



TINJAUAN PUSTAKA

TERAPI MESENCHYMAL STEM CELL SEBAGAI MODALITAS TATALAKSANA OSTEOARTRITIS

Emeraldha Theodorus,¹ Debby Cinthya Damiri Valentina,¹ Theodora Agverianti,¹ Renti Kusumaningrum Samosir¹

ABSTRAK

Pendahuluan: Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif dan progresif dengan adanya degradasi kartilago artikular, pembentukan osteofit, kerusakan tulang subkondral, dan inflamasi membran sinovial. Angka kejadian penyakit sendi usia di atas 15 tahun di Indonesia sebanyak 15%, dengan 60% merupakan OA pada lutut. Penelitian terbaru menyebutkan adanya potensi *mesenchymal stem cell* (MSC) sebagai tatalaksana OA.

Pembahasan: Patogenesis OA melibatkan aktivasi sistem imun yang menyebabkan penurunan sintesis kartilago dan kerusakan kartilago. Sistem imun juga memicu aktivasi *c-Jun NH 2-terminal Kinase* (JNK) *signalling pathway* yang menyebabkan degenerasi kartilago. Penatalaksanaan OA telah berkembang menjadi terapi intra-artikular, salah satunya dengan *mesenchymal stem cell* (MSC). Mekanisme MSC dalam terapi OA yaitu dengan menstimulasi kolagen tipe dua untuk regenerasi kartilago, mempercepat diferensiasi kartilago, dan memiliki efek anti-inflamasi. Penggunaan MSC secara autotransplantasi dapat diambil melalui *adipose tissue liposuction* dan aspirasi sumsum tulang. Penggunaan MSC *allograft transplantation* yang terbaik berasal dari sel *Wharton's Jelly* dari *human umbilical cord tissue* (HUCT).

Simpulan: Potensi sel punca mesenkimal dalam proses regenerasi jaringan kartilago dan anti-inflamasi setelah paparan stres oksidatif dapat dijadikan sebagai modalitas terapi baru untuk mencegah perburukan pada pasien OA.

Kata Kunci: Osteoarthritis, *Stem cell*, Terapi

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a degenerative and progressive disease with articular cartilage degradation, osteophyte formation, subchondral bone damage, and inflammation of the synovial membrane. The incidence of joint disease aged over 15 years in Indonesia as much as 15%, with 60% is OA in the knee. Recent research mentions the potential for *mesenchymal stem cell* (MSC) as OA treatment.

Discussion: The pathogenesis of OA involves activation of the immune system which causes a decrease in cartilage synthesis and cartilage damage. The immune system also triggers the activation of *c-Jun NH 2-terminal Kinase* (JNK) *signaling pathway* which causes cartilage degeneration. OA treatment has evolved into intra-articular therapy, one of which is *mesenchymal stem cell* (MSC). The mechanism of MSC in OA therapy is to stimulate type two collagen for cartilage regeneration, accelerate cartilage differentiation, and have anti-inflammatory effects. The use of MSC by autotransplantation can be taken through *adipose tissue liposuction* and bone marrow aspiration. The best use of *allograft transplantation* MSC comes from *Wharton's Jelly* cells from *human umbilical cord tissue* (HUCT).

Conclusion: Potency of *mesenchymal stem cell* in cartilage's tissue regeneration process and anti-inflammatory after oxidative stress exposure could be developed as a novel therapy modality to prevent worsening of the disease of patients with OA.

Keywords: Osteoarthritis, *Stem cell*, Therapy

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit degeneratif yang bersifat progresif dan degeneratif yang ditandai dengan degradasi dan hilangnya komponen kartilago artikular, pembentukan osteofit, kerusakan tulang subkondral, dan inflamasi pada membran sinovial. Hal ini diakibatkan adanya ketidakseimbangan homeostasis kondrosit yang menimbulkan degradasi matriks ekstraseluler kartilago, dan menghasilkan proses katabolik dengan sitokin pro inflamasi dan matriks metalloproteinase.^[1] Pada pasien OA dapat ditemui keluhan nyeri, kekakuan, dan krepitus yang mengakibatkan keterbatasan aktivitas sehingga dapat mengurangi kualitas hidup.^[2] Penyakit ini dapat diakibatkan oleh faktor metabolik berupa hiperglikemia, dislipidemia, dan obesitas yang memengaruhi jaringan artikular serta faktor individu yaitu usia lanjut, riwayat trauma, cedera akibat olahraga, penggunaan secara berlebihan akibat pekerjaan, dan faktor genetik.^[3]

Pada tahun 2017 diperkirakan sebanyak 303 juta orang di seluruh dunia mengalami OA. Angka kejadian OA mencapai 9,6% pada pria, dan 18% pada wanita dengan usia di atas 60 tahun. Penyakit ini diperkirakan dapat mencapai 25% populasi dunia pada tahun 2040. Di Kanada dilaporkan angka

kejadian OA sebanyak 4,4 juta penderita dan diperkirakan setiap 60 detik didapatkan pasien baru terdiagnosis OA.^[4,5] Di Indonesia angka kejadian penyakit sendi yang berusia di atas 15 tahun sebesar 7,3%, dengan OA mencapai 60% dan kejadian terbanyak pada bagian lutut.^[6]

Tatalaksana OA saat ini masih berfokus pada penanganan gejala seperti terapi fisik dan okupasi, medikamentosa untuk penanganan nyeri, serta pembedahan. Sayangnya, keberhasilan terapi tersebut memiliki banyak keterbatasan terkait dengan komplikasi pada pasien dan efisiensinya.^[7] Penelitian terbaru menyatakan adanya potensi regenerasi jaringan melalui pemanfaatan sel punca dalam tatalaksana OA. Sel punca mesenkimal atau *mesenchymal stem cell* (MSC) diketahui dapat meningkatkan perbaikan kartilago, mengurangi nyeri, dan mengurangi proses destruktif dengan peran sitokin dan kemokin melalui pemberian secara intra-artikular.^[8]

PEMBAHASAN

Osteoarthritis merupakan bentuk penyakit degeneratif sendi akibat paparan stres mekanik yang terus-menerus. Penyakit ini bersifat kronis dan ditandai dengan kerusakan tulang subkondral,

¹Program Profesi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

ligamentum, kapsul, dan jaringan sinovial serta jaringan ikat periartikuler.^[9] Osteoarthritis menjadi satu dari sepuluh penyakit tersering yang menyebabkan disabilitas di negara berkembang dan berdampak besar dalam masalah kesehatan masyarakat.^[9,10]

Secara umum, OA dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan etiologinya, yaitu primer (idiopatik atau non-traumatik) dan sekunder (trauma, kelainan anatomi akibat faktor mekanik, gangguan metabolik, dan inflamasi). Keparahan penyakit dapat dinilai berdasarkan hasil pemeriksaan radiografi menurut sistem Kellgren-Lawrence.^[11,12] Berdasarkan lokasi sendi yang terkena, OA dapat mengenai tangan, lutut, kaki, vertebra, panggul, tempat lainnya (glenohumeral, akromioklavikular, tibiotalar, sakroiliaka, temporo-mandibular), dan generalisata atau sistemik (meliputi tiga atau lebih lokasi).^[9]

Osteoarthritis memiliki faktor risiko yang banyak dan saling berkaitan baik sistemik maupun lokal. Faktor risiko sistemik meliputi usia, jenis kelamin, hormonal, dan diet. Kejadian OA meningkat seiring bertambahnya usia akibat perubahan kartilago artikular yang ditandai dengan penumpukan glikat dan menyebabkan kegagalan mekanik. Angka kejadian juga ditemukan lebih banyak pada jenis kelamin perempuan *postmenopause* akibat peningkatan *osteocalcin* dan resorpsi tulang. Sementara faktor risiko lokal terdiri dari trauma pada sendi, obesitas, serta jenis pekerjaan dan aktivitas fisik yang berhubungan dengan pengangkutan beban berat dan menaiki tangga.^[12,13]

Patogenesis terjadinya OA melibatkan aktivasi sistem imun terutama *Interleukin-1* (IL-1) dan *Tumor Necrotizing Factor- α* (TNF- α). *Interleukin-1* merupakan sitokin proinflamasi yang menyebabkan beberapa efek kerusakan pada kartilago melalui proses pemecahan kartilago serta penurunan sintesis komponen matriks utama dan penurunan proliferasi fibroblas. Selanjutnya, TNF- α berperan dalam degradasi matriks dengan meningkatkan stimulasi sekresi enzim proteolitik. Aktivitas IL-1 (IL-1 α dan IL-1 β) dan TNF- α secara bersama-sama dapat menginduksi produksi IL-6 dan dinilai menjadi penyebab utama keluhan dan progresivitas penyakit pada OA.^[13]

Aktivasi respon imun sinovial tersebut terjadi akibat ketidakseimbangan antioksidan dan stres oksidatif yang terus menerus terjadi seiring pertambahan usia.^[14] Selain itu, aktivasi respon imun dapat diakibatkan oleh trauma dan penggunaan sendi berlebihan dalam jangka waktu lama. Trauma pada sendi akan memicu produksi *damage-associated-molecular-patterns* (DAMPs) dan selanjutnya aktivasi sistem imun sinovial terjadi.^[15]

Proses lainnya yang terjadi yaitu aktivasi IL-1 dan TNF- α yang akan memicu aktivasi *c-Jun NH 2-terminal Kinase* (JNK) *signalling pathway*. Fosforilasi *c-Jun* meningkat dan penurunan sintesis proteoglikan serta peningkatan produksi *matrix metalloproteinase-13* (MMP-13) terjadi. Hasil akhir proses tersebut menyebabkan degenerasi kartilago.^[16]

Secara keseluruhan, selain sitokin proinflamasi yang telah disebutkan, mediator inflamasi lainnya banyak ditemukan pada cairan sinovial penderita OA. Termasuk di dalamnya, yaitu protein plasma (*C-reactive protein*), prostaglandin (PGE2), leukotrien (LKB4), faktor pertumbuhan (VEGF, TGF β , NGF), nitrit oksida (NO), dan komponen komplemen. Semua komponen tersebut mampu menginduksi MMP dan

enzim hidrolitik lain sehingga terjadi destruksi kolagen dan proteoglikan.^[10,17]

Tanda dan gejala yang dapat ditemukan pada pasien OA berupa nyeri, kekakuan sendi, kelemahan otot, pembesaran tulang, dan pembengkakan akibat edema jaringan lunak, gangguan sirkulasi darah, erosi pada kondrosit serta pembentukan kistik.^[13] Pada pemeriksaan radiologi pada sendi yang terkena akan tampak pembentukan osteofit, *remodelling* tulang, dan efusi sinovial.^[18]

Banyak pendekatan terapi yang dilakukan untuk menangani kasus OA. Tujuan penatalaksanaan OA adalah untuk mengurangi nyeri, mempertahankan dan meningkatkan fungsi gerak sendi, mencegah komplikasi dan meningkatkan kualitas hidup.^[19] *American Academic of Orthopedic Surgeon* (AAOS) membuat rekomendasi penatalaksanaan sendi, diantaranya aktivitas fisik, pengawasan berat badan, penggunaan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) baik oral maupun topikal, dan satu-satunya opioid yang direkomendasikan, yaitu tramadol.^[20]

Penatalaksanaan non farmakologi selalu menjadi pilihan pertama pada kasus OA, terutama OA lutut. Aktivitas fisik ringan sampai sedang memiliki banyak manfaat bagi penderita OA dalam hal memperbaiki fungsi gerak dan mekanik. Selain itu, kontrol berat badan dilakukan sebagai upaya mengurangi keluhan dan perburukan degenerasi sendi.^[21] Penatalaksanaan OA kemudian berkembang menggunakan obat-obat injeksi intra-artikular. Terapi lokal ini diharapkan memiliki efek samping sistemik yang lebih sedikit dan efek langsung pada sendi dapat lebih terjadi. Obat injeksi intra-artikular yang dipakai adalah kortikosteroid, *visco supplement* (asam hialuronat), *platelet-rich-plasma* (PRP), dan *stem cell*. Penelitian menyebutkan efektivitas obat injeksi intra-artikular lebih baik dibandingkan penggunaan OAINS dan terapi sistemik lain.^[19,22]

Kedokteran modern terus mengembangkan potensi sel punca sebagai terapi seluler untuk osteoarthritis.^[23] Sel punca atau *stem cell* merupakan sel prekursor khusus yang mempunyai kemampuan berdiferensiasi atau *self-renewal* dan berkembang menjadi berbagai jenis sel matur pada jaringan tubuh tertentu.^[24]

Berdasarkan asalnya, sel punca diklasifikasikan menjadi sel punca embrionik, sel germinal embrionik, sel punca fetal, sel punca dewasa, sel punca hematopoietik, dan sel punca mesenkimal.^[25] Jenis sel punca yang dimanfaatkan dalam terapi osteoarthritis adalah sel punca mesenkimal karena mempunyai kemampuan diferensiasi komponen mesoderm, termasuk osteoblast dan kondrosit sehingga berguna dalam perbaikan dan regenerasi jaringan.^[26]

Sel punca mesenkimal atau *mesenchymal stem cell* (MSC) adalah sumber sel punca yang bersifat multipoten sehingga mampu berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel.^[24] Secara *invivo*, fungsi utama MSC adalah untuk diferensiasi dan mempertahankan homeostasis jaringan.^[27]

Menurut *The Mesenchymal Stem Cell Committee of The International Society of Cellular Therapy* (ISCT), kriteria minimal MSC yang dapat dimanfaatkan, yaitu:

- a. Bersifat *plastic-adherent* pada wadah atau labu kultur.
- b. Memiliki karakteristik fenotipik dengan permukaan antigen CD44, CD73, CD90, dan CD105.

- c. Tidak bereaksi terhadap *hematopoietic marker*, seperti CD3, CD14, CD19, CD34, dan CD35.^[28,29]

Mekanisme MSC sebagai terapi osteoarthritis belum sepenuhnya jelas, namun diduga MSC dapat langsung meregenerasi kartilago dengan cara menstimulasi produksi kolagen tipe dua.^[30] Hipotesis lain mengatakan MSC mempercepat diferensiasi kartilago karena *native articular cartilage* memiliki kapasitas pembaharuan yang terbatas. Selain itu, MSC juga dapat mengembalikan volume kartilago melalui sekresi *growth factor*. Dalam peran menghambat patogenesis osteoarthritis, MSC memiliki efek imunomodulator dan anti-inflamasi melalui supresi terhadap proliferasi sel-T, maturasi monosit, dan ekspresi sitokin pro inflamasi.^[26,31]

Mesenchymal stem cell bersifat heterogen, klonogenik, memiliki morfologi seperti fibroblas di bawah mikroskop, dan relatif mudah diisolasi dari berbagai jaringan.^[29] Sumsum tulang adalah sumber isolasi utama MSC dalam tubuh. Adapun sumber isolasi MSC lainnya, antara lain periosteum dan trabekula tulang, jaringan adiposa, rongga sinovial, dan *deciduous teeth*.^[32] Bahkan penelitian terbaru menunjukkan MSC dapat diisolasi dari lien, hepar, ginjal, paru-paru, timus, pankreas, dan pembuluh darah.^[29]

Mesenchymal stem cell yang dimanfaatkan dalam terapi osteoarthritis adalah sel yang berasal dari jaringan adiposa dan sumsum tulang. Metode isolasi MSC dapat dilakukan melalui dua cara, yaitu autotransplantasi (memanfaatkan sel punca penderita) dan *allogeneic transplantation* (memanfaatkan sel punca donor). Sel hasil autotransplantasi lebih dikenal sebagai *autologous MSC*, sedangkan sel hasil *allogeneic transplantation* dikenal sebagai *allogeneic MSC*.^[29,33]

Jika memilih *allogeneic MSC* sebagai terapi osteoarthritis, disarankan memilih donor yang berusia muda karena sel-sel yang diisolasi dari pasien lebih muda menunjukkan diferensiasi yang lebih baik dan cepat. Oleh karena itu, *allogeneic MSC* terbaik adalah sel *Wharton's Jelly* dari *human umbilical cord tissue* (HUCT). Namun, pemanfaatan *allogeneic MSC* mulai berkurang karena sulitnya mendapatkan persetujuan etik dalam penggunaan HUCT.^[28]

Terdapat dua teknik isolasi *autologous MSC*, yaitu *adipose tissue liposuction* dan aspirasi sumsum tulang. Teknik *adipose tissue liposuction* lebih banyak dipilih karena tindakannya tergolong *less invasive procedure* dan konsentrasi sel punca jaringan adiposa lebih tinggi dibandingkan di sumsum tulang. *Stromal vascular fraction of adipose* adalah hasil *adipose tissue liposuction* yang terdiri atas sel punca, kolagen, saraf, pembuluh darah, dan pembuluh limfe. Selanjutnya, *stromal vascular fraction* harus melalui proses penguraian dengan bantuan enzim kolagenase dan sentrifugasi agar mendapatkan sel punca yang siap dimanfaatkan sebagai terapi osteoarthritis.^[28,34]

Walau terapi osteoarthritis menggunakan MSC terbukti mengurangi gejala dan memberi perbaikan gambaran radiologi, masih belum ada aturan yang jelas terkait dosis dan prosedur pelaksanaannya.^[35] Hingga saat ini beberapa prosedur yang dilakukan, antara lain injeksi langsung dengan atau tanpa *radiographic guidance*, *arthroscopy surgical*, dan *implanted open procedure* yang tercatat banyak menimbulkan efek samping berupa *synovial effusion* dan inflamasi setelah pelaksanaan prosedur.^[35,36,37] Bahkan *unstable angina* dilaporkan terjadi pada

seorang pasien setelah tiga bulan prosedur injeksi.^[38] Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lanjutan terkait dosis, prosedur pelaksanaan dan *follow-up*, serta keamanan terapi MSC pada osteoarthritis.

SIMPULAN

Osteoarthritis merupakan bentuk penyakit degeneratif sendi yang bersifat kronis akibat beberapa faktor risiko sistemik maupun lokal. Kelainan sendi dapat terjadi pada sendi tangan, lutut, kaki, vertebra, panggul, dan generalisata. Penatalaksanaan OA dilakukan dengan pengawasan berat badan, aktivitas fisik, penggunaan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) dan opioid, dan terapi intra-artikular dengan menggunakan kortikosteroid, *visco supplement* (asam hialuronat), *platelet-rich plasma* (PRP), dan *stem cell*.

Modalitas terapi OA saat ini terus berkembang dengan adanya studi pemanfaatan sel punca mesenkimal atau *mesenchymal stem cell* (MSC) secara intra-artikular. Sel punca mesenkimal dapat meregenerasi kartilago dan memiliki efek imunomodulator dan anti inflamasi. Studi lebih lanjut masih harus dilakukan guna pengembangan pemanfaatan modalitas terapi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kim C, Keating A. Cell therapy for knee osteoarthritis: mesenchymal stromal cells. *Karger*. 2019 Mei;65(3): 294–8.
2. Navneet KD, Viraj KM, Rajni D, Shabbir SA, Joseph RW, Peter DW, et al. Combating osteoarthritis through stem cell therapies by rejuvenating cartilage: A review. *Stem Cells International*. 2018 Mar: 1-13.
3. Silverwood V, Blagojevic BM, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015 Apr;23(4): 507–15.
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. *Arthritis Alliance of Canada*. 2011 Okt;34.
5. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. 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 Nov; 392(10159): 1789–1858
6. Ahmad IW, Rahmawati LD, wardhana TH. Demographic profile, clinical, and analysis of osteoarthritis patients in surabaya. *Biomolecular and Health Science Journal*. 2018 Apr; 1(1): 34-9.
7. Mora JC, Przkora R, Almeida YC. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *Journal of Pain Research*. 2018 Okt; 11(1): 2189-96.
8. Patrizio M, Swarna R, Aoife G, Frank B, Murphy JM. Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: The critical role of the cell secretome. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019 Jan; 7(9):1-9.
9. IRA. Rekomendasi IRA untuk diagnosis dan penatalaksanaan osteoarthritis. Jakarta: Indonesian Rheumatology Association; 2014.
10. Kemenkes RI. Riset kesehatan dasar tahun 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018.

11. Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *J Pain Res.* 2018 Oct; 11:2189-96.
12. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injection (hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop.* 2014 Jul; 5(3):351-61.
13. Ashkavand Z, Malekinejad H, Vishwanath BS. The pathophysiology of osteoarthritis. *Journal of Pharmacy Research.* 2013 Dec; 7(2013):132-8.
14. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau M, Rannou F, Poiraudeau. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016 Jun; 59(3):134-8.
15. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* 2013 Apr; 5(2):77-88.
16. Ge HX, Zou F, Li Y, Liu A, Tu M. JNK pathway in osteoarthritis: pathological and therapeutic aspects. *Journal of Receptors and Signal Transduction.* 2017 Aug; 37(5):431-6.
17. Richards MM, Maxwell JS, Weng L, Angelos MG, Golzarian J. Intraarticular treatment of knee osteoarthritis: from anti-inflammatories to products of regenerative medicine. *Phys Sportsmed.* 2016 Apr; 44(2):101-8.
18. Dulay GS, Cooper C, Dennison EM. Knee pain, knee injury, knee osteoarthritis & work. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 Jun; 29(3):454-461
19. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American college of rheumatology or arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Arthritis Care and Research.* 2020 Jan; 72(2):149-62.
20. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013 Sep; 21(9):571-6.
21. Mcalindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Mar; 22(3):363-88.
22. 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. *Ann Intern Med.* 2015 Jan; 162(1):46-54.
23. Dubey NK, Mishra VK, Dubey J, Abdul SS, Wang JR, Wang PD, dkk. Combating osteoarthritis through stem cell therapies by rejuvenating cartilage: a review. *Stem Cells Int.* 2018 Mar;2018:1-13.
24. Djauhari T. Sel punca. *Jurnal Santika Medika.* 2010 Dec;6(2):91-6.
25. Zakrzewski W, Dobrzynski M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cell: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Feb;10(68):1-22.
26. Freitag J, Bates D, Wickham J, Shah K, Huguenin L, Tenem A, dkk. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regen Med.* 2019 Feb;14(3):213-30.
27. McGonagle D, Baboolal TG, Jones E. Native joint-resident mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. *Net Rev Rheumatol.* 2017 Dec;13(12):719-30.
28. Whittle SL, Johnston RV, McDonalds S, Worthley D, Campbell TM, Buchbinder R. Stem cells injections for osteoarthritis of the knee [protocol]. *Cochrane Database Systematic Reviews.* 2019 May;5:1-17.
29. Shah K, Zhao AG, Sumer H. New approaches to treat osteoarthritis with mesenchymal stem cells. *Hindawi.* 2018 Sep;2018:1-9.
30. Lu L, Dai C, Zhang Z, Du H, Li S, Ye P, dkk. 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 Res Ther.* 2019 May; 10(143):1-10.
31. Chahal J, Aristizabal AG, Shestopaloff K, Bhatt S, Chaboureaux A, Fazio A, dkk. Bone marrow mesenchymal stromal cell treatment in patients with osteoarthritis results in overall improvement in pain and symptoms and reduces synovial inflammation. *STEM CELLS Translational Medicine.* 2019 Apr;8(8):746-57.
32. Bianco P. Mesenchymal stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2014 Aug;30:677-704.
33. Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nature Biotechnology.* 2014 Feb;32:252-60.
34. Burke J, Hunter M, Kolhe R, Isales C, Hamrick M, Fulzele S. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med.* 2016 Aug;5(1):1-8.
35. Jevotovsky DS, Alfonso AR, Einhorn TA, Chiu ES. Osteoarthritis and stem cell therapy in humans: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Jun;26(6):711-29.
36. Gupta PK, Chullikana A, Rengasamy M, Shetty N, Pandey V, Agarwal V, et al. 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 Res Ther.* 2016 Dec;18(1):1-18.
37. Vega A, Martin-Ferrero MA, Canto FD, Alberca M, Garcia V, Orozco L. Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial. *Transplantation.* 2015 Aug;99(8):1681-90.
38. Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F. Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase 1 dose-escalation trial. *Stem Cells Transl Med.* 2016 Jul; 5(7): 847-56.