



Peran Secretome dalam Terapi Osteoarthritis

Mesya Azahra Putri^{1*}, Ricky Edwin P. Hutapea², Norman Zainal³

¹Fakultas Kedokteran, Program Studi Profesi Dokter, Universitas YARSI, Jakarta Indonesia.

²Departemen Ortopedi dan Traumatologi RSUD Pasar Rebo, Jakarta, Indonesia.

³Departemen Ortopedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta, Indonesia

Email: mesya.azahrap0805@gmail.com¹, ricky.hutapea.md@gmail.com²

*Penulis korespondensi: mesya.azahrap0805@gmail.com

Abstract. Osteoarthritis is a progressive degenerative joint disease characterized by cartilage damage, chronic inflammation, and functional limitation. Current treatments mainly focus on symptom relief and mechanical correction, with limited ability to restore the biological environment of the joint. Recently, mesenchymal stem cell derived secretome has emerged as a promising cell free regenerative therapy with anti-inflammatory and tissue-repair potential. This study aimed to systematically review the role of mesenchymal stem cell secretome in osteoarthritis management, both as an intra-articular therapy and as an adjuvant following surgical intervention. A literature review was conducted on relevant preclinical and early clinical studies published over the past decade. The selected articles were analyzed to evaluate therapeutic mechanisms and clinical implications. The findings indicate that intra articular administration of secretome reduces inflammatory mediators, suppresses catabolic enzyme activity, and improves cartilage integrity in various osteoarthritis models. Early clinical evidence also suggests improvements in pain and joint function, especially in patients with mild to moderate disease. Furthermore, secretome shows potential as an adjuvant therapy after surgery by supporting biological recovery of joint tissues. Overall, mesenchymal stem cell secretome represents a promising component of a multimodal strategy for osteoarthritis management, although further clinical trials are required to confirm its efficacy and safety.

Keywords: Adjuvant Therapy; Mesenchymal Stem Cells; Osteoarthritis; Regenerative Medicine; Secretome.

Abstrak. Osteoarthritis merupakan penyakit sendi degeneratif progresif yang ditandai oleh kerusakan kartilago, inflamasi kronis, dan keterbatasan fungsi sendi. Terapi yang tersedia saat ini sebagian besar berfokus pada pereda gejala dan koreksi mekanik, namun belum optimal dalam memperbaiki lingkungan biologis sendi. Dalam beberapa tahun terakhir, secretome yang berasal dari mesenchymal stem cells berkembang sebagai terapi regeneratif berbasis *cell-free* dengan potensi antiinflamasi dan perbaikan jaringan. Penelitian ini bertujuan menelaah secara sistematis peran secretome mesenchymal stem cells dalam penatalaksanaan osteoarthritis, baik sebagai terapi intraartikular maupun sebagai terapi adjuvan pasca intervensi operatif. Metode yang digunakan adalah *literature review* terhadap studi preklinik dan klinik awal yang relevan dalam sepuluh tahun terakhir. Hasil telaah menunjukkan bahwa pemberian secretome secara intraartikular mampu menurunkan mediator inflamasi, menghambat aktivitas enzim katabolik, serta memperbaiki integritas kartilago pada berbagai model osteoarthritis. Bukti klinik awal juga mengindikasikan perbaikan nyeri dan fungsi sendi. Selain itu, secretome berpotensi menjadi terapi adjuvan pasca tindakan operatif dengan mendukung pemulihan biologis jaringan sendi. Secara keseluruhan, secretome mesenchymal stem cells menjanjikan sebagai bagian dari strategi penatalaksanaan osteoarthritis yang bersifat multimodal, meskipun masih diperlukan penelitian lanjutan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya.

Kata kunci: Mesenchymal Stem Cells; Osteoarthritis; Pengobatan Adjuvan; Secretome; Terapi Regeneratif.

1. LATAR BELAKANG

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi degeneratif progresif yang ditandai oleh kerusakan kartilago, perubahan tulang subkondral, serta inflamasi kronis yang menyebabkan nyeri, kekakuan, dan penurunan fungsi sendi. Penyakit ini paling sering mengenai sendi lutut dan panggul, serta menjadi salah satu penyebab utama disabilitas pada populasi usia lanjut. Gangguan homeostasis matriks ekstraseluler, terutama kolagen tipe II dan proteoglikan,

berperan penting dalam progresivitas osteoarthritis, sementara proses inflamasi kronis mempercepat kerusakan struktural dan penurunan fungsi sendi (Coaccioli et al., 2022; Riswanto et al., 2024). Tingginya prevalensi osteoarthritis secara global dan nasional menegaskan bahwa penyakit ini merupakan masalah kesehatan masyarakat yang memerlukan strategi penatalaksanaan jangka panjang yang lebih efektif (Soetjahjo & Utomo, 2022).

Penatalaksanaan osteoarthritis saat ini masih berfokus pada pengendalian gejala melalui pendekatan non-farmakologis dan farmakologis, serta intervensi operatif pada kasus tertentu. Namun, terapi tersebut umumnya bersifat simptomatik dan belum mampu memperbaiki secara optimal lingkungan biologis intraartikular yang telah mengalami inflamasi kronis dan gangguan kapasitas regeneratif (Giannasi et al., 2024). Bahkan, trauma jaringan akibat tindakan bedah dapat memicu respons inflamasi pascaoperasi yang berpotensi menghambat proses penyembuhan jaringan sendi (Coaccioli et al., 2022).

Dalam beberapa tahun terakhir, terapi berbasis mesenchymal stem cells (MSCs) dan produk turunannya yang bersifat *cell-free* semakin mendapat perhatian dalam penanganan penyakit muskuloskeletal kronis. Efek terapeutik MSC terutama dimediasi oleh secretome yang mengandung sitokin antiinflamasi, faktor pertumbuhan, serta vesikel ekstraseluler yang berperan dalam modulasi respons imun dan perbaikan jaringan (Ferreira et al., 2018). Bukti preklinik menunjukkan bahwa secretome MSC memiliki efektivitas yang sebanding dengan MSC utuh dengan profil keamanan yang lebih baik, serta berpotensi mendukung regenerasi jaringan sendi setelah intervensi operatif (Giannasi et al., 2024; Lubis et al., 2023). Oleh karena itu, kajian ini disusun untuk menelaah secara sistematis peran secretome MSC sebagai bagian dari strategi penatalaksanaan multimodal pada osteoarthritis.

2. KAJIAN TEORITIS

Secara teoritis, osteoarthritis berkembang akibat ketidakseimbangan antara proses anabolik dan katabolik matriks kartilago yang diperberat oleh aktivasi mediator inflamasi sehingga mempercepat degradasi jaringan sendi (Coaccioli et al., 2022). Dalam kerangka terapi regeneratif modern, manfaat *mesenchymal stem cells* (MSCs) diketahui terutama dimediasi oleh mekanisme parakrin melalui sekresi molekul bioaktif yang dikenal sebagai secretome, yang mengandung sitokin antiinflamasi, faktor pertumbuhan, dan vesikel ekstraseluler (Ferreira et al., 2018). Berdasarkan konsep *cell-free therapy*, secretome mampu mereplikasi efek biologis MSC tanpa risiko yang melekat pada transplantasi sel hidup. Pada osteoarthritis, secretome secara teoritis berperan menekan inflamasi, menghambat aktivitas enzim katabolik, serta menciptakan lingkungan intraartikular yang lebih kondusif bagi regenerasi kartilago (Vadhan et al., 2024). Selain itu, pada kondisi pasca intervensi operatif,

secretome dipandang relevan sebagai terapi adjuvan yang menjembatani koreksi mekanik dan pemulihan biologis jaringan sendi (Lubis et al., 2023).

3. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *literature review* yang bertujuan mengkaji peran secretome yang berasal dari *Mesenchymal Stem/Stromal Cells* (MSCs) dalam penatalaksanaan osteoarthritis, baik sebagai terapi intraartikular maupun sebagai terapi adjuvan pasca intervensi operatif. Data diperoleh melalui penelusuran basis data PubMed, ScienceDirect, Scopus, dan Google Scholar dengan menggunakan kombinasi kata kunci terkait secretome MSC, osteoarthritis, dan terapi regeneratif. Artikel yang dipublikasikan dalam sepuluh tahun terakhir diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi untuk memastikan relevansi dan kualitas sumber. Studi yang terpilih dianalisis secara kualitatif menggunakan pendekatan sintesis naratif guna mengidentifikasi mekanisme biologis, hasil preklinik dan klinik, serta implikasi klinis dari penggunaan secretome MSC dalam penatalaksanaan osteoarthritis.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Osteoarthritis

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi degeneratif progresif yang ditandai oleh kerusakan kartilago artikular, perubahan tulang subkondral, pembentukan osteofit, serta inflamasi kronis pada jaringan sendi. Secara patofisiologis, penyakit ini berkembang akibat ketidakseimbangan antara proses sintesis dan degradasi matriks ekstraseluler kartilago, terutama kolagen tipe II dan proteoglikan, yang menyebabkan penurunan fungsi biomekanik sendi (Omar, 2024). Aktivasi mediator inflamasi seperti interleukin-1 β dan tumor necrosis factor- α mempercepat aktivitas enzim katabolik, termasuk *matrix metalloproteinase* dan *aggrecanase*, sehingga mempercepat degradasi kartilago (Aryana et al., 2024).

Inflamasi kronis juga memicu gangguan homeostasis antara kartilago dan tulang subkondral melalui aktivasi jalur RANKL yang meningkatkan resorpsi tulang, angiogenesis, serta remodeling tulang yang abnormal. Perubahan ini menyebabkan tulang subkondral menjadi lebih kaku dan kurang mampu menyerap beban mekanik, sehingga tekanan berlebih diteruskan ke kartilago dan mempercepat progresivitas penyakit (Coaccioli et al., 2022). Interaksi antara faktor mekanik dan biologis tersebut membentuk siklus patologis yang berperan penting dalam progresi osteoarthritis serta menjadi dasar rasional pengembangan terapi yang tidak hanya bersifat simptomatik, tetapi juga menargetkan perbaikan lingkungan biologis sendi.

Secretome Mesenchymal Stem/Stromal Cells (MSCs) dalam Penatalaksanaan Osteoarthritis

Secretome yang berasal dari *Mesenchymal Stem/Stromal Cells* (MSCs) merupakan kumpulan molekul bioaktif yang disekresikan melalui mekanisme parakrin, meliputi sitokin antiinflamasi, faktor pertumbuhan, serta vesikel ekstraseluler yang berperan dalam modulasi respons imun dan perbaikan jaringan (Ferreira et al., 2018). Dalam konteks osteoarthritis, secretome MSC dipandang sebagai alternatif terapi *cell-free* yang mampu mereplikasi sebagian besar efek terapeutik MSC utuh dengan profil keamanan yang lebih baik, karena tidak melibatkan implantasi sel hidup dan memiliki risiko imunogenisitas yang lebih rendah (Trigo et al., 2025).

Secara biologis, secretome MSC bekerja dengan menekan mediator inflamasi, menghambat aktivitas enzim katabolik perusak matriks, serta mendukung proses regenerasi kartilago, sehingga berpotensi memperbaiki lingkungan mikro intraartikular yang proinflamasi pada osteoarthritis (Vadhan et al., 2024). Sejumlah studi preklinik dan klinik awal menunjukkan bahwa penggunaan secretome MSC dapat memperbaiki nyeri, fungsi sendi, serta parameter biologis terkait degradasi kartilago, dan menempatkannya sebagai bagian dari strategi penatalaksanaan osteoarthritis yang bersifat multimodal, khususnya sebagai terapi adjuvan untuk meningkatkan hasil jangka panjang (Soetjahjo & Utomo, 2022).

Secretome sebagai Terapi Intraartikular

Pemberian secretome secara intraartikular merupakan pendekatan biologis regeneratif yang semakin berkembang dalam penatalaksanaan osteoarthritis. Rute intraartikular dipilih karena memungkinkan penghantaran langsung komponen bioaktif secretome ke lingkungan sendi yang mengalami inflamasi kronis dan degradasi kartilago, sehingga menghasilkan efek terapeutik yang lebih terfokus dengan paparan sistemik yang minimal (Soetjahjo & Utomo, 2022). Secara mekanistik, secretome MSC berperan dalam menekan mediator inflamasi, menghambat aktivitas enzim perusak matriks, serta mendukung proses perbaikan jaringan kartilago melalui modulasi lingkungan mikro intraartikular (Vadhan et al., 2024).

Berbagai penelitian preklinik menunjukkan bahwa injeksi intraartikular secretome MSC mampu memperbaiki karakteristik histologis kartilago serta menurunkan ekspresi mediator inflamasi pada model osteoarthritis, dengan efektivitas yang sebanding atau lebih baik dibandingkan terapi konvensional seperti asam hialuronat (Khatab et al., 2018; Lubis et al., 2023). Temuan ini sejalan dengan laporan klinik awal yang menunjukkan perbaikan nyeri dan fungsi sendi pada pasien osteoarthritis derajat ringan hingga sedang setelah pemberian secretome MSC (Aryana et al., 2024; Partan et al., 2023). Dengan profil keamanan yang lebih baik karena bersifat *cell-free*, secretome MSC berpotensi menjadi pilihan terapi intraartikular

yang tidak hanya bersifat simptomatik, tetapi juga memberikan manfaat biologis dalam memperlambat progresivitas osteoarthritis.

Studi Pre-klinik Secretome MSC terhadap Osteoarthritis

Penggunaan secretome yang berasal dari *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) sebagai terapi osteoarthritis telah banyak dievaluasi melalui berbagai studi preklinik. Penelitian-penelitian ini bertujuan menilai aspek keamanan, mekanisme biologis, serta efektivitas terapeutik secretome sebelum diaplikasikan pada uji klinis, dengan pendekatan eksperimental baik in vitro maupun in vivo.

Tabel 1. Studi Pre-klinik Penggunaan Secretome MSC pada Model Osteoarthritis Hewan.

No.	Data	Sumber Secretome	Model Eksperimen	Temuan Utama/Mekanisme
1	Khatab et al., 2018	Secretome MSC sumsum tulang manusia (distimulasi sitokin)	Model OA Mencit (Kolagenase – Induced)	- Menurunkan nyeri dan memperbaiki struktur kartilago - Menunjukkan efektivitas terapi intraartikular <i>non-cellular</i> dengan hasil setara MSC utuh.
2	Lubis et al., 2023	Secretome dari <i>Human Umbilical Cord MSC</i> (HUC-MSC)	Model OA pada domba (<i>Obis aries</i>) melalui <i>meniscectomy</i> lateral total	- Memperbaiki struktur kartilago dan skor OARSI lebih baik dibandingkan asam hialuronat - Mendukung penggunaan sebagai terapi adjuvan pasca tindakan operatif.
3	Dharmayuda et al., 2023	Secretome turunan MSC Sumsum tulang	Model OA kelinci yang di induksi (usia 6 – 8 tahun)	Menekan progresi kerusakan kartilago dan memperbaiki kondisi jaringan sendi dibandingkan terapi standar asam hialuronat.
4	Riswanto et al., 2024	Secretome MSC manusia	Model OA tikus wistar melalui induksi kolagenase tipe II intraartikular	Memperbaiki struktur kartilago dan kontinuitas tulang subkondral; menunjukkan efek terapeutik konsisten dan potensi pengaturan dosis.

Secara keseluruhan, hasil studi preklinik menunjukkan bahwa pemberian secretome *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) secara intraartikular memiliki potensi terapeutik yang konsisten dalam penatalaksanaan osteoarthritis. Secretome MSC terbukti efektif sebagai terapi *cell-free*, baik sebagai alternatif terapi non-operatif maupun sebagai terapi adjuvan pasca intervensi struktural pada sendi. Dibandingkan terapi standar seperti asam hialuronat, secretome MSC menunjukkan efektivitas yang sebanding atau lebih baik, serta mendukung perbaikan struktur dan fungsi sendi, sehingga memiliki prospek menjanjikan untuk dikembangkan lebih lanjut menuju aplikasi klinis.

Secretome MSC sebagai Terapi Adjuvan Pasca Tindakan Operatif

Penelitian Lubis et al. (2023) menunjukkan bahwa pemberian secretome yang berasal dari *Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells* (HUC-MSC) secara intraartikular setelah tindakan *meniscectomy* pada model osteoarthritis mampu memperbaiki struktur kartilago secara signifikan, yang ditunjukkan oleh skor OARSI makroskopik dan mikroskopik yang lebih baik dibandingkan asam hialuronat serta setara dengan terapi MSC utuh. Temuan

ini menegaskan bahwa secretome MSC memiliki efektivitas terapeutik yang sebanding dengan terapi sel, namun dengan pendekatan *cell-free* yang lebih aman.

Dalam konteks klinis, hasil tersebut menyoroiti keterbatasan pendekatan operatif yang hanya berfokus pada koreksi mekanik, karena lingkungan intraartikular pascaoperasi tetap berada dalam kondisi inflamasi dan rentan terhadap progresi degeneratif. Pemberian secretome MSC sebagai terapi adjuvan pasca tindakan operatif berpotensi menjembatani kesenjangan tersebut dengan mendukung regenerasi kartilago dan pemulihan biologis jaringan sendi. Oleh karena itu, secretome MSC dapat diposisikan sebagai bagian penting dari strategi penatalaksanaan osteoarthritis yang bersifat multimodal, mengintegrasikan intervensi mekanik dan pendekatan biologis regeneratif untuk meningkatkan hasil jangka panjang pasca operasi.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil kajian, secretome memiliki potensi terapeutik yang menjanjikan dalam penatalaksanaan osteoarthritis, baik sebagai terapi intraartikular maupun sebagai terapi adjuvan pasca tindakan operatif, dengan pendekatan *cell-free* yang relatif lebih aman. Meskipun bukti preklinik dan klinik awal menunjukkan hasil yang konsisten, keterbatasan jumlah dan kualitas studi klinik menuntut kehati-hatian dalam generalisasi temuan. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan berupa uji klinik terkontrol berskala besar dan standarisasi metode produksi secretome untuk memastikan efektivitas dan keamanannya sebelum diadopsi secara luas dalam praktik klinis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Ricky Edwin P. Hutapea, Sp. OT(K) dan dr. Norman Zainal, Sp. OT, M.Kes selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, arahan, serta masukan ilmiah selama proses penyusunan penelitian ini. Apresiasi juga disampaikan kepada seluruh pihak yang turut mendukung pelaksanaan penelitian, baik melalui fasilitasi akademik maupun penelaahan naskah, sehingga karya ini dapat diselesaikan dengan baik.

DAFTAR REFERENSI

- Aryana, I. G. N. W., Suyasa, I. K., Dharmayuda, C. G. O., Febyan, & Gunawan, D. (2024). Clinical Outcomes Comparison in Administration of Secretome vs Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis Kellgren-Lawrence Grade I-III. *Indonesian Journal of Medicine*, 9(4), 467–477. <https://doi.org/10.26911/theijmed.v9i4.798>
- Coaccioli, S., Sarzi-Puttini, P., Zis, P., Rinonapoli, G., & Varrassi, G. (2022). Osteoarthritis: New Insight on Its Pathophysiology. *Journal of Clinical Medicine*, 11(20), 6013. <https://doi.org/10.3390/jcm11206013>
- Dharmayuda, C. G. O., Kawiyaana, I. K. S., Bakta, I. M., Astawa, I. N. M., Astawa, P., Manuaba, I. B. P., Suyasa, I. K., Subawa, A. A. N., Suroto, H., & Maker, L. P. L. I. (2023). Administration of mesenchymal stem cell derivate secretome causes lower levels of Matrix Metalloproteinase-13, Aggrecanase-2, and Interleukin-1 β than hyaluronic acid in rabbit knee osteoarthritis. *Bali Medical Journal*, 12(1), 899–903. <https://doi.org/10.15562/bmj.v12i1.4169>
- Ferreira, J. R., Teixeira, G. Q., Santos, S. G., Barbosa, M. A., Almeida-Porada, G., & Gonçalves, R. M. (2018). Mesenchymal Stromal Cell Secretome: Influencing Therapeutic Potential by Cellular Pre-conditioning. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02837>
- Giannasi, C., Della Morte, E., Cadelano, F., Valenza, A., Casati, S., Dei Cas, M., Niada, S., & Brini, A. T. (2024). Boosting the therapeutic potential of cell secretome against osteoarthritis: Comparison of cytokine-based priming strategies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 170, 115970. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115970>
- Khatlab, S., van Osch, G., Kops, N., Bastiaansen-Jenniskens, Y., Bos, P., Verhaar, J., Bernsen, M., & van Buul, G. (2018). Mesenchymal stem cell secretome reduces pain and prevents cartilage damage in a murine osteoarthritis model. *European Cells and Materials*, 36, 218–230. <https://doi.org/10.22203/eCM.v036a16>
- Kim, Y. S., Sung, C. H., Chung, S. H., Kwak, S. J., & Koh, Y. G. (2023). The therapeutic potential of mesenchymal stem cell–derived secretome in osteoarthritis: Current evidence and future perspectives. *Stem Cell Research & Therapy*, 14, Article 312. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03412-5>
- Lubis, A. M. T., Aprianto, P., Pawitan, J. A., Priosoeryanto, B. P., Dewi, T. I. T., & Kamal, A. F. (2023). 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*, 94, 300–306. <https://doi.org/10.2340/17453674.2023.12359>
- Omar, M. (2024). Understanding the Pathophysiology of Osteoarthritis. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 19(6).
- Partan, R. U., Putra, K. M., Kusuma, N. F., Darma, S., Reagan, M., Muthia, P., Radiandina, A. S., Saleh, M. I., & Salim, E. M. (2023). Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Secretome Improves Clinical Outcomes and Changes Biomarkers in Knee Osteoarthritis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(22), 7138. <https://doi.org/10.3390/jcm12227138>

- Ragni, E., Papait, A., Perucca Orfei, C., Silini, A. R., Colombini, A., & de Girolamo, L. (2024). Secretome-based approaches for the treatment of osteoarthritis: Mechanisms and clinical applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1456. <https://doi.org/10.3390/ijms25031456>
- Riswanto, B. K., Utomo, D. N., & Widiyanto, L. (2024). Secretome injection effect on microscopic characteristics of cartilage, synovial membrane and subchondral bone in wistar rat knee osteoarthritis model. *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry Research*, 6, 780–786.
- Soetjahjo, B., & Utomo, D. N. (2022). Mesenchymal Stem Cells Secretome and Osteoarthritis: A State of The Art. *The Hip and Knee Journal*, 3(2), 56–63. <https://doi.org/10.46355/hipknee.v3i2.133>
- Trigo, C. M., Rodrigues, J. S., Camões, S. P., Solá, S., & Miranda, J. P. (2025). Mesenchymal stem cell secretome for regenerative medicine: Where do we stand? *Journal of Advanced Research*, 70, 103–124. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.05.004>
- Vadhan, A., Gupta, T., & Hsu, W.-L. (2024). Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as a Treatment Option for Osteoarthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 9149. <https://doi.org/10.3390/ijms25179149>