.1016/j.scr.2013.05.008
40. Dankbar B, Neugebauer K, Wunrau C, et al. Hepatocyte growth factor induction of macrophage chemoattractant protein-1 and osteophyte-inducing factors in osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2007;25(5):569-577. doi:10.1002/jor.20338
41. Jeong SY, Kim DH, Ha J, et al. Thrombospondin-2 secreted by human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells promotes chondrogenic differentiation. *Stem Cells.* 2013;31(10):2136-2148. doi:10.1002/stem.1471

42. Jeong SY, Ha J, Lee M, et al. Autocrine Action of Thrombospondin-2 Determines the Chondrogenic Differentiation Potential and Suppresses Hypertrophic Maturation of Human Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells*. 2015;33(11):3291-3303. doi:10.1002/stem.2120
43. Manferdini C, Paoletta F, Gabusi E, et al. Adipose stromal cells mediated switching of the pro-inflammatory profile of M1-like macrophages is facilitated by PGE2: in vitro evaluation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(7):1161-1171. doi:10.1016/j.joca.2017.01.011
44. Mancuso P, Raman S, Glynn A, Barry F, Murphy JM. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Osteoarthritis: The Critical Role of the Cell Secretome. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2019;7. Accessed April 8, 2022. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fbioe.2019.00009>
45. Whitehead AL, Julious SA, Cooper CL, Campbell MJ. Estimating the sample size for a pilot randomised trial to minimise the overall trial sample size for the external pilot and main trial for a continuous outcome variable. *Stat Methods Med Res*. 2016;25(3):1057-1073. doi:10.1177/0962280215588241
46. Naito K, Takahashi M, Kushida K, Suzuki M, Ohishi T, Miura M, et al. Measurement of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in patients with knee osteoarthritis: comparison with generalized osteoarthritis. *Rheumatology* 1999;510–515. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.6.510>.
47. Qu, H., Sun, S. Efficacy of mesenchymal stromal cells for the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 16, 11 (2021).
48. Zamudio-Cuevas Y, Plata-Rodríguez R, Fernández-Torres J, Flores KM, Cárdenas-Soria VH, Olivos-Meza A, Hernández-Rangel A, Landa-Solís C. Synovial membrane mesenchymal stem cells for cartilaginous tissues repair. *Mol Biol Rep*. 2022 Mar;49(3):2503-2517.

49. Zamudio-Cuevas Y, Plata-Rodríguez R, Fernández-Torres J, Flores KM, Cárdenas-Soria VH, Olivos-Meza A, Hernández-Rangel A, Landa-Solís C. Synovial membrane mesenchymal stem cells for cartilaginous tissues repair. *Mol Biol Rep.* 2022 Mar;49(3):2503-2517.
50. Teixeira FG, Salgado AJ. Mesenchymal stem cells secretome: current trends and future challenges. *Neural Regen Res.* 2020 Jan;15(1):75-77.
51. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S28-33
52. Huang, H.Y.; Hsu, C.W.; Lin, G.C.; Lin, H.S.; Chou, Y.J.; Liou, I.H.; Sun, S.F. Comparing efficacy of a single intraarticular injection of platelet-rich plasma (PRP) combined with different hyaluronans for knee osteoarthritis: A randomized-controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2022, 23, 954.
63. Huang, H.Y.; Hsu, C.W.; Lin, G.C.; Lin, H.S.; Chou, Y.J.; Liou, I.H.; Sun, S.F. Comparing efficacy of a single intraarticular injection of platelet-rich plasma (PRP) combined with different hyaluronans for knee osteoarthritis: A randomized-controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2022, 23, 954. <https://doi.org/10.1186/S12891-022-05906-5>.
64. Forsblad d'elia, H. et. al., Hormone replacement therapy, calcium and vitamin D3 versus calcium and vitamin D3 alone decrease markers of cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis research & therapy*, 6(5), pp R456-468
65. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1323–30
66. Tschon M, Contartese D, Pagani S, Borsari V, Fini M. Gender and sex are key determinants in osteoarthritis not only confounding variables. A systematic review of clinical data. *J Clin Med.* 2021;10(14).

67. Peshkova M, Lychagin A, Lipina M, Di Matteo B, Anzillotti G, Ronzoni F, et al. Gender-Related Aspects in Osteoarthritis Development and Progression: A Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5).
68. O'Brien MS, McDougall JJ. Age and frailty as risk factors for the development of osteoarthritis. *Mech Ageing Dev [Internet].* 2019;180(January):21–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.03.003>
69. Anderson AS, Loeser RF. Why is OA an age-related disease. *Best Pr Res Clin Rheumatol.* 2010;24(1):1–18.
70. Zheng H, Chen C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open.* 2015;5(12).
71. Raud B, Gay C, Guiguet-Auclair C, Bonnin A, Gerbaud L, Pereira B, et al. Level of obesity is directly associated with the clinical and functional consequences of knee osteoarthritis. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–7.
72. Chapple, C.M. et al., 2011. Patient characteristics that predict progression of knee osteoarthritis: A systematic review of prognostic studies. *Arthritis Care and Research,* 63(8), pp.1115–1125.
73. Lau, E.C. et al., 2000. Factors associated with osteoarthritis of the hip and knee in Hong Kong Chinese: Obesity, joint injury, and occupational activities. *American Journal of Epidemiology,* 152(9), pp.855–862.
74. Muraki, S. et al., 2009. Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study. *Osteoarthritis and cartilage,* 17, pp.1137–1143.
75. Chow YY, Chin K-Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020.
76. Zaki, Achmad, et al. “Role of Alphacalcidol to Reduce Pain and Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein in Elderly With Knee Osteoarthritis.” *Bangladesh Journal of Medical Science,* vol. 21, no. 4, Bangladesh Journals Online (JOL), Sept. 2022, pp. 759–771. *Crossref,* <https://doi.org/10.3329/bjms.v21i4.61363>.

77. Ding, C. et al., 2009. Serum levels of Vitamin D, Sunlight exposure And Knee cartilage loss in older adults. *Arthritis & Rheumatism*, 60, pp.1381–1389.
78. Dilogu, Ismail Hadisoebroto, et al. “Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells for Treating Osteoarthritis of the Knee: A Single-arm, Open-label Study.” *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, vol. 30, no. 5, Springer Science and Business Media LLC, Jan. 2020, pp. 799–807. *Crossref*, <https://doi.org/10.1007/s00590-020-02630-5>.
79. Khatab, S., et al. “Mesenchymal Stem Cell Secretome Reduces Pain and Prevents Cartilage Damage in a Murine Osteoarthritis Model.” *European Cells and Materials*, vol. 36, European Cells and Materials, Nov. 2018, pp. 218–30. *Crossref*, <https://doi.org/10.22203/ecm.v036a16>.
80. D’Arrigo, Daniele, et al. “Secretome and Extracellular Vesicles as New Biological Therapies for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review.” *Journal of Clinical Medicine*, vol. 1867, no. 11, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 4 Nov. 2019, <https://doi.org/10.3390/jcm8111867>.
81. Mancuso, P., et al. “Mesenchymal Stem Cell Therapy for Osteoarthritis: The Critical Role of the Cell Secretome.” *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 7, Frontiers Media, 29 Jan. 2019, <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00009>.
82. Lubis, Andri Maruli Tua, et al. “Intra-articular Injection of Secretome, Derived From Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell, Enhances the Regeneration Process of Cartilage in Early-stage Osteo-arthritis: An Animal Study.” *Acta Orthopaedica*, vol. 94, Medical Journals Sweden AB, June 2023, pp. 300–06. *Crossref*, <https://doi.org/10.2340/17453674.2023.12359>.
83. Sun H., Hu S., Zhang Z., Lun J., Liao W., Zhang Z. Expression of exosomal microRNAs during chondrogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells. *J. Cell. Biochem.* 2019;120:171–181.
84. Vonk, Lucienne A et al. “Mesenchymal Stromal/stem Cell-derived Extracellular Vesicles Promote Human Cartilage Regeneration *In Vitro*.” *Theranostics* vol. 8,4 906-920. 1 Jan. 2018, doi:10.7150/thno.20746

85. Matas J, Orrego M, Amenabar D, Infante C, Tapia-Limonchi R, Cadiz MI, Alcayaga-Miranda F, Gonzalez PL, Muse E, Khoury M, et al. 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 Transl Med.* 2019;8(3):215-224.
86. Hideaki N. Woosener JF. Matrix metalloproteinase. *J Biol Chem* 1999; 274:1491
87. Naito K. Measurement of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibition of metalloproteinase-1 (TIMPs) in patients with knee osteoarthritis comparison with generalized osteoarthritis. *Rheumatology.*1999;38:510-5.
88. B. Soetjahjo and D. N. Utomo, "Mesenchymal Stem Cells Secretome and Osteoarthritis: A State of The Art," *Hip Knee J.*, vol. 3, no. 2, pp. 56–63, Aug. 2022, doi: 10.46355/HIPKNEE.V3I2.133.
89. Partan RU, Putra KM, Kusuma NF, Darma S, Reagan M, Muthia P, Radiandina AS, Saleh MI, Salim EM. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Secretome Improves Clinical Outcomes and Changes Biomarkers in Knee Osteoarthritis. *J Clin Med.* 2023 Nov 16;12(22):7138. doi: 10.3390/jcm12227138. PMID: 38002750; PMCID: PMC10672370.