

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Peran Jalur TGF-β/SMAD dalam Efektivitas Mesenchymal Stem Cells pada Regenerasi Kartilago Osteoarthritis

The Role of the TGF-β/SMAD Pathway in the Effectiveness of Mesenchymal Stem Cells in Cartilage Regeneration in Osteoarthritis

Charlos Daniel Lahuwang[1*], Angela Veronica Putri Sianturi[2], Dian Islamiyah[3], Hafliza Amira[4], Naufal Prama Putra[5], Muhammad Devano Wahyu Prawiro[6], Putri Monica Elisabeth Bangun[7], Reza Aries Saputra[8], Arif Rachman[9], Arfiyanti[10], Nadia Permatasari[11], Elitha Sundari Pulungan[12]

*[*1,2,3,4,5,6,7,8]Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia*

[9]Departemen Biologi Sel dan Biomolekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

[10]Departemen Nutrisi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

[11,12]Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

[1]charlosdlahuwong@gmail.com*, [9]arif.rachman@idu.ac.id, [10]Arfiyanti.ui@gmail.com, [11]nadia.permatadr@gmail.com, [12]elithasundaripulungan@gmail.com

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease characterized by progressive articular cartilage degradation and limited tissue regeneration. Mesenchymal stem cells (MSCs) have emerged as a promising regenerative therapeutic approach due to their chondrogenic differentiation capacity and paracrine activities. The transforming growth factor-β (TGF-β)/SMAD signaling pathway plays an important role in regulating cartilage regeneration, although its biological effects may vary depending on the signaling pathway involved. This systematic review aims to examine the role of TGF-β/SMAD signaling in MSC-mediated cartilage regeneration in osteoarthritis. The review is designed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 guidelines. Relevant in vitro, in vivo, and clinical studies will be identified through systematic literature searches and selected based on predefined eligibility criteria. Data will be synthesized narratively by considering MSC sources, signaling modulation strategies, chondrogenic markers, hypertrophic markers, and structural cartilage regeneration outcomes. Particular attention will be given to ALK5/SMAD2/3 signaling, which is associated with chondrogenic differentiation and extracellular matrix formation, and ALK1/SMAD1/5/8 signaling, which may contribute to cellular hypertrophy and cartilage matrix degradation. Differences in experimental models and signaling responses will also be examined to explain potential variations in regenerative outcomes. This review is expected to provide a comprehensive understanding of TGF-β/SMAD signaling mechanisms and their implications for developing more effective MSC-based regenerative therapies for osteoarthritis.

Keywords: *Osteoarthritis, Mesenchymal Stem Cells, TGF-β/SMAD, Cartilage Regeneration, Chondrogenesi*

Abstrak

Osteoartritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif yang ditandai dengan kerusakan progresif kartilago artikular dan keterbatasan kemampuan regenerasi jaringan. Terapi berbasis *mesenchymal stem cells* (MSC) menjadi salah satu pendekatan regeneratif yang potensial karena kemampuannya dalam berdiferensiasi menjadi kondrosit dan menghasilkan faktor parakrin yang mendukung perbaikan jaringan. Jalur pensinyalan *transforming growth factor-β* (TGF-β)/SMAD berperan penting dalam mengatur regenerasi kartilago, tetapi efek biologisnya dapat berbeda bergantung pada jalur pensinyalan yang teraktivasi. Tinjauan sistematis ini bertujuan menganalisis peran jalur TGF-β/SMAD dalam efektivitas MSC terhadap regenerasi kartilago osteoartritis. Penelitian dirancang berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020.

Author@ This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Studi in vitro, in vivo, dan klinis yang relevan akan diidentifikasi melalui pencarian literatur sistematis serta diseleksi berdasarkan kriteria kelayakan yang telah ditetapkan. Data dianalisis melalui sintesis naratif dengan mempertimbangkan sumber MSC, strategi modulasi jalur pensinyalan, penanda kondrogenik, penanda hipertrofi, dan luaran regenerasi struktural kartilago. Kajian difokuskan pada jalur ALK5/SMAD2/3 yang berkaitan dengan diferensiasi kondrogenik dan pembentukan matriks ekstraseluler serta jalur ALK1/SMAD1/5/8 yang berpotensi memicu hipertrofi sel dan degradasi matriks kartilago. Perbedaan model penelitian dan respons pensinyalan juga akan dikaji untuk memahami variasi hasil regenerasi. Tinjauan ini diharapkan dapat memberikan pemahaman mengenai mekanisme TGF-β/SMAD serta mendukung pengembangan strategi terapi regeneratif berbasis MSC yang lebih efektif pada osteoartritis.

Kata Kunci: *Osteoartritis, Mesenchymal Stem Cells,* TGF-β/SMAD, Regenerasi Kartilago, Kondrogenesis

Penulis Korespondensi : Charlos Daniel Lahuwang

I. PENDAHULUAN

Osteoartritis (OA) merupakan bentuk artritis yang paling sering dijumpai pada populasi dewasa dan ditandai oleh nyeri kronik serta penurunan mobilitas sendi. Studi Global Burden of Disease (GBD) 2021 memperkirakan terdapat 595 juta orang dengan OA pada tahun 2020, setara dengan 7,6% populasi dunia, atau meningkat 132,2% dibandingkan tahun 1990. Jumlah kasus OA lutut diproyeksikan bertambah 74,9% pada tahun 2050, dan beban years lived with disability (YLD) akibat OA terus meningkat karena penuaan populasi serta belum adanya terapi yang bersifat kuratif (GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators, 2023). Di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 melaporkan prevalensi penyakit sendi sebesar 7,3%, dengan OA sebagai salah satu penyakit sendi yang paling umum (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2019). Besarnya beban tersebut mendorong Kementerian Kesehatan menerbitkan Pedoman Nasional Pelayanan Klinis (PNPK) Tata Laksana Osteoartritis sebagai acuan penanganan di tingkat nasional (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2025).

Inti patologi OA adalah degradasi progresif kartilago hialin artikular. Kartilago artikular bersifat avaskular, tidak memiliki persarafan, dan memiliki kepadatan sel yang rendah, sehingga kapasitas perbaikan intrinsiknya sangat terbatas (Makris et al., 2015; Kwon et al., 2019). Defek kartilago yang tidak tertangani cenderung meluas, dan jaringan perbaikan yang terbentuk umumnya berupa fibrokartilago yang secara mekanis lebih inferior dibandingkan kartilago hialin asli (Makris et al., 2015). Tata laksana yang tersedia saat ini, mulai dari analgesik, anti-inflamasi nonsteroid, injeksi intra-artikular, hingga teknik bedah seperti microfracture dan autologous chondrocyte implantation, terutama berperan meredakan gejala dan belum mampu memulihkan struktur kartilago secara tahan lama. Akibatnya, artroplasti sendi masih menjadi pilihan akhir pada OA stadium lanjut (Makris et al., 2015; Kwon et al., 2019).

Keterbatasan tersebut menjadikan terapi berbasis mesenchymal stem cells(MSC) sebagai salah satu pendekatan regeneratif yang paling banyak diteliti. MSC dapat diisolasi dari berbagai sumber, seperti sumsum tulang, jaringan adiposa, sinovium, dan tali pusat; mampu berproliferasi dengan cepat; serta berpotensi berdiferensiasi menjadi kondrosit (Mancuso et al., 2019; To et al., 2019). Selain itu, MSC menyekresikan berbagai sitokin, faktor pertumbuhan, dan vesikel ekstraseluler yang bersifat imunomodulator dan kondroprotektif. Rendahnya tingkat engraftment MSC setelah injeksi intra-artikular bahkan menunjukkan bahwa sebagian besar efek terapeutiknya kemungkinan diperantarai oleh mekanisme parakrin (Mancuso et al., 2019). Pada model hewan, meta-analisis terhadap 59 studi menunjukkan bahwa terapi sel punca meningkatkan pembentukan kartilago baru sebesar 25,99% dibandingkan kontrol (Muhammad et al., 2019). Pada manusia, meta-analisis terbaru terhadap 11 uji klinis acak (811 pasien) melaporkan perbaikan nyeri dan fungsi sendi hingga 24 bulan.

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Namun, heterogenitas antarstudi sangat tinggi (I^2 hingga 98%), sumber dan dosis MSC bervariasi, dan tidak satu pun uji klinis yang disertakan melaporkan luaran struktural kartilago berbasis MRI (Wang et al., 2026). Dengan demikian, efektivitas MSC dalam meregenerasi kartilago belum konsisten, dan faktor biologis yang menentukan keberhasilannya belum dipahami dengan baik.

Meskipun demikian, aktivasi jalur Wnt/β-catenin tidak selalu menghasilkan respons osteogenik yang seragam. Bao et al. (2024) menunjukkan bahwa aktivasi jalur tersebut justru menghambat diferensiasi osteogenik BMSCs pada pasien *anhidrotic ectodermal dysplasia* dengan mutasi EDA/EDAR/EDARADD, berbeda dengan respons pada sel normal. Perbedaan hasil penelitian ini menunjukkan bahwa efek jalur Wnt/β-catenin dapat dipengaruhi oleh kondisi genetik, karakteristik sel, dan mekanisme molekuler lainnya. Selain itu, variasi model penelitian dan intervensi yang digunakan menunjukkan perlunya sintesis bukti secara sistematis untuk memperoleh pemahaman yang lebih komprehensif.

Salah satu faktor biologis yang paling menentukan adalah jalur pensinyalan transforming growth factor-β (TGF-β)/SMAD. Pada jalur kanonik, ligan TGF-β berikatan dengan reseptor tipe II (TβRII) yang kemudian merekrut dan memfosforilasi reseptor tipe I ALK5. ALK5 selanjutnya memfosforilasi SMAD2 dan SMAD3, yang membentuk kompleks dengan SMAD4 dan bertranslokasi ke inti sel untuk mengatur transkripsi gen kondrogenik seperti SOX9, COL2A1, dan ACAN (van der Kraan et al., 2010; Thielen et al., 2019). TGF-β merupakan penginduksi baku diferensiasi kondrogenik MSC secara in vitro, dan studi modulasi genetik menunjukkan bahwa SMAD3 dan SMAD4 berperan lebih dominan dibandingkan SMAD2 dalam proses tersebut (de Kroon et al., 2017). Pada kartilago, aktivasi SMAD2/3 juga bersifat anti-hipertrofi dan anti-inflamasi, sehingga berfungsi protektif (Thielen et al., 2019). TGF-β3 secara khusus juga dilaporkan berperan dalam merekrut MSC endogen ke area kartilago yang rusak (Du et al., 2023).

Berbagai strategi telah dikembangkan untuk memanfaatkan jalur ini, antara lain pemberian TGF-β eksogen, MSC hasil rekayasa genetik yang mengekspresikan berlebih TGF-β atau komponen SMAD, scaffold yang melepaskan TGF-β secara terkontrol, serta penghambatan selektif sinyal ALK1/SMAD1/5/8. Namun, bukti mengenai strategi tersebut masih tersebar pada studi in vitro, studi hewan, dan studi klinis dengan desain, sumber sel, model OA, serta parameter luaran yang sangat beragam. Tinjauan sistematis yang tersedia umumnya menilai efektivitas MSC secara keseluruhan, baik pada luaran histologis hewan maupun luaran klinis pasien (To et al., 2019; Muhammad et al., 2019; Wang et al., 2026), tanpa mengkaji bagaimana status aktivasi jalur TGF-β/SMAD berhubungan dengan kualitas regenerasi kartilago. Sebaliknya, tinjauan yang membahas mekanisme TGF-β/SMAD sebagian besar masih bersifat naratif (Thielen et al., 2019; Du et al., 2023), tanpa pencarian literatur yang sistematis maupun penilaian risiko bias. Berdasarkan penelusuran awal penulis, belum ditemukan tinjauan sistematis yang secara khusus mensintesis peran jalur TGF-β/SMAD sebagai penentu efektivitas MSC pada regenerasi kartilago OA. Oleh karena itu, diperlukan tinjauan sistematis dan meta-analisis yang disusun sesuai pedoman PRISMA 2020 (Page et al., 2021) untuk mengintegrasikan bukti tersebut secara transparan, menilai kualitasnya, dan mengidentifikasi celah penelitian yang dapat menjadi dasar pengembangan terapi MSC yang lebih terarah.

Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mensintesis bukti ilmiah mengenai peran jalur TGF-β/SMAD dalam efektivitas MSC pada regenerasi kartilago osteoartritis. Secara khusus, tinjauan ini bertujuan untuk: (1) mengidentifikasi strategi modulasi jalur TGF-β/SMAD yang digunakan dalam terapi berbasis MSC; (2) menganalisis pengaruh modulasi tersebut terhadap luaran regenerasi kartilago, meliputi skor histologis, ekspresi penanda kondrogenik (SOX9, kolagen tipe II, dan agrekan), serta penanda hipertrofi (kolagen tipe X, RUNX2, dan MMP-13); (3) mengkuantifikasi besar efek melalui meta-analisis apabila data memungkinkan; serta (4) menilai kualitas metodologis dan risiko bias studi yang disertakan.

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

II. METODE

Penelitian ini merupakan systematic review dan meta-analisis yang bertujuan untuk menganalisis peran jalur pensinyalan TGF-β/SMAD dalam efektivitas mesenchymal stem cells (MSC) terhadap regenerasi kartilago osteoartritis (OA). Pelaporan penelitian mengacu pada pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 (Page et al., 2021), sedangkan penentuan kriteria kelayakan dan pengelompokan studi mengacu pada Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (McKenzie et al., 2024).

Susunan *systematic review* dilakukan dengan menggunakan kerangka PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) sebagai dasar untuk merumuskan pertanyaan penelitian dan menentukan kriteria kelayakan artikel. Proses seleksi literatur dirancang mengikuti pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) 2020, yang mencakup empat tahapan utama, yaitu identifikasi (*identification*), penyaringan (*screening*), penilaian kelayakan (*eligibility*), dan inklusi *(inclusion*).

Artikel yang memenuhi kriteria kelayakan selanjutnya dianalisis berdasarkan karakteristik penelitian, sumber dan jenis *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) yang digunakan, strategi modulasi jalur TGF-β/SMAD melalui stimulasi, inhibisi, rekayasa genetik, atau *preconditioning*, indikator diferensiasi kondrogenik, penanda hipertrofi, serta luaran regenerasi struktural kartilago. Hasil penelitian disajikan melalui sintesis naratif dan dianalisis menggunakan pendekatan meta-analisis apabila data memungkinkan, dengan mempertimbangkan perbedaan desain penelitian, sumber MSC, model osteoartritis, jenis intervensi, serta metode pengukuran luaran antarpublikasi.

Kerangka PICO digunakan untuk membatasi ruang lingkup penelitian dan mempermudah proses identifikasi artikel yang sesuai dengan tujuan *systematic review*. Dalam penelitian ini, PICO disusun untuk mengevaluasi peran modulasi jalur TGF-β/SMAD terhadap efektivitas *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) dalam diferensiasi kondrogenik, pembentukan matriks kartilago, serta potensinya dalam mendukung regenerasi kartilago pada kondisi *osteoarthritis* (OA).

Tabel 1. Kerangka PICO Penelitian

Komponen	Definisi dalam penelitian
P (Population)	Mesenchymal stem cells (MSC) dari sumsum tulang, jaringan adiposa, sinovium, atau tali pusat (asal manusia maupun hewan), model eksperimental osteoartritis, serta pasien OA yang relevan dengan terapi berbasis MSC.
I (Intervention)	Modulasi jalur pensinyalan TGF-β/SMAD melalui stimulasi, inhibisi, rekayasa genetik, pemberian TGF-β eksogen, scaffold pelepas TGF-β terkontrol, atau preconditioning MSC.
C (Comparison)	Kelompok MSC tanpa modulasi jalur TGF-β/SMAD atau kelompok kontrol lain yang digunakan sebagai pembanding.
O (Outcome)	Penanda kondrogenik (SOX9, COL2A1, ACAN); penanda hipertrofi (COL10A1, RUNX2, MMP-13); status aktivasi ALK5/SMAD2/3 dan ALK1/SMAD1/5/8; serta luaran regenerasi struktural kartilago (skor histologis, kualitas matriks) dan luaran klinis yang dilaporkan bersama luaran struktural.

Berdasarkan kerangka PICO pada Tabel 1, populasi yang menjadi fokus penelitian ini adalah MSC, model eksperimental OA, dan pasien OA yang relevan dengan terapi berbasis MSC, mencakup penelitian in vitro, in vivo, maupun klinis. Intervensi yang dikaji meliputi modulasi jalur TGF-β/SMAD melalui stimulasi maupun inhibisi, rekayasa genetik, pemberian faktor pertumbuhan TGF-β, penggunaan scaffold pelepas TGF-β terkontrol, serta preconditioning MSC. Efek intervensi dibandingkan dengan kelompok MSC tanpa modulasi jalur TGF-

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

β/SMAD atau kelompok kontrol lainnya.Luaran penelitian mencakup perubahan ekspresi penanda kondrogenik (SOX9, COL2A1, ACAN) yang berperan dalam diferensiasi kondrogenik dan pembentukan matriks ekstraseluler kartilago, serta penanda hipertrofi (COL10A1, RUNX2, MMP-13) yang menandai kecenderungan diferensiasi hipertrofik dan degradasi matriks. Evaluasi mekanisme molekuler difokuskan pada aktivasi jalur ALK5/SMAD2/3 yang berkaitan dengan kondrogenesis dan jalur ALK1/SMAD1/5/8 yang berhubungan dengan hipertrofi. Luaran lainnya mencakup pembentukan jaringan kartilago, kualitas matriks ekstraseluler, dan perbaikan struktural kartilago pada model in vivo, serta luaran klinis yang dilaporkan bersama luaran struktural pada pasien OA.

Seleksi artikel dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan sebelum pencarian dijalankan. Kriteria tersebut disusun mengikuti komponen PICO untuk memastikan kesesuaian artikel dengan tujuan penelitian (Tabel 2).

Tabel 2. Kriteria Kelayakan Studi Berdasarkan Kerangka PICO

Komponen	Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
Population (P)	Penelitian yang menggunakan MSC dari sumsum tulang, jaringan adiposa, sinovium, atau tali pusat, serta model eksperimental OA atau pasien OA yang relevan dengan terapi MSC.	Penelitian yang tidak menggunakan MSC atau tidak melibatkan populasi maupun model yang relevan dengan regenerasi kartilago OA.
Intervention (I)	Penelitian yang mengevaluasi modulasi jalur TGF-β/SMAD melalui stimulasi, inhibisi, rekayasa genetik, atau preconditioning MSC.	Penelitian yang tidak mengevaluasi keterlibatan jalur TGF-β/SMAD dalam terapi berbasis MSC.
Comparison (C)	Penelitian yang menggunakan kelompok pembanding berupa MSC tanpa modulasi jalur TGF-β/SMAD atau kelompok kontrol lainnya.	Penelitian yang tidak memberikan informasi memadai mengenai kelompok pembanding atau kondisi kontrol untuk mengevaluasi intervensi.
Outcome (O)	Penelitian yang melaporkan minimal satu luaran terkait diferensiasi kondrogenik (SOX9, COL2A1, ACAN), penanda hipertrofi (COL10A1, RUNX2, MMP-13), atau regenerasi struktural kartilago.	Penelitian yang hanya melaporkan efek antiinflamasi atau analgesik tanpa menyertakan luaran terkait kondrogenesis, hipertrofi, maupun regenerasi kartilago.
Jenis publikasi	Artikel penelitian asli yang dipublikasikan pada jurnal dengan telaah sejawat, berbahasa Inggris atau Indonesia, dengan data luaran yang dapat diekstraksi.	Tinjauan, editorial, protokol, abstrak konferensi tanpa data lengkap, serta artikel berbahasa selain Inggris dan Indonesia.

Ekstraksi Pencarian literatur dilakukan secara sistematis pada dua basis data elektronik, yaitu PubMed dan Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Pencarian terakhir dijalankan pada 22 November 2026 dengan rentang publikasi 2021-2026 dan batasan bahasa Inggris serta Indonesia. Strategi pencarian disusun dari kata kunci yang mewakili tiga domain utama, yaitu populasi sel dan penyakit (mesenchymal stem cell, osteoarthritis, cartilage), jalur pensinyalan (TGF-beta, SMAD, ALK5, ALK1), dan luaran regenerasi (chondrogenesis, cartilage regeneration, hypertrophy), yang digabungkan menggunakan operator Boolean AND dan OR serta disesuaikan dengan sintaks masing-masing basis data, termasuk istilah MeSH pada PubMed. Strategi pencarian lengkap untuk setiap basis data disajikan pada Pubmed:

"osteoarthrit*[tiab] OR "Osteoarthritis"[Mesh]) AND ("Mesenchymal Stem Cells"[Mesh] OR "mesenchymal stem cell*"[tiab] OR "mesenchymal stromal cell*"[tiab]) AND ("Transforming Growth Factor beta"[Mesh] OR "Smad Proteins"[Mesh] OR "TGF-beta*"[tiab] OR SMAD*[tiab]) AND (cartilage[tiab] OR chondrogen*[tiab])."

Dan Cochrane Library (CENTRAL):

"#1 osteoarthrit* OR arthrosis OR gonarthrosis OR "degenerative joint disease" 31331

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

#2 MSC OR MSCs OR "mesenchymal stem cell" OR "mesenchymal stem cells" OR "mesenchymal stromal cell" OR "mesenchymal stromal cells" OR "stem cell" OR "stem cells" OR "stromal cell" OR "stromal cells" 21345
#3 "TGF-beta" OR "TGF beta" OR TGFbeta OR TGFB* OR "transforming growth factor" OR SMAD* 2901
#4 cartilage OR chondrogen* OR chondrocyte* OR regenerat* OR repair 42125
#5 #1 AND #2 AND #4 312
#6 #1 AND #2 AND #3 6
#7 #2 AND #3 AND #4 49”

Seluruh rekaman hasil pencarian diekspor ke Mendeley untuk penghapusan duplikasi. Skrining judul dan abstrak serta penilaian teks lengkap dilakukan oleh dua penelaah secara independen berdasarkan kriteria pada Tabel 2. Perbedaan penilaian antarpenelaah diselesaikan melalui diskusi untuk mencapai konsensus. Alasan eksklusi pada tahap teks lengkap dicatat dan dilaporkan pada diagram alir PRISMA.

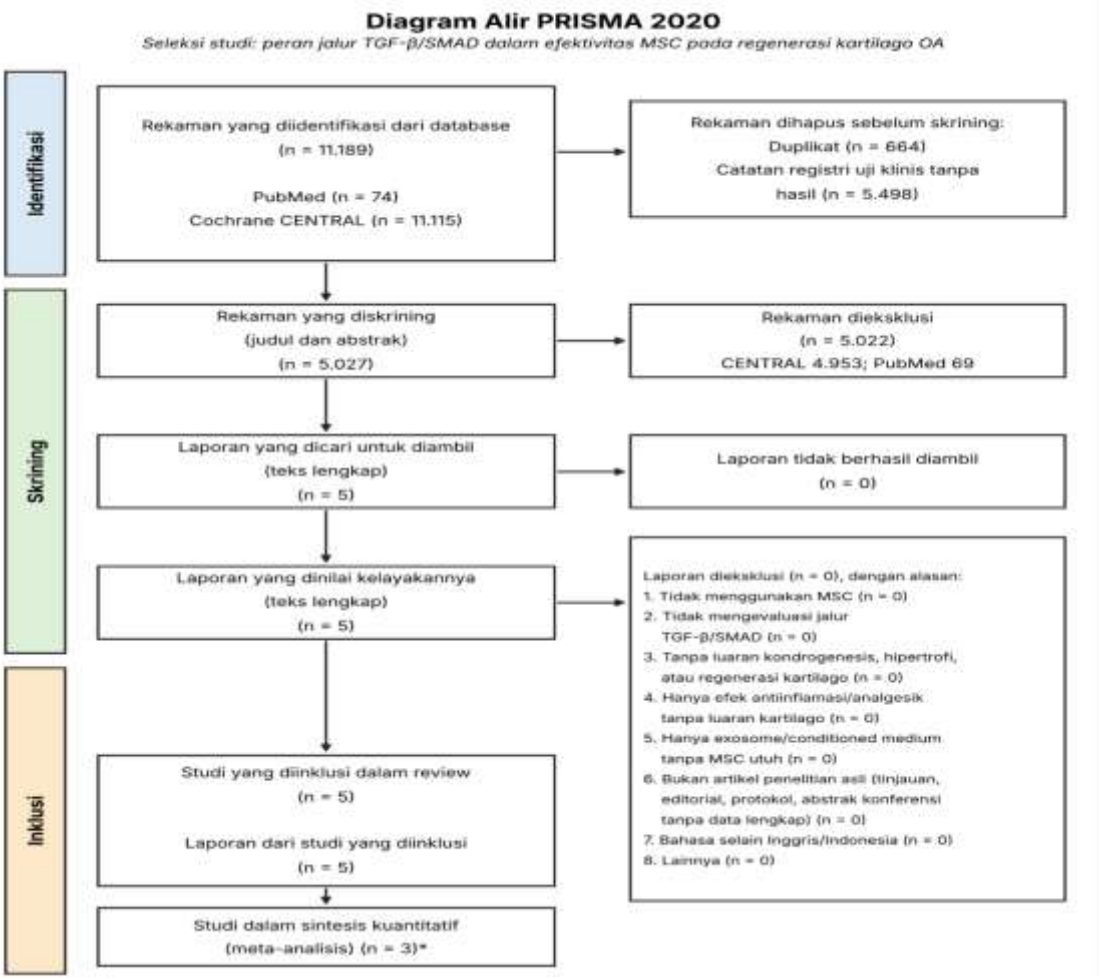
Ekstraksi data dilakukan menggunakan formulir terstruktur yang mencakup identitas penulis, tahun publikasi, desain penelitian, sumber MSC, karakteristik model penelitian, jenis intervensi, kelompok pembanding, komponen jalur TGF-β/SMAD yang dievaluasi, serta luaran penelitian. Data luaran meliputi ekspresi penanda kondrogenik (SOX9, COL2A1, ACAN), penanda hipertrofi (COL10A1, RUNX2, MMP-13), dan parameter regenerasi struktural kartilago. Ekstraksi dilakukan oleh dua penelaah secara independen, dan hasilnya diverifikasi silang sebelum dianalisis. Tidak ada data grafik yang diekstraksi.

Penilaian risiko bias dilakukan sesuai desain penelitian, yaitu SYRCLE Risk of Bias Tool untuk studi in vivo (Hooijmans et al., 2014), Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) untuk uji klinis acak (Sterne et al., 2019), dan ROBINS-I untuk penelitian klinis nonrandomisasi (Sterne et al., 2016). Penelitian in vitro dievaluasi berdasarkan kualitas metodologis dan kelengkapan pelaporan menggunakan Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2) (Barbosa et al., 2023). Seluruh penilaian dilakukan oleh dua penelaah secara independen, dengan perbedaan diselesaikan melalui diskusi.

Ekstraksi Analisis data dilakukan melalui sintesis naratif terstruktur dan meta-analisis. Meta-analisis menggunakan model random-effects dengan ukuran efek mean difference (MD) untuk luaran berskala pengukuran sama dan standardized mean difference (SMD) untuk luaran sejenis dengan skala pengukuran berbeda. Hasil disajikan dengan interval kepercayaan 95%, sedangkan heterogenitas dinilai menggunakan statistik I^2 dan uji Cochran's Q. Analisis dilakukan secara terpisah berdasarkan desain penelitian dan karakteristik intervensi untuk menghindari penggabungan data yang tidak sebanding (Deeks et al., 2026). Analisis statistik dikerjakan menggunakan Revman 5.4 Mengingat jumlah studi yang dapat digabungkan terbatas, estimasi varians antarstudi (τ^2) berpotensi tidak stabil; oleh karena itu penilaian bias publikasi melalui funnel plot maupun uji Egger tidak dilakukan, sesuai anjuran Cochrane Handbook yang mensyaratkan jumlah studi memadai (Deeks et al., 2026).

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan



III. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil

Lima studi yang menjadi dasar tinjauan ini telah ditetapkan sebagai artikel yang memenuhi kriteria substansi untuk dianalisis, yaitu Liu dan Liu (2021), Liu dkk. (2023), Cai dkk. (2023), Wu dkk. (2025), serta Chiang dkk. (2025) (Liu & Liu, 2021; Liu et al., 2023; Cai et al., 2023; Wu et al., 2025; Chiang et al., 2025). Namun, naskah dan berkas yang tersedia tidak memuat rekap jumlah rekaman dari setiap basis data, jumlah duplikasi, jumlah artikel yang tersaring, maupun alasan eksklusi pada tahap teks lengkap. Oleh karena itu, angka alur seleksi PRISMA tidak dicantumkan agar tidak menghasilkan data yang tidak dapat diverifikasi. Jumlah studi yang dianalisis pada bagian berikut adalah lima artikel tersebut. Karakteristik kelima studi yang diinklusi disajikan pada Tabel 3. Berdasarkan desain, dua studi merupakan penelitian gabungan in vitro dan in vivo (Liu & Liu, 2021; Cai et al., 2023), satu studi gabungan in vivo dan in vitro pada lini sel osteoblas (Wu et al., 2025), satu studi in vivo murni (Chiang et al., 2025), dan satu studi in vitro murni tanpa model osteoartritis (Liu et al., 2023). Tidak terdapat uji klinis pada manusia di antara studi yang diinklusi. Sumber

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

MSC bervariasi, meliputi sumsum tulang tikus (Liu & Liu, 2021), sumsumtulang manusia (Liu et al., 2023), sumsum tulang mencit (Cai et al., 2023), tali pusat manusia (Wu et al., 2025), dan sumsum tulang kelinci (Chiang et al., 2025). Model osteoartritis yang digunakan juga berbeda-beda, yaitu model tikus Sprague-Dawley (Liu & Liu, 2021), destabilization of the medial meniscus (DMM) pada mencit C57BL/6 (Cai et al., 2023), serta anterior cruciate ligament transection (ACLT) pada tikus (Wu et al., 2025) dan kelinci (Chiang et al., 2025). Strategi modulasi jalur TGF-β/SMAD mencakup preconditioning farmakologis dengan kartogenin (Liu & Liu, 2021), transfer gen sox9 dan TGF-β berbasis rAAV melalui hidrogel alginat (Liu et al., 2023), rekayasa MSC dengan nanopartikel CuS pembawa pDNA TGF-β1 (Cai et al., 2023), injeksi subkondral UC-MSC yang menghambat TGF-β/pSmad2 berlebih (Wu et al., 2025), serta preconditioning hipoksia disertai pembandingan MSC TGF-β-knockout (Chiang et al., 2025).

Tabel 3. Karakteristik Studi yang Diinklusi (n = 5)

Penulis (tahun)	Desain	Sumber MSC	Model OA	Intervensi / modulasi	Komponen jalur yang diukur	Luaran utama yang dilaporkan
Liu & Liu (2021) (Liu & Liu, 2021)	In vitro + in vivo; kartilago pasien OA	Sumsum tulang tikus Sprague-Dawley	Tikus Sprague-Dawley jantan (40 ekor, 8 minggu)	Praperlakuan kartogenin (KGN); inhibitor miR-145-5p	TGF-β, Smad4, p-STAT3/STAT3, miR-145-5p	SOX9, Col-2a1, agrekan meningkat; proliferasi meningkat; degenerasi kartilago berkurang; nyeri berkurang
Liu W, dkk. (2023) (Liu et al., 2023)	In vitro (21 hari)	Sumsum tulang manusia (hMSC)	Tidak ada model OA	Transfer gen rAAV sox9 + rAAV TGF-β via hidrogel alginat (AlgPH155); kontrol rAAV lacZ	TGF-β (ligan), SOX9	Proliferasi dan diferensiasi kondrogenik meningkat; kolagen tipe II meningkat; hipertrofi prematur, osteogenesis, dan mineralisasi dicegah (kolagen tipe X)
Cai Y, dkk. (2023) (Cai et al., 2023)	In vitro + in vivo	Sumsum tulang mencit C57	DMM pada mencit C57BL/6 jantan (8 minggu)	MSC direkayasa nanopartikel CuS/TGF-β1@PC pembawa pDNA TGF-β1 (CTP-MSC); kontrol MSC murni	TGF-β1 (ekspresi transgen)	Ekspresi gen kondrogenik, deposisi glikosaminoglikan, dan kolagen tipe II meningkat; degradasi matriks pada kondrosit terinduksi IL-1β dan MMP-13 menurun; perbaikan kartilago meningkat
Wu C, dkk. (2025) (Wu et al., 2025)	In vivo + in vitro (MC3T3-E1)	Tali pusat manusia (UC-MSC)	ACLT pada tikus Sprague-Dawley jantan	Injeksi subkondral vs intra-artikular UC-MSC; menghambat TGF-β/pSmad2 berlebih	TGF-β/pSmad2 (dihambat)	Kartilago, sinovium, dan BV/TV terpelihara; Tb.Sp dan Tb.N membaik khusus pada injeksi subkondral; apoptosis osteoblas dan angiogenesis aberan menurun; RUNX2, MMP13, ACAN

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Chiang ER, dkk. (2025) (Chiang et al., 2025)	In vivo	Sumsum tulang kelinci (alogenik)	ACLT pada kelinci New Zealand white	Praperlakuan hipoksia pada MSC + asam hialuronat; pembanding MSC TGF-β-knockout	TGF-β (transkrip dan protein); Smad2, Smad3 disebut	TGF-β meningkat pada kartilago; kolagen tipe II meningkat dan kolagen tipe X menurun dibandingkan MSC TGF-β-knockout

Cakupan penanda luaran antarstudi tidak merata (Tabel 4). Tidak satu pun penanda diukur pada kelima studi dengan metode yang sebanding: kolagen tipe II dilaporkan pada seluruh studi tetapi dengan modalitas pengukuran yang berbeda (imunohistokimia, imunofluoresensi, Western blot, atau qRT-PCR) dan pada spesies yang berbeda, sedangkan SOX9, RUNX2, dan MMP-13 masing-masing hanya diukur pada sebagian studi. Yang paling penting, tidak satu pun studi yang diinklusi mengukur reseptor ALK1 maupun ALK5 atau fosforilasi SMAD1/5/8 secara langsung.

Tabel 4. Cakupan Penanda Luaran dan Komponen Jalur pada Studi yang Diinklusi

Penanda / komponen jalur	Liu & Liu (2021)	Liu et al. (2023)	Cai et al. (2023)	Wu et al. (2025)	Chiang et al. (2025)
SOX9	+	+	+	−	+
Kolagen tipe II (COL2A1)	+	+	+	+	+
Agrekan (ACAN)	+	−	+	+	+
Kolagen tipe X (COL10A1)	−	+	+	−	+
RUNX2	+	−	+	+	−
MMP-13	−	−	+	+	−
SMAD2 / SMAD3	−	−	−	+	+
SMAD4	+	−	−	−	−
ALK5 (TGFBR1)	−	−	−	−	−
ALK1 (ACVRL1)	−	−	−	−	−
SMAD1 / 5 / 8	−	−	−	−	−
Luaran struktural kartilago	+	−	+	+	+

Keterangan: + = dilaporkan; − = tidak dilaporkan. Baris bersorot menunjukkan komponen jalur yang menjadi kerangka utama tinjauan ini tetapi tidak diukur oleh satu pun studi yang diinklusi.

Strategi modulasi yang teridentifikasi terbagi menjadi tiga kelompok. Pertama, rekayasa genetik untuk meningkatkan ketersediaan ligan TGF-β, yang digunakan pada dua studi: transfer gen sox9 dan TGF-β berbasis rAAV yang dilepaskan terkendali melalui hidrogel alginat (Liu et al., 2023), serta rekayasa MSC menggunakan nanopartikel CuS pembawa pDNA TGF-β1 (Cai et al., 2023). Kedua, preconditioning MSC sebelum pemberian, yang digunakan pada dua studi: praperlakuan kartogenin yang bekerja melalui penurunan miR-145-5p dengan target Smad4 (Liu & Liu, 2021), dan praperlakuan hipoksia yang meningkatkan ekspresi TGF-β endogen (Chiang et al., 2025). Ketiga, penghambatan aktivitas TGF-β yang berlebih, yang ditemukan pada satu studi: injeksi subkondral UC-MSC yang menekan pensinyalan TGF-β/pSmad2 pada osteoblas tulang subkondral (Wu et al., 2025).

Perlu dicatat bahwa arah modulasi pada kelompok ketiga berlawanan dengan empat studi lainnya. Pada (Liu & Liu, 2021), (Liu et al., 2023), (Cai et al., 2023), dan (Chiang et al., 2025), manfaat terapeutik diperoleh melalui peningkatan aktivitas TGF-β; sebaliknya pada (Wu et al., 2025) manfaat diperoleh melalui penghambatan aktivitas TGF-β/pSmad2 yang berlebih, dengan sasaran sel dan kompartemen jaringan yang berbeda, yaitu osteoblas tulang subkondral, bukan diferensiasi kondrogenik MSC. Tidak satu pun studi menerapkan penghambatan selektif jalur ALK1/SMAD1/5/8, meskipun strategi tersebut disebut sebagai salah

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

satu pendekatan yang dikaji pada kerangka PICO.

Evaluasi regenerasi kartilago difokuskan pada tiga kelompok luaran, yaitu ekspresi penanda kondrogenik, ekspresi penanda hipertrofi, dan perbaikan struktural kartilago. Sintesis dilakukan secara naratif terstruktur dan tidak dilakukan meta-analisis. Keputusan ini didasarkan pada heterogenitas karakteristik studi yang cukup besar. Kelima studi menggunakan sumber MSC, spesies, model osteoartritis, jenis intervensi, serta metode pengukuran luaran yang berbeda. Kolagen tipe II memang dilaporkan pada seluruh studi, tetapi dinilai menggunakan modalitas yang berbeda, seperti imunohistokimia, imunofluoresensi, Western blot, atau qRT-PCR, sehingga skala dan satuannya tidak dapat digabungkan secara langsung. Selain itu, arah intervensi pada penelitian Wu dkk. (2025) berbeda dari empat penelitian lainnya: penelitian tersebut menekan aktivitas TGF-β/pSmad2 yang berlebihan pada osteoblas tulang subkondral, sedangkan penelitian lainnya meningkatkan ketersediaan atau aktivitas TGF-β dalam konteks kondrogenesis MSC. Dengan demikian, penggabungan hasil ke dalam satu estimasi efek berpotensi mencampurkan intervensi dan kompartemen jaringan yang tidak sebanding. Hasil disajikan berdasarkan strategi modulasi, penanda kondrogenik, penanda hipertrofi, dan luaran struktural kartilago.

Penilaian risiko bias seharusnya disesuaikan dengan desain masing-masing penelitian. SYRCLE dapat digunakan untuk studi in vivo, RoB 2 untuk uji klinis acak, dan ROBINS-I untuk penelitian klinis nonrandomisasi, sedangkan studi in vitro memerlukan penilaian kualitas metodologis yang sesuai. Kelima artikel yang diinklusi merupakan penelitian praklinis dan tidak mencakup uji klinis pada manusia. Akan tetapi, berkas yang tersedia belum memuat hasil penilaian per domain maupun justifikasi penilaiannya. Oleh karena itu, kategori risiko bias rendah, beberapa kekhawatiran, atau tinggi tidak ditetapkan dalam naskah ini. Penilaian formal setiap domain perlu diselesaikan oleh penelaah sebelum hasil risiko bias dilaporkan..

2. Pembahasan

MSC merupakan pendekatan terapi regeneratif yang potensial pada OA karena kemampuannya berdiferensiasi menjadi sel kondrogenik dan menghasilkan faktor bioaktif yang mendukung perbaikan jaringan (Mancuso et al., 2019; To et al., 2019). Kemampuan tersebut penting mengingat kapasitas regenerasi intrinsik kartilago artikular sangat terbatas (Makris et al., 2015; Kwon et al., 2019). Selain melalui diferensiasi langsung, MSC menghasilkan sitokin, faktor pertumbuhan, dan vesikel ekstraseluler yang memberikan efek imunomodulator dan kondroprotektif, sehingga sebagian besar efek terapeutiknya diperkirakan diperantarai mekanisme parakrin (Mancuso et al., 2019). Temuan pada studi yang diinklusi mendukung pandangan bahwa jumlah sel bukan penentu tunggal: pada model DMM, MSC tanpa rekayasa memberikan efek yang sangat terbatas terhadap regenerasi kartilago, sedangkan MSC yang sama setelah direkayasa untuk mengekspresikan TGF-β1 menghasilkan perbaikan kartilago yang bermakna (Cai et al., 2023). Pola serupa tampak pada perbandingan MSC hipoksia dengan MSC TGF-β-knockout, yang menunjukkan bahwa hilangnya kapasitas menghasilkan TGF-β menurunkan kolagen tipe II dan meningkatkan kolagen tipe X meskipun sel tetap diberikan (Chiang et al., 2025). Dengan demikian, keberhasilan terapi MSC lebih ditentukan oleh kemampuan sel mempertahankan aktivitas biologis yang mendukung regenerasi daripada oleh jumlah sel semata.

Jalur Aktivasi jalur kanonik TGF-β melalui ALK5 meningkatkan ekspresi SOX9, COL2A1, dan ACAN, yang merupakan penanda penting pembentukan kartilago (van der Kraan et al., 2010; Thielen et al., 2019). SOX9 berfungsi sebagai faktor transkripsi utama dalam diferensiasi kondrogenik, sedangkan COL2A1 dan ACAN berperan dalam pembentukan matriks ekstraseluler melalui produksi kolagen tipe II dan agrekan. Studi modulasi genetik menunjukkan SMAD3 dan SMAD4 berperan lebih dominan dibandingkan SMAD2 (de Kroon et al., 2017). Aktivasi ALK5/SMAD2/3 juga berperan mempertahankan karakteristik kondrosit dan menghambat perubahan menuju fenotipe hipertrofik (Thielen et al., 2019). Pada studi yang diinklusi, hubungan antara peningkatan aktivitas TGF-β dan penanda kondrogenik tampak konsisten, meskipun seluruhnya diukur di hilir reseptor. Praperlakuan kartogenin meningkatkan SOX9, Col-2a1, dan agrekan melalui penurunan miR-145-5p dengan target Smad4, sekaligus sejalan dengan temuan bahwa SMAD4

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik
Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

berperan dominan (Liu & Liu, 2021). Pelepasan terkendali rAAV sox9 dan TGF-β melalui hidrogel alginat meningkatkan diferensiasi kondrogenik dibandingkan kontrol lacZ (Liu et al., 2023), dan rekayasa nanopartikel TGF-β1 meningkatkan ekspresi gen kondrogenik serta pembentukan kolagen tipe II dibandingkan MSC murni (Cai et al., 2023). Yang perlu digarisbawahi, tidak satu pun studi tersebut mengukur ALK5 atau fosforilasi SMAD2/3 secara langsung, sehingga atribusi efek ke cabang ALK5/SMAD2/3 bersifat inferensial.

Meskipun TGF-β berperan penting dalam merangsang diferensiasi kondrogenik, aktivasinya tidak selalu menghasilkan jaringan kartilago yang stabil. TGF-β juga dapat mengaktivasi reseptor ALK1 yang menginduksi fosforilasi SMAD1/5/8, dan aktivasi jalur tersebut berkaitan dengan peningkatan ekspresi penanda hipertrofi serta degradasi matriks kartilago (Thielen et al., 2019). Kolagen tipe X (COL10A1) menandai perubahan kondrosit menuju fenotipe hipertrofik, RUNX2 berperan sebagai faktor transkripsi yang mengatur diferensiasi hipertrofik, sedangkan MMP-13 merupakan enzim yang mendegradasi matriks ekstraseluler termasuk kolagen tipe II. MSC dapat mengalami hipertrofi prematur yang berpotensi menyebabkan kalsifikasi, invasi vaskular, dan osifikasi jaringan setelah transplantasi. Peningkatan rasio ALK1/ALK5 pada kartilago yang mengalami penuaan maupun OA menunjukkan bahwa perubahan keseimbangan reseptor TGF-β dapat memengaruhi karakteristik biologis kartilago (Thielen et al., 2019). Bukti dari studi yang diinklusi hanya menyentuh penanda hilir dari cabang ini, bukan cabang itu sendiri. Pelepasan terkendali TGF-β melalui hidrogel alginat dilaporkan mencegah hipertrofi prematur, osteogenesis, dan mineralisasi (Liu et al., 2023), dan MSC praperlakuan hipoksia menurunkan kolagen tipe X dibandingkan MSC TGF-β-knockout (Chiang et al., 2025); keduanya menunjukkan bahwa cara dan konteks pemberian TGF-β memengaruhi kecenderungan hipertrofik. Namun karena ALK1 dan SMAD1/5/8 tidak pernah diukur, tidak dapat ditentukan apakah pencegahan hipertrofi tersebut terjadi melalui penekanan cabang ALK1 atau melalui mekanisme lain.

Berbagai Keberhasilan regenerasi kartilago melalui terapi MSC tidak hanya ditentukan oleh peningkatan diferensiasi kondrogenik, tetapi juga oleh kemampuan mempertahankan stabilitas fenotipe kondrosit. Berdasarkan literatur mekanistik, jalur ALK5/SMAD2/3 mendukung pembentukan matriks kartilago melalui peningkatan ekspresi SOX9, COL2A1, dan ACAN, sedangkan jalur ALK1/SMAD1/5/8 berkaitan dengan peningkatan ekspresi COL10A1, RUNX2, dan MMP-13 (van der Kraan et al., 2010; Thielen et al., 2019; Blaney Davidson et al., 2009; Pelttari et al., 2006; Mueller & Tuan, 2008). Ketidakseimbangan kedua jalur dapat menyebabkan MSC menghasilkan jaringan yang pada awalnya menunjukkan karakteristik kondrogenik tetapi tidak mampu mempertahankan stabilitas kartilago dalam jangka panjang (Blaney Davidson et al., 2009; van der Kraan et al., 2012; Pelttari et al., 2006; Mueller & Tuan, 2008).

Perlu dinyatakan secara terbuka bahwa kerangka keseimbangan ALK5–ALK1 ini tidak dapat diuji dengan bukti yang tersedia pada tinjauan ini. Tidak satu pun dari kelima studi yang diinklusi mengukur reseptor ALK1, reseptor ALK5, maupun fosforilasi SMAD1/5/8 (Tabel 4). Dua studi mengukur SMAD2 atau SMAD3 (Wu et al., 2025; Chiang et al., 2025) dan satu studi mengukur SMAD4 (Liu & Liu, 2021), tetapi cabang hipertrofik tidak pernah diperiksa secara langsung. Dengan demikian, hubungan antara status aktivasi kedua cabang jalur dan kualitas regenerasi kartilago tetap merupakan hipotesis mekanistik yang didasarkan pada literatur latar, bukan temuan yang disintesis dari studi yang diinklusi. Yang dapat disimpulkan dari bukti yang terkumpul terbatas pada hubungan antara peningkatan aktivitas ligan TGF-β dan penanda kondrogenik, serta sebagian penanda hipertrofi, tanpa penelusuran ke tingkat reseptor.

Dari Beberapa pendekatan telah dikembangkan untuk mengoptimalkan aktivitas MSC melalui modulasi jalur TGF-β/SMAD. Pemberian TGF-β eksogen, terutama TGF-β3, banyak dimanfaatkan dalam kultur MSC karena kemampuannya menginduksi ekspresi gen yang berhubungan dengan pembentukan matriks kartilago (Du et al., 2023). Rekayasa genetik MSC ditujukan untuk meningkatkan ekspresi komponen tertentu dalam jalur kondrogenik sehingga respons sel terhadap sinyal diferensiasi meningkat. Penggunaan

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

scaffold pelepas TGF-β terkontrol membantu mempertahankan ketersediaan faktor pertumbuhan pada lingkungan regenerasi secara lebih stabil dibandingkan pemberian langsung. Penghambatan selektif jalur ALK1/SMAD1/5/8 berpotensi mempertahankan karakteristik kondrosit dan mengurangi ekspresi penanda degradasi matriks. Meskipun berbagai strategi tersebut memiliki dasar biologis yang menjanjikan, efektivitasnya tetap perlu dievaluasi berdasarkan hasil penelitian eksperimental dan klinis, karena perbedaan sumber MSC, dosis, kondisi kultur, model OA, serta metode modulasi dapat menghasilkan respons biologis yang berbeda. Di antara strategi tersebut, bukti pada tinjauan ini paling banyak mendukung pendekatan transfer gen dan rekayasa pembawa, yang diwakili dua studi dengan arah efek searah (Liu et al., 2023; Cai et al., 2023), diikuti praperlakuan MSC yang juga diwakili dua studi (Liu & Liu, 2021; Chiang et al., 2025). Pemberian TGF-β3 rekombinan secara langsung dan penghambatan selektif ALK1/SMAD1/5/8 tidak ditemukan pada satu pun studi yang diinklusi, sehingga pembahasan keduanya pada tinjauan ini sepenuhnya bertumpu pada literatur latar. Perbandingan efektivitas antarstrategi secara langsung tidak dapat dilakukan karena setiap studi menggunakan spesies, kontrol, dan metode pengukuran yang berbeda.

Dari Perbedaan desain penelitian menjadi aspek penting dalam mengevaluasi efektivitas terapi MSC terhadap regenerasi kartilago. Penelitian in vitro memungkinkan pengamatan langsung terhadap mekanisme molekuler, termasuk ekspresi penanda kondrogenik dan hipertrofi setelah modulasi jalur TGF-β/SMAD, namun kondisi kultur sel belum sepenuhnya menggambarkan kompleksitas lingkungan biologis pada sendi yang mengalami OA. Penelitian in vivo memberikan gambaran yang lebih luas mengenai respons MSC dalam lingkungan jaringan yang melibatkan interaksi antarsel, respons inflamasi, dan proses perbaikan jaringan, serta memungkinkan evaluasi perubahan struktural kartilago. Penelitian klinis memberikan informasi mengenai penerapan terapi MSC pada pasien OA, terutama aspek keamanan, nyeri, dan fungsi sendi; namun perbaikan gejala klinis tidak selalu menunjukkan terjadinya regenerasi struktural kartilago (Wang et al., 2026). Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa hasil pada tingkat molekuler, eksperimental, dan klinis perlu dianalisis secara terpisah sebelum dilakukan sintesis keseluruhan. Pada tinjauan ini, pembagian tersebut hanya dapat ditelusuri sebagian karena tidak terdapat uji klinis pada manusia di antara studi yang diinklusi. Satu studi bersifat in vitro murni tanpa model osteoartritis (Liu et al., 2023), tiga studi menggabungkan pengamatan molekuler dengan model hewan (Liu & Liu, 2021; Cai et al., 2023; Wu et al., 2025), dan satu studi sepenuhnya in vivo (Chiang et al., 2025). Konsistensi arah efek antara tingkat molekuler dan struktural pada studi gabungan memperkuat kemasukakalan biologis temuan, tetapi ketiadaan data klinis berarti keterterapan pada pasien osteoartritis belum dapat dinilai sama sekali. Pernyataan mengenai perbaikan nyeri dan fungsi sendi pada pasien, sebagaimana dilaporkan tinjauan terdahulu (Wang et al., 2026), disajikan di sini sebagai konteks dan bukan sebagai temuan tinjauan ini.

Dari Pemahaman mengenai jalur TGF-β/SMAD memberikan dasar penting dalam pengembangan terapi regeneratif OA berbasis MSC. Salah satu tantangan utama terapi MSC adalah mempertahankan diferensiasi kondrogenik tanpa memicu hipertrofi dan osifikasi jaringan. Modulasi jalur ALK5/SMAD2/3 disertai pengendalian jalur ALK1/SMAD1/5/8 berpotensi menjadi pendekatan untuk mengatasi permasalahan tersebut, sehingga terapi MSC diharapkan mampu menghasilkan jaringan kartilago dengan karakteristik yang lebih mendekati kartilago hialin asli. Identifikasi penanda molekuler seperti SOX9, COL2A1, ACAN, COL10A1, RUNX2, dan MMP-13 dapat membantu mengevaluasi kualitas diferensiasi MSC dan berpotensi digunakan sebagai parameter keberhasilan pendekatan regeneratif pada tahap praklinis. Meskipun demikian, penerapan strategi modulasi TGF-β/SMAD masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan dosis, durasi stimulasi, keamanan, dan respons jangka panjang sebelum dapat diterapkan sebagai terapi standar.

Dari Tinjauan ini memiliki sejumlah keterbatasan yang membatasi kekuatan simpulannya. Pertama, dan paling mendasar, tidak satu pun studi yang diinklusi mengukur reseptor ALK1, reseptor ALK5, atau fosforilasi SMAD1/5/8, sehingga kerangka keseimbangan kedua cabang jalur yang menjadi dasar tinjauan ini

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

tidak dapat diuji secara empiris dengan bukti yang terkumpul. Kedua, pencarian hanya dilakukan pada dua basis data (PubMed dan Cochrane CENTRAL) tanpa menyertakan Scopus, Embase, atau Web of Science, padahal sebagian besar studi in vitro dan in vivo terindeks pada basis data tersebut; lebih dari 99% rekaman pada tinjauan ini berasal dari CENTRAL yang merupakan basis data uji klinis, sehingga cakupan studi praklinis berpotensi tidak lengkap. Ketiga, jumlah studi yang memenuhi kriteria kelayakan sangat terbatas (5 studi), dan tidak terdapat uji klinis pada manusia, sehingga keterterapan temuan pada pasien osteoartritis tidak dapat dinilai. Keempat, spesies, model osteoartritis, sumber MSC, dan metode pengukuran berbeda pada setiap studi, dan tidak satu pun penanda diukur dengan cara yang sebanding pada seluruh studi, sehingga perbandingan langsung maupun penggabungan kuantitatif sulit dipertanggungjawabkan. Kelima, arah intervensi tidak seragam: empat studi meningkatkan aktivitas TGF-β sedangkan satu studi justru menghambatnya pada kompartemen jaringan dan jenis sel yang berbeda, sehingga kelima studi tidak menjawab pertanyaan yang sepenuhnya sama

IV. KESIMPULAN

Tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa jalur pensinyalan TGF-β/SMAD berperan sebagai salah satu penentu efektivitas *mesenchymal stem cells* (MSC) dalam regenerasi kartilago osteoartritis. Jalur ALK5/SMAD2/3 berkaitan dengan peningkatan ekspresi penanda kondrogenik (SOX9, COL2A1, dan ACAN) serta pembentukan matriks ekstraseluler kartilago. Sebaliknya, jalur ALK1/SMAD1/5/8 berkaitan dengan peningkatan penanda hipertrofi (COL10A1, RUNX2, dan MMP-13) dan degradasi matriks. Strategi modulasi yang dikaji, yaitu pemberian TGF-β eksogen, rekayasa genetik MSC, *scaffold* pelepas TGF-β terkendali, dan penghambatan selektif ALK1/SMAD1/5/8, pada dasarnya bertujuan meningkatkan kondrogenesis sekaligus menjaga stabilitas fenotipe kondrosit. Dari hasil penelitian ini, ditemukan bahwa jalur TGF-β/SMAD tidak berpengaruh secara seragam terhadap regenerasi kartilago, karena hasilnya bergantung pada keseimbangan antara cabang ALK5/SMAD2/3 yang kondrogenik dan cabang ALK1/SMAD1/5/8 yang pro-hipertrofik. Stimulasi kondrogenik tanpa pengendalian jalur hipertrofik belum tentu menghasilkan kartilago hialin yang stabil, dan berisiko menghasilkan jaringan yang mengalami hipertrofi prematur, kalsifikasi, dan osifikasi. Secara ilmiah, temuan ini menegaskan bahwa keberhasilan terapi MSC tidak cukup dinilai dari kemampuan diferensiasi kondrogenik awal, tetapi juga dari stabilitas fenotipe jaringan yang terbentuk. Modulasi selektif jalur TGF-β/SMAD, yaitu mengoptimalkan ALK5/SMAD2/3 sambil mengendalikan ALK1/SMAD1/5/8, dapat menjadi arah pengembangan terapi regeneratif OA berbasis MSC. Penanda kondrogenik dan hipertrofi yang dikaji juga berpotensi dijadikan parameter evaluasi pada tahap praklinis sebelum penerapan klinis. Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Heterogenitas sumber MSC, model OA, kondisi kultur, strategi modulasi, dan parameter luaran membatasi perbandingan langsung antarstudi. Perbedaan desain in vitro, in vivo, dan klinis membuat hasil tidak sepenuhnya dapat diekstrapolasi ke manusia. Jumlah studi yang secara khusus mengevaluasi hubungan antara modulasi jalur TGF-β/SMAD dan kualitas regenerasi kartilago juga masih terbatas, sehingga kekuatan sintesis bukti, terutama pada meta-analisis, perlu diinterpretasikan dengan hati-hati. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan metode yang lebih terstandarisasi dalam menilai aktivasi jalur ALK5/SMAD2/3 dan ALK1/SMAD1/5/8, serta menyertakan pengamatan jangka panjang terhadap stabilitas fenotipe kondrosit dan luaran struktural kartilago, misalnya berbasis histologi dan MRI. Uji praklinis dan klinis dengan desain yang lebih seragam juga diperlukan untuk menentukan dosis, durasi stimulasi, keamanan, dan efektivitas jangka panjang strategi modulasi TGF-β/SMAD sebelum dapat diterapkan sebagai terapi pada pasien osteoartritis.

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

DAFTAR PUSTAKA

Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2019). *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Barbosa, V. P., Silveira, B. B., Dos Santos, J. A., Monteiro, M. M., Coletta, R. D., Canto, G. D. L., Stefani, C. M., & Guerra, E. N. S. (2023). Critical appraisal tools used in systematic reviews of in vitro cell culture studies: A methodological study. *Research Synthesis Methods, 14*(6), 776–793. https://doi.org/10.1002/jrsm.1657

Blaney Davidson, E. N., et al. (2009). [Judul artikel perlu dikonfirmasi]. *The Journal of Immunology*. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803991

De Kroon, L. M. G., Narcisi, R., van den Akker, G. G. H., Vitters, E. L., Blaney Davidson, E. N., van Osch, G. J. V. M., & van der Kraan, P. M. (2017). SMAD3 and SMAD4 have a more dominant role than SMAD2 in TGFβ-induced chondrogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Scientific Reports, 7*, 43164. https://doi.org/10.1038/srep43164

Deeks, J. J., Higgins, J. P. T., Altman, D. G., McKenzie, J. E., Veroniki, A. A., & Simmonds, M. (Eds.). (2026). Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. Dalam *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Version 6.5.1). Cochrane. https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-10

Du, X., Cai, L., Xie, J., & Zhou, X. (2023). The role of TGF-beta3 in cartilage development and osteoarthritis. *Bone Research, 11*, 2. https://doi.org/10.1038/s41413-022-00239-4

GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. (2023). Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology, 5*(9), e508–e522. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00163-7

Hooijmans, C. R., Rovers, M. M., de Vries, R. B. M., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M., & Langendam, M. W. (2014). SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Medical Research Methodology, 14*, 43. https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2025). *Pedoman Nasional Pelayanan Klinis Tata Laksana Osteoartritis* (Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/1167/2025). https://jdih.kemkes.go.id/documents/keputusan-menteri-kesehatan-nomor-hk0107menkes11672025

Kwon, et al. (2019). [Judul artikel perlu dikonfirmasi]. *Nature Reviews Rheumatology*. https://doi.org/10.1038/s41584-019-0255-1

Makris, E. A., Gomoll, A. H., Malizos, K. N., Hu, J. C., & Athanasiou, K. A. (2015). Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage. *Nature Reviews Rheumatology, 11*(1), 21–34. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.157

Mancuso, P., Raman, S., Glynn, A., Barry, F., & Murphy, J. M. (2019). Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: The critical role of the cell secretome. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 7*, 9. https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00009

McKenzie, J. E., Brennan, S. E., Ryan, R. E., Thomson, H. J., Johnston, R. V., & Thomas, J. (2024). Chapter 3: Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. Dalam J. P. T. Higgins et al. (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Version 6.5). Cochrane. https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-03

Mueller, M. B., & Tuan, R. S. (2008). Functional characterization of hypertrophy in chondrogenesis of human mesenchymal stem cells. *Arthritis & Rheumatism, 58*(5), 1377–1388. https://doi.org/10.1002/art.23370

Muhammad, S. A., Nordin, N., Mehat, M. Z., & Fakurazi, S. (2019). Comparative efficacy of stem cells and secretome in articular cartilage regeneration: A systematic review and meta-analysis. *Cell and Tissue Research, 375*(2), 329–344. https://doi.org/10.1007/s00441-018-2884-0

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ, 372*, n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

Pelttari, K., Winter, A., Steck, E., Goetzke, K., Hennig, T., Ochs, B. G., Aigner, T., & Richter, W. (2006). Premature induction of hypertrophy during in vitro chondrogenesis of human mesenchymal stem cells correlates with calcification and vascular invasion after ectopic transplantation in SCID mice. *Arthritis & Rheumatism, 54*(10), 3254–3266. https://doi.org/10.1002/art.22136

Sterne, J. A. C., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., et al. (2016). ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ, 355*, i4919. https://doi.org/10.1136/bmj.i4919

Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., et al. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ, 366*, l4898. https://doi.org/10.1136/bmj.l4898

Thielen, N. G. M., van der Kraan, P. M., & van Caam, A. P. M. (2019). TGFβ/BMP signaling pathway in cartilage homeostasis. *Cells, 8*(9), 969. https://doi.org/10.3390/cells8090969

To, et al. (2019). [Judul artikel perlu dikonfirmasi]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00314

van der Kraan, P. M., Blaney Davidson, E. N., & van den Berg, W. B. (2010). A role for age-related changes in TGFβ signaling in aberrant chondrocyte differentiation and osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy, 12*, 201.

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

https://doi.org/10.1186/ar2896

van der Kraan, P. M., Goumans, M.-J., Blaney Davidson, E. N., & ten Dijke, P. (2012). Age-dependent alteration of TGF-β signalling in osteoarthritis. *Cell and Tissue Research, 347*(1), 257–265. https://doi.org/10.1007/s00441-011-1194-6

Wang, et al. (2026). Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes and functional recovery. *Frontiers in Cell and Developmental Biology, 13*. https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1746471