

Peran *Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells (UC-MS C)* Pada Penyakit rheumatoid arthritis: *Literature Review and Bibliography Study*

The Role of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells (UC-MS C) in Rheumatoid Arthritis: A Literature Review and Bibliographic Study

Bastian¹, Radiyati Umi Partan^{2*}, Krisna Murti³, Ayes Shah Augusta Rosdah⁴

¹Faculty of Medicine, University Sriwijaya, Palembang, Indonesia

²Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University Sriwijaya, Palembang, Indonesia, (*radiyati.up@fk.unsri.ac.id)

³Department of Anatomic Pathology, Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya, Palembang 30114, South Sumatra, Indonesia

⁴Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya, Palembang, South Sumatra, Indonesia

Abstrak

Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells (UC-MS C) merupakan salah satu kandidat terapi inovatif untuk rheumatoid arthritis (RA) karena memiliki sifat imunomodulator dan regeneratif. RA adalah penyakit autoimun kronis yang ditandai oleh inflamasi sinovial persisten, kerusakan sendi progresif, serta disregulasi respons imun yang melibatkan sel T, sel B, dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perkembangan riset serta potensi terapeutik UC-MS C pada RA melalui pendekatan bibliometrik dan tinjauan literatur. Data dikumpulkan dari basis data PubMed, Dimensions, ScienceDirect, dan Google Scholar dalam rentang tahun 2016–2025 menggunakan kata kunci terkait UC-MS C dan RA. Analisis bibliometrik dilakukan menggunakan VOSviewer untuk memetakan tren publikasi, kolaborasi ilmiah, dan kluster topik penelitian, sedangkan tinjauan literatur digunakan untuk mengevaluasi mekanisme dan efektivitas terapi. Hasil analisis menunjukkan bahwa penelitian UC-MS C mengalami peningkatan signifikan dalam beberapa tahun terakhir dengan fokus utama pada mekanisme imunomodulasi dan aplikasi klinis. Secara biologis, UC-MS C terbukti mampu menekan hiperplasia sinovial, menghambat produksi sitokin proinflamasi, serta meningkatkan populasi sel T regulator (Treg/FOXP3), sehingga mendukung terciptanya toleransi imun dan perbaikan jaringan. Studi praklinis dan klinis menunjukkan penurunan skor aktivitas penyakit serta perbaikan fungsi sendi. Keterbatasan jumlah studi klinis berskala besar dan kurangnya eksplorasi mekanisme molekuler spesifik masih menjadi tantangan. Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk mengoptimalkan aplikasi klinis UC-MS C sebagai terapi regeneratif dan imunomodulator pada RA.

Kata kunci: UC-MS C ; Rheumatoid Arthritis; Imunomodulasi; Treg

Abstract

Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells (UC-MS Cs) are promising candidates for innovative therapy in rheumatoid arthritis (RA) due to their immunomodulatory and regenerative properties. RA is a chronic autoimmune disease characterized by persistent synovial inflammation, progressive joint destruction, and immune dysregulation involving T cells, B cells, and pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6. This study aims to analyze the research development and therapeutic potential of UC-MS Cs in RA through a bibliometric approach and literature review. Data were collected from PubMed, Dimensions, ScienceDirect, and Google Scholar databases covering the period 2016–2025 using relevant keywords related to UC-MS C and RA. Bibliometric analysis was performed using VOSviewer to map publication trends, scientific collaborations, and research topic clusters, while the literature review was used to evaluate the underlying mechanisms and therapeutic effectiveness. The results indicate a significant increase in UC-MS C research in recent years, with a primary focus on immunomodulatory mechanisms and clinical applications. Biologically, UC-MS Cs have been shown to suppress synovial hyperplasia, inhibit pro-inflammatory cytokine production, and increase regulatory T cell (Treg/FOXP3) populations, thereby promoting immune tolerance and tissue repair. Preclinical and clinical studies have reported reductions in disease activity scores and improvements in joint function. However, the limited number of large-scale clinical trials and insufficient exploration of specific molecular mechanisms remain major challenges. Therefore, further studies are required to optimize the clinical application of UC-MS Cs as a regenerative and immunomodulatory therapy for RA.

Keywords: UC-MS C; Rheumatoid Arthritis; Immunomodulation; Treg.

*Corresponding author: Radiyati Umi Partan, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University Sriwijaya, Palembang, Indonesia.

E-mail : radiyati.up@fk.unsri.ac.id

Doi : 10.35451/6mrp2h76

Received : March 18, 2026, Accepted: April 27, 2026 , Published: April 30, 2026

Copyright: © 2026 Radiyati Umi Partan(s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun kronis yang ditandai oleh inflamasi persisten pada sendi sinovial, yang dapat menyebabkan kerusakan sendi progresif, nyeri, dan disabilitas jangka panjang [1-3]. Penyakit ini tidak hanya memengaruhi kualitas hidup pasien, tetapi menimbulkan beban ekonomi yang signifikan bagi sistem kesehatan global. Prevalensi RA terus meningkat di berbagai negara, baik berkembang maupun maju, sehingga menjadikannya sebagai salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting untuk ditangani secara berkelanjutan [4-5].

RA melibatkan aktivasi sistem imun yang tidak terkontrol, ditandai dengan infiltrasi sel T, sel B, makrofag, serta produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Ketidakseimbangan respon imun menyebabkan kerusakan tulang rawan dan tulang subkondral secara progresif. Mekanisme molekuler RA telah banyak dipelajari, hingga kini belum ditemukan terapi yang benar-benar bersifat kuratif [6-7]. Meskipun berbagai terapi telah dikembangkan, hingga saat ini belum tersedia terapi yang bersifat kuratif.

Terapi RA saat ini umumnya berfokus pada *penggunaan disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs), kortikosteroid, dan agen biologis. Terapi DMARDs mampu menekan aktivitas penyakit, penggunaannya sering dikaitkan dengan efek samping jangka panjang, serta respons klinis yang bervariasi antar pasien serta tingkat remisi yang masih rendah. Sedangkan, Terapi biologik (bDMARDs) memerlukan biaya yang cukup tinggi. Kondisi ini mendorong perlunya pendekatan terapi alternatif yang lebih efektif dan aman [8-10].

Terapi berbasis sel punca mesenkimal (*Mesenchymal Stem Cells/MS*C) mulai mendapatkan perhatian luas sebagai kandidat terapi regeneratif dan imunomodulator. MSC memiliki kemampuan diferensiasi multipoten serta sifat imunomodulator yang kuat, sehingga berpotensi menghambat proses inflamasi kronis pada penyakit autoimun seperti RA [11]. Salah satu sumber MSC yang banyak diteliti adalah *Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells* (UC-MS

C). UC-MS

C) diperoleh dari jaringan tali pusat manusia yang relatif mudah diakses, non-invasif, serta memiliki kapasitas proliferasi yang tinggi serta menunjukkan tingkat imunogenisitas yang rendah, sehingga mengurangi risiko penolakan imun saat digunakan sebagai terapi alogenik [12-13]. Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa UC-MS

C) mampu menekan aktivasi sel T dan sel B, serta menurunkan produksi sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam patogenesis RA [14]. Sel ini dilaporkan dapat meningkatkan jumlah sel T regulator (Treg) yang berfungsi menjaga keseimbangan sistem imun. Mekanisme ini menjadikan UC-MS

Sun et., al (2025) [44] dan Zeng et., al (2025) [45] efektivitas terapi MSC juga didukung oleh studi komparatif dan meta-analisis yang menunjukkan hasil klinis yang menjanjikan dengan melaporkan bahwa terapi Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) memiliki efektivitas yang sebanding dengan terapi inhibitor TNF dalam menurunkan parameter klinis utama RA, seperti Disease Activity Score-28 (DAS28), C-reactive protein (CRP), dan erythrocyte sedimentation rate (ESR). Hasil ini diperkuat oleh meta-analisis yang menunjukkan bahwa transplantasi MSC pada berbagai penyakit autoimun dan rematik, termasuk RA, secara signifikan mampu menurunkan aktivitas penyakit dan biomarker inflamasi. Secara keseluruhan, temuan-temuan ini menegaskan bahwa MSC, baik dalam bentuk sel utuh maupun turunannya seperti eksosom, merupakan pendekatan terapi yang efektif dan menjanjikan dalam mengendalikan inflamasi serta memperbaiki kondisi klinis pada pasien RA.

Analisis bibliometri berperan penting dalam menilai dampak ilmiah suatu bidang melalui indikator seperti jumlah sitasi, faktor dampak jurnal, dan jaringan kolaborasi internasional. Informasi ini sangat berguna untuk memahami arah perkembangan riset dan potensi translasi klinis UC-MSC di masa depan. UC-MSC pada RA terus berkembang, hingga kini belum banyak studi yang secara khusus menganalisis lanskap penelitian tersebut secara bibliometrik.

Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perkembangan tren penelitian serta mengevaluasi potensi terapeutik Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) pada rheumatoid arthritis (RA) melalui pendekatan bibliometrik dan tinjauan literatur. Analisis ini difokuskan pada identifikasi pola publikasi, kolaborasi ilmiah, serta tema-tema utama yang berkembang, sekaligus mengkaji mekanisme imunomodulasi dan efektivitas klinis UC-MSC yang telah dilaporkan dalam berbagai studi. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai lanskap penelitian UC-MSC pada RA, mengidentifikasi celah riset yang masih terbuka, serta menjadi dasar ilmiah dalam pengembangan terapi berbasis sel punca yang lebih efektif dan aplikatif di masa depan. Pendekatan ini diharapkan mampu menjembatani antara temuan preklinis dan implementasi klinis, sehingga memperkuat posisi UC-MSC sebagai kandidat terapi inovatif pada penyakit autoimun, khususnya rheumatoid arthritis.

2. METODE

2.1 Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain studi deskriptif dengan pendekatan bibliometrik yang dikombinasikan dengan tinjauan literatur (literature review). Pendekatan ini bertujuan untuk menganalisis tren perkembangan penelitian serta mengevaluasi potensi terapeutik Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) pada rheumatoid arthritis (RA). Analisis bibliometri dilakukan dengan menggunakan basis data pencarian Dimensions (<https://www.dimensions.ai>) dan PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Pencarian publikasi ilmiah dilakukan untuk mengidentifikasi perkembangan penelitian yang berkaitan dengan peran *Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSC) pada penyakit *Rheumatoid Arthritis* (RA). Artikel yang dianalisis merupakan publikasi yang diterbitkan dalam rentang waktu tahun 2016 hingga 2025, dengan pencarian difokuskan pada judul dan abstrak. Kata kunci yang digunakan dalam analisis bibliometri meliputi beberapa kombinasi, antara lain “*UC-MSC*”, “*Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells*”, “*Rheumatoid Arthritis*”, dan “*Mesenchymal Stem Cells and Rheumatoid Arthritis*”. Data publikasi yang diperoleh kemudian diekspor dalam format yang kompatibel untuk analisis lebih lanjut. Analisis bibliometri ini bertujuan untuk menggambarkan tren penelitian, jumlah publikasi, serta perkembangan topik riset terkait UC-MSC pada RA secara global.

2.2 Analisis Visualisasi, Pemetaan Bibliometrik, dan Tinjauan Literatur

Visualisasi dan pemetaan jaringan bibliometrik dilakukan menggunakan perangkat lunak VOSviewer. Software ini digunakan untuk menganalisis hubungan antar kata kunci, penulis, institusi, dan negara, serta untuk memvisualisasikan kluster penelitian yang dominan. Hasil visualisasi diharapkan dapat memberikan gambaran yang jelas mengenai fokus penelitian, pola kolaborasi ilmiah, dan arah perkembangan riset UC-MSC pada penyakit RA. Selain analisis bibliometri, dilakukan review jurnal menggunakan sumber-sumber artikel ilmiah yang diperoleh dari database Dimensions, PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Artikel yang direview merupakan publikasi dalam rentang tahun 2016–2025 yang membahas peran UC-MSC dalam patogenesis, imunomodulasi, dan potensi terapi pada penyakit rheumatoid arthritis.

Pencarian artikel review dilakukan dengan menggunakan Medical Subject Headings (MeSH) serta kombinasi kata kunci, antara lain “*Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells*”, “*UC-MSC*”, “*Rheumatoid Arthritis*”, “*Autoimmune Disease*”, dan “*Stem Cell Therapy*”. Review jurnal ini bertujuan untuk memperoleh pemahaman

komprehensif mengenai mekanisme kerja, efektivitas, serta potensi pengembangan UC-MSC sebagai terapi alternatif pada penyakit RA.

2.3 Journal Eligibility Criteria

Penentuan kelayakan jurnal dalam penelitian ini didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi meliputi: (i) artikel yang membahas *Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSC); (ii) penelitian yang berkaitan dengan penyakit *Rheumatoid Arthritis* (RA); (iii) studi yang mengkaji peran UC-MSC dalam mekanisme imunomodulasi, inflamasi, atau terapi berbasis sel punca pada RA; (iv) artikel yang dilaporkan dalam bahasa Indonesia atau bahasa Inggris; serta (v) jurnal penelitian dan jurnal ulasan (*review articles*) yang diterbitkan dalam rentang waktu 2016–2025.

Seluruh jurnal diperoleh melalui proses pencarian terkomputerisasi dan manual menggunakan basis data Dimensions dan PubMed, serta didukung oleh pencarian tambahan dari Google Scholar untuk memastikan kelengkapan literatur yang relevan. Proses seleksi dilakukan dengan menelaah judul, abstrak, dan teks lengkap artikel guna memastikan kesesuaian dengan topik penelitian.

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini meliputi artikel yang tidak membahas UC-MSC secara spesifik, penelitian yang berfokus pada jenis sel punca selain UC-MSC, serta studi yang tidak berkaitan langsung dengan penyakit rheumatoid arthritis, artikel duplikat, publikasi non-ilmiah, dan artikel yang tidak tersedia dalam teks lengkap juga dikeluarkan dari analisis.

2.4 Journal Selections

Pemilihan jurnal dalam penelitian ini dilakukan berdasarkan pedoman yang dikemukakan oleh Pigott and Polanin (2020) untuk mengidentifikasi publikasi ilmiah yang memenuhi kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Proses seleksi jurnal dilakukan secara sistematis untuk memastikan bahwa artikel yang dianalisis relevan dan sesuai dengan tujuan penelitian. Tahap awal seleksi dilakukan melalui identifikasi artikel berdasarkan judul dan abstrak yang diperoleh dari basis data Dimensions dan PubMed. Pada tahap ini, artikel yang tidak berkaitan dengan peran *Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSC) pada penyakit *Rheumatoid Arthritis* (RA) dieliminasi. Proses ini bertujuan untuk menyaring sumber-sumber yang tidak relevan sebelum dilakukan analisis lebih lanjut.

Artikel jurnal yang lolos tahap penyaringan awal kemudian ditinjau secara menyeluruh melalui evaluasi teks lengkap (*full-text review*). Penilaian dilakukan untuk memastikan kesesuaian artikel dengan seluruh kriteria inklusi, termasuk fokus penelitian, jenis studi, dan relevansi topik. Artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi, mengandung data yang tidak memadai, atau tidak secara spesifik membahas UC-MSC pada RA dikeluarkan dari analisis. Hasil akhir dari proses seleksi ini menghasilkan kumpulan artikel jurnal yang layak untuk dianalisis lebih lanjut dalam kajian bibliometri dan review sistematis. Proses seleksi jurnal ini diharapkan dapat meningkatkan validitas dan kualitas hasil penelitian, serta memberikan gambaran yang komprehensif mengenai perkembangan riset UC-MSC pada penyakit RA.

2.5 Research Bias Control

Pengendalian risiko bias atau penilaian kualitas dalam tinjauan jurnal ini mencakup beberapa aspek utama, yaitu: (i) ketelitian dan kejelasan informasi yang disajikan dalam artikel terkait peran *Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells* (UC-MSC) pada penyakit *Rheumatoid Arthritis* (RA); dan (ii) potensi pelaporan hasil yang selektif, khususnya dalam penyajian data efektivitas, mekanisme imunomodulasi, dan hasil klinis terapi UC-MSC.

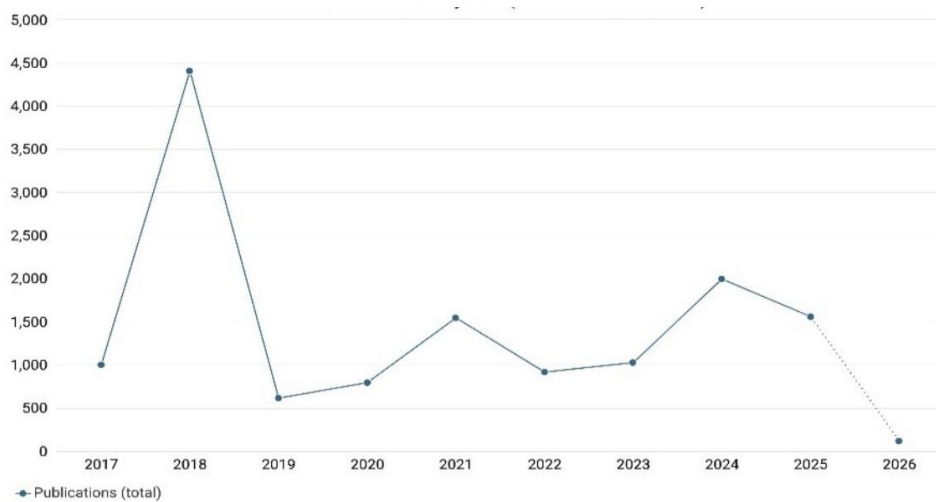
Penilaian risiko bias dilakukan dengan menelaah konsistensi antara tujuan penelitian, metode, hasil, dan kesimpulan yang dilaporkan dalam setiap artikel. Artikel yang menunjukkan ketidaksesuaian data, kurangnya transparansi metode, atau keterbatasan pelaporan hasil dipertimbangkan memiliki risiko bias yang lebih tinggi dan dievaluasi secara hati-hati.

Secara keseluruhan, risiko bias dalam penelitian ini dianggap minimal apabila seluruh persyaratan kualitas terpenuhi, termasuk kejelasan desain penelitian, kelengkapan pelaporan data, serta relevansi temuan dengan tujuan penelitian. Pendekatan ini diharapkan dapat meningkatkan validitas dan reliabilitas hasil analisis bibliometri dan tinjauan jurnal mengenai peran UC-MSC pada penyakit RA.

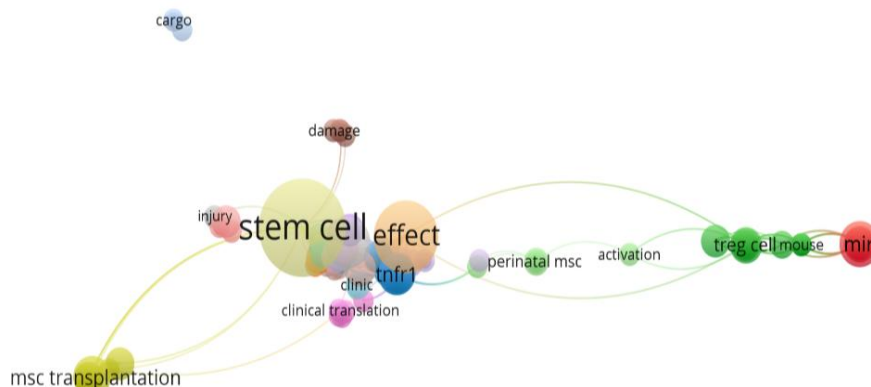
3. HASIL

Menggunakan basis data di <https://www.dimensions.ai/> yang menghasilkan 13.964 publikasi artikel ilmiah atau jurnal dan diterbitkan dalam rentang data 2017 hingga 2025. Gambar. 1 menunjukkan jumlah jurnal yang dipublikasikan tentang "Peran *Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells* (UC-*MSC*) " setiap tahunnya. Untuk menampilkan data keseluruhan, software VOSviewer menawarkan peta visualisasi jaringan. Gambar 2 menampilkan visualisasi jaringan 20 istilah. Untuk kemunculan bersama, VOSviewer juga menawarkan peta visualisasi kepadatan. Gambar 3 menampilkan visualisasi kepadatan 20 istilah.

Gambar 1 menunjukkan bahwa antara tahun 2017 dan 2026, terdapat penurunan jumlah penelitian yang dilakukan pada topik peran MSC . Puncak penelitian tersebut berada pada tahun 2018 dan 2024. Gambar 2 dan 3 menunjukkan jaringan dan indeks penelitian tentang peran *Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells* (UC-*MSC*), tetapi keduanya tidak secara rinci menjelaskan mekanisme molekuler spesifik, senyawa aktif, atau jalur imunologi yang berkontribusi terhadap efek terapeutik UC-*MSC*, seperti modulasi RANKL, PD-L1, atau pengaturan Th17/Treg. Visualisasi ini lebih menekankan pada tren bibliometrik dan distribusi penelitian, bukan analisis biologis mendalam. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun minat dan publikasi terkait UC-*MSC* meningkat signifikan dalam beberapa tahun terakhir, penelitian yang mengaitkan mekanisme molekuler spesifik dengan manfaat klinis atau terapeutik secara detail masih relatif baru dan memerlukan eksplorasi lanjutan.



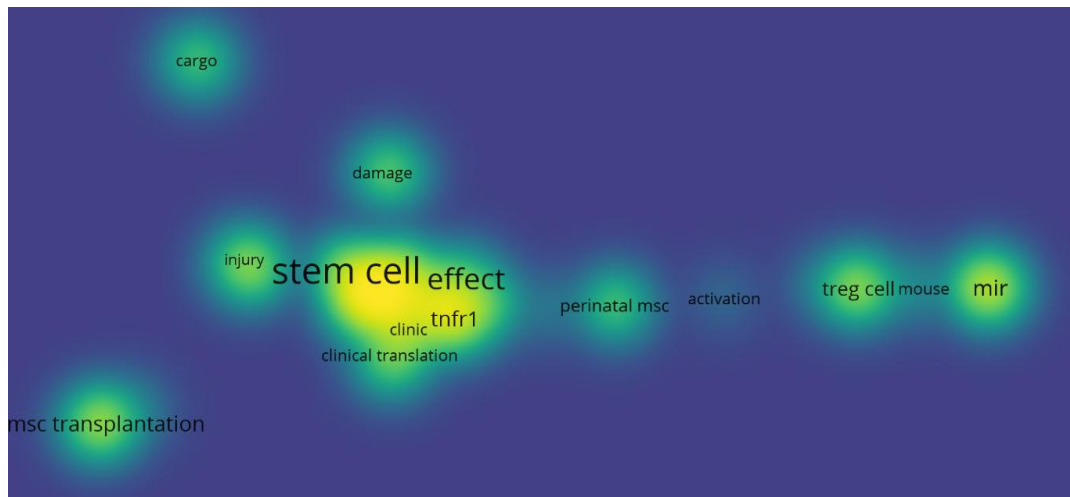
Gambar 1. Total of publications on “Peran *Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells* (UC-*MSC*)” from 2017 to 2026 (source: <https://www.dimensions.ai/>)



Gambar 2. Network Visualization of “*Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells* (UC-*MSC*)” (Source: VOSviewer and <https://www.dimensions.ai/>)

Gambar 2. menampilkan visualisasi jaringan kata kunci dari penelitian terkait Mesenchymal Stem Cells (MSC) menggunakan analisis bibliometrik. Gambar 2 terlihat kata kunci utama seperti “stem cell”, “effect”, dan “tnfr1” memiliki ukuran node yang besar, menunjukkan frekuensi dan pengaruh yang tinggi dalam literatur. Kata kunci

lain seperti “msc transplantation”, “injury”, dan “clinical translation” terhubung dengan “stem cell effect”, menandakan fokus penelitian pada aplikasi klinis dan terapi MSC. Sementara itu, kata kunci di sisi kanan seperti “treg cell”, “mouse”, dan “mir” mengindikasikan penelitian eksperimental mengenai modulasi imun, diferensiasi sel T regulator, dan peran microRNA. Hubungan antar node yang berbeda warna mencerminkan kluster penelitian yang berbeda, misalnya mekanisme imun, aplikasi klinis, dan model hewan, sehingga gambar ini memberikan gambaran umum tentang arah dan tren penelitian MSC secara global, meskipun tidak menunjukkan detail mekanisme molekuler spesifik.



Gambar 3. Index Density Visualization “Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs)”
(Source: VOSviewer and <https://www.dimensions.ai/>)

Gambar 3. Index density visualization dari penelitian terkait Mesenchymal Stem Cells (MSC). Warna dan kecerahan pada gambar menunjukkan kepadatan literatur dan fokus penelitian pada kata kunci tertentu. Terlihat bahwa kata kunci seperti “stem cell”, “effect”, dan “tnfr1” berada di area kuning terang, menandakan frekuensi tinggi dan banyaknya publikasi yang membahas topik tersebut. Sementara kata kunci lain seperti “msc transplantation”, “injury”, dan “clinical translation” juga menonjol, menunjukkan perhatian penelitian pada penerapan klinis dan terapi MSC. Di sisi kanan, kata kunci “treg cell”, “mouse”, dan “mir” muncul dalam area yang lebih terang, menandakan minat pada penelitian mekanisme imun, regulasi Treg, dan peran microRNA dalam model hewan. Secara keseluruhan, gambar ini menekankan area penelitian yang paling banyak dieksplorasi dan tren fokus ilmiah MSC, meskipun tidak memberikan detail mekanisme molekuler spesifik.

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak penelitian telah mendokumentasikan efektivitas terapi sel punca mesenchymal (MSC) dalam mengurangi patologi sendi pada model arthritis eksperimental, khususnya pada model *collagen-induced arthritis* (CIA). Dengan menggunakan referensi yang telah dipublikasikan dalam lima hingga sepuluh tahun terakhir, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kemampuan MSC dalam menekan proliferasi sinovium dan mengurangi hiperplasia sinovial, yang merupakan salah satu ciri utama kerusakan sendi pada rheumatoid arthritis. Pendekatan ini tidak hanya berfokus pada efek imunomodulator MSC, tetapi juga pengaruhnya terhadap perbaikan jaringan sendi dan pengendalian inflamasi lokal.

Berdasarkan laporan, terapi MSC terbukti mampu menurunkan infiltrasi sel inflamasi, mengurangi pembentukan pannus, dan menekan proliferasi fibroblast-like synoviocytes di sinovium. Selain itu, pemberian MSC meningkatkan populasi sel T regulator dan memodulasi sekresi sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi, sehingga menciptakan lingkungan sinovial yang lebih tolerogenik. Mekanisme ini didukung baik oleh pemberian sel utuh maupun oleh vesikel ekstraseluler yang dilepaskan MSC, yang berperan dalam mengatur proliferasi sinovial dan menurunkan aktivitas penyakit, menunjukkan potensi MSC sebagai terapi inovatif untuk rheumatoid arthritis yang dibuktikan pada tabel 1.

Tabel 1. Peran *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy* untuk Rheumatoid Arthritis didapatkan data 10 tahun terakhir

No	Judul Artikel	Temuan Utama	Tahun	Negara	Referensi
1	<i>UC-MSc inhibit Cadherin-11 expression in FLS RA</i>	Menekan CDH-11 & destruksi sendi	2015	China	[25]
2	<i>MSC Therapy Regulates Th17/Treg Balance in Collagen-Induced Arthritis</i>	Regulasi keseimbangan Th17 menurun /Treg pada CIA meningkat	2016	Spain	[26]
3	<i>Mesenchymal Stem Cells Suppress Th17 and Induce Treg in Autoimmune Arthritis</i>	MSC menurunkan IL-17 & meningkatkan Treg	2018	China	[27]
4	<i>Mesenchymal stem cells generate a CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells</i>	Aktivasi FOXP3 melalui TGF- β meningkat	2018	China	[28]
5	<i>Efficacy and Safety of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy for Rheumatoid Arthritis Patients</i>	UC-MSc + DMARDs menurunkan DAS28, HAQ, ESR, CRP, RF	2019	China	[18]
6	<i>Mesenchymal Stem Cells Inhibit Pro-Inflammatory Cytokines in RA</i>	Penurunan IL-1 β , IL-6, TNF- α	2020	Korea	[29]
7	<i>Exosomal miR-320a Derived from Mesenchymal Stem Cells Regulates RA FLS Activation by Suppressing CXCL9</i>	Inhibisi FLS & produksi sitokin inflamasi	2020	China	[30]
8	<i>Therapeutic potential of human UC-MSc in RA</i>	UC-MSc manusia memiliki efek imunomodulator pada RA dengan menekan sel T efektor (Th1/Th17), menurunkan sitokin proinflamasi, meningkatkan Treg, serta mengurangi inflamasi dan kerusakan sinovial.	2020	China	[31]
9	<i>Immunomodulatory effect of UC-MSc on T lymphocytes</i>	Regulasi T-cell RA meningkat	2021	China	[32]
10	<i>UC-MSc Modulate Macrophage Polarization in Autoimmune Arthritis</i>	M1 \rightarrow M2 macrophage shift	2021	China	[33]
11	<i>Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles ameliorate collagen-</i>	Supresi IL-6 & TNF- α	2021	China	[22]

	<i>induced arthritis via immunomodulatory T lymphocytes</i>				
12	<i>Recent advances in MSC roles in autoinflammatory diseases</i>	IFN- γ , TNF- α , dan IL-1 β menginduksi ekspresi PD-L1 pada MSC, sehingga menghambat aktivasi sel T dan meningkatkan Treg sebagai mekanisme toleransi imun.	2021	Spain	[34]
13	<i>Umbilical Cord MSC Therapy for RA (Review)</i>	Terapi UC-MSK berpotensi sebagai imunomodulator pada RA dengan menekan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-6, IL-17).	2021	China	[35]
14	<i>Interaction between Mesenchymal Stem Cells and the Immune System in Rheumatoid Arthritis</i>	Modulasi IL-10, TGF- β terjadi peningkatan	2022	Slovakia	[36]
15	<i>Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve the immune-associated inflammatory and prothrombotic state in collagen type-II-induced arthritic rats</i>	Perbaikan homeostasis imun & FOXP3	2023	China	[37]
16	<i>Exosomes derived from mesenchymal stem cells primed with disease-condition serum improved therapeutic efficacy in a mouse rheumatoid arthritis model</i>	Pengurangan sitokin pro-inflamasi (mis. IL-1 β , IL-17) serta peningkatan populasi sel anti-inflamasi pada model arthritis tikus	2023	China	[38]
17	<i>Human UC-MSK Reduce Synovial Inflammation via IL-10 Secretion</i>	Peningkatan IL-10 & supresi inflamasi sinovium	2024	China	[39]
18	<i>The Role of Mesenchymal Stromal Cells in the Treatment of Rheumatoid Arthritis</i>	Peningkatan FOXP3+ Treg	2024	China	[40]
19	<i>The expression mechanism of programmed cell death 1 ligand 1 and its role in immunomodulatory ability of mesenchymal stem cells</i>	IFN- γ melalui jalur JAK/STAT1 menginduksi ekspresi PD-L1 pada MSC, yang kemudian menekan aktivasi sel T sekaligus meningkatkan Treg sebagai dasar toleransi imun.	2024	China	[41]
20	<i>From mitochondria to immune networks: new mesenchymal stem cell strategies to treat periodontitis</i>	MSC menunjukkan potensi terapi periodontitis melalui regulasi fungsi mitokondria, pengurangan stres oksidatif, dan modulasi jaringan imun (penekanan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β , peningkatan IL-10)	2025	China	[42]
21	<i>Exosomes MSC dengan ekspresi PD-L1 tinggi untuk pengobatan RA</i>	Eksosom yang diekstrak dari MSC yang telah distimulasi IFN- γ sehingga mengekspresikan PD-L1 tinggi, kemudian digunakan untuk menghambat aktivitas T-cell dalam model arthritis tikus dan mengurangi gejala RA serta peradangan sendi	2025	China	[43]

22	<i>Comparable therapeutic potential of UC-MSC dan TNF inhibitor</i>	UC-MSC menunjukkan efektivitas yang sebanding dengan TNF inhibitor dalam menurunkan DAS28, CRP, dan ES	2025	China	[44]
23	<i>MSC transplantation in autoimmune & rheumatic disease</i>	Meta-analisis menunjukkan bahwa transplantasi MSC pada penyakit autoimun dan rematik, termasuk RA, secara signifikan menurunkan aktivitas penyakit (DAS28), CRP, dan ESR	2025	Korea	[45]
24	<i>Harnessing mesenchymal stem/stromal cells-based therapies for rheumatoid arthritis: mechanisms, clinical applications, and microenvironmental interactions</i>	MSC menunjukkan efek imunomodulator multifaset pada RA melalui inhibisi sel T efektor (Th1/Th17), penekanan aktivasi sel B dan sel dendritik, peningkatan Treg, serta sekresi faktor antiinflamasi (IL-10, TGF- β , PGE2)	2025	China	[46]
25	<i>Mesenchymal stromal cell therapy for rheumatoid arthritis : Long - term efficacy , safety , and mechanistic insights</i>	Terapi MSC pada RA menunjukkan efektivitas jangka panjang dengan penurunan berkelanjutan skor aktivitas penyakit (DAS28), CRP, dan ESR, serta perbaikan fungsi klinis pasien	2025	Beijing	[47]
26	<i>Potential of UC-MSC in RA therapy</i>	UC-MSC berpotensi sebagai terapi RA melalui efek imunomodulator dengan menekan sitokin proinflamasi, meningkatkan Treg, serta menghambat aktivasi sel T dan B.	2025	China	[48]
27	<i>Development of mesenchymal stem cells: therapeutic effect and prospect for rheumatoid arthritis</i>	Penurunan RANKL & sitokin inflamasi	2026	China	[49]

Tabel 1. Hasil review penelitian terkait terapi Mesenchymal Stem Cells (MSC) dari tali pusat (UC-MSC) pada pasien dan model Rheumatoid Arthritis (RA) selama satu dekade terakhir. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian UC-MSC, baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi dengan DMARDs, efektif dalam menurunkan skor aktivitas penyakit RA (DAS28), indeks fungsional (HAQ), serta parameter inflamasi seperti ESR, CRP, dan faktor reumatoid (Liming, 2019; Sun et al., 2025). Mekanisme molekuler MSC meliputi penekanan ekspresi Cadherin-11 (CDH-11) pada fibroblast sinovial (FLS), yang berkontribusi pada pengurangan destruksi sendi (C. Zhao et al., 2015), serta modulasi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-17 dan peningkatan sitokin anti-inflamasi IL-10 dan TGF- β . Selain itu, MSC berperan dalam mengatur keseimbangan sel T, dengan menekan populasi Th17 dan meningkatkan Treg/FOXP3, yang mendukung toleransi imun dan mengurangi peradangan.

4. PEMBAHASAN

Hasil analisis bibliometrik menunjukkan bahwa jumlah publikasi terkait Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) mengalami fluktuasi dalam kurun waktu 2017–2025, dengan puncak publikasi terjadi pada tahun 2018 dan 2024. Pola ini mengindikasikan adanya dinamika minat penelitian yang dipengaruhi oleh perkembangan teknologi serta meningkatnya kebutuhan akan terapi alternatif pada rheumatoid arthritis (RA). Penurunan pada beberapa periode tertentu dapat mencerminkan fase transisi dari penelitian eksploratif menuju validasi klinis yang lebih kompleks.

Visualisasi jaringan menggunakan VOSviewer memperlihatkan bahwa kata kunci seperti “stem cell”, “effect”, dan “tnfr1” mendominasi lanskap penelitian, yang menunjukkan bahwa fokus utama penelitian masih berada pada efek umum MSC terhadap inflamasi dan respons imun. Keterkaitan antara kata kunci seperti “msc transplantation”, “injury”, dan “clinical translation” menunjukkan adanya upaya translasi hasil penelitian dasar ke aplikasi klinis. Hal ini menegaskan bahwa bidang ini sedang berkembang menuju implementasi terapeutik.

Selain itu, kemunculan kata kunci seperti “treg cell”, “mouse”, dan “mir” dalam klaster yang berbeda menunjukkan bahwa penelitian eksperimental masih berperan penting dalam memahami mekanisme kerja MSC. Studi berbasis model hewan dan pendekatan molekuler, termasuk peran microRNA, menjadi fondasi dalam menjelaskan efek imunomodulator MSC. Keterkaitan antara hasil eksperimental ini dengan aplikasi klinis masih memerlukan penguatan melalui studi translasi [49].

Visualisasi kepadatan (*density visualization*) menunjukkan bahwa area dengan intensitas tinggi masih didominasi oleh topik umum seperti “stem cell” dan “effect”, sedangkan istilah yang lebih spesifik terkait mekanisme molekuler belum banyak dieksplorasi secara mendalam. Hal ini menunjukkan adanya kesenjangan penelitian, terutama dalam memahami jalur molekuler spesifik seperti PD-L1, RANKL, maupun regulasi keseimbangan Th17/Treg yang berperan penting dalam patogenesis RA. Berdasarkan hasil tinjauan literatur, UC-MSC terbukti memiliki efek imunomodulator yang signifikan, terutama melalui penekanan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β serta peningkatan sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan TGF- β . Selain itu, UC-MSC mampu menghambat proliferasi fibroblast-like synoviocytes (FLS) dan mengurangi pembentukan pannus, yang merupakan faktor utama dalam kerusakan sendi pada RA. Mekanisme ini menunjukkan bahwa UC-MSC tidak hanya menekan inflamasi, tetapi berperan dalam perlindungan struktur sendi [41].

Regulasi keseimbangan sel T menjadi salah satu mekanisme kunci dalam efek terapeutik MSC. Penelitian menunjukkan bahwa MSC mampu menekan diferensiasi sel Th17 yang bersifat proinflamasi serta meningkatkan populasi Treg/FOXP3 yang berperan dalam menjaga toleransi imun. Modulasi ini berkontribusi terhadap perbaikan kondisi inflamasi kronis pada RA dan menjadi dasar pengembangan terapi berbasis imunomodulasi yang lebih spesifik. Perkembangan terbaru menunjukkan bahwa penggunaan derivat MSC, seperti eksosom, memberikan pendekatan terapi yang inovatif. Eksosom dengan ekspresi PD-L1 tinggi terbukti mampu menghambat aktivasi sel T dan menurunkan inflamasi pada model RA. Selain itu, studi klinis dan meta-analisis menunjukkan bahwa terapi UC-MSC memiliki efektivitas yang sebanding dengan inhibitor TNF dalam menurunkan parameter klinis seperti DAS28, CRP, dan ESR. Temuan ini memperkuat potensi MSC sebagai terapi alternatif yang tidak hanya efektif, tetapi juga berpotensi lebih aman dan aplikatif di masa depan [40].

5. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis bibliometrik dan tinjauan literatur, penelitian mengenai Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells (UC-MSC) pada rheumatoid arthritis (RA) menunjukkan perkembangan yang signifikan dengan fokus utama pada efek imunomodulator dan aplikasi klinis, meskipun kajian mekanisme molekuler spesifik masih terbatas. UC-MSC terbukti mampu menekan inflamasi, meningkatkan keseimbangan imun melalui regulasi Treg/Th17, serta mendukung perbaikan jaringan sendi. Selain itu, perkembangan terapi berbasis eksosom dan hasil studi klinis menunjukkan efektivitas yang sebanding dengan terapi standar seperti inhibitor TNF. Namun, keterbatasan studi klinis berskala besar dan kurangnya eksplorasi mekanisme mendalam masih menjadi tantangan, sehingga diperlukan penelitian lanjutan untuk mengoptimalkan potensi UC-MSC sebagai terapi regeneratif dan imunomodulator pada RA.

UCAPAN TERIMA KASIH

Seluruh penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Universitas Sriwijaya yang telah mendukung penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] W. Science, “Analysis Of Modern Preventive Measures In Dental Implantation In Patients With Rheumatoid Arthritis,” *London Int. Mon. Conf. Multidiscip. Res. Innov.*, pp. 308–310, 2026.
- [2] R. Irshad, H. Yaseen, T. Bibi, T. Saleem, and Z. Sharif, “Correlation of C-reactive protein , antinuclear antibodies and anti-cyclic citrullinated peptide with rheumatoid arthritis : A mini review,” *Electron. J. Med. Res.*, pp. 1–5, 2026.
- [3] M. M. Hanlon and E. M. Gravallesse, “Synovial Tissue Macrophage Heterogeneity in Rheumatoid Arthritis,” *Eur. J. Immunol. Rev.*, 2026, doi: 10.1002/eji.70124.
- [4] S. Grabar, M. Leja, C. J. Alberts, P. Bloem, and S. De Sanjos, “European Code Against Cancer , 5th edition – cancer- causing infections and related interventions,” *Mol. Oncol.*, vol. 20, pp. 96–116, 2026, doi: 10.1002/1878-0261.70172.
- [5] A. N.- Acien. Zhou, “JAHA at Scientific Sessions 2024 : Climate Change – Related Cardiovascular Health Effects in the Global South,” *J. Am. Hear. Assoc. Downloaded*, pp. 1–8, 2026, doi:

- 10.1161/JAHA.125.044079.
- [6] E. Grywalska., "Elevated expression of immune checkpoints and pro-inflammatory cytokines as potential biomarkers in pediatric Vulvar Lichen Sclerosus IN AR IN," *Sci. Rep.*, 2026.
- [7] K. Torfs, T. Devos, and P. Proost, "Neutrophils as critical orchestrators of chronic inflammation," *Rev. Artic.*, no. July 2025, 2026, doi: 10.1038/s41423-025-01380-w.
- [8] V. Tasouli-drakou, D. Rodriguez, V. Krutikova, and A. Mohammadi, "The Impact of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on In-Hospital Outcomes of Patients With COVID-19 : A Retrospective Cohort Study and Literature Review," *Cureus*, vol. 18, no. 1, pp. 1–12, 2026, doi: 10.7759/cureus.102637.
- [9] M. Soltani, S. Falahi, M. Abbaszadeh, M. J. M. Sullman, H. Fouladseresht, and N. Eskandari, "Neutrophil Plasticity and NETosis in Tumour Microenvironment : Tumour Evolution and Therapy Resistance," *J. Immunol. Res.*, vol. 2026, 2026, doi: 10.1155/jimr/5568021.
- [10] T. Xu, "Exploring the role of unconventional T cells in rheumatoid arthritis," *Front. Immunol.*, no. August, pp. 1–12, 2025, doi: 10.3389/fimmu.2025.1656994.
- [11] H. F. Hetta, "Clinical Progress in Mesenchymal Stem Cell Therapy : A Focus on Rheumatic Diseases," *Immunity, Inflamm. Dis. Rev.*, 2025, doi: 10.1002/iid3.70189.
- [12] W. Huang, "Functionalized mesenchymal stem cells for enhanced bone regeneration : advances and challenges," *Stem Cell Res. Ther.*, 2025.
- [13] H. Mao, X. Zhao, and S. Sun, "NF- κ B in inflammation and cancer," *Cell. Mol. Immunol.*, no. March, 2025, doi: 10.1038/s41423-025-01310-w.
- [14] L. Yin, C. Sun, G. Chen, and Z. Xiang, "Modular mastery of inflammation : umbilical cord mesenchymal stem cells as a therapeutic frontier," *Front. Immunology*, no. December, pp. 1–19, 2025, doi: 10.3389/fimmu.2025.1721947.
- [15] L. Wang, Y. Liang, C. Zhao, P. Ma, S. Zeng, and D. Ju, "Regulatory T cells in homeostasis and disease : molecular mechanisms and therapeutic potential," *Signal Transduct. Target. Ther.*, no. August 2024, pp. 1–31, 2025.
- [16] P. Shi, Y. Yu, H. Xie, X. Yin, and X. Chen, "Recent advances in regulatory immune cells : exploring the world beyond Tregs," *Front. Immunol.*, no. May, pp. 6–9, 2025, doi: 10.3389/fimmu.2025.1530301.
- [17] M. Kakh, "Induction of Regulatory T Cells After Virus Infection and Vaccination," *Immunology*, vol. 3, pp. 1–16, 2025, doi: 10.1111/imm.13927.
- [18] W. Liming, "Efficacy and Safety of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy for Rheumatoid Arthritis Patients : A Prospective Phase I / II Study," *Drug Des. Devel. Ther.*, pp. 4331–4340, 2019.
- [19] X. He, "Combination of human umbilical cord mesenchymal stem (stromal) cell transplantation with IFN- γ treatment synergistically improves the clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis.," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 79, no. 10, pp. 1298–1304, Oct. 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217798.
- [20] D. Ma, "Immunomodulatory effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on T lymphocytes in rheumatoid arthritis," *Int. Immunopharmacol.*, vol. 74, p. 105687, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105687>.
- [21] L. Liu, "Meta-analysis of preclinical studies of mesenchymal stromal cells to treat rheumatoid arthritis," *EBioMedicine*, vol. 47, pp. 563–577, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.073>.
- [22] K. Xu, "Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles ameliorate collagen-induced arthritis via immunomodulatory T lymphocytes," *Mol. Immunol.*, vol. 135, pp. 36–44, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.04.001>.
- [23] R. Kumar, "Bibliometric Analysis : Comprehensive Insights into Tools , Techniques , Applications , and Solutions for Research Excellence," *Spectr. Eng. Manag. Sci.*, vol. 3, no. 1, pp. 45–62, 2025.
- [24] R. K. Anwar, A. Z. Abidin, Y. Winoto, and U. Padjadjaran, "A Bibliometric Study on the Development of Radio Broadcasting Literature," *Jurnalisme*, vol. 08, no. 02, 2025.
- [25] C. Zhao, "Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Inhibit Cadherin-11 Expression by Fibroblast-Like Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis," vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/137695.
- [26] E. Gonzalo-gil, "Human embryonic stem cell-derived mesenchymal stromal cells ameliorate collagen-induced arthritis by inducing host- derived indoleamine 2 , 3 dioxygenase," *Arthritis Res. Ther.*, pp. 1–9, 2016, doi: 10.1186/s13075-016-0979-0.
- [27] Q. Chen, "Mesenchymal stem cells regulate the Th17 / Treg cell balance partly through hepatocyte growth factor in vitro," *Stem Cell Res. Ther.*, pp. 1–11, 2020.
- [28] P. Luz-crawford, "Mesenchymal stem cells generate a CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells," *Stem Cell Res. Ther.*, 2018.
- [29] N. Petryk and O. Shevchenko, "Mesenchymal Stem Cells Anti-Inflammatory Activity in Rats :

- Proinflammatory Cytokines Mesenchymal Stem Cells Anti-Inflammatory Activity in Rats : Proinflammatory Cytokines,” *J. Inflamm. Res.*, vol. 7031, 2020, doi: 10.2147/JIR.S256932.
- [30] Q. Meng and B. Qiu, “Exosomal MicroRNA-320a Derived From Mesenchymal Stem Cells Regulates Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocyte Activation by Suppressing CXCL9 Expression,” *Orig. Res.*, vol. 11, no. May, pp. 1–14, 2020, doi: 10.3389/fphys.2020.00441.
- [31] Y. Liu, “Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis,” *Arthritis Res. Ther.*, pp. 1–13, 2020.
- [32] C. Yang, M. Wu, M. You, Y. Chen, M. Luo, and Q. Chen, “The therapeutic applications of mesenchymal stromal cells from human perinatal tissues in autoimmune diseases,” *Stem Cell Res. Ther.*, pp. 1–15, 2021.
- [33] Y. Zhao, “UC-MSc Modulate Macrophage Polarization in Autoimmune Arthritis,” *Stem Cell Res. Ther.*, pp. 1–23, 2021, doi: 10.1186/s13287-021-02602-4.
- [34] M. Lopez-santalla, J. A. Bueren, and M. I. Garin, “EBioMedicine Mesenchymal stem / stromal cell-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis : An update on preclinical studies,” *EBioMedicine*, vol. 69, p. 103427, 2021, doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103427.
- [35] X. Lv, “Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy for Regenerative Treatment of Rheumatoid Arthritis : Opportunities and Challenges,” *Drug Des. Devel. Ther.*, pp. 3927–3936, 2021.
- [36] R. Morochovič, P. Gašparov, and J. Živčič, “Interaction between Mesenchymal Stem Cells and the Immune System in Rheumatoid Arthritis,” *Pharm. Rev.*, 2022.
- [37] J. Gu, “Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve the immune - associated inflammatory and prothrombotic state in collagen type - II - induced arthritic rats,” *Mol. Med. Rep.*, pp. 7463–7470, 2025, doi: 10.3892/mmr.2015.4394.
- [38] E. W. Choi, I. R. Lim, J. H. Park, J. Song, B. Choi, and S. Kim, “Exosomes derived from mesenchymal stem cells primed with disease - condition - serum improved therapeutic efficacy in a mouse rheumatoid arthritis model via enhanced TGF - β 1 production,” *Stem Cell Res. Ther.*, pp. 1–17, 2023, doi: 10.1186/s13287-023-03523-0.
- [39] Z. Deng, “Human umbilical cord mesenchymal stem cells on treating osteoarthritis in a rabbit model : Injection strategies,” *Heliyon*, vol. 10, no. September, 2024.
- [40] Bakinowska, “The Role of Mesenchymal Stromal Cells in the Treatment of Rheumatoid Arthritis,” *Cells*, pp. 1–17, 2024.
- [41] Z. Chen, “The expression mechanism of programmed cell death 1 ligand 1 and its role in immunomodulatory ability of mesenchymal stem cells,” *Chinese J. Traumatol.*, vol. 27, no. 1, pp. 1–10, 2024, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2023.11.003>.
- [42] X. Wang, “From mitochondria to immune networks : new mesenchymal stem cell strategies to treat periodontitis,” *Stem Cell Res. Ther.*, 2025.
- [43] S. Wang, K. Zhang, L. Wang, and Y. Guo, “Stem Cell-Derived Exosomes with High Expression of PD-L1 as Nanotherapeutics in Rheumatoid Arthritis Model Mice,” *Int. J. Nanomedicine Open*, no. July, pp. 8935–8949, 2025.
- [44] Y. Sun, “Comparable therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stem cells in collagen-induced arthritis to TNF inhibitor or anti-CD20 treatment,” *Rheumatol. Immunol.*, pp. 288–295, 2025.
- [45] L. Zeng, “Efficacy and safety of mesenchymal stromal cell transplantation in the treatment of autoimmune and rheumatic immune diseases : a systematic review and meta - analysis of randomized controlled trials,” *Stem Cell Res. Ther.*, 2025, doi: 10.1186/s13287-025-04184-x.
- [46] Y. Gao, N. Zhao, and C. Hu, “Harnessing mesenchymal stem / stromal cells-based therapies for rheumatoid arthritis : mechanisms , clinical applications , and microenvironmental interactions,” *Stem Cell Res. Ther.*, 2025.
- [47] Y. Chen and Y. E. Liu, “Mesenchymal stromal cell therapy for rheumatoid arthritis : Long - term efficacy , safety , and mechanistic insights,” *Rheumatol. Autoimmun.*, no. July, pp. 1–13, 2025, doi: 10.1002/rai2.70032.
- [48] F. L. Margareta, Y. Nugraha, B. Nurcita, and C. Fauziah, “Potential Of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell (Uc-Msc) In Therapy Of Rheumatoid Arthritis (RA),” *Rehumatology*, vol. X, pp. 44–52, 2022.
- [49] W. Jia, “Development of mesenchymal stem cells : therapeutic effect and prospect for rheumatoid arthritis,” *Stem Cell Res. Ther.*, 2026.