

Original Article

## Potensi Sel Punca dalam Regenerasi Tulang: Perspektif Anatomi Mikroskopis

### *Stem Cell Potential in Bone Regeneration: A Microscopic Anatomic Perspective*

Dian Rudy Yana<sup>1\*</sup>, Indah Riwayati<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Undergraduate Program, Medical Study Program, Wahid Hasyim University, Semarang, Central Java, Indonesia

<sup>2</sup> Chemical Engineering Study Program, Wahid Hasyim University, Semarang, Central Java, Indonesia

\* Corresponding Email: dr.dianrudy24@unwahas.ac.id

#### ABSTRACT

Bone is a dynamic tissue that undergoes constant remodeling to maintain structural strength, mineral homeostasis, and hematopoietic function. Disorders like complex fractures, osteoporosis, and bone defects resulting from trauma or surgery pose significant clinical challenges. Traditional treatments such as autografts, allografts, and synthetic biomaterials have limitations in terms of availability, efficacy, and potential complications.

This article aims to provide a comprehensive overview of the intricate relationship between bone microscopic anatomy, stem cell biology, and biomedical engineering technologies, while also outlining future opportunities and challenges in developing more effective, safe, and sustainable bone regenerative therapies.

This article was prepared through an integrative literature review of scientific publications from the 2020–2025 period to analyze the interactions between the bone microenvironment, stem cell differentiation mechanisms, and the development of biomaterial and bioprinting technologies in the context of bone regeneration.

Recent advancements in cell biology and our understanding of microscopic anatomy have paved the way for stem cell-based regenerative therapies. Mesenchymal stem cells (MSCs) exhibit robust osteogenic capabilities through molecular regulation involving factors like Runx2, Osterix, BMP, and Wnt/ $\beta$ -catenin. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) hold promise for personalized therapy, although safety concerns remain. The success of bone regeneration is heavily influenced by the bone microenvironment, including the vascular niche, extracellular matrix, and growth factors such as BMP-2, VEGF, PDGF, and TGF- $\beta$ .

Supporting technologies like biomaterial scaffolds, growth factor delivery systems, exosomes, and 3D bioprinting further enhance the potential for translating these therapies into clinical applications.

**Keywords:** Regeneration, bone, stem cells, anatomy, 3D bioprinting

#### ABSTRAK

Tulang merupakan jaringan dinamis yang mengalami proses remodeling secara terus-menerus untuk mempertahankan kekuatan struktural, homeostasis mineral, dan fungsi hematopoietik. Gangguan seperti fraktur kompleks, osteoporosis, serta defek tulang akibat trauma atau tindakan pembedahan menimbulkan tantangan klinis yang signifikan. Terapi konvensional seperti autograft, allograft, dan biomaterial sintetis masih memiliki keterbatasan, baik dari sisi ketersediaan, efektivitas, maupun potensi komplikasi.

Artikel ini bertujuan untuk memberikan tinjauan komprehensif mengenai hubungan kompleks antara anatomi mikroskopis tulang, biologi sel punca, dan teknologi rekayasa biomedis, sekaligus menguraikan peluang dan tantangan di masa depan dalam pengembangan terapi regenerasi tulang yang lebih efektif, aman, dan berkelanjutan.

Artikel ini disusun melalui tinjauan literatur integratif terhadap publikasi ilmiah periode 2020–2025 untuk menganalisis interaksi antara mikrolingkungan tulang, mekanisme diferensiasi sel punca, serta perkembangan teknologi biomaterial dan bioprinting dalam konteks regenerasi tulang.

Kemajuan terkini dalam biologi sel dan pemahaman anatomi mikroskopis telah membuka jalan bagi pengembangan terapi regeneratif berbasis sel punca. Sel punca mesenkimal (Mesenchymal Stem Cells/MSC) menunjukkan kemampuan osteogenik yang kuat melalui regulasi molekuler yang melibatkan faktor-faktor seperti Runx2, Osterix, BMP, dan jalur Wnt/ $\beta$ -catenin. Sel punca pluripoten terinduksi (Induced Pluripotent Stem Cells/iPSC) memiliki potensi besar untuk terapi yang bersifat personalisasi, meskipun masih terdapat kekhawatiran terkait aspek keamanannya. Keberhasilan regenerasi tulang sangat dipengaruhi oleh mikrolingkungan tulang, termasuk niche vaskular, matriks ekstraseluler, serta faktor pertumbuhan seperti BMP-2, VEGF, PDGF, dan TGF- $\beta$ .

Teknologi pendukung seperti scaffold biomaterial, sistem penghantaran faktor pertumbuhan, eksosom, serta teknologi bioprinting 3D semakin meningkatkan potensi translasi terapi ini ke dalam aplikasi klinis.

**Kata Kunci:** Regenerasi, tulang, sel punca, anatomi, bioprinting 3D

**Submit:** September 11, 2025 | **Accepted:** January 29, 2026 | **Online:** January 31, 2026

**Citation:** Yana, D. R., & Riwayati, I. (2026). Potensi Sel Punca dalam Regenerasi Tulang: Perspektif Anatomi Mikroskopis: Stem Cell Potential in Bone Regeneration: A Microscopic Anatomic Perspective. *Jurnal Abdi Kesehatan Dan Kedokteran*, 5(1), 537–551. <https://doi.org/10.55018/jakk.v5i1.173>

### Temuan Utama

- ⇒ Regenerasi tulang sangat dipengaruhi oleh keterkaitan erat antara anatomi mikroskopis tulang, mikrolingkungan biologis, dan mekanisme diferensiasi sel punca.
- ⇒ Sel punca, khususnya sel punca mesenkimal dan sel punca pluripoten terinduksi, memiliki potensi osteogenik yang signifikan melalui regulasi molekuler dan interaksi dengan niche tulang.
- ⇒ Integrasi teknologi rekayasa biomedis seperti biomaterial, sistem penghantaran bioaktif, dan bioprinting 3D berperan penting dalam meningkatkan efektivitas dan peluang translasi terapi regenerasi tulang ke aplikasi klinis.

### Pendahuluan

Tulang adalah jaringan hidup yang sangat dinamis: ia menjaga homeostasis mineral (terutama kalsium), menjalani siklus remodelling berkelanjutan, dan menjadi *niša hematopoiesis*. Remodelling sejati terjadi melalui koordinasi spasial-temporal osteoblas, osteosit, dan osteoklas untuk mempertahankan “focal

balance” antara formasi dan resorpsi pada unit remodelling lokal, sehingga integritas mekanik jaringan tetap terjaga sepanjang hidup (Xing et al., 2023). Pemahaman modern menegaskan bahwa osteosit—melalui jaringan lakuno-kanalikuli—bertindak sebagai sensor mekanik yang menerjemahkan gaya menjadi sinyal biokimia yang mengarahkan aktivitas osteoblas/osteoklas (mekanotransduksi) (Mirshafiei et al., 2024). Perspektif ini memperbarui paradigma lama yang hanya menekankan regangan jaringan, karena arsitektur jaringan kanal dan jejaring osteosit terbukti lebih prediktif terhadap respons remodelling dibanding tegangan semata (Bolamperti et al., 2022).

Dari sisi klinis, beban penyakit akibat fraktur kompleks, osteoporosis, tumor tulang, dan defek besar pascatrauma/pembedahan masih tinggi. Terapi konvensional—autograft,

allograft, dan biomaterial sintetis—memiliki keterbatasan yang mapan: morbiditas donor dan keterbatasan jumlah (autograft), risiko imunologis/infeksi (allograft), serta kegagalan biomaterial untuk meniru kompleksitas mikro-arsitektur tulang asli secara utuh. Hal ini memotivasi strategi regeneratif berbasis sel, terutama *Mesenchymal Stem/Stromal Cells (MSCs)* dan *induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs)* (Sato & Shah, 2023; wang et al., 2024). Namun, tinjauan sistematis dan meta-analisis terbaru menyoroiti jurang translasi: keamanan MSCs relatif konsisten, tetapi bukti efikasi klinis pada defek tulang manusia masih heterogen karena variasi sumber sel, dosis, cara pemberian, dan desain scaffold; banyak uji pada manusia masih berskala kecil dan berbeda metodologi. Untuk iPSCs, potensi osteogenik dan skala produksi klinis kian berkembang, tetapi isu keselamatan (mis. tumorigenisitas, kestabilan genetik) tetap menjadi fokus pengembangan praklinis/awal klinis (Re et al., 2023).

Kemajuan mutakhir memperlihatkan konsolidasi tiga pilar: (i) rekayasa mikro-lingkungan (*niche*) osteon, (ii) platform biomaterial/bioprinting canggih, dan (iii) biologi sel punca lanjut. Pada level anatomi mikro, model dan teknik visualisasi terbaru menyoroiti bahwa distribusi cairan, arsitektur LCN (lacunocanicular network), serta sinyal mekanik-biokimia osteosit adalah pengendali utama perilaku sel tulang dan kualitas mineralisasi; model *in vitro* 3D berbasis kolagen-nano-HAp dan model “whole bone-LCN-osteocyte” baru bermunculan untuk memetakan aliran geser (fluid shear stress) dan diferensiasi osteosit secara lebih

fisiologis. Ini membuka peluang desain scaffold yang “mekanotransduktif”—bukan hanya bioaktif—agar lebih selaras dengan fisiologi osteon (Sato & Shah, 2023).

Pada ranah material dan fabrikasi, 3D bioprinting bergerak dari sekadar pencetakan bentuk ke rekayasa jaringan vaskularisasi dan immuno-instructive scaffolds (Zhang et al., 2023). Tinjauan terbaru menekankan peran bio-ink komposit (mis. kolagen/HAp, polimer nano, aditif pro-angiogenik) dan arsitektur pori bertingkat untuk memfasilitasi perikecilan jarak difusi, integrasi vaskular, serta orkestrasi respons imun bawaan—semua kritikal bagi osteogenesis stabil jangka panjang. Tren baru juga mengarah ke organoid tulang dan bioprinting organoid tulang/klondrokartilago untuk mempelajari interaksi sel-matriks dan pembuluh secara terkontrol (Dutta et al., 2023).

Di sisi sel punca, lanskap MSCs kini meluas dari bone marrow-derived ke adipose, dental pulp, hingga sinovia, dengan fokus pada sekretom dan vesikel ekstraseluler (EVs) sebagai mediator parakrin kunci yang memodulasi osteogenesis, angiogenesis, dan resolusi inflamasi. Meskipun demikian, uji klinis manusia masih perlu standarisasi outcome dan kontrol yang kuat untuk mengkonfirmasi manfaat klinis pada defek besar. Untuk iPSCs, kemajuan di produksi “clinical-scale” progenitor mesenkimal/osteogenik dan peningkatan prosedur quality-by-design, editing gen (mis. CRISPR) yang aman, serta protokol diferensiasi bebas feeder/xeno menandai fase transisi menuju aplikasi klinis yang lebih personal; studi 2024 menunjukkan kandidat produk iPSC-turunan dengan

profil keamanan dan potensi osteogenik yang makin meyakinkan, meski pengawasan keselamatan jangka panjang tetap esensial (Re et al., 2023).

Meskipun penelitian mengenai terapi regeneratif tulang telah berkembang pesat, masih terdapat celah pengetahuan yang signifikan. Sebagian besar studi berfokus pada penggunaan sel punca atau pengembangan biomaterial secara terpisah, tanpa mengintegrasikan aspek anatomi mikroskopis tulang sebagai kerangka biologis yang mendasari keberhasilan regenerasi. Banyak laporan klinis mengenai penggunaan MSCs masih bersifat heterogen, dengan variasi sumber sel, metode isolasi, dosis, serta kondisi pasien, sehingga hasilnya sulit dibandingkan secara sistematis. Sementara itu, iPSCs menawarkan potensi diferensiasi yang luas, namun isu keamanan dan risiko tumorigenitas masih membatasi aplikasinya. Di sisi lain, scaffold dan teknologi bioprinting kerap gagal mereplikasi kompleksitas jaringan osteon, jejaring osteosit-lakunakanalikuli, dan sistem vaskular lokal yang berperan penting dalam mendukung osteogenesis dan remodeling (Choi et al., 2022). Celah-celah inilah yang mengindikasikan perlunya ulasan yang mengintegrasikan biologi sel punca dengan perspektif anatomi mikroskopis serta teknologi rekayasa jaringan terkini, sehingga dapat memberikan panduan yang lebih jelas bagi pengembangan terapi regeneratif tulang di masa depan.

Kebaruan dari artikel review ini terletak pada integrasi perspektif anatomi mikroskopis tulang—meliputi jaringan osteon, matriks ekstraseluler, serta jejaring osteosit-lakunakanalikuli—dengan kemajuan

riset terapi regeneratif berbasis sel punca. Pendekatan ini jarang dilakukan, karena sebagian besar literatur sebelumnya hanya berfokus pada sisi biologis sel punca atau pada inovasi biomaterial tanpa mengaitkan secara mendalam dengan arsitektur mikro tulang yang menjadi lingkungan alami proses regenerasi. Dengan menggabungkan bukti mutakhir mengenai mekanotransduksi osteosit, desain scaffold biomimetik yang mendekati struktur mikro tulang, serta perkembangan klinis penggunaan Mesenchymal Stem Cells (MSCs) dan induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs), artikel ini menyajikan kerangka konseptual baru yang menyoroti pentingnya *crosstalk* antara sel punca dan mikroenvironment tulang. Dengan demikian, ulasan ini menawarkan pandangan komprehensif yang dapat menjadi pijakan dalam merancang strategi terapi regeneratif yang lebih efektif, aman, dan translasional.

Penulisan review ini bertujuan untuk memberikan pemahaman komprehensif mengenai peran anatomi mikroskopis tulang sebagai landasan konseptual dalam pengembangan terapi regeneratif berbasis sel punca. Ulasan ini tidak hanya menjelaskan secara rinci struktur mikroskopis tulang beserta komponen seluler dan matriks penyusunnya, tetapi juga menyoroti bagaimana sel punca—khususnya Mesenchymal Stem Cells (MSCs) dan induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs)—berinteraksi dengan mikroenvironment tulang melalui mekanisme biologis dan mekanotransduktif. Lebih jauh, artikel ini mengkaji perkembangan terkini dalam bidang *scaffold biomaterial*, teknologi bioprinting, serta strategi

translasi klinis, sehingga dapat memetakan peluang, tantangan, dan arah masa depan terapi regeneratif tulang. Dengan demikian, artikel ini diharapkan mampu menjembatani aspek anatomi dasar, biologi sel punca, dan aplikasi klinis, serta memberikan kontribusi dalam mempercepat lahirnya pendekatan terapi yang lebih efektif, aman, dan berkelanjutan

## Metode

### Desain Studi

Penulisan artikel ini menggunakan metode tinjauan literatur integratif (integrative literature review). Pendekatan ini dipilih karena memungkinkan penggabungan dan sintesis hasil penelitian eksperimental, studi pra-klinis, uji klinis, serta artikel review untuk memperoleh pemahaman komprehensif mengenai peran anatomi mikroskopis tulang dan sel punca dalam regenerasi tulang.

### Strategi Pencarian Literatur

Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis pada beberapa basis data ilmiah utama, yaitu PubMed, Scopus, Web of Science, dan Google Scholar. Pencarian mencakup publikasi yang diterbitkan pada rentang waktu 2020–2025. Kata kunci yang digunakan meliputi kombinasi istilah dalam bahasa Inggris, antara lain:

“bone regeneration”, “microscopic bone anatomy”, “mesenchymal stem cells”, “induced pluripotent stem cells”, “bone microenvironment”, “biomaterial scaffold”, dan “3D bioprinting”.

Kata kunci dikombinasikan menggunakan operator Boolean (AND, OR) untuk memperluas dan memfokuskan hasil pencarian.

### Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Artikel yang disertakan dalam tinjauan ini memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: Publikasi ilmiah dalam bentuk artikel penelitian asli, review naratif, review sistematis, atau meta-analisis. Membahas anatomi mikroskopis tulang, biologi sel punca (MSCs dan/atau iPSCs), atau teknologi pendukung regenerasi tulang. Ditulis dalam bahasa Inggris dan dipublikasikan pada jurnal bereputasi.

Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi artikel yang tidak relevan dengan fokus regenerasi tulang, laporan kasus tunggal tanpa analisis mekanistik, publikasi non-ilmiah, serta artikel dengan data yang tidak lengkap atau duplikasi.

### Proses Seleksi dan Ekstraksi Data

Proses seleksi literatur dilakukan melalui penyaringan judul dan abstrak, diikuti dengan telaah teks penuh terhadap artikel yang memenuhi kriteria awal. Data yang diekstraksi meliputi tujuan penelitian, jenis dan sumber sel punca, karakteristik mikroenvironment tulang, mekanisme molekuler osteogenesis, serta peran biomaterial dan teknologi bioprinting dalam regenerasi tulang.

### Analisis dan Sintesis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara kualitatif dengan pendekatan naratif-analitis. Temuan dari berbagai studi dibandingkan dan disintesis untuk mengidentifikasi pola, kesesuaian, serta perbedaan hasil penelitian. Analisis difokuskan pada interaksi antara anatomi mikroskopis tulang, diferensiasi sel punca, dan inovasi teknologi rekayasa jaringan, sehingga diperoleh gambaran terpadu mengenai

mekanisme dan potensi terapi regeneratif tulang.

## Hasil

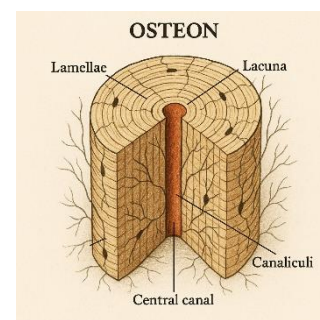
### Anatomi Mikroskopis Tulang

Tulang kortikal tersusun dari unit struktural yang dikenal sebagai osteon (atau sistem Haversian), yang terdiri atas satu kanal pusat (*kanal Havers*) dikelilingi lamela lamellar konsentris. Kanal Havers ini berperan vital dalam suplai vaskular dan saraf, sementara kanal Volkmann, yang berjalan secara transversal, menghubungkan osteon dengan jaringan periosteum dan endosteum, sehingga menciptakan jaringan vaskularisasi mikro yang efisien untuk metabolisme dan remodeling tulang (Chang & Liu, 2022) (**Gambar 1**).

Komponen seluler utama tulang terdiri atas tiga jenis sel dengan fungsi berbeda namun saling melengkapi. Osteoblas merupakan sel pembentuk tulang yang bertugas mensekresi osteoid, yakni campuran kolagen dan protein non-kolagen, serta memulai proses mineralisasi. Seiring waktu, sebagian osteoblas terperangkap dalam matriks yang mereka bentuk dan berubah menjadi osteosit. Osteosit ini berada di dalam lakuna dan berfungsi sebagai sensor mekanis serta pengatur remodeling tulang melalui jaringan kanalikuli (Chang & Liu, 2022). Di sisi lain, osteoklas adalah sel multinuklear yang berasal dari garis keturunan monosit-makrofag, berperan penting dalam proses resorpsi matriks tulang (Šromová et al., 2023). Selain komponen seluler, matriks ekstraseluler tulang juga menjadi elemen krusial, terdiri dari dua fraksi utama. Fraksi organik sebagian besar tersusun atas kolagen tipe I yang memberikan

kekuatan tarik serta dukungan bagi endapan mineral. Sementara itu, fraksi anorganik didominasi oleh kristal hidroksiapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) yang menyumbang kekuatan tekan, sehingga menghasilkan kombinasi mekanik optimal untuk mendukung struktur dan fungsi tulang (Lin et al., 2020).

Proses remodeling tulang menjaga keseimbangan dinamis antara pembentukan (osteoblas) dan resorpsi (osteoklas). Siklus ini penting untuk perbaikan mikrokerusakan, homeostasis mineral, dan adaptasi terhadap beban mekanik. Aktivitas ini diatur oleh signaling seluler dan pengaruh sistem hormon seperti RANK/RANKL, sclerostin, dan faktor pertumbuhan (Šromová et al., 2023). Selain itu, struktur mikroskopis tulang menyediakan niche sel punca yang krusial, khususnya di sum-sum tulang. Sum-sum tulang merupakan reservoir bagi hematopoietic stem cells (HSCs) dan *mesenchymal stem cells (MSCs)*, yang terlibat dalam regenerasi dan pemeliharaan jaringan. Niche ini mengatur diferensiasi dan proliferasi melalui sinyal seluler dan interaksi mikroenvironment yang kompleks (Doherty-Boyd et al., 2024).



**Gambar 1.** Anatomi mikroskopis osteon.

### Sel Punca yang Berperan dalam Regenerasi Tulang

### *Jenis-Jenis Sel Punca dalam Tulang*

Sel punca adalah komponen fundamental dalam proses regenerasi tulang. *Mesenchymal Stem Cells (MSCs)* menjadi pusat perhatian karena kemampuannya berdiferensiasi ke berbagai lini mesodermal, termasuk osteoblas. MSCs ditemukan dalam berbagai jaringan, dengan sum-sum tulang sebagai sumber utama. Selain itu, MSCs juga dapat diisolasi dari jaringan adiposa, periosteum, tali pusat, dan bahkan darah perifer. Salah satu keunggulan MSCs adalah potensinya dalam osteogenesis disertai sekresi faktor parakrin seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dan TGF- $\beta$  yang merangsang angiogenesis dan mendukung integritas *mikroenvironment* tulang (Murphy et al., 2012)

Di samping MSCs, *Hematopoietic Stem Cells (HSCs)* memiliki kontribusi tidak langsung. HSCs terutama berperan dalam regulasi sistem imun serta interaksi dengan MSCs di sum-sum tulang. Niche HSC berdekatan dengan osteoblas, sehingga keberadaannya turut mempengaruhi regenerasi jaringan keras melalui sekresi sitokin dan faktor imunologis (Kwon et al., 2024). Lebih lanjut, *Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs)* merepresentasikan generasi baru dalam terapi regeneratif. iPSCs dapat diperoleh dari reprogramming sel somatik pasien, sehingga mengurangi risiko penolakan imun. Potensinya dalam osteogenesis telah terbukti pada model hewan, tetapi aplikasi klinis masih menghadapi hambatan berupa risiko tumorigenesis dan kebutuhan standarisasi diferensiasi yang konsisten (Brown et al., 2024).

### *Mekanisme Molekuler Diferensiasi*

Diferensiasi sel punca menuju osteoblas merupakan proses kompleks yang dikendalikan oleh *faktor transkripsi dan jalur sinyal molekuler*. Salah satu regulator utama adalah *Runx2*, yang disebut sebagai *master gene* osteogenesis, bersama dengan *Osterix (Sp7)*. Tanpa ekspresi *Runx2*, MSCs tidak dapat beralih ke jalur osteoblastik, melainkan cenderung menuju diferensiasi kondrositik atau adipositik (Dalle Carbonare et al., 2025). Selain itu, jalur Bone Morphogenetic Proteins (BMPs), terutama BMP-2 dan BMP-7, berperan dalam memicu ekspresi gen osteogenik. BMP bekerja melalui aktivasi Smad1/5/8 yang kemudian berikatan dengan Smad4, menginduksi transkripsi *Runx2*. Di sisi lain, Wnt/ $\beta$ -catenin pathway sangat penting dalam meningkatkan proliferasi MSC sekaligus menekan jalur adipogenesis, sehingga sel lebih cenderung berdiferensiasi menjadi osteoblast (Theodosaki et al., 2024).

Jalur lain seperti *Notch signaling* dan *Hedgehog pathway* juga turut berperan dalam menjaga keseimbangan antara proliferasi dan diferensiasi. Crosstalk antar jalur ini menciptakan sistem regulasi yang kompleks, memastikan regenerasi tulang berlangsung terkoordinasi. Dengan memahami mekanisme molekuler ini, berbagai penelitian berupaya mengembangkan terapi berbasis molekul kecil, protein rekombinan, maupun biomaterial yang dilapisi faktor pertumbuhan untuk mengarahkan diferensiasi sel punca secara lebih efektif (Bolamperti et al., 2022).

### *Peran Sel Punca dalam Tahapan Penyembuhan Fraktur*

Penyembuhan fraktur adalah contoh nyata keterlibatan sel punca dalam regenerasi jaringan. Tahapan ini terdiri dari tiga fase utama: inflamasi, pembentukan kalus, dan remodeling. Pada fase inflamasi, terjadi infiltrasi sel imun ke lokasi cedera. MSCs bermigrasi ke area luka melalui sinyal kemotaktik seperti SDF-1 dan CXCR4. Interaksi MSC dengan sel imun (makrofag, neutrofil) menghasilkan lingkungan yang kondusif untuk penyembuhan melalui sekresi sitokin pro-osteogenik (Wang et al., 2024; Wu et al., 2025).

Fase pembentukan kalus ditandai dengan diferensiasi MSC menjadi kondrosit yang menghasilkan kalus fibro-kartilago. Kalus ini kemudian mengalami osifikasi endokondral, di mana kondrosit mengalami hipertrofi, mengapoptosis, dan digantikan oleh osteoblas yang membentuk jaringan tulang baru. Pada tahap ini, angiogenesis sangat penting, karena vaskularisasi memungkinkan suplai nutrisi dan rekrutmen sel tambahan ke lokasi luka (De Pace et al., 2025). Fase terakhir, remodeling, melibatkan interaksi antara osteoblas dan osteoklas. Osteoklas meresorpsi jaringan tulang imatur, sementara osteoblas membentuk lamela baru, menghasilkan struktur osteon yang matang. MSCs dalam fase ini tidak hanya berfungsi sebagai prekursor osteoblas, tetapi juga mengatur keseimbangan aktivitas osteoklas melalui sekresi OPG (*osteoprotegerin*) dan RANKL (Marahleh et al., 2025; Maciel et al., 2023).

### ***Niche Mikroenvironment Sel Punca***

Mikroenvironment tulang atau *niche* sel punca berperan penting dalam

menentukan nasib sel punca. *Niche* ini mencakup komponen seluler (osteoblas, sel endotel, sel imun), matriks ekstraseluler, serta faktor-faktor biokimia. Sum-sum tulang berfungsi sebagai reservoir MSC dan HSC, di mana kedua populasi sel ini berinteraksi erat dengan osteoblas di lapisan endosteum. Hipoksia dalam *niche* diketahui menjadi salah satu faktor kunci yang mempertahankan sifat stemness MSC. Faktor transkripsi HIF-1 $\alpha$  (*Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$* ) berperan dalam mengatur metabolisme dan menjaga MSC tetap multipoten. Selain itu, interaksi sel punca dengan sel endotel vaskular memfasilitasi angiogenesis, yang krusial untuk keberhasilan regenerasi tulang.

Lebih jauh lagi, perubahan *niche* akibat penuaan atau penyakit kronis (misalnya osteoporosis) dapat mengurangi kapasitas regeneratif MSC. Oleh karena itu, banyak penelitian berupaya memodulasi *niche* menggunakan biomaterial yang meniru mikroarsitektur tulang atau melalui terapi berbasis eksosom untuk meningkatkan komunikasi antar sel dalam *niche* (De Pace et al., 2025; Brown et al., 2024).

### **Mekanisme Regenerasi Tulang oleh Sel Punca**

Proses penyembuhan fraktur tulang merupakan fenomena biologis kompleks yang melibatkan interaksi berbagai sel, faktor pertumbuhan, serta lingkungan mikroskopis tulang. Secara garis besar, penyembuhan fraktur terbagi dalam tiga tahap utama, yaitu: fase inflamasi, fase pembentukan kalus, dan fase remodeling. Pada fase inflamasi (hari ke-1 hingga minggu pertama), terjadi perdarahan dan pembentukan

hematoma di lokasi fraktur. Hematoma ini kemudian menjadi reservoir sitokin inflamasi dan faktor pertumbuhan yang merekrut sel punca ke lokasi luka (Giusti et al., 2020)

Fase kedua adalah pembentukan kalus, di mana mesenchymal stem cells (MSCs) berdiferensiasi menjadi kondrosit dan osteoblas, menghasilkan jaringan fibro-kartilago yang kemudian mengalami osifikasi endokondral. Kalus yang terbentuk bertindak sebagai jembatan mekanis awal bagi stabilitas tulang. Selanjutnya, fase remodeling berlangsung dalam jangka waktu bulanan hingga tahunan. Pada tahap ini, kalus imatur digantikan dengan tulang lamelar yang lebih matang, membentuk sistem osteon baru yang tersusun secara teratur (De Pace et al., 2025).

Sel punca berperan signifikan di setiap tahapan penyembuhan fraktur. Pada fase inflamasi, MSCs direkrut ke lokasi cedera melalui sinyal kemotaktik seperti SDF-1/CXCR4 dan faktor pertumbuhan platelet-derived growth factor (PDGF). MSCs kemudian mengalami proliferasi, membentuk populasi prekursor yang siap berdiferensiasi. Dalam fase pembentukan kalus, MSCs mulai berdiferensiasi menjadi kondrosit untuk membentuk kalus kartilago, serta menjadi osteoblas yang memproduksi osteoid. Peran ini sangat krusial karena menentukan kualitas tulang baru yang terbentuk. Selanjutnya, pada fase remodeling, MSCs mendukung osteoblas dalam membangun struktur lamelar sekaligus mengatur aktivitas osteoklas melalui sekresi *osteoprotegerin (OPG)* yang menghambat interaksi RANK/RANKL. Dengan demikian, keseimbangan antara pembentukan dan

resorpsi tulang tetap terjaga (Murphy et al., 2012).

Keberhasilan regenerasi tulang tidak hanya ditentukan oleh potensi intrinsik sel punca, tetapi juga oleh interaksinya dengan *mikroenvironment* tulang. Lingkungan ini terdiri atas *vascular niche*, *matriks ekstraseluler*, serta *faktor pertumbuhan*. Vaskularisasi merupakan komponen vital karena suplai darah menyediakan oksigen, nutrisi, serta jalur migrasi bagi sel punca. Penelitian menunjukkan bahwa angiogenesis dan osteogenesis merupakan proses yang berjalan paralel dan saling memfasilitasi; misalnya, VEGF yang dilepaskan oleh MSCs merangsang pembentukan pembuluh darah baru, sementara pembuluh darah menyediakan faktor yang mendukung diferensiasi osteogenik (Brown et al., 2024).

Selain vaskularisasi, matriks ekstraseluler (ECM) juga memiliki peran penting sebagai *scaffold* alami. Komposisi ECM yang kaya akan kolagen tipe I, proteoglikan, dan glikoprotein memberikan sinyal mekanis serta biokimia yang memandu diferensiasi MSCs. Faktor pertumbuhan seperti BMP-2, TGF- $\beta$ , dan FGF bekerja secara sinergis dalam mengatur proliferasi dan maturasi osteoblas. Dengan demikian, *mikroenvironment* bertindak sebagai regulator utama regenerasi tulang, menjembatani komunikasi antar sel melalui sinyal biokimia maupun mekanotransduksi (Dalle Carbonare et al., 2025).

Pemahaman anatomi mikroskopis tulang memberikan dasar penting untuk memahami pola regenerasi. *Kanal Havers* dan *kanal Volkmann* dalam sistem osteon tidak hanya berfungsi sebagai saluran vaskularisasi, tetapi juga

sebagai jalur migrasi sel punca menuju lokasi cedera. Melalui kanal ini, MSCs dan faktor pertumbuhan dapat terdistribusi secara efisien ke jaringan tulang yang rusak. Selain itu, lapisan periosteum yang kaya sel progenitor osteogenik juga menjadi sumber utama MSCs saat terjadi fraktur. Dengan demikian, struktur mikroskopis tulang tidak hanya menjadi arsitektur mekanis, tetapi juga kerangka biologis yang memfasilitasi regenerasi jaringan (Bolamperti et al., 2022).

Salah satu strategi paling sederhana adalah *transplantasi sel punca secara langsung* ke lokasi cedera tulang. Pendekatan ini biasanya menggunakan mesenchymal stem cells (MSCs) yang diisolasi dari sum-sum tulang atau jaringan adiposa pasien. Sel-sel tersebut kemudian diinjeksi ke area defek tulang untuk mempercepat regenerasi. Studi pra-klinis menunjukkan bahwa MSCs mampu mempercepat pembentukan kalus dan meningkatkan kualitas tulang baru melalui diferensiasi langsung serta sekresi faktor parakrin yang mendukung angiogenesis (Wang et al., 2022). Namun, keberhasilan klinis masih sangat bergantung pada viabilitas sel setelah transplantasi dan interaksi dengan mikroenvironment lokal.

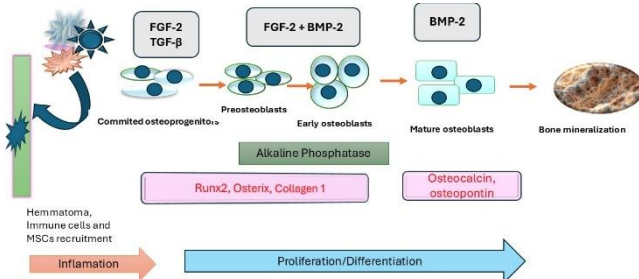
Seiring dengan keterbatasan terapi sel langsung, berkembanglah pendekatan rekayasa jaringan (*tissue engineering*) yang menggabungkan sel punca dengan scaffold biomaterial. Scaffold berfungsi sebagai kerangka tiga dimensi yang mendukung adhesi, proliferasi, dan diferensiasi sel. Biomaterial yang umum digunakan antara lain hidroksiapatit,  $\beta$ -trikalsium fosfat, bioactive glass, dan kolagen. Scaffold modern sering kali dirancang dengan porositas tinggi untuk

memfasilitasi difusi oksigen dan nutrisi, sekaligus meniru struktur osteon alami (Zhou et al., 2024; Theodosaki et al., 2024).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa scaffold berbasis nanomaterial atau biomaterial komposit memiliki kemampuan lebih baik dalam menstimulasi osteogenesis. Misalnya, scaffold hidroksiapatit berlapis kolagen dapat meningkatkan ekspresi Runx2 dan Osterix pada MSCs, sehingga mempercepat pembentukan tulang baru (De Pace et al., 2025).

Regenerasi tulang tidak hanya ditentukan oleh interaksi seluler dan struktur matriks, tetapi juga sangat dipengaruhi oleh keberadaan berbagai *growth factors* yang berperan sebagai mediator molekuler penting. Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) merupakan salah satu faktor yang paling banyak diteliti karena kemampuannya dalam menginduksi diferensiasi sel progenitor menjadi osteoblas, sehingga langsung berkontribusi pada pembentukan tulang baru (Kwon et al., 2024; Lu & Allickson, 2025). Di sisi lain, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) memiliki peran krusial dalam merangsang angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru, yang tidak hanya menyediakan suplai nutrisi dan oksigen tetapi juga menciptakan lingkungan yang mendukung osteogenesis (Gambar 2). Selain itu, Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) dan Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) diketahui mampu mempercepat proliferasi Mesenchymal Stem Cells (MSCs) dan osteoblas, sehingga memperkuat proses regenerasi jaringan tulang. Kombinasi peran faktor-faktor pertumbuhan ini menjadikan mereka target strategis

dalam pengembangan terapi regeneratif yang lebih efektif untuk memperbaiki defek tulang maupun mempercepat penyembuhan pasca trauma (Stamnitz & Klimczak, 2021).



**Gambar 2.** Osteogenik sel punca mesenkimal (MSC)

**Gambar 2** Representasi skematis diferensiasi osteogenik sel punca mesenkimal (MSC) selama regenerasi tulang (Stamnitz & Klimczak, 2021)

Pendekatan modern adalah *drug delivery system* yang melepaskan growth factors secara bertahap dari scaffold. Sistem ini meniru pola fisiologis, sehingga mendukung regenerasi tulang lebih stabil dibandingkan pemberian dosis tunggal. Kendati demikian, penggunaan growth factors dalam dosis tinggi masih diperdebatkan karena potensi efek samping seperti inflamasi berlebihan atau pertumbuhan ektopik (Brown et al., 2024).

Salah satu inovasi terbaru dalam rekayasa jaringan adalah *bioprinting 3D*, yang memungkinkan pencetakan scaffold dan jaringan tulang secara presisi berbasis model digital pasien. Dengan *bioprinting*, struktur mikroskopis tulang seperti kanal Havers dan osteon dapat direplikasi, sehingga memberikan lingkungan yang sangat mirip dengan kondisi fisiologis. Selain itu, *bioprinting* dapat mengintegrasikan MSCs langsung ke dalam scaffold

bersama biomaterial dan growth factors. Pendekatan ini menghasilkan *bone-like tissue* yang siap diimplantasi. Studi terbaru melaporkan bahwa *bioprinting 3D* berbasis bioink kolagen-hidroksiapatit dengan MSCs mampu meningkatkan osteogenesis secara signifikan pada model hewan besar (Dalle Carbonare et al., 2025).

Masa depan regenerasi tulang kemungkinan besar akan mengarah pada terapi kombinasi antara sel punca, scaffold biomaterial, growth factors, dan teknologi canggih seperti *bioprinting*. Selain itu, dengan perkembangan *induced pluripotent stem cells (iPSCs)*, terapi regeneratif juga akan semakin mengarah pada pendekatan personalisasi. *iPSCs* yang berasal dari sel pasien sendiri berpotensi mengurangi risiko penolakan imun, meskipun masalah keamanan (seperti risiko tumorigenesis) masih harus diatasi. Kemajuan di bidang kecerdasan buatan (AI) dan pemodelan *in silico* juga menjanjikan. AI dapat membantu merancang scaffold dengan arsitektur optimal, memprediksi interaksi sel-matriks, serta mempercepat translasi hasil riset ke praktik klinis. Dengan demikian, strategi klinis dan teknologi pendukung regenerasi tulang di masa depan akan bersifat multidisipliner, mengintegrasikan anatomi mikroskopis, biologi sel, serta rekayasa biomedis untuk mencapai hasil klinis terbaik.

## Pembahasan

Terapi berbasis sel punca menjanjikan, terdapat sejumlah kendala biologis yang harus diatasi. Salah satu masalah utama adalah kontrol diferensiasi sel. Mesenchymal stem cells (MSCs) dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel, termasuk adiposit dan

kondrosit, sehingga arah diferensiasi ke osteoblas harus dijaga agar hasil regenerasi tulang optimal. Selain itu, viabilitas dan retensi sel setelah transplantasi sering rendah akibat stres oksidatif, hipoksia, dan kurangnya dukungan vaskular di lokasi defek tulang. Hal ini dapat mengurangi efektivitas klinis terapi. Risiko tumorigenesis terutama pada penggunaan induced pluripotent stem cells (iPSCs) juga masih menjadi perhatian besar, sehingga diperlukan standar keamanan yang lebih ketat sebelum dapat diterapkan secara luas (Brown et al., 2024).

Dari sisi teknis, produksi sel dalam skala besar yang memenuhi standar *Good Manufacturing Practice (GMP)* masih menjadi hambatan. Variabilitas hasil isolasi MSCs dari donor yang berbeda menyebabkan ketidakseragaman kualitas, yang berdampak pada konsistensi klinis. Tantangan lainnya adalah integrasi sel dengan biomaterial; meskipun scaffold modern mampu meniru mikroarsitektur tulang, tidak semua mampu mendukung diferensiasi osteogenik secara stabil. Selain itu, aplikasi klinis pada pasien manusia sering menemui kendala terkait penolakan imun, infeksi, serta biaya yang tinggi, yang membatasi ketersediaan terapi ini untuk praktik sehari-hari (De Pace et al., 2025).

Penggunaan sel punca, terutama yang berasal dari sumber embrionik, menimbulkan perdebatan etika. Meski iPSCs menawarkan alternatif tanpa isu moral, proses reprogramming masih menimbulkan risiko mutasi genetik. Selain itu, perbedaan regulasi antar negara mengenai terapi regeneratif memperlambat translasi penelitian ke dalam praktik klinis. Perlunya kerangka

regulasi global sangat mendesak untuk memastikan keamanan, efikasi, dan aksesibilitas terapi sel punca di bidang ortopedi (Dalle Carbonare et al., 2025).

## Kesimpulan

Regenerasi tulang menghadapi tantangan besar akibat keterbatasan terapi konvensional, sehingga diperlukan pendekatan baru yang lebih efektif dan berkelanjutan. Sel punca, khususnya MSCs dan iPSCs, menawarkan potensi osteogenik yang kuat, terutama bila didukung oleh mikroenvironment yang tepat serta regulasi molekuler dan faktor pertumbuhan. Perkembangan teknologi seperti scaffold biomaterial, growth factors, eksosom, hingga bioprinting 3D semakin memperluas peluang aplikasi klinis. Namun, aspek keamanan, kontrol diferensiasi, dan standar translasi masih menjadi hambatan utama. Dengan integrasi ilmu anatomi mikroskopis, biologi sel, dan rekayasa biomedis, terapi regeneratif berbasis sel punca memiliki prospek besar sebagai solusi klinis masa depan yang lebih efektif, aman, dan inovatif dalam menangani kerusakan tulang.

## Ucapan Terima Kasih

## Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan

## Kontribusi Penulis

**Dian Rudy Yana:** Konseptualisasi, Metodologi, Investigasi, Analisis Data, Penulisan – Draf Awal, Supervisi.

**Indah Riwayati:** Kurasi Data, Validasi, Visualisasi, Penulisan – Tinjauan & Penyuntingan,

Pengembangan Sumber Daya dan Teknologi.

## Referensi

- Bolamperti, S., Villa, I., & Rubinacci, A. (2022). Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Research*, *10*(1). <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00219-8>
- Brown, M. G., Brady, D. J., Healy, K. M., Henry, K. A., Ogunsola, A. S., & Ma, X. (2024). Stem Cells and Acellular Preparations in Bone Regeneration/Fracture Healing: Current Therapies and Future Directions. *Cells*, *13*(12). <https://doi.org/10.3390/cells13121045>
- Chang, B., & Liu, X. (2022). Osteon: Structure, Turnover, and Regeneration. *Tissue Engineering - Part B: Reviews*, *28*(2), 261–278. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2020.0322>
- Choi, J. U. A., Kijas, A. W., Lauko, J., & Rowan, A. E. (2022). The Mechanosensory Role of Osteocytes and Implications for Bone Health and Disease States. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *9*(February), 1–23. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.770143>
- Dalle Carbonare, L., Cominacini, M., Trabetti, E., Bombieri, C., Pessoa, J., Romanelli, M. G., & Valenti, M. T. (2025). The bone microenvironment: new insights into the role of stem cells and cell communication in bone regeneration. *Stem Cell Research and Therapy*, *16*(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04288-4>
- De Pace, R., Molinari, S., Mazzoni, E., & Perale, G. (2025). Bone Regeneration: A Review of Current Treatment Strategies. *Journal of Clinical Medicine*, *14*(6), 1–38. <https://doi.org/10.3390/jcm14061838>
- Doherty-Boyd, W. S., Donnelly, H., Tsimbouri, M. P., & Dalby, M. J. (2024). Building bones for blood and beyond: the growing field of bone marrow niche model development. *Experimental Hematology*, *135*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2024.104232>
- Dutta, S. D., Ganguly, K., Patil, T. V., Randhawa, A., & Lim, K. T. (2023). Unraveling the potential of 3D bioprinted immunomodulatory materials for regulating macrophage polarization: State-of-the-art in bone and associated tissue regeneration. *Bioactive Materials*, *28*(April), 284–310. <https://doi.org/10.1016/j.bioactm.2023.05.014>
- Giusti, A., Camellino, D., Saverino, D., Iervasi, E., Girasole, G., Bianchi, G., & Papapoulos, S. E. (2020). Zoledronate decreases CTLA-4 in vivo and in vitro independently of its action on bone resorption. *Bone*, *138*(June), 115512. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115512>
- Kwon, M., Kim, B. S., Yoon, S., Oh, S. O., & Lee, D. (2024). Hematopoietic Stem Cells and Their Niche in Bone Marrow. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(13). <https://doi.org/10.3390/ijms25136837>
- Lin, X., Patil, S., Gao, Y. G., & Qian, A.

- (2020). The Bone Extracellular Matrix in Bone Formation and Regeneration. *Frontiers in Pharmacology*, 11(May), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00757>
- Lu, W., & Allickson, J. (2025). Mesenchymal stromal cell therapy: Progress to date and future outlook. *Molecular Therapy*, 33(6), 2679–2688. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.02.003>
- Maciel, G. B. M., Maciel, R. M., & Danesi, C. C. (2023). Bone cells and their role in physiological remodeling. *Molecular Biology Reports*, 50(3), 2857–2863. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-08190-7>
- Marahleh, A., Ogori, F., Ma, J., Fan, Z., Lin, A., Narita, K., Murakami, K., & Kitaura, H. (2025). Recent Advances in the Role of Osteocytes in Orthodontic Tooth Movement. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 26, Issue 19, p. 9396). <https://doi.org/10.3390/ijms26199396>
- Mirshafiei, M., Rashedi, H., Yazdian, F., Rahdar, A., & Baino, F. (2024). Advancements in tissue and organ 3D bioprinting: Current techniques, applications, and future perspectives. *Materials and Design*, 240(March), 112853. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2024.112853>
- Murphy, M., Curtin, C., Duffy, G., Kavanagh, C., O'Brien, T., & Barry, F. (2012). Mesenchymal stem cells in regenerative medicine. *Biomedical and Health Research*, 51–61. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-076-5-51>
- Re, F., Borsani, E., Rezzani, R., Sartore, L., & Russo, D. (2023). Bone Regeneration Using Mesenchymal Stromal Cells and Biocompatible Scaffolds: A Concise Review of the Current Clinical Trials. *Gels*, 9(5), 1–15. <https://doi.org/10.3390/gels9050389>
- Sato, M., & Shah, F. A. (2023). Contributions of Resin Cast Etching to Visualising the Osteocyte Lacuno-Canalicular Network Architecture in Bone Biology and Tissue Engineering. *Calcified Tissue International*, 112(5), 525–542. <https://doi.org/10.1007/s00223-022-01058-9>
- Šromová, V., Sobola, D., & Kaspar, P. (2023). A Brief Review of Bone Cell Function and Importance. *Cells*, 12(21). <https://doi.org/10.3390/cells1212576>
- Stamnitz, S., & Klimczak, A. (2021). Bone Repair: From Research Perspectives to Clinical Practice. *Cells*, 10, 1925–1951.
- Theodosaki, A. M., Tzemi, M., Galanis, N., Bakopoulou, A., Kotsiomi, E., Aggelidou, E., & Kritis, A. (2024). Bone Regeneration with Mesenchymal Stem Cells in Scaffolds: Systematic Review of Human Clinical Trials. *Stem Cell Reviews and Reports*, 20(4), 938–966. <https://doi.org/10.1007/s12015-024-10696-5>
- Wang, Z., Sun, Y., & Li, C. (2024). Advances in 3D printing technology for preparing bone

- tissue engineering scaffolds from biodegradable materials. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12(November), 1–13.  
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1483547>
- Wu, Y., Gan, D., Liu, Z., Qiu, D., Tan, G., Xu, Z., & Xue, H. (2025). *Osteocytes : master orchestrators of skeletal homeostasis , remodeling , and osteoporosis pathogenesis*. *September*, 1–12.  
<https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1670716>
- Xing, Y., Qiu, L., Liu, D., Dai, S., & Sheu, C. L. (2023). The role of smart polymeric biomaterials in bone regeneration: a review. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11(August), 1–11.  
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1240861>
- Zhang, Q., Zhou, J., Zhi, P., Liu, L., Liu, C., Fang, A., & Zhang, Q. (2023). 3D printing method for bone tissue engineering scaffold. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 17(August 2022), 100205.  
<https://doi.org/10.1016/j.medntd.2022.100205>
- Zhou, Z., Feng, W., Moghadas, B. K., Baneshi, N., Noshadi, B., Baghaei, S., & Dehkordi, D. A. (2024). Review of recent advances in bone scaffold fabrication methods for tissue engineering for treating bone diseases and sport injuries. *Tissue and Cell*, 88, 102390.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tice.2024.102390>