

Treatment of temporomandibular joint osteoarthritis using dental stem cell secretome

Perawatan temporomandibular joint osteoarthritis menggunakan dental stem cell secretome

Nurul Auliya, Muhammad Ikbal, Eri Hendra Jubhari

Prosthodontic Department, Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

Makassar, Indonesia

Corresponding author: Nurul Auliya, e-mail: nurulauliya908@gmail.com

ABSTRACT

Temporomandibular joint osteoarthritis (TMJ-OA) is caused by disc dislocation, trauma, functional overload, and developmental abnormalities. One of the effectively used TMJ-OA treatments is dental stem cell secretome (DSECR); it has shown promising potential in cartilage regeneration. This review analyses DSECR as having the potential to halt or suppress the progression of TMJ-OA. It was concluded that treatment using DSECR promoted regeneration and repair of chemically induced TMJ-OA, indicating that DSECR has great potential to be a cell-free therapeutic approach.

Keywords: dental, osteoarthritis, secretome, stem cells, temporomandibular joint

ABSTRAK

Temporomandibular joint osteoarthritis (TMJ-OA) disebabkan oleh dislokasi diskus, trauma, beban fungsional berlebih, dan abnormalitas perkembangan. Salah satu perawatan TMJ-OA yang efektif digunakan adalah *dental stem cell secretome* (DSECR); telah menunjukkan potensi yang menjanjikan dalam regenerasi tulang rawan. Kajian ini menganalisis DSECR memiliki potensi untuk menghentikan atau menekan perkembangan TMJ-OA. Disimpulkan bahwa perawatan menggunakan DSECR mendorong regenerasi dan perbaikan TMJ-OA yang diinduksi secara kimia, yang menunjukkan bahwa DSECR memiliki potensi besar untuk menjadi pendekatan terapeutik *cell-free*.

Kata kunci: dental, osteoarthritis, secretom, stem cells, temporomandibular joint

Received: 10 September 2024

Accepted: 1 January 2025

Published: 1 April 2025

PENDAHULUAN

Osteoarthritis merupakan suatu bentuk radang sendi yang ditandai dengan degenerasi kronis pada berbagai jaringan keras dan lunak di sekitar sendi.^{1,2} Hal ini mengakibatkan perubahan anatomis pada sendi, dan nyeri sendi akibat perubahan mekanisme proses nyeri perifer dan sentral.^{3,4} Sendi-sendi tubuh yang menahan beban seperti lutut, pinggul, tulang belakang, dan jari-jari tangan paling sering terkena dampaknya. Osteoarthritis juga dapat memengaruhi sendi-sendi lain dalam tubuh seperti pergelangan tangan, bahu, pergelangan kaki, dan *temporomandibular joint* (TMJ). *Temporomandibular joint osteoarthritis* (TMJ-OA) memengaruhi tulang rawan, tulang subkondral, membran sinovial, dan jaringan keras dan lunak lainnya yang menyebabkan perubahan seperti remodeling TMJ, abrasi tulang rawan articular, dan kerusakan.⁵⁻⁷ Osteoarthritis yang terlokalisasi pada TMJ juga dapat menjadi bagian dari kondisi ini. Diperkirakan sekitar 15% populasi dunia menderita OA. Osteoarthritis dapat terjadi pada semua usia, meskipun terjadi dengan frekuensi yang lebih besar seiring bertambahnya usia.^{8,9} Pada TMJ-OA, bukti klinis penyakit ini terjadi pada 8-16% populasi. TMJ-OA dapat terjadi unilateral atau bilateral dan memiliki prevalensi yang tinggi pada wanita. Hal ini mungkin disebabkan oleh estrogen *receptor alpha polymorphism* dan dapat dikaitkan dengan peningkatan kerentanan nyeri pada pasien wanita dengan TMJ-OA.^{10,11}

Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa strategi terapi diuji untuk memperbaiki berbagai gejala yang berhubungan dengan OA, dengan penelitian yang berfokus pada potensi regeneratifnya. *Platelet-rich plasma* (PRP), *hyaluronic acid* (HA), dan *mesenchymal stem cells* (MSC) baik secara sendiri atau dikombinasi, menunjukkan hasil yang menjanjikan sehubungan dengan pemulihan tulang rawan dan komponen tulang yang normal pada OA, seperti yang ditunjukkan dengan metode penilaian objektif, seperti teknik radiografi atau pemeriksaan histologis.¹²⁻¹⁴

MSC adalah sel multipoten yang berpotensi besar untuk pengobatan regeneratif. Sejak pertama kali ditemukan, MSC telah diisolasi dari berbagai jaringan. Li et al pertama kali mengisolasi populasi MSC dari sel pulpa gigi, dengan yang mirip dengan *bone-marrow MSCs* (BMSCs).¹⁵ Sejak saat itu, berbagai sel yang berasal dari gigi telah ditemukan memiliki sifat *stem cell* dan diberi nama sesuai jaringan asalnya; *dental pulp stem cells* (DPSC), *stem cells from human exfoliated deciduous teeth* (SHED), *periodontal ligament stem cell* (PDLSC), *dental follicle stem cells* (DFSC), *stem cells from apical papilla* (SCAP), dan *gingival MSCs* (GMSC). Dental MSC memiliki kelebihan karena mudah diakses dengan prosedur invasif minimal, dapat diperluas dengan stabilitas genom yang relatif stabil untuk jangka waktu yang lama, dan sebagai imunomodulator. DPSC *secretome* mengandung sitokin, kemokin, faktor anti-inflamasi, faktor pertumbuhan lain termasuk *vascular endothelial growth factor* (VEGF)-A dan *folliculin* (FST) yang paling dominan.^{16,17} Hasil penelitian oleh Bousnaki et al menunjukkan bahwa pengobatan dengan *dental stem cell secretome* (DSECR) mendorong regenerasi dan perbaikan model TMJ-OA yang diinduksi secara kimiawi, menunjukkan bahwa DSECR memiliki potensi besar untuk menjadi pendekatan *cell-free therapeutic* untuk pasien dengan TMJ-OA.¹⁸

Artikel ini mengkaji perawatan TMJ-OA menggunakan *dental stem cell secretome*.

TINJAUAN PUSTAKA

Osteoarthritis dianggap sebagai penyakit sendi yang paling umum.¹⁹ Perkembangan osteoarthritis biasanya lambat, memengaruhi seluruh sendi, termasuk tulang rawan articular, tulang subkondral, ligamen, sinovium, dan bahkan otot-otot yang berdekatan.^{20,21} Pada osteoarthritis, sendi sinovial rusak oleh faktor mekanis, inflamasi dan metabolik. Ciri khas osteoarthritis adalah terjadinya perubahan degeneratif pada tulang rawan articular. Ada be-

berapa perubahan pada tulang rawan pada tahap awal penyakit yaitu jumlah air meningkat dan jumlah proteoglikan menurun. Selain itu, jaringan kolagen melemah karena berkurangnya produksi dan meningkatnya degradasi kolagen tipe II yang sudah disimpan. Penurunan jumlah kondrosit yang aktif secara fungsional juga diamati karena peningkatan apoptosis tulang rawan. Perubahan tersebut menyebabkan penurunan elastisitas dan kekuatan kompresi tulang rawan. Sehubungan dengan proses degeneratif, kondrosit dari lapisan yang lebih dalam dari tulang rawan articular berproliferasi dan memproduksi kolagen dan proteoglikan baru, sehingga memulai proses perbaikan. Seiring dengan perkembangan penyakit, destruksi tulang rawan mulai mendominasi dibandingkan dengan proses perbaikan.^{3,22}

Etiologi dan faktor risiko TMJ-OA

Etiopatogenesis TMJ-OA belum jelas; OA umumnya bersifat multifaktor. Faktor risiko TMJ-OA, termasuk usia, jenis kelamin, genetik, infeksi/radang, dan kelainan kongenital dan developmental, konsisten dengan yang terjadi pada persendian lainnya. Faktor risiko dapat diklasifikasikan menjadi faktor lokal (trauma, parafungsi, dan overload pada sendi) dan faktor umum (usia, jenis kelamin, dan hereditas).^{23,24} Tekanan mekanis pada sendi (trauma, parafungsi, oklusi yang tidak stabil, kelebihan beban fungsional, dan meningkatnya gesekan sendi) sepanjang hidup, yang melebihi kapasitas adaptasi normal, dianggap sangat penting dalam perkembangan TMJ-OA. Namun, mirip dengan OA pada sendi lainnya, respon imun bawaan juga merupakan faktor penting dalam TMJ-OA. OA menyebabkan aktivasi non-spesifik dari sistem kekebalan tubuh bawaan, yang mirip dengan proses penyembuhan luka kronis. Selain itu, pergeseran diskus tanpa reduksi meningkatkan risiko terjadinya TMJ-OA. Perpindahan diskus menyebabkan peregangan dan peradangan pada jaringan retrodiskal, yang sering mengakibatkan gangguan internal pada TMJ merupakan faktor risiko OA, dengan remodeling abnormal pada kondilus dan fosa mandibula.^{25,26} Izawa *et al* melaporkan peran etiologi dari tulang subkondral. Lebih lanjut dijelaskan bahwa kegagalan dalam remodeling tulang subkondral dapat menyebabkan kerusakan kondrosit dan peningkatan degradasi kolagen dengan pelepasan protease dan pengurangan protease inhibitor, yang mengakibatkan degradasi matriks ekstrasel. Dumbuya *et al* juga melaporkan bahwa pasien perubahan tulang TMJ memiliki prevalensi kelainan jaringan ikat yang lebih besar karena kelainan jaringan ikat meningkatkan kelainan diskus akibat posisi dan atau morfologi.^{27,28}

Gambaran klinis TMJ-OA

Secara umum, proses alami TMJ-OA menguntungkan dan dapat dibagi menjadi tiga fase progresif yang lambat, dengan periode remisi dan regenerasi tulang rawan. Fase awal, yaitu evolusi dari kondisi, mungkin memakan waktu rata-rata 2,5-4 tahun; yang secara klinis berhubungan dengan *clicking* dan *intermittent locking*. Fase intermediate terkait dengan kerusakan TMJ, berlangsung rata-rata 6-12 bulan dan secara klinis pasien mung-

kin mengalami nyeri sendi spontan saat istirahat atau saat beraktivitas, keterbatasan dalam membuka, dan *grating sounds*. Fase akhir adalah tahap ketika tidak ada aktivitas degeneratif, dan sendi dikatakan stabil atau *'burnout phase'*. Fase ini berlangsung sekitar 6 bulan, dan pada akhirnya akan stabil seiring berjalannya waktu dan jika prosedur invasif dapat ditunda dengan manajemen medis. Tidak ada nyeri sendi, tidak ada atau ada keterbatasan, tidak ada atau ada *grating sounds*. Seluruh proses dari inisiasi hingga *final burnout phase* membutuhkan waktu sekitar 5,5 tahun.^{29,30} Tanda dan gejala klinis yang paling umum termasuk nyeri, keterbatasan fungsi sendi, dan bunyi sendi. Nyeri biasanya tumpul dan sesekali dapat menusuk saat bergerak. Pada umumnya, nyeri terjadi pada fase awal karena adanya sinovitis. Hal ini dapat dikaitkan dengan kekakuan sendi, keterbatasan bukaan mulut, meningkatkan sensitivitas terhadap dingin dan lembab, dapat berkurang dengan istirahat dan NSAID. Pasien biasanya mengalami kekakuan pada pagi hari selama lebih dari 30 menit, krepitasi sendi, suara sendi dan tidak ada *joint warmth*. Pasien pada stadium lanjut dapat menunjukkan *facial/skeletal remodeling*, dengan deviasi dagu ke arah sisi yang terkena, maloklusi yang tidak stabil. Perubahan oklusal seperti *open bite anterior* skeletal, berkurangnya overbite dan peningkatan overjet dapat dikaitkan dengan TMJ-OA. Selain itu, *internal derangement* dapat terjadi bersamaan pada sendi yang sama pada sekitar sepertiga kasus.^{31,32}

Prevalensi TMJ-OA

TMJ-OA adalah kondisi yang umum terjadi, dan prevalensinya berkisar 8-60%. Sulit untuk mendapatkan prevalensi yang tepat karena banyak pasien tanpa gejala yang memiliki tanda radiologisnya. Kondisi ini memiliki kecenderungan pada wanita (lebih dari 2:1), yang mirip dengan OA pada sendi lainnya. Prevalensi TMJ-OA meningkat seiring bertambahnya usia. Izawa *et al* melaporkan prevalensi TMJ-OA melalui pemeriksaan klinis dan *magnetic resonance imaging*, memperkirakan prevalensi 25% pada kelompok usia 20-49 tahun dan 70% pada kelompok usia 73-75 tahun.^{27,33} Namun demikian, OA diperkirakan terjadi lebih awal pada TMJ daripada sendi lainnya. Taleuan *et al* melaporkan bahwa usia rata-rata timbulnya TMJ-OA adalah 35 tahun, 10 tahun lebih awal dibandingkan dengan sendi lain. Selain itu, TMJ-OA tidak hanya menyerang orang dewasa tetapi juga remaja. Laporan sebelumnya menggambarkan onset awal TMJ-OA, terutama selama fase pubertas.²³

Patomekanisme perubahan degeneratif pada TMJ

Akibat beban mekanis pada TMJ, aktivasi faktor transkripsi-1 yang diinduksi oleh hipoksia diikuti oleh VEGF diaktifkan. VEGF diproduksi oleh kondrosit tulang rawan articular dan mengatur tingkat autokrin dari *matrix metalloproteinase* (MMP)-13 dan *tissue matrix metalloproteinase* (TIMP)-1 inhibitor. Berkurangnya kadar TIMP dan meningkatnya ekspresi MMP mengganggu sirkulasi komponen matriks ekstrasel, kolagen dan proteoglikan, yang diekspresikan dengan meningkatkan degradasinya. Ketidakseimbangan antara sintesis dan distribusi komponen

matriks ekstrasel menyebabkan kerusakan tulang rawan artikular. VEGF dapat meningkatkan kerusakan tulang rawan artikular dengan merangsang osteoklas dan berkontribusi pada penetrasi pembuluh darah ke dalam tulang rawan artikular.^{7,34}

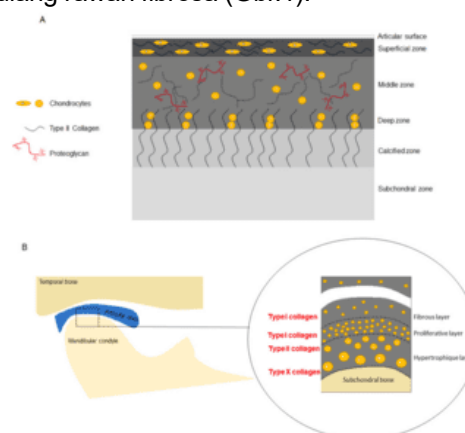
Terdapat juga penurunan derajat hidrasi sendi akibat degradasi asam hialuronat dan peningkatan aktivitas radikal bebas. Ketika tekanan di dalam sendi mulai melebihi tekanan kapiler, terjadi hipoksia sementara dan degradasi sendi dimulai. Reoksigenasi diamati ketika mengurangi beban pada sendi, ketika degradasi sendi dihentikan. Radikal bebas dilepaskan selama siklus hipoksia dan reperfusi. Radikal bebas menghambat biosintesis dan meningkatkan degradasi asam hialuronat, sehingga mengurangi viskositas cairan sinovial yang berakibat pada peningkatan gesekan antara permukaan sendi. Gesekan yang meningkat selama gerakan TMJ menyebabkan kerusakan permanen pada struktur sendi, gangguan internal diskus artikularis, dan perubahan degeneratif. Sitokin dalam cairan sinovial juga berperan penting dalam perkembangan perubahan degeneratif, dengan penekanan khusus pada *tumor necrosis factor* (TNF- α) dan interleukin 1 dan 6 (IL-1, IL-6). Sitokin-sitokin ini berperan penting dalam patogenesis OA dan *rheumatoid arthritis*, karena menyebabkan peningkatan resorpsi tulang melalui diferensiasi dan aktivasi OA.^{7,35}

Histologi TMJ

Berbeda dengan sendi sinovial lainnya dengan tulang rawan hialin, permukaan artikular TMJ ditutupi oleh fibrokartilago. Selain itu, diskus artikularis terdiri dari fibrokartilago. Tulang rawan bersifat hiposel dan avaskular dan hanya mengandung satu jenis sel yang terdiferensiasi dengan baik, yaitu kondrosit, yang mempertahankan *extracellular matrix* (ECM). Pada tulang rawan kondilus mandibula, ECM umumnya terdiri dari proteoglikan, yang meliputi biglycan, decorin, aggrecan, fibromodulin, dan kolagen. Fibrokartilago dibagi menjadi tiga lapisan termasuk lapisan fibrosa (yaitu, permukaan artikular yang menghadap ke diskus), lapisan proliferasi, dan lapisan hipertrofi (bersebelahan dengan tulang subkondral). Sebuah studi sebelumnya menggambarkan lapisan keempat antara lapisan proliferasi dan hipertrofi yang disebut zona kondroblastik. Di antara kolagen yang ada di ECM tulang rawan kondilus mandibula, kolagen tipe I dan III terdapat pada lapisan superfisial (yaitu lapisan fibrosa). Kolagen tipe II diekspresikan di lapisan dalam, dan kolagen tipe X di zona hipertrofik. ECM langsung yang mengelilingi kondrosit adalah matriks perisel, yang pada tulang rawan kondil mandibula umumnya terdiri dari kolagen tipe IV dan tipe VI, dan laminin.³⁶⁻³⁸

Beberapa penulis telah melaporkan penebalan lapisan fibrosa tulang rawan kondilus mandibula pada TMJ-OA, yang merupakan tanda perbaikan yang tidak adekuat, dan jaringan fibrosa mirip dengan jaringan granulasi dalam hal komposisi dan bentuk. Sebaliknya, ECM tulang rawan hialin terutama terdiri atas kolagen tipe II dan proteoglikan, dan dibagi menjadi zona superfisial, menengah, dan mendalam. Fibril kolagen di daerah superfisial diorientasikan sejajar dengan permukaan artikular

lar untuk mengurangi *friction* dan *shear stress*. Sebaliknya, fibril kolagen di daerah dalam tulang rawan diorientasikan tegak lurus dengan permukaan tulang subkondral untuk penjangkaran. Komposisi tulang rawan hialin dan tulang rawan fibrosa (Gbr. 1).^{39,40}



Gambar 1 Komposisi tulang rawan A hialin, B fibrosa.⁴⁰

Perawatan TMJ-OA

Pilihan pengobatan untuk TMJ-OA dibagi menjadi perawatan non-invasif, invasif minimal, dan bedah; prosedur bedah dapat dipertimbangkan pada penyakit stadium akhir. Perawatan non-invasif, yang dipertimbangkan pertama kali, termasuk farmakoterapi (terutama obat anti-inflamasi nonsteroid), fisioterapi, dan *occlusal splint*.^{23,41} Tindakan bedah diindikasikan hanya untuk nyeri yang parah dan persisten dan atau gangguan fungsional ketika perawatan noninvasif dan invasif minimal seperti artroskopi, artrosentesis, dan injeksi intra-artikular tidak dapat meredakan nyeri. Perawatan bedah termasuk artroplasti dan kondilektomi, sedangkan prosedur darurat terdiri dari penggantian prostetik sendi total. *Arthrocentesis* menggunakan teknik *joint lavage* yang menghilangkan mediator inflamasi sehingga meniadakan perlengkakan di dalam sendi. Efektivitas *arthrocentesis* masih kontroversi. Namun, tindakan ini dapat mengurangi rasa sakit dan memperbaiki fungsi.^{41,42} Sebuah studi oleh Nitzan *et al* menunjukkan hasil yang baik setelah arthrocentesis pada pasien yang tidak merespon terapi non-invasif dan memerlukan artroplasti bedah.⁴³

Saat ini, strategi pengobatan yang paling banyak digunakan melibatkan pengurangan gejala, dengan fokus pada pereda nyeri dan peningkatan mobilitas. Namun demikian, penelitian terbaru mendukung potensi regeneratif atau protektif dari terapi tertentu seperti PRP, injeksi HA, dan MSC OA.⁴⁴⁻⁴⁶

Dental stem cell secretome

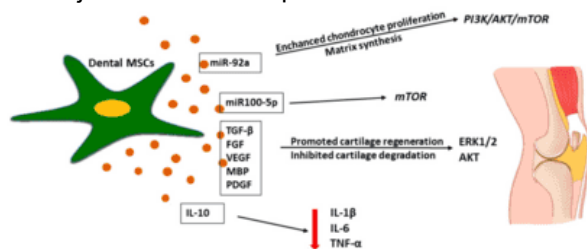
Salah satu keuntungan dari jaringan pulpa gigi dibandingkan dengan jaringan gigi manusia lainnya yaitu jaringan pulpa gigi secara signifikan lebih kaya akan sel punca (*stem cell*), yang dapat diisolasi dari gigi molar ketiga dan gigi premolar yang diekstraksi selama perawatan ortodontik atau dari gigi sulung pada individu yang masih muda. Karena itu, *human dental pulp tissue of permanent teeth* (hDPSC) dan *human exfoliated deciduous teeth* (SHED) menjadi bidang yang menjanjikan untuk

penelitian dan aplikasi di masa depan dalam pengobatan regeneratif dan *tissue engineering*. Eksperimen induksi in vitro menunjukkan potensi SHED untuk diferensiasi osteogenik, adipogenik, dan neurogenik. SHED memiliki potensi yang lebih kuat untuk regenerasi daripada DPSC.⁴⁷ DSECR memiliki kelebihan karena mudah diakses dengan prosedur invasif minimal, dapat diperluas dengan stabilitas genom yang relatif stabil untuk jangka waktu yang lama, dan menunjukkan sifat imunomodulator. Selain itu, juga dapat berdiferensiasi ke arah mesodermal *lineage*, tetapi juga menunjukkan kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi ektodermal dan endodermal. DSECR memiliki asal usul *neural crest* sehingga menunjukkan kemampuan neurogenik yang lebih kuat dibandingkan dengan MSC lainnya.^{16,17}



Gambar 2 Produksi DSECR dan metode modifikasinya.⁴⁸

Beberapa riset mengevaluasi efektivitas DSECR dalam menginduksi pertumbuhan neurit. Dilaporkan bahwa DSECR mendorong pertumbuhan neurit pada *dorsal root ganglion* (DRG) neuron. Selain itu, DSECR meningkatkan kelangsungan hidup sel *Schwann* dan pembentukan mielin, meningkatkan kelangsungan hidup sel dan menginduksi pertumbuhan neurit, menunjukkan efek yang menguntungkan pada model penyakit neurodegeneratif serta menunjukkan efek yang lebih unggul dibandingkan dengan MSC lainnya. DSECR terbukti memiliki pola ekspresi yang mengubah sitokin dari pro-inflamasi menjadi anti-inflamasi pada sel T.⁴⁸



Gambar 3 Efek dari DSECR dalam regenerasi jaringan tulang rawan. DSECR menghambat proses inflamasi pada cedera tulang rawan melalui sekresi IL-10 dengan mengurangi produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1B, IL-6, TNF-α. DSECR mendorong regenerasi tulang rawan dengan pemberian miR-92 yang mengaktifkan sinyal pro-survival yang digerakkan oleh Erk1/2 dan Akt pada kondrosit yang mendorong proliferasi sehingga meningkatkan regenerasi jaringan tulang rawan.

PEMBAHASAN

Tulang rawan artikular merupakan *weight-bearing tissue* yang penting pada sendi sinovial. Namun, cedera tulang rawan artikular dapat menyebabkan OA dan secara serius memengaruhi kesehatan fisik dan mental pa-

sien. Pada jaringan tulang rawan yang terluka, kondrosit yang teraktivasi meningkatkan produksi tulang rawan, menurunkan enzim katabolik, sitokin proinflamasi, dan penginduksi stres oksidatif, yang menyebabkan degradasi matriks tulang rawan dan apoptosis atau nekrosis kondrosit melalui aktivasi jalur NF-κB, yang mengarah pada kerusakan artikular yang tidak dapat diperbaiki dan gangguan fungsional.^{6,49} Berbagai teknik klinis bedah standar tidak dapat meregenerasi tulang rawan artikular. Akibat kurangnya pembuluh darah, saraf, dan pembuluh limfatik serta terbatasnya ECM yang padat pada sel tulang rawan, kemampuan regenerasi tulang rawan artikular untuk *self-healing* setelah cedera menjadi sangat terbatas. Pendekatan baru dalam terapi jaringan tulang rawan yang mengalami cedera adalah pengobatan regeneratif. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa *secretome stem cell*, seperti DSECR, dapat secara efektif memediasi regenerasi pada jaringan yang terluka, termasuk tulang rawan. *Stem cell* memediasi efek parakrin melalui sekresi faktor bioaktif, yang menginduksi proses terapeutik. Faktor pertumbuhan yang berbeda, termasuk TGF-β, FGF, VEGF, *bone morphogenetic protein* (BMP), dan PDGF, dilaporkan memiliki efek menguntungkan pada perbaikan tulang rawan hialin.^{50,51}

Penelitian yang dilakukan oleh Ogasawara *et al* menunjukkan bahwa pengobatan SHED mendorong regenerasi dan perbaikan TMJ-OA tikus yang diinduksi oleh stres mekanik, menunjukkan bahwa SHED memiliki potensi untuk menjadi agen terapeutik regenerasi jaringan yang ampuh untuk pasien dengan TMJ-OA yang parah.⁵² Sejalan dengan hasil penelitian oleh Bousnaki *et al* menunjukkan bahwa DSECR menekan rasa sakit dan mengurangi radang sendi, meningkatkan perbaikan dan regenerasi ECM dan tulang sub-kondral, sehingga mengurangi degenerasi TMJ. Kondisi DSECR yang dipilih adalah yang paling menjanjikan dalam hal tindakan anti-inflamasi, regeneratif, dan kondrogenik di lingkungan lokal TMJ. Hal ini didukung dengan diperkayanya protein dengan sifat anti-inflamasi, protein yang terlibat dalam pembentukan matriks ekstrasel, respon sel pada stres dan detoksifikasi *reactive oxygen species* (ROS). Penelitian ini menunjukkan bahwa DSECR berpotensi besar untuk menjadi pendekatan terapeutik *cell-free* bagi pasien TMJ-OA.¹⁸ Lebih lanjut, Muhammad *et al* menemukan efek perlindungan dari SHED pada kondrosit selama terapi *secretome* OA, dengan kondrosit yang distimulasi menunjukkan kemampuan anti-inflamasi yang lebih baik, ekspresi aggregan dan kolagen tipe 12 yang lebih tinggi, serta penurunan regulasi MMP-13 dan NF-κB signifikan.⁵³ Para penulis menyatakan bahwa SHED-CM secara signifikan mengurangi produksi sitokin inflamasi, seperti TNF-α, IL-1α, dan IL-6, dan oksida nitrat, yang terlibat dalam degradasi tulang rawan, dan meningkatkan produksi IL-10, yang melindungi jaringan tulang rawan dari cedera yang berhubungan dengan inflamasi. Selain itu, DSECR juga dapat menghambat perkembangan OA dengan menyeimbangkan rasio MMP-13 dan TIMP-1 pada tulang rawan, menghambat apoptosis kondrosit, dan meningkatkan autofagi. Ishikawa *et al* menun-

jukkan bahwa hDPSCs yang disuntikkan secara intra-vena ke dalam rongga sendi pada tikus yang *rheumatoid arthritis* dapat meredakan gejala sendi dan peradangan sinovial.^{54,55}

Disimpulkan bahwa perawatan menggunakan DSECR menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam mendorong regenerasi dan perbaikan TMJ-OA yang diinduksi secara

ra kimiawi. Hal ini menunjukkan potensi besar DSECR sebagai terapi *cell-free* yang inovatif bagi pasien TMJ-OA. Perlu dikajian lebih lanjut mengenai efektivitas dan keamanan DSECR pada TMJ-OA dalam skala yang lebih besar dan pada kondisi pasien yang berbeda serta meneliti secara mendalam mengenai DSECR yang mendorong regenerasi dan perbaikan TMJ-OA.

DAFTAR PUSTAKA

1. O'Neill TW, Felson DT. Mechanisms of osteoarthritis (OA) pain. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(5):611-6.
2. Lories RJ, Luyten FP. Osteoarthritis as a whole joint disease. The bone-cartilage unit in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(1):43-9.
3. Poole AR. Osteoarthritis as a whole joint disease. *HSS J* 2012;8(1):4-6.
4. Kidd B. Mechanisms of pain in osteoarthritis. *HSS J* 2012;8(1):26-8.
5. Delpachitra SN, Dimitroulis G. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: a review of aetiology and pathogenesis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2022;60:387-96.
6. Wang XD, Zhang JN, Gan YH, Zhou YH. Current understanding of pathogenesis and treatment of TMJ osteoarthritis. *J Dent Res* 2015;94(5):666-73.
7. Tanaka E, Detamore MS, Mercuri LG. Degenerative disorders of the temporomandibular joint: etiology, diagnosis, and treatment. *J Dent Res* 2008;87(4):296-307.
8. Egloff C, Hugle T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13583.
9. Schmitter M, Essig M, Seneadza V, Balke Z, Schröder J, Rammelsberg P. Prevalence of clinical and radiographic signs of osteoarthritis of the temporomandibular joint in an older persons community. *Dentomaxillofac Radiol* 2010;39:231-4.
10. Boyan BD, Tosi LL, Coutts RD, Enoka RM, Hart DA, Nicoletta DP, et al. Addressing the gaps: sex differences in osteoarthritis of the knee. *Biol Sex Differ* 2013;4(1):4.
11. Kang SC, Lee DG, Choi JH, Kim ST, Kim YK, Ahn HJ. Association between estrogen receptor polymorphism and pain susceptibility in female temporomandibular joint osteoarthritis patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36(5):391-4.
12. Haigler MC, Abdulrehman E, Siddappa S, Kishore R, Padilla M, Enciso R. Use of platelet-rich plasma, platelet-rich growth factor with arthrocentesis or arthroscopy to treat temporomandibular joint osteoarthritis: Systematic review with meta-analyses. *J Am Dent Assoc* 2018;149:940-52.
13. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, Hunter M, Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid-based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med* 2018;7(1):6.
14. Gugliandolo A, Mazzon E. Dental mesenchymal stem cell secretome: an intriguing approach for neuroprotection and neuroregeneration. *Int J Mol Sci* 2021;23(1):456.
15. Li B, Ouchi T, Cao Y, Zhao Z, Men Y. Dental-derived mesenchymal stem cells: state of the art. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:654559.
16. Gan L, Liu Y, Cui D, Pan Y, Zheng L, Wan M. Dental tissue-derived human mesenchymal stem cells and their potential in therapeutic application. *Stem Cells Int* 2020;2020:8864572.
17. Yin JY, Luo XH, Feng WQ, Miao SH, Ning TT, Lei Q, et al. Multidifferentiation potential of dental-derived stem cells. *World J Stem Cells* 2021;13(5):342-65.
18. Bousnaki M, Bakopoulou A, Grivas I, Bekiri C, Pich A, Rizk M, et al. Managing temporomandibular joint osteoarthritis by dental stem cell secretome. *Stem Cell Rev Rep* 2023;19(8):2957-79.
19. Bjornald T, Gjaerum AA, Moystad A. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: An evaluation of the effects and complications of corticosteroid injection compared with injection with sodium hyaluronate. *J Oral Rehabil* 2007;34(8):583-9.
20. Lories RJ, Luyten FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(1):43-9.
21. Hunter DJ, Bierma S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019; 393(10182):1745-59.
22. Glyn JS, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL. Osteoarthritis. *Lancet* 2015;386(9991):376-87.
23. Taleuan A, Kamal U, Aouinti L, ElAlami MN. Arthrotic ankylosis of the temporomandibular joint. *Pan Afr Med J*. 2019;32:151.
24. Monasterio G, Castillo F, Rojas L, Cafferata EA, Alvarez C, Carvajal P, et al. Th1/Th17/Th22 immune response and their association with joint pain, imagenological bone loss, RANKL expression and osteoclast activity in temporomandibular joint osteoarthritis: A preliminary report. *J Oral Rehabil* 2018;45(8):589-97.
25. Weber A, Chan PMB, Wen C. Do immune cells lead the way in subchondral bone disturbance in osteoarthritis? *Prog Biophys Mol Biol* 2019;148: 21-31.
26. De-Alcântara CF, Azevedo M, Ambros V, Caporal KST, Doetzer AD, Almeida Le, et al. Interleukin-6 expression in disc derangement of human temporomandibular joint and association with osteoarthritis. *J Cranio Maxillofac Surg* 2017;45:768-74.
27. Izawa T, Hutami IR, Tanaka E. Potential role of rebamipide in osteoclast differentiation and mandibular condylar cartilage homeostasis. *Curr Rheumatol Rev* 2018;14(1):62-9.
28. Dumbuya A, Gomes AF, Marchini L, Zeng E, Cornick CL, Melo SLS. Bone changes in the temporomandibular joints of older adults: A cone-beam computed tomography study. *Spéc Care Dent* 2020;40(1):84-9.
29. Manfredini D, Favero L, Gregorini G, Cocilovo F, Guarda-dini L. Natural course of temporomandibular disorders with low pain-related impairment: a 2-to-3-year follow-up study. *J Oral Rehabil* 2013;40(6):436-42.
30. Wang XD, Kou XX, He DQ, Zeng MM, Meng Z, Bi RY, et al. Progression of cartilage degradation, bone resorption and pain in rat temporomandibular joint osteoarthritis induced by injection of iodoacetate. *PLoS One* 2012;7(9):e45036.
31. Dimitroulis G. The prevalence of osteoarthritis in cases of advanced internal derangement of the temporomandibular joint: a clinical, surgical and histological study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(4):345-9.
32. Kalladka M, Quek S, Heir G, Eliav E, Mupparapu M, Viswanath A. Temporomandibular joint osteoarthritis: diagnosis and long-term conservative management: a topic review. *J Indian Prosthodont Soc* 2014;14(1):6-15.
33. Memis S, Candirli C, Kerimoglu G. Short-term histopathological effects of GaAlAs laser on experimentally induced TMJ osteoarthritis in rabbits. *Braz Oral Res* 2018;32: e90.
34. Niida S, Kaku M, Amano H, Yoshida H, Kataoka H, Nishikawa S, et al. Vascular endothelial growth factor can substitute for macrophage colony-stimulating factor in the support of osteoclastic bone resorption. *J Exp Med* 1999;190(2):293-8.

35. Landes CA, Goral W, Mack MG, Sader R. 3-D sonography for diagnosis of osteoarthrosis and disk degeneration of the temporomandibular joint, compared with MRI. *Ultrasound Med Biol*. 2006;32(5):627–32.
36. Stocum DL, Roberts WE. Part I: development and physiology of the temporomandibular joint. *Curr Osteopor Rep* 2018;16:360-8.
37. Palukuru UP, McGoverin CM, Pleshko N. Assessment of hyaline cartilage matrix composition using near infrared spectroscopy. *Matrix Biol* 2014;38:3–11.
38. Shirakura M, Kram V, Robinson J, Sikka S, Kilts TM, Wadhwa S, et al. Extracellular matrix mediates BMP-2 in a model of temporomandibular joint osteoarthritis. *Cells Tissues Organs* 2017;204(2):84–92.
39. Zhang M, Yang H, Lu L, Wan X, Zhang J, Zhang H, et al. Matrix replenishing by BMSCs is beneficial for osteoarthritic temporomandibular joint cartilage. *Osteoarthr Cartil* 2017;25(9):1551–62.
40. M  lou C, Pellen-Mussi P, Jeanne S, Novella A, Tricot-Doleux S, Chauvel-Lebret D. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: a narrative overview. *Medicina (Kaunas)* 2022;59(1):8.
41. Savage J, Lababidi E, McCullough M, Dimitroulis G. Microbiological investigation of the mandibular condyle in patients with advanced osteoarthritis of the temporomandibular joint. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2019;47(8):1262–5.
42. Bergstrand S, Ingstad HK, M  ystad A, Bj  rnland T. Long-term effectiveness of arthrocentesis with and without hyaluronic acid injection for treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. *J Oral Sci* 2019;61(1):82–8.
43. Nitzan DW, Svidovsky J, Zini A, Zadik Y. Effect of arthrocentesis on symptomatic osteoarthritis of the temporomandibular joint and analysis of the effect of preoperative clinical and radiologic features. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75(2):260–7.
44. Derwich M, Mitus-Kenig M, Pawlowska E. Orally administered NSAIDs-general characteristics and usage in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis-a narrative review. *Pharmaceutic* 2021;14(3):219.
45. Li DTS, Leung YY. Temporomandibular disorders: current concepts and controversies in diagnosis and management. *Diagn* 2021;11(3):459.
46. Matsuzaka Y, Yashiro R. Therapeutic strategy of mesenchymal-stem-cell-derived extracellular vesicles as regenerative medicine. *Int J Mol Sci* 2022;23:6480.
47. Zhang N, Chen B, Wang W, Chen C, Kang J, Deng SQ, et al. Isolation, characterization and multi-lineage differentiation of stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Mol Med Rep*. 2016;14(1): 95–102.
48. Bar JK, Lis-Nawara A, Grelewski PG. Dental pulp stem cell-derived secretome and its regenerative potential. *Int J Mol Sci* 2021;22:12018.
49. Palam   MEF, Shaw GM, Carluccio S, Reverberi D, Sercia L, Persano L, et al. The secretome derived from mesenchymal stromal cells cultured in a xeno-free medium promotes human cartilage recovery in vitro. *Front Bioeng Biotechnol* 2020;8:90.
50. LoMonaco M, Gervois P, Beaumont J, Clegg P, Bronckaers A, Vandeweerdt J, et al. Therapeutic potential of dental pulp stem cells and leukocyte and platelet-rich fibrin for osteoarthritis. *Cells* 2020;9(4):980.
51. Jiang S, Tian G, Li X, Yang Z, Wang F, Tian Z, et al. Research progress on stem cell therapies for articular cartilage regeneration. *Stem Cells Int* 2021;2021:8882505.
52. Ogasawara N, Kano F, Hashimoto N, Mori H, Liu Y, Xia L, et al. Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating experimental temporomandibular joint osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2020;28(6):831–41.
53. Muhammad SA, Nordin N, Hussin P, Mehat MZ, Abu Kasim NH, Fakurazi S. Protective effects of stem cells from human exfoliated deciduous teeth derived conditioned medium on osteoarthritic chondrocytes. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238449.
54. Chen W, Sun Y, Gu X, Hao Y, Liu X, Lin J, et al. Conditioned medium of mesenchymal stem cells delays osteoarthritis progression in a rat model by protecting subchondral bone, maintaining matrix homeostasis, and enhancing autophagy. *J Tissue Eng Regen Med* 2019;13(9):1618–28.
55. Ishikawa J, Takahashi N, Matsumoto T, Yoshioka Y, Yamamoto N, Nishikawa M, et al. Factors secreted from dental pulp stem cells show multifaceted benefits for treating experimental rheumatoid arthritis. *Bone*. 2016;83:210–9.