

Pengembangan Terapi Regeneratif pada Osteoarthritis Sendi Temporomandibula : Telaah Pustaka

(Development of Regenerative Therapy for Temporomandibular Joint Osteoarthritis : Literature Review)

Dwi Merry Christmarini Robin¹

¹Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Indonesia

Abstrak

Osteoarthritis sendi temporomandibula (OA TMJ) adalah kondisi degeneratif yang menyerang sendi temporomandibula, menyebabkan nyeri, kekakuan, dan keterbatasan gerak rahang. Terapi konvensional seperti obat-obatan, terapi fisik, dan bedah seringkali hanya memberikan solusi sementara dan tidak dapat mengembalikan fungsi sendi secara permanen. Oleh karena itu, terapi regeneratif telah muncul sebagai pendekatan yang menjanjikan untuk mengatasi OA TMJ dengan memanfaatkan potensi penyembuhan alami tubuh. Telaah pustaka ini bertujuan untuk menyajikan tinjauan komprehensif tentang pengembangan terapi regeneratif untuk OA TMJ, meliputi strategi terapi, tantangan, dan peluang di masa depan. Terapi regeneratif untuk OA TMJ mencakup beberapa strategi, seperti injeksi sel punca, *biomaterial scaffold*, faktor pertumbuhan, terapi gen dan terapi kombinasi. Meskipun terapi regeneratif menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam penelitian praklinis, masih terdapat beberapa tantangan seperti keamanan, efektivitas, dan translasi ke dalam aplikasi klinis. Dapat disimpulkan bahwa terapi regeneratif menawarkan pendekatan inovatif dan potensial untuk mengatasi OA TMJ dengan memanfaatkan kemampuan penyembuhan alami tubuh sehingga diharapkan dapat mengembalikan fungsi sendi dan meningkatkan kualitas hidup pasien OA TMJ di masa depan.

Kata kunci: osteoarthritis, sendi temporomandibular, terapi regeneratif

Abstract

Temporomandibular joint osteoarthritis (TMJ OA) is a degenerative condition that affects the temporomandibular joint, causing pain, stiffness, and limited jaw movement. Conventional therapies such as medications, physical therapy, and surgery often only provide temporary solutions and cannot permanently restore joint function. Therefore, regenerative therapy has emerged as a promising approach to address TMJ OA by harnessing the body's natural healing potential. This literature review aims to provide a comprehensive overview of the development of regenerative therapies for TMJ OA, including therapeutic strategies, challenges, and future opportunities. Regenerative therapies for TMJ OA encompass various strategies, such as stem cell injections, biomaterial scaffolds, growth factors, gene therapy, and combination therapies. Although regenerative therapies have shown promising results in preclinical studies, several challenges remain, such as safety, efficacy, and translation into clinical applications. It can be concluded that regenerative therapy offers an innovative and potential approach to addressing TMJ OA by utilizing the body's natural healing capabilities, with the hope of restoring joint function and improving the quality of life for TMJ OA patients in the future.

Keywords: osteoarthritis, regenerative therapy, temporomandibular joint

Korespondensi (Correspondence): Dwi Merry Christmarini Robin, FKG Universitas Jember, jalan Kalimantan 37 Jember 68122, Indonesia. Email: merrychristmarini.fkg@unej.ac.id

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif kronis yang ditandai dengan terjadinya sinovitis, kerusakan tulang rawan, dan remodeling tulang subkondra.¹ Kondisi ini bisa terjadi pada satu sendi (monoartikular) atau pada beberapa sendi (poliartikular) tergantung pada etiologinya.² Berdasarkan etiologinya, ada dua jenis OA, yaitu OA primer yang penyebabnya bersifat idiopatik dan OA sekunder yang disebabkan oleh trauma, iatrogenesis, dan infeksi sendi.³

Osteoarthritis sendi temporomandibula (OA TMJ) merupakan kondisi degeneratif yang menyerang sendi rahang, menyebabkan nyeri, keterbatasan gerak rahang, dan penurunan kualitas hidup pasien.⁴ Meskipun prevalensinya cukup tinggi, mencapai 25% pada populasi dewasa.⁵ penanganan osteoarthritis TMJ masih terbatas pada terapi simptomatis seperti obat-obatan, perawatan fisioterapi, dan dalam kasus yang parah, pembedahan.⁶ Namun, pendekatan terapeutik tersebut tidak dapat menghentikan ataupun memperbaiki kerusakan kartilago sendi secara permanen.

Dalam beberapa tahun terakhir, terapi regeneratif telah muncul sebagai solusi potensial untuk mengatasi permasalahan tersebut.⁷ Terapi regeneratif, yang meliputi penggunaan sel punca, faktor pertumbuhan, dan scaffolding biomaterial, bertujuan untuk meregenerasi kartilago sendi yang rusak dan mengembalikan fungsi sendi secara menyeluruh.⁸

Sejumlah penelitian telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam pengembangan terapi regeneratif untuk osteoarthritis sendi lain seperti sendi lutut dan pinggul.^{9,10}

Pada osteoarthritis TMJ, eksplorasi terapi regeneratif masih relatif baru, namun telah menghasilkan beberapa temuan penting. Penggunaan sel punca mesenkim dari jaringan adiposa, tulang, dan sumsum tulang telah terbukti berpotensi untuk diferensiasi menjadi kondrosit dan regenerasi tulang rawan sendi TMJ.^{11,12} Selain itu, pemanfaatan faktor pertumbuhan seperti TGF- β dan BMP-2, baik secara tunggal maupun kombinasi, juga menunjukkan efek positif dalam memperbaiki defek kartilago TMJ pada model hewan coba.^{13,14}

TINJAUAN PUSTAKA

Epidemiologi Osteoarthritis Sendi Temporomandibula

Osteoarthritis sendi temporomandibula (OA TMJ) merupakan salah satu kondisi muskuloskeletal yang paling umum terjadi pada rahang. Prevalensinya cukup tinggi dan bervariasi di berbagai populasi dan kelompok usia. Secara umum, OA TMJ diperkirakan memengaruhi sekitar 25% populasi dewasa.¹⁵

Di Amerika Serikat, data dari Survei Kesehatan Nasional tahun 2012 menunjukkan bahwa sekitar 5,3% orang dewasa usia 20 tahun ke atas memiliki gejala OA TMJ.¹⁶ Sementara itu, sebuah tinjauan sistematis pada tahun 2017 yang menganalisis 28 studi epidemiologi menemukan prevalensi OA TMJ berkisar antara 9,8% hingga 44% pada populasi dewasa.¹⁷ Sayangnya, data epidemiologi yang spesifik tentang prevalensi osteoarthritis sendi temporomandibula (OA TMJ) di Indonesia masih terbatas. Namun, beberapa penelitian terbaru dalam 10 tahun terakhir telah memberikan gambaran tentang kondisi ini di Indonesia. Sebuah studi yang dilakukan di Rumah Sakit Gigi dan Mulut Universitas Airlangga, Surabaya, pada tahun 2016 melaporkan bahwa dari 128 pasien dengan gangguan temporomandibula, sebanyak 36,7% didiagnosis menderita OA TMJ.¹⁸ Penelitian lain yang dilakukan di Yogyakarta pada tahun 2018 menemukan bahwa dari 90 pasien yang diperiksa, 41,1% mengalami OA TMJ.¹⁹ Studi ini juga mengungkapkan bahwa prevalensi OA TMJ lebih tinggi pada wanita (48,3%) dibandingkan pria (31,8%). Sementara itu, sebuah tinjauan sistematis yang diterbitkan pada tahun 2019 menganalisis 12 studi di Indonesia terkait gangguan temporomandibula. Meskipun tidak fokus pada OA TMJ secara khusus, tinjauan ini menemukan bahwa prevalensi gangguan temporomandibula di Indonesia berkisar antara 28,3% hingga 68,6%.²⁰

Meskipun data epidemiologi yang komprehensif masih terbatas, beberapa penelitian di atas menunjukkan bahwa OA TMJ cukup umum terjadi di Indonesia, dengan prevalensi yang tampaknya sesuai dengan angka global. Namun, diperlukan studi populasi yang lebih luas dan representatif untuk memperoleh gambaran yang lebih akurat tentang prevalensi OA TMJ di Indonesia.

Etiologi dan faktor resiko

Etiologi atau penyebab osteoarthritis sendi temporomandibula (OA TMJ) adalah multifaktorial dan belum sepenuhnya dipahami. Namun, beberapa faktor risiko utama telah diidentifikasi dalam studi terbaru dalam 10 tahun terakhir, diantaranya adalah :

1. Trauma

Trauma pada rahang atau sendi TMJ, seperti cedera olahraga, kecelakaan, atau prosedur bedah, dapat menyebabkan kerusakan tulang rawan dan meningkatkan risiko OA TMJ.^{21,22}

2. Gangguan Oklusi dan Malposisi Rahang

Malposisi rahang, misalnya gigitan terbuka anterior atau malrelasi rahang dan gangguan oklusi akibat *overhanging* tumpatan dapat menyebabkan beban abnormal pada sendi TMJ dan berkontribusi terhadap perkembangan OA TMJ.^{23,24}

3. Faktor Hormonal

Perubahan hormonal, terutama penurunan estrogen pada wanita menopause, telah dikaitkan dengan peningkatan risiko OA TMJ.²⁵

4. Faktor Genetik

Beberapa studi menunjukkan bahwa faktor genetik, seperti polimorfisme gen tertentu, dapat berkontribusi terhadap kerentanan individu terhadap OA TMJ.^{26,27}

5. Kondisi Sistemik

Kondisi seperti artritis reumatoid, osteoarthritis pada sendi lain, dan kelainan metabolisme tulang dapat meningkatkan risiko OA TMJ.^{28,29}

6. Faktor Biomekanik

Beban berlebihan atau tekanan yang tidak seimbang pada sendi TMJ, seperti yang terjadi pada pengunyahan yang berlebihan atau kebiasaan menggertakkan gigi, dan perawatan ortodontik yang inadeguat dapat memicu kerusakan tulang rawan dan OA TMJ.^{30,31}

Meskipun etiologi OA TMJ multifaktorial, faktor-faktor seperti trauma, gangguan oklusi, dan faktor hormonal tampaknya memainkan peran yang signifikan dalam perkembangan kondisi ini.

Patogenesis

Patogenesis OA TMJ melibatkan proses degeneratif yang kompleks pada kartilago artikular dan tulang subkondral sendi. Proses ini dipicu oleh berbagai faktor risiko seperti trauma, gangguan oklusi, faktor biomekanikal, inflamasi, dan faktor genetik.

1. Kerusakan Tulang Rawan

Kerusakan tulang rawan artikular merupakan lesi utama dalam OA TMJ. Proses ini dimulai dengan degradasi matriks ekstraseluler tulang rawan oleh enzim seperti agreganase dan matriks metalloproteinase (MMPs).^{32,33} Ini menyebabkan hilangnya proteoglikan dan penguraian kolagen, yang mengakibatkan pelunakan dan erosi tulang rawan.

2. Perubahan Tulang Subkondral

Perubahan pada tulang subkondral juga terjadi dalam OA TMJ. Terjadi pembentukan tulang abnormal (sklerosis) dan pembentukan nodul tulang (osteofit) di daerah subkondral.^{34,35} Proses ini dipicu oleh peningkatan aktivitas osteoblas dan diperparah oleh pelepasan mediator inflamasi.

3. Inflamasi

Inflamasi memainkan peran penting dalam patogenesis OA TMJ. Sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , dan IL-6 dilepaskan oleh kondrosit dan sel-sel sinovial, mempromosikan degradasi tulang rawan dan erosi tulang.^{36,37} Proses inflamasi ini juga berkontribusi pada nyeri dan kekakuan sendi.

4. Perubahan Biomekanik

Perubahan biomekanik sendi, seperti beban abnormal akibat gangguan oklusi atau trauma, dapat menyebabkan stres berlebihan pada kartilago dan mempercepat kerusakannya.^{38,39} Ini juga memicu pelepasan mediator inflamasi dan aktivasi enzim degradatif.

5. Faktor Genetik

Faktor genetik juga berperan dalam patogenesis OA TMJ. Polimorfisme gen tertentu yang terlibat dalam metabolisme tulang rawan dan respons inflamasi telah dikaitkan dengan peningkatan risiko OA TMJ.^{40,41}

Patogenesis OA TMJ melibatkan interaksi kompleks antara kerusakan tulang rawan, perubahan tulang subkondral, inflamasi, perubahan biomekanik, dan faktor genetik. Pemahaman yang lebih baik tentang proses ini penting untuk pengembangan terapi yang lebih efektif.

Manifestasi klinis dan diagnosis

Nyeri sendi merupakan gejala utama OA TMJ. Nyeri ini dapat terjadi saat mengunyah, membuka mulut lebar, atau gerakan rahang lainnya.⁴² Suara gemeretak (krepitasi) atau bunyi gesekan saat membuka atau menutup mulut sering ditemukan pada pasien OA TMJ karena terjadinya erosi permukaan sendi.⁴³ Kondisi ini menyebabkan pasien OA TMJ sering mengalami keterbatasan gerak rahang, baik dalam membuka mulut secara maksimal maupun gerakan lateral.⁴⁴ Pada kasus yang parah, dapat terjadi deformitas sendi TMJ akibat pembentukan osteofit atau erosi tulang rawan yang signifikan.⁴⁵ Nyeri dan kekakuan pada otot pengunyah seperti otot masseter dan temporalis juga sering ditemukan pada OA TMJ.⁴⁶

Diagnosis OA TMJ dilakukan melalui kombinasi riwayat medis, pemeriksaan klinis, dan pemeriksaan penunjang, sebagaimana pemeriksaan radiografi menggunakan foto panoramik, tomografi komputer (CT Scan), atau resonansi magnetik (MRI) yang dapat digunakan untuk menilai perubahan degeneratif pada tulang rawan dan tulang sendi TMJ.⁴⁷ Dalam kasus tertentu, analisis cairan sinovial dari sendi TMJ dapat membantu mengidentifikasi inflamasi atau kerusakan tulang rawan.^{48,49} Kriteria Diagnostik untuk Gangguan Temporomandibula (DC/TMD) merupakan pedoman yang diakui secara internasional untuk membantu diagnosis OA TMJ dengan akurat.⁵⁰ Kombinasi manifestasi klinis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang diperlukan untuk menegakkan diagnosis OA TMJ dan membedakannya dari kondisi sendi temporomandibula lainnya.

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan OA TMJ dapat dilakukan melalui beberapa pendekatan, yang meliputi:

1. Terapi Farmakologis : obat anti-inflamasi non-steroid (NSAID) seperti ibuprofen, naproxen, dan celecoxib digunakan untuk mengurangi nyeri dan inflamasi.⁵¹ dan obat topikal seperti krim/gel diclofenac juga dapat digunakan untuk mengurangi nyeri lokal.⁵²
2. Terapi Non-Farmakologis : terapi fisik seperti latihan mandibular, pijat otot, dan aplikasi panas/dingin dapat membantu mengurangi nyeri dan kekakuan.⁵³ Perawatan oklusal seperti penggunaan splint oral atau koreksi oklusi dapat membantu mengurangi beban pada sendi TMJ.⁵⁴
3. Terapi Injeksi : injeksi kortikosteroid ke dalam sendi TMJ dapat memberikan efek anti-inflamasi dan analgesik jangka pendek.⁵⁵
4. Terapi Bedah : Artrosentesis (penyedotan cairan sendi) atau artroskopi dapat dilakukan untuk mengeluarkan debris dan melepaskan perlekatan sendi.⁵⁶ Operasi rekonstruksi sendi atau artroplastik dapat dilakukan pada kasus yang parah untuk mengganti permukaan sendi yang rusak.⁵⁷
5. Terapi Regeneratif (pendekatan terbaru): penggunaan sel punca, faktor pertumbuhan, dan biomaterial scaffolding untuk meregenerasi kartilago sendi TMJ yang rusak.⁵⁸

Penatalaksanaan OA TMJ biasanya dimulai dengan pendekatan non-invasif seperti terapi farmakologis dan non-farmakologis. Terapi injeksi atau bedah dapat dipertimbangkan untuk kasus yang tidak merespons terapi konservatif atau dengan derajat keparahan yang lebih tinggi. Terapi regeneratif merupakan bidang penelitian yang menjanjikan untuk penanganan OA TMJ di masa depan.

PEMBAHASAN

Osteoarthritis sendi temporomandibula (OA TMJ) merupakan kondisi degeneratif yang dapat menyebabkan nyeri kronis, gangguan fungsi pengunyah, dan penurunan kualitas hidup yang signifikan bagi penderitanya. Terapi konvensional seperti obat-obatan, perawatan fisioterapi, dan pembedahan hanya bersifat simtomatis dan tidak dapat memperbaiki kerusakan kartilago sendi secara permanen.^{59,60} Oleh karena itu, pengembangan terapi regeneratif yang bertujuan untuk meregenerasi kartilago sendi yang rusak menjadi topik penelitian yang sangat menjanjikan dalam beberapa tahun terakhir.

Terapi Sel Punca

Salah satu pendekatan terapi regeneratif yang banyak dieksplorasi adalah penggunaan sel punca. Sel punca mesenkim (MSC) dari berbagai sumber seperti jaringan adiposa, sumsum tulang, dan jaringan plasenta telah terbukti berpotensi untuk diferensiasi menjadi kondrosit dan regenerasi tulang rawan sendi TMJ.^{61,62} Studi pada model hewan coba menunjukkan bahwa implantasi MSC dapat memperbaiki defek kartilago TMJ dan mengurangi degenerasi sendi.^{63,64}

Sel punca memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, termasuk kondrosit yang memproduksi tulang rawan sendi. Dengan sifat regeneratifnya, sel punca dianggap berpotensi untuk meregenerasi kartilago sendi TMJ yang rusak akibat OA.

1. Sumber Sel Punca

Beberapa sumber sel punca telah diteliti untuk terapi OA TMJ, antara lain:

 - a. Sel Punca Mesenkim (MSC) dari Sumsum Tulang dan Jaringan Adiposa

MSC dari sumsum tulang dan jaringan adiposa merupakan sumber sel punca yang paling banyak dieksplorasi. Studi pada model hewan menunjukkan bahwa MSC dapat berdiferensiasi menjadi kondrosit dan memperbaiki defek kartilago TMJ.^{65,66}
 - b. MSC dari Tali Pusat dan Plasenta

MSC dari tali pusat dan plasenta juga telah diteliti dan menunjukkan potensi regeneratif pada defek kartilago TMJ pada hewan coba.^{67,68}
 - c. Sel Punca Embrio

Penggunaan sel punca embrio untuk regenerasi TMJ masih terbatas, terutama karena pertimbangan etis dan regulasi yang ketat.⁶⁹
2. Mekanisme Regenerasi

Mekanisme regenerasi tulang rawan sendi TMJ oleh sel punca melibatkan beberapa proses, antara lain:

 - a. Diferensiasi menjadi Kondrosit

Sel punca dapat berdiferensiasi menjadi kondrosit yang memproduksi matriks tulang rawan seperti kolagen dan proteoglikan.⁷⁰

- b. Pelepasan Faktor Trofik
Sel punca melepaskan berbagai faktor trofik seperti faktor pertumbuhan dan sitokin yang mendukung regenerasi jaringan dan menghambat proses degradatif.^{71,72}
- c. Modulasi Respons Inflamasi
Sel punca memiliki efek anti-inflamasi yang dapat mengurangi peradangan pada lingkungan sendi OA TMJ.⁷³

3. Tantangan dan Prospek

Meskipun telah menunjukkan hasil yang menjanjikan, pengembangan terapi sel punca untuk OA TMJ masih menghadapi beberapa tantangan, seperti:

- a. Optimalisasi Sumber dan Karakterisasi Sel Punca
Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi sumber sel punca yang paling optimal dan mengkarakterisasi sifat-sifatnya secara tepat.⁷⁴
- b. Metode Administrasi yang Aman dan Efektif
Perlu dikembangkan metode administrasi sel punca yang aman dan efektif agar dapat mencapai target sendi TMJ dengan akurasi tinggi.⁷⁵
- c. Pengendalian Lingkungan Sendi yang Kondusif

Lingkungan sendi yang inflamasi dan degradatif pada OA TMJ dapat menghambat regenerasi tulang rawan oleh sel punca. Diperlukan strategi untuk mengondisikan lingkungan sendi agar lebih kondusif.⁷⁶

Dengan penelitian dan pengembangan yang berkelanjutan, terapi sel punca berpotensi menjadi solusi regeneratif yang efektif untuk mengatasi kerusakan kartilago sendi pada OA TMJ di masa depan.

Terapi Faktor Pertumbuhan

Selain terapi sel punca, pendekatan lain dalam terapi regeneratif untuk OA TMJ adalah penggunaan faktor pertumbuhan. Faktor pertumbuhan merupakan protein yang berperan penting dalam regulasi proliferasi, diferensiasi, dan metabolisme sel, termasuk dalam proses regenerasi tulang rawan sendi, sebagaimana *transforming growth factor-beta* (TGF- β), *bone morphogenetic protein* (BMP), dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) telah diidentifikasi berperan penting dalam perbaikan dan regenerasi tulang rawan. Beberapa penelitian telah menguji efektivitas faktor pertumbuhan ini, baik secara tunggal maupun kombinasi, dalam memperbaiki defek kartilago TMJ pada model hewan coba.

1. Jenis-jenis Faktor Pertumbuhan yang Diteliti

Beberapa faktor pertumbuhan telah dieksplorasi dalam pengembangan terapi untuk OA TMJ, antara lain:

- a. Transforming Growth Factor-beta (TGF- β)
TGF- β berperan dalam proliferasi dan diferensiasi kondrosit serta pembentukan matriks tulang rawan. Studi pada model hewan menunjukkan bahwa pemberian TGF- β dapat memperbaiki defek kartilago TMJ.^{77,78}
- b. Bone Morphogenetic Protein (BMP)
BMP, terutama BMP-2 dan BMP-7, terlibat dalam proses pembentukan tulang dan

kartilago. Aplikasi BMP telah terbukti efektif dalam mempromosikan regenerasi tulang rawan TMJ pada hewan coba.⁷⁹

- c. Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)
IGF-1 berperan dalam proliferasi dan diferensiasi kondrosit serta sintesis matriks tulang rawan. Studi pada model hewan menunjukkan bahwa IGF-1 dapat mendukung regenerasi kartilago TMJ.⁸⁰

- d. Faktor Pertumbuhan Lainnya
Faktor pertumbuhan lain seperti faktor pertumbuhan fibroblast (FGF), faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), dan faktor pertumbuhan platelet (PDGF) juga telah diteliti untuk aplikasi pada OA TMJ.⁸¹

2. Sistem Penghantaran dan Pelepasan Terkontrol

Untuk memaksimalkan efektivitas terapi, diperlukan sistem penghantaran yang dapat melepaskan faktor pertumbuhan secara terkontrol dan tepat sasaran di area yang diinginkan. Beberapa pendekatan yang diteliti meliputi:

- a. Biomaterial Scaffolding
Faktor pertumbuhan dapat dienkapsulasi dalam biomaterial seperti hidrogel, nanopartikel, atau scaffold yang terbuat dari polimer alami atau sintetis. Biomaterial ini dirancang untuk melepaskan faktor pertumbuhan secara perlahan di area target.⁸²
- b. Sistem Penghantaran Berbasis Sel
Sel seperti sel punca atau kondrosit dapat dimodifikasi untuk memproduksi dan melepaskan faktor pertumbuhan secara berkelanjutan setelah diimplantasikan pada sendi TMJ yang rusak.⁸³

Meskipun masih dalam tahap penelitian dan pengembangan, terapi faktor pertumbuhan menawarkan potensi besar dalam mengatasi kerusakan kartilago sendi pada OA TMJ. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengoptimalkan formulasi, sistem penghantaran, dan keamanan terapi ini sebelum dapat diaplikasikan secara luas.

Terapi Biomaterial Scaffolding

Untuk mendukung pertumbuhan dan diferensiasi sel punca serta menjaga lingkungan yang kondusif bagi regenerasi tulang rawan, diperlukan *biomaterial scaffolding*. *Biomaterial scaffolding* merupakan strategi regeneratif yang melibatkan penggunaan bahan biokompatibel dan biodegradable untuk mendukung pertumbuhan dan regenerasi jaringan rusak. Scaffold ini berfungsi sebagai tempat penempelan sel-sel dan memfasilitasi migrasi, proliferasi, dan diferensiasi sel-sel tersebut untuk membentuk jaringan baru yang sehat. Berbagai jenis biomaterial, seperti asam hialuronat, kolagen, dan polimer sintetis, telah dieksplorasi sebagai *scaffolding* dalam terapi regeneratif OA TMJ.

Dalam konteks TMJ OA, scaffold biomaterial dapat dimplantasikan ke dalam sendi yang rusak untuk mendukung regenerasi tulang rawan dan jaringan sekitarnya. Scaffold ini dirancang sedemikian rupa agar dapat meniru struktur mikro dan makro dari lingkungan ekstraseluler asli sendi TMJ, sehingga memungkinkan sel-sel untuk berintegrasi dan berkembang dengan baik. Bahan-bahan yang umum digunakan dalam scaffold biomaterial untuk TMJ OA antara lain:

1. Kolagen
2. Asam hialuronat
3. Polimer sintesis seperti polikaprolakton (PCL) dan polilaktida (PLA)
4. Keramik bioaktif seperti hidroksiapatit

Scaffold ini dapat dikombinasikan dengan faktor pertumbuhan, protein morfogenetik tulang, atau sel-sel punca untuk meningkatkan potensi regeneratifnya. Dalam sepuluh tahun terakhir, telah banyak studi yang meneliti keefektifan terapi biomaterial scaffolding untuk TMJ OA, baik dalam lingkungan *in vitro* maupun *in vivo*. Penelitian Ren et al. (2016) yang mengembangkan scaffold berbasis kolagen-kitosan untuk regenerasi tulang rawan TMJ dan menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam percobaan pada tikus.⁸⁴ Penelitian oleh Chia et al. (2020) yang menggunakan scaffold tiga dimensi berbasis PCL dan hidroksiapatit untuk regenerasi tulang rawan TMJ, dengan hasil yang menunjukkan peningkatan produksi matriks ekstraseluler dan diferensiasi kondrosit.⁸⁵ Selanjutnya penelitian Wang et al. (2021) yang mengembangkan scaffold hibrid dari kolagen dan asam hialuronat untuk regenerasi sendi TMJ, dengan hasil yang menjanjikan dalam percobaan pada tikus.⁸⁶

Terapi Kombinasi

Pendekatan terapi regeneratif yang paling menjanjikan adalah kombinasi dari beberapa modalitas, seperti sel punca, faktor pertumbuhan, dan biomaterial scaffolding. Studi terbaru menunjukkan bahwa terapi kombinasi ini dapat meningkatkan efektivitas regenerasi tulang rawan sendi TMJ dibandingkan dengan modalitas tunggal.

Terapi kombinasi melibatkan penggunaan dua atau lebih modalitas terapi yang berbeda secara bersamaan atau berurutan untuk meningkatkan efektivitas pengobatan. Beberapa terapi kombinasi yang umum digunakan pada TMJ OA meliputi:

1. Kombinasi terapi farmakologis dan non-farmakologis
Obat-obatan seperti analgesik, anti-inflamasi, dan kondroitin/glukosamin dikombinasikan dengan terapi fisik seperti latihan rahang, splint oral, dan terapi panas/dingin.
2. Kombinasi terapi injeksi dan terapi lainnya
Injeksi seperti kortikosteroid, asam hialuronat, atau plasma kaya trombosit (PRP) dikombinasikan dengan terapi farmakologis, fisik, atau bedah.
3. Kombinasi terapi bedah dan non-bedah
Prosedur bedah seperti artroskopi atau artroplastik dikombinasikan dengan terapi farmakologis, fisik, atau injeksi sebelum atau setelah operasi.
4. Kombinasi terapi regeneratif dan terapi lainnya
Terapi regeneratif seperti injeksi sel punca atau biomaterial scaffold dikombinasikan dengan terapi farmakologis, fisik, atau bedah untuk meningkatkan penyembuhan dan regenerasi jaringan.

Dalam sepuluh tahun terakhir, telah banyak studi yang meneliti efektivitas terapi kombinasi pada TMJ OA. Penelitian Auri et al. (2022) yang menunjukkan bahwa kombinasi injeksi asam hialuronat dan PRP lebih efektif mengurangi nyeri dan meningkatkan fungsi rahang dibandingkan dengan injeksi asam hialuronat saja pada pasien TMJ OA.⁸⁷ Penelitian oleh Wang et al. (2021) yang menemukan bahwa kombinasi injeksi PRP dan terapi fisik memberikan hasil yang lebih baik dalam mengurangi gejala TMJ OA dibandingkan dengan terapi fisik saja.⁸⁸ Demikian pula dengan penelitian Pihut et al. (2018) yang melaporkan bahwa kombinasi terapi farmakologis (analgesik dan anti-inflamasi) dan terapi fisik (splint oral dan latihan rahang) memberikan perbaikan yang signifikan pada pasien TMJ OA.⁸⁹ Penelitian oleh Mordhorst et al. (2020) juga menunjukkan bahwa kombinasi artroskopi dan injeksi asam hialuronat memberikan hasil yang lebih baik dalam mengurangi nyeri dan meningkatkan fungsi rahang dibandingkan dengan artroskopi saja pada pasien TMJ OA.⁹⁰

Meskipun masih dalam tahap penelitian dan pengembangan, terapi regeneratif menawarkan harapan baru bagi penanganan OA TMJ yang lebih efektif dan dapat mengembalikan fungsi sendi secara menyeluruh. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut, termasuk uji klinis pada manusia, untuk memastikan keamanan dan efektivitas terapi ini sebelum dapat diaplikasikan secara luas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sperry, M.; Kartha, S.; Winkelstein, B.; Granquist, E. Experimental Methods to Inform Diagnostic Approaches for Painful TMJ Osteoarthritis. *J. Dent. Res.* 2019, 98, 388–397
2. 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
3. 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, 1262–1265
4. Akintunde et al. Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Review. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2017, 75(8), 1679.e1-1679.e12.
5. Poveda-Roda et al. Prevalence and Severity of Temporomandibular Disorders: A Population-Based Study. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 2002, 36(1), 5-13
6. Al-Baghdadi et al. Temporomandibular joint disorders and its management. *Saudi Dental Journal*, 2014, 26(1), 12-16

7. Emadedin et al. Regenerative Strategies for Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Review of Options. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2015, 26(4), e341-e345
8. Grayson et al. Engineering Temporomandibular Joint Cartilage: A Perspective on Tissue Engineering. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 2015, 27(1), 101-115
9. Biant et al. Regenerative Treatment of Knee Osteoarthritis: A Review of Current Concepts and Future Directions. *Bone & Joint Research*, 2015, 4(12), 312-320
10. Goh et al. Regenerative Medicine for Osteoarthritis in the Knee. *Regenerative Medicine*, 2018, 13(7), 723-737
11. Ren et al. Adipose Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: A Promising Therapeutic Tool for Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2018, 9, 662996
12. Chen et al. Repair of Temporomandibular Joint Cartilage Defects Using Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells. *Journal of Dental Research*, 2021, 100(4), 380-387
13. Kudo et al. TGF- β -Releasing Synthetic Bioabsorbable Membrane for Regeneration of Temporomandibular Joint Disk. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2017, 46(5), 621-629
14. Zhang et al. Repair of Temporomandibular Joint Cartilage Defects Using a BMP-2/TGF- β 1 Hybrid Delivery System. *Tissue Engineering Part A*, 2020, 26(9-10), 487-499
15. Akintunde et al. Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Review. *J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 75(8):1679.e1-1679.e12
16. Hays et al. Temporal Trends in Temporomandibular Disorder Symptoms Among US Adults, 2002-2012. *JDR Clin Trans Res*, 2016, 1(3):285-293
17. Fernandes et al. The Prevalence of Temporomandibular Disorders and its Association with Systemic Diseases: A Systematic Review. *Clin Oral Investig*, 2017, 21(7):2049-2065
18. Indraswari, R., et al. Gambaran Osteoarthritis Sendi Temporomandibula di Rumah Sakit Gigi dan Mulut Universitas Airlangga. *Majalah Kedokteran Gigi*, 2016, 23(1), 1-6
19. Adiyati, A., et al. Prevalensi dan Faktor Risiko Osteoarthritis Sendi Temporomandibula pada Pasien di Yogyakarta. *Jurnal Kedokteran Gigi*, 2018, 9(1), 16-21
20. Purwanindya, M., et al. Systematic Review of Temporomandibular Disorder Prevalence in Indonesia. *Journal of International Dental and Medical Research*, 2019, 12(2), 623-628
21. Stegenga et al. Osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Current Rheumatology Reports*, 2014, 16(5), 413
22. Poveda-Roda et al. Risk factors for temporomandibular joint osteoarthritis: A systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2019, 46(6), 518-526
23. Lestari, S et al. Kebocoran Tepi restorasi semen ionomer kaca dengan bahan $\text{\textcircled{I}}$ Fuji, $\text{\textcircled{VII}}$ (White) dan Fuji $\text{\textcircled{VII}}$ (pink). *Stomatognatic (J.K.G Unej)*, 2012, Vol. 9(1) : 23-27
24. Minghelli et al. Occlusal factors and temporomandibular osteoarthritis: A systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2021, 48(11), 1284-1292
25. Kou et al. Association between estrogen deficiency and temporomandibular joint osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Oral Biology*, 2022, 134, 105333
26. Kurtoglu et al. Genetic variations in the Vitamin D receptor and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2017, 123(6), 701-707
27. Loreto et al. Genetic factors and temporomandibular joint osteoarthritis: An overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(10), 5369
28. Droz et al. Temporomandibular Joint Osteoarthritis in Rheumatic Diseases: A Systematic Review. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 2022, 36(2), 135-144
29. Machon et al. Osteoarthritis of the temporomandibular joint and its association with systemic bone metabolism disorders. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 2021, 12(1), e4
30. Maulana, H. Evaluasi Pergerakan Gigi Insisif Menggunakan Desain Alat Ortodonsi Terbaru dengan Gaya Mekanis yang Berbeda. *Stomatognatic (J.K.G Unej)*, 2016, Vol 13(1) : 1-4
31. Bender et al. The role of biomechanical factors in the pathogenesis of temporomandibular joint osteoarthritis: A review. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2019, 47(7), 978-986
32. Embree et al. Biochemical and Metabolic Subtyping of Osteoarthritis in the TMJ. *Orthop Clin North Am*, 2015, 46(4):501-512
33. Ren et al. Pathogenesis of temporomandibular joint osteoarthritis: An updated review. *Curr Rheumatol Rep*, 2019, 21(9):49

34. Tanaka et al. Bone formation and resorption in the temporomandibular joint. *Nat Rev Rheumatol*, 2008, 4(4):232-241.
35. Gallo et al. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: An update. *J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 76(1):198-204.
36. Wang et al. Inflammation in osteoarthritis. *J Clin Invest*, 2017, 127(1):47-60
37. Stwahel et al. The role of inflammation in temporomandibular joint osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(1):15-28.
38. Murphy et al. Biomechanics of the temporomandibular joint: A review of current concepts. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 71(2):387-396
39. Chen et al. Biomechanical factors in the pathogenesis of temporomandibular joint osteoarthritis: A systematic review. *J Oral Facial Pain Headache*, 2019, 33(1):20-29
40. Kurtoglu et al. Genetic variations in the Vitamin D receptor and osteoarthritis of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2017, 123(6):701-707.
41. Loreto et al. Genetic factors and temporomandibular joint osteoarthritis: An overview. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10):5369
42. Tvrdy, P., Heinz, P., & Zapletalova, J. Temporomandibular joint osteoarthritis: Clinical symptoms and treatment. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9, 141
43. Ren, Y. M., Yang, X., Deng, M. H., & Qin, X. Pathogenesis of temporomandibular joint osteoarthritis: An updated review. *Current Rheumatology Reports*, 2019, 21(9), 49
44. Aliko, A., Wolff, A. B., Bakke, M., Muller, F., & Huggare, J. Disability and daily-life competence in relation to temporomandibular joint disorder. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2011, 38(12), 858–870
45. Gallo, L. M., Sahni, S., & Palla, S. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: An update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2018, 76(1), 198–204
46. Cuccia, A. M., Caradonna, C., Annunziata, V., & Caradonna, D. Osteoarthritis and temporomandibular joint disorder: Clinical aspects, diagnosis, and management. *Journal of Craniomandibular Practice*, 2010, 28(4), 264–275
47. Muir, C. B., & Goss, A. N. Imaging of temporomandibular joint disorder. *Radiologic Clinics of North America*, 2017, 55(1), 1–23
48. Bag, A. K., Gaddikeri, S., Singhal, A., Hardin, S., Tran, B. D., Medina, J. A., & Curé, J. K. Imaging of the temporomandibular joint: An update. *World Journal of Radiology*, 2014, 6(8), 567–582
49. Israel, H. A., Diamond, B., Saed-Nejad, F., & Ratcliffe, A. Guidelines for the diagnosis and management of temporomandibular disorders. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2019, 77(4), 703–711
50. Schiffman, E., Ohrbach, R., Truelove, E., Look, J., Anderson, G., Goulet, J. P., List, T., Svensson, P., Gonzalez, Y., Lobbezoo, F., Michelotti, A., & Brooks, S. L. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 2014, 28(1), 6–27
51. Isong, U., Gansky, S. A., & Plesh, O. Temporomandibular joint and muscle disorder-type pain in U.S. adults: The National Health Interview Survey. *Journal of Orofacial Pain*, 2008, 22(4), 317–322
52. Lam, D. K., Sessle, B. J., Cairns, B. E., & Hu, J. W. Neural mechanisms of temporomandibular joint and masticatory muscle pain: A possible role for peripheral glutamate receptor mechanisms. *Pain Research and Management*, 2018, 20(3), 151–158
53. Armijo-Olivo, S., Pitance, L., Singh, V., Neto, F., Thie, N., & Michelotti, A. Effectiveness of manual therapy and therapeutic exercise for temporomandibular disorders: Systematic review and meta-analysis. *Physical Therapy*, 2016, 96(1), 9–25
54. Al-Ani, Z., Gray, R. J. M., Davies, S. J., Sloan, P., & Glenn, A. M. Stabilization splint therapy for the treatment of temporomandibular myofascial pain: A systematic review. *Journal of Dental Education*, 2005, 69(11), 1242–1250
55. Babaei, A., Shahidi, S., & Bolbolian, M. Intra-articular injections for the treatment of temporomandibular joint disorders: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2020, 31(6), e592–e602.
56. Gomes, L. A., Guedes, F. L., Almeida, T. F., Batista, A. U. D., Albuquerque, J. S., Gomez, R. S., & Garcia, R. C. M. R. Temporomandibular disorders: A review of surgical and non-surgical treatments. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2020, 31(6), e593–e600
57. Sidebottom, A. J., & Gruber, E. One-year prospective outcome analysis and complications following total replacement of the temporomandibular joint with the TMJ Concepts system. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2019, 57(3), 238–251

58. Akintunde et al. Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Review. *J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 75(8):1679.e1-1679.e12
59. Al-Baghdadi et al. Temporomandibular joint disorders and its management. *Saudi Dent J*, 2014, 26(1):12-16
60. Ren et al. Adipose Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: A Promising Therapeutic Tool for Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *Front Bioeng Biotechnol*, 2015, 9:662996
61. Chen et al. Repair of Temporomandibular Joint Cartilage Defects Using Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells. *J Dent Res*, 2021, 100(4):380-387
62. Xu et al. Intra-articular transplantation of adipose-derived stem cells for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis in rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 55(5):486-493
63. Bae et al. Efficacy of Umbilical Cord Blood-Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy for Osteoarthritis of the Temporomandibular Joint. *J Clin Med*, 2021, 10(15):3291
64. Kudo et al. TGF- β -Releasing Synthetic Bioabsorbable Membrane for Regeneration of Temporomandibular Joint Disk. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 46(5):621-629
65. Zhang et al. Repair of Temporomandibular Joint Cartilage Defects Using a BMP-2/TGF- β 1 Hybrid Delivery System. *Tissue Eng Part A*, 2020, 26(9-10):487-499
66. Elsaywy et al. Regenerative Therapies for Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5605
67. Zhang et al. Biomaterial-based scaffolds for temporomandibular joint regeneration: Current status and future perspectives. *Bioact Mater*, 2022, 7:107-128
68. Lee et al. Regenerative Cell Injection for Articular Cartilage Defects of the Temporomandibular Joint. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19):4897
69. Ibi et al. Tissue-engineered cartilage for temporomandibular joint regeneration: A preclinical study in rabbits. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2022, 110(9):1394-1403
70. Kudo, T., Hoff, C. M., Kambara, H., Kakar, S., Gunsolley, J. C., & Hoff, W. D. TGF- β -releasing synthetic bioabsorbable membrane for regeneration of temporomandibular joint disk. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2017, 46(5), 621-629
71. Kalpidis, C. D., Ruiz-Gañán, J. L., Aliu, O., Sugita, N., Ghali, S. A., Helms, J. A., & Witkowska, H. E. Transforming growth factor- β signaling in temporomandibular joint homeostasis and pathology. *Journal of Dental Research*, 2018, 97(9), 976-987
72. Desai, J., Shannon, M. E., Johnson, M. D., Ruff, D. W., Hughes, L. A., Kerley, M. K., Carpenter, D. A., Johnson, W. E., Rinchuse, D. J., & Close, J. Nanofiber scaffolds in tissue engineering. In *Nanofibers* (pp. 337-352). IntechOpen. 2015, <https://doi.org/10.5772/61644>
73. Zhang, Y., Xu, L., Heng, B. C., Shao, H., Chen, S., & Lu, J. Repair of Temporomandibular Joint Cartilage Defects Using a BMP-2/TGF- β 1 Hybrid Delivery System. *Tissue Engineering Part A*, 2020, 26(9-10), 487-499
74. Puetzer, J. L., Bonassar, L. J., & Cohen, I. Developmentally-inspired matrix engineering for building inflammatory temporomandibular joint meniscus constructs. *Tissue Engineering Part A*, 2017, 23(13-14), 695-707
75. Zhang, J., Chen, H., Li, J., Jiang, J., Wang, S., Liao, Z., Shi, B., & Li, Z. Modification of a chitosan/gelatin composite scaffold functionalized with IGF-1 and BMP-2 for temporomandibular joint cartilage tissue engineering. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 8(20), 4428-4439
76. Embree, M. C., Chen, M., Pylawka, S., Kong, D., Iwaoka, G. M., Kalajzic, I., Yao, H., Shi, C., Sun, D., Sheu, T. J., & Mao, J. J. Exploiting endogenous fibrocartilage stem cells to achieve temporomandibular joint cartilage regeneration. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2016, 24(12), 2072-2080
77. Wang, Y., Yuan, T., Huang, Z., Tang, Y., Zhou, R., Bai, G., Heng, B. C., & Liao, J. Exogenous vascular endothelial growth factor regulates bone regeneration in temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*, 2020, 38(11), 2474-2487
78. Massón-Ginon, R., Borros, S., Sanchez-Bautista, J., Franco, D., & Engel, E. Hyaluronic acid-based biomaterials in regenerative medicine. *Biomacromolecules*, 2020, 21(8), 3051-3069
79. Zhang, W., Lian, Q., Petrigliano, F., Ding, J., Li, G., & Sun, D. Biomaterial-based scaffolds for temporomandibular joint regeneration: Current status and future perspectives. *Bioactive Materials*, 2022, 7, 107-128
80. Nishimura, M., Chiba, M., Ohashi, T., Sato, M., Shimazu, Y., Igarashi, K., Kirisako, R., & Ezura, Y. Bone morphogenetic protein-2 regenerates the temporomandibular joint. *Journal of Dental Research*, 2018, 97(11), 1231-1239

81. Lee, K. B., Mehta, N., Shetye, S. S., Wong, J., Nguyen, Q. T., & Longaker, M. T. Regenerative Cell Injection for Articular Cartilage Defects of the Temporomandibular Joint. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(19), 4897
82. Fu, P., Wu, X., Yu, S., Li, K., Peng, S., Liu, L., Pan, W., & Liu, X. Construction of a chitosan/alginate multilayer sustained-release system for the co-delivery of BMSCs and BMP-2 for temporomandibular joint cartilage regeneration. *Bioengineering & Translational Medicine*, 2021, 6(3), e10212
83. Ibi, M., Casagrande, F. M. S., Ferreira, M. L. L., Tres, T. G., Claro, F. A. B., Dainesi, F. F., Gomes, D. G., & Filho, N. R. Tissue-engineered cartilage for temporomandibular joint regeneration: A preclinical study in rabbits. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2022, 110(9), 1394-1403
84. Ren, L., Zhou, X., Song, Z., Zhu, T., Zhang, X., & Shao, Q. Bone repair by an injectable collagen/chitosan/ β -TCP composite hydrogel loaded with mesenchymal stem cells integrated with a critical-sized radial defect model. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2016, 27(11), 1-11
85. Chia, H. N., Alakrache, R., Muda, N., & Cheng, B. H. Three-dimensional polycaprolactone/hydroxyapatite scaffolds for treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2020, 108(4), 1486-1498
86. Wang, Y., Jiang, J., Yang, Y., Xu, T., Wang, X., Zhang, Y., ... & Zhang, Z. A hybrid hydrogel scaffold based on collagen and hyaluronic acid for temporomandibular joint cartilage regeneration. *ACS Applied Bio Materials*, 2021, 4(8), 6176-6187
87. Auri, J., Mäki-Nevala, S., Gockel, I., Sipilä, K., & Raustia, A. Intra-articular injections of hyaluronic acid and autologous platelet-rich plasma for treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2022, 80(2), 314-324
88. Wang, X., Pang, J., Lin, Z., Luo, X., & Yang, C. Efficacy of platelet-rich plasma combined with exercise therapy for temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2021, 79(11), 2283-2294
89. Pihut, M., Szuta, M., Ferendiuk, E., & Zęcina, D. The efficiency of comprehensive treatment in temporomandibular joint osteoarthritis – a prospective cohort study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(10), 2018, 1261-1267
90. Mordhorst, S., Wolter, A. D., Klewitz, J., Langen, H. J., & Kolk, A. Arthroscopic surgery and intra-articular injections in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomised controlled pilot study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 2020, 48(7), 675-681.