



**Sekretom Sel Punca:
Mekanisme Molekuler hingga
Translasi Klinis dalam
Kedokteran Regeneratif**

Dr. dr. Siufui Hendrawan, M.Biomed

Sekretom Sel Punca: Mekanisme Molekuler hingga Translasi Klinis dalam Kedokteran Regeneratif

Siufui Hendrawan, Sukmawati Tansil Tan, Irawaty Hawari,
Karmenia Jessica Kurnia Niaga



Sekretom Sel Punca: Mekanisme Molekuler hingga Translasi Klinis dalam Kedokteran Regeneratif

ISBN:

Hak Cipta 2026 pada Penulis

Hak penerbitan pada UNTAR PRESS. Bagi mereka yang ingin memperbanyak sebagian isi buku ini dalam bentuk atau cara apapun harus mendapatkan izin tertulis dari penulis dan penerbit UNTAR PRESS.

Penulis:

Siufui Hendrawan, Sukmawati Tansil Tan, Irawaty Hawari, Karmenia Jessica
Kurnia Niaga

Editor:

Jennifer Lheman, S.Si, M.Biotek

Lay out

Chiara Rizka Yukianti

Desain sampul:

Matthew Ricky Wijaya



Penerbit UNTAR PRESS

Universitas Tarumanagara

Anggota Ikatan Penerbit Indonesia (IKAPI) No. 605/Anggota Luar
Biasa/DKI/2021

LPPM, Gedung M Lt. 5 Kampus 1 Universitas Tarumanagara

Letjen S. Parman St No.1, RT.6/RW.16, Tomang, Grogol Petamburan, Jakarta
Barat, 11440

Telp. (021) 5671747 ext. 215

E-Mail: publikasi@untar.ac.id

Hak Cipta dilindungi Undang-undang

All Right Reserved

Cetakan I, _____ 2026

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan kasih dan karunia-Nya, sehingga buku “Sekretom Sel Punca: Mekanisme Molekuler hingga Translasi Klinis dalam Kedokteran Regeneratif” ini dapat diselesaikan dengan baik.

Perkembangan ilmu kedokteran dan bioteknologi telah membawa transformasi signifikan dalam pendekatan terapi berbagai penyakit, khususnya melalui konsep kedokteran regeneratif. Dalam konteks ini, pemanfaatan sekretom sel punca hadir sebagai salah satu inovasi yang menjanjikan, dengan potensi untuk memberikan alternatif terapi yang lebih aman, efektif, dan fleksibel dibandingkan pendekatan berbasis sel.

Buku ini diharapkan dapat menjadi jembatan antara pemahaman dasar dan penerapan klinis, serta memberikan wawasan yang lebih luas mengenai potensi sekretom dalam praktik kedokteran modern. Kami berharap kehadiran buku ini dapat mendukung pengembangan ilmu pengetahuan sekaligus menjadi referensi yang bermanfaat bagi dokter umum, dokter spesialis, peneliti, dan akademisi di bidang kesehatan.

Kami menyadari bahwa karya ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kami membuka diri terhadap berbagai masukan demi perbaikan di masa yang akan datang. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat yang luas dan berkontribusi dalam kemajuan ilmu kedokteran, khususnya dalam bidang terapi regeneratif.

Jakarta, 16 April 2026

Dr. dr. Siufui Hendrawan, M.Biomed

PRAKATA

Perkembangan pesat ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kedokteran regeneratif dalam beberapa dekade terakhir telah mendorong lahirnya berbagai pendekatan terapeutik inovatif. Salah satu pendekatan yang semakin mendapatkan perhatian adalah pemanfaatan sekretom sel punca sebagai strategi terapi berbasis bebas sel. Konsep sekretom, yang mencakup berbagai molekul bioaktif seperti sitokin, faktor pertumbuhan, dan vesikel ekstraseluler, memberikan perspektif baru dalam memahami mekanisme komunikasi antar sel serta proses perbaikan dan regenerasi jaringan.

Pendekatan berbasis sekretom menawarkan sejumlah keunggulan dibandingkan terapi berbasis sel, antara lain profil keamanan yang lebih baik, risiko imunogenisitas yang lebih rendah, serta kemudahan dalam proses produksi, penyimpanan, dan distribusi. Oleh karena itu, sekretom sel punca menjadi salah satu fokus utama dalam penelitian translasi yang bertujuan menjembatani temuan dasar di laboratorium dengan implementasi klinis yang inovatif.

Buku referensi ajar buku “Sekretom Sel Punca: Mekanisme Molekuler hingga Translasi Klinis dalam Kedokteran Regeneratif” ini disusun secara sistematis untuk memberikan pemahaman yang komprehensif dan praktik kedokteran berbasis bukti, mencakup aspek fundamental biologi sel punca, karakteristik dan komposisi sekretom, mekanisme molekuler yang mendasari aktivitas biologisnya, serta potensi dan tantangan dalam pengembangan aplikasi klinis di berbagai bidang kedokteran. Selain itu, buku ini juga mengintegrasikan temuan-temuan penelitian terkini guna memberikan wawasan yang mutakhir dan relevan bagi pembaca.

Kami menyampaikan apresiasi dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ariawan Gunadi, S.H., M.H., beserta segenap pimpinan dan jajaran Yayasan Tarumanagara; pimpinan dan jajaran Universitas Tarumanagara serta Fakultas Kedokteran; Bapak Eduard Tjahjadi, Dipl. Ing., dan Prof. dr. med. Hans U. Baer atas dukungan dan kerja sama yang telah terjalin dengan baik; serta tim LPPM dan Untar Press, dan seluruh tim *Tarumanagara Human Cell Lab Technology*.

Kami menyadari bahwa buku ini masih memiliki keterbatasan. Oleh karena itu, kritik dan saran sangat kami harapkan demi penyempurnaan di masa mendatang.

Akhir kata, kami berharap buku ini dapat memberikan kontribusi ilmiah yang signifikan serta menjadi referensi yang kredibel dan bermanfaat bagi akademisi, peneliti, dan praktisi medis dalam mengembangkan dan mengimplementasikan terapi regeneratif berbasis sekretom sel punca.

Jakarta, 16 April 2026

Tim Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
Kebutuhan Terapi Regeneratif Berbasis Molekuler	1
BAB 2 BIOLOGI DASAR SEL PUNCA	5
A. Definisi dan Klasifikasi Sel Punca	5
1. Klasifikasi Berdasarkan Potensi	5
1.1 Totipoten	5
1.2 Pluripoten	6
1.3 Multipoten	6
1.4 Oligopoten	7
1.5 Unipoten	7
2. Klasifikasi Berdasarkan Sumber	8
2.1 Sel Punca Embrionik	8
2.2 Sel Punca Dewasa	9
B. Karakteristik Dasar Sel Punca	13
1. Pembaruan Diri (Self-Renewal)	14
2. Diferensiasi Sel (Cell-Differentiation)	15
3. Homing	16
4. Sekresi faktor bioaktif	17
C. Relasi Sel Punca Terhadap Sekretom	18
BAB 3 Sekretom Sel Punca: Definisi, Komposisi, dan Faktor yang Mempengaruhi Komponen Sekretom	20
A. Definisi Sekretom	20
B. Komponen Sekretom	21
1. Faktor Terlarut	21
2. Komponen Ekstraseluler	22
C. Faktor yang Mempengaruhi Komposisi Sekretom	25

1.	Sumber Sel dan Heterogenitas Biologis	26
1.1.	Jaringan asal sel punca	26
1.2.	Variabilitas donor	26
2.	Status Sel	27
3.	Mikro-Lingkungan	27
3.1	Hipoksia	28
3.2	Inflamasi	28
3.3	Stres metabolik dan faktor lingkungan lain	28
4.	Kondisi Kultur: Media, Serum, dan Media Ekspansi Sel	29
4.1.	Media kultur dan suplementasi serum	29
4.2.	Kepadatan sel, durasi kultur, dan waktu panen	29
5.	Kultur Tiga Dimensi (3D)	29
BAB 4 Mekanisme Parakrin Sekretom Dalam Regenerasi Jaringan		
31		
A.	Pendahuluan	31
B.	Mekanisme Imunomodulasi	31
1.	Regulasi Respons Inflamasi	31
2.	Polarisasi Makrofag	32
3.	Peran Mediator Sitokin dalam Regulasi Inflamasi	32
4.	Induksi Toleransi Imun Adaptif	33
C.	Mekanisme Anti-Apoptosis dan Proteksi Seluler	33
D.	Mekanisme Angiogenesis	34
1.	Aktivasi Reseptor Endotel dan Jalur Transduksi Sinyal	34
2.	Peran Vesikel Ekstraseluler (EVs)	35
3.	Potensi Angiogenesis Berdasarkan Sumber Sekretom MSCs	35
E.	Mekanisme Anti-Oksidan	36
1.	Penurunan ROS	36
2.	Regulasi SOD Melalui Jalur STAT3	36
3.	Peran Catalase dan Glutathione Peroxidase	37
F.	Mekanisme Anti-Aging	37
1.	Inflammaging dan Proses Senesens	37
2.	Peran Vesikel Ekstraseluler Sekretom MSCs	38
G.	Mekanisme Anti-Fibrosis dan Remodeling Matriks Ekstraseluler	38
1.	Inhibisi Jalur Fibrotik dan microRNA	39

2.	Remodelling Matriks Ekstraseluler melalui Sistem MMPs dan TIMPs	39
3.	Efek Anti-Fibrotik Melalui Mekanisme Imunomodulasi	39
BAB 5	Potensi Regeneratif Sekretom Sel Punca pada Berbagai Sistem Organ	40
A.	Bidang Muskuloskeletal	40
B.	Bidang Neurologi	42
C.	Bidang Dermatologi	46
D.	Bidang Kardiologi	49
E.	Bidang Hepatologi	51
F.	Bidang Nefrologi	52
G.	Bidang Pulmonologi	53
H.	Bidang Endokrinologi	54
I.	Bidang Gastro-enterologi	56
J.	Bidang Reumatologi	58
K.	Bidang Obstetri dan Ginekologi	59
L.	Bidang Oftalmologi	59
M.	Bidang Onkologi	61
BAB 6	Teknik Produksi dan Pengolahan Sekretom Sel Punca Mesenkimal	66
A.	Teknik Produksi Sekretom	66
B.	Pre-conditioning Sel Punca	69
1.	Pre-conditioning Media Bebas Serum	69
2.	Pre-conditioning Hipoksia	70
3.	Pre-conditioning dengan Faktor Pertumbuhan, Hormon, dan Sitokin	71
4.	Durasi Pre-conditioning	73
C.	Teknik Koleksi Sekretom	74
D.	Pengendalian Mutu dalam Produksi Sekretom	75
E.	Penyimpanan dan Pengiriman	76
F.	Sediaan dan Formulasi Sekretom	78
G.	Pengolahan Sekretom	78
BAB 7	Keamanan dan Risiko Terapi Sekretom	80
BAB 8	Regulasi Terapi Sekretom	83
A.	Aspek Regulasi Pengembangan Sekretom Secara Global	83

B. Aspek Regulasi Pengembangan Sekretom di Indonesia	86
C. Standarisasi Produk Sel Punca dan Sekretom di Indonesia	89
BAB 9 Penutup	91
A. Tantangan Translasi Klinis	91
B. Arah Pengembangan di Masa Depan	92
1. Pendekatan Omik	93
2. Rekayasa Biomimetik	94
3. induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs)	96
DAFTAR PUSTAKA	98
BIOGRAFI PENULIS	146

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor terlarut MSCs

Tabel 2. Perbandingan Tatalaksana Umum dengan Sekretom pada Luka

Tabel 3. Ringkasan studi penggunaan sekretom untuk berbagai kondisi klinis

Tabel 4. *Pre-conditioning* kultur

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Evolusi pendekatan medis

Gambar 2.1 Arah diferensiasi sel punca

Gambar 2.2 Mekanisme kerja utama sekretom sel punca

Gambar 2.3 Komponen sekretom

Gambar 4.1 Mekanisme imunomodulasi oleh sekretom MSCs

Gambar 5.1 Peran Sekretom dalam Neuroproteksi dan Neurogenerasi

Gambar 5.2 Peran Sekretom dalam Kasus Neurologi

DAFTAR SINGKATAN

α -MEM	: <i>alpha-Modified Eagle Medium</i>
α -SMA	: <i>α-smooth muscle actin</i>
3'-UTR	: <i>3'-untranslated region</i>
AD-MSCs	: <i>Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells</i>
ALI	: <i>Acute Lung Injury</i>
Alix	: <i>ALG-2-interacting protein X</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
ASCs	: <i>Adult Stem Cells</i>
Bcl-2	: <i>B-cell lymphoma 2</i>
BDGF	: <i>Brain-Derived Growth Factor</i>
bFGF	: <i>basic Fibroblast Growth Factor</i>
BM-MSCs	: <i>Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells</i>
BMP-7	: <i>Bone Morphogenetic Protein 7</i>
CAT	: <i>enzim catalase</i>
CFU-F	: <i>Colony-Forming Unit-Fibroblast</i>
cGMP	: <i>current Good Manufacturing Practice</i>
CM	: <i>Conditioned Medium</i>
CNTF	: <i>Ciliary Neurotrophic Factor</i>
CPOB	: <i>Cara Pembuatan Obat yang Baik</i>
CTGF	: <i>Connective Tissue Growth Factor</i>
DMEM	: <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
DP-MSCs	: <i>Dental Pulp Mesenchymal Stem Cells</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
ESCs	: <i>Embryonic Stem Cells</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
EMMPRIN	: <i>Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer</i>
EMT	: <i>Epithelial-Mesenchymal Transition</i>
EPCs	: <i>Endothelial Progenitor Cells</i>
EVs	: <i>Extracellular Vesicles</i>
FBS	: <i>Fetal Bovine Serum</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FGL-1	: <i>Fibrinogen-Like Protein 1</i>
FLT3LG	: <i>FMS-Related Tyrosine Kinase 3 Ligand</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>
GDNF	: <i>Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
GMP	: <i>Good Manufacturing Practice</i>

GPx	: Glutathione Peroxidase
GT-MSCs	: <i>Gingiva-derived Mesenchymal Stem Cells</i>
HGF	: <i>Hepatocyte Growth Factor</i>
HIF	: <i>Hypoxia-Inducible Factor</i>
HLA-DR	: <i>Human Leukocyte Antigen – DR isotype</i>
hPL	: <i>human Platelet Lysate</i>
HSCs	: <i>Hematopoietic Stem Cells</i>
hUCMSC	: <i>human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells</i>
hUCPVC	: <i>human Umbilical Cord Perivascular Cells</i>
IBD	: <i>Inflammatory Bowel Disease</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
ICM	: <i>Inner Cell Mass</i>
IDO	: <i>Indoleamine-2,3-Dioxygenase</i>
IFN- γ	: <i>Interferon-γ</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
IGFBP	: <i>Insulin-like Growth Factor Binding Protein</i>
IL-	: <i>Interleukin-</i>
IL-1RA	: <i>Interleukin-1 Receptor Antagonist</i>
IL-18BP	: <i>Interleukin-18 Binding Protein</i>
ISCT	: <i>International Society for Cell & Gene Therapy</i>
KIF	: <i>Keratinocyte Growth Factor</i>
LFA-1	: <i>Lymphocyte Function-Associated Antigen-1</i>
LIF	: <i>Leukemia Inhibitory Factor</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
M-CSF	: <i>Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
MIF	: <i>Macrophage Migration Inhibitory Factor</i>
MIP	: <i>Macrophage Inflammatory Protein</i>
miRNA	: <i>microRNA</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
mRNA	: <i>messenger Ribonucleic Acid</i>
MS	: <i>Multiple Sclerosis</i>
MSCs	: <i>Mesenchymal Stem Cells</i>
MVBs	: <i>Multivesicular Bodies</i>
NGF	: <i>Neural Growth Factor</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
Nrf-2	: <i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>
NSCs	: <i>Neural Stem Cells</i>

NT-3	: <i>Neurotrophin-3</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PCOS	: <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PIGF	: <i>Placental Growth Factor</i>
P-MSCs	: <i>Placenta Mesenchymal Stem Cells</i>
PS	: <i>Phosphatidylserine</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
QC	: <i>Quality Control</i>
RA	: <i>Rheumatoid Arthritis</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SCF	: <i>Stem Cell Factor</i>
SDF-1	: <i>Stromal Cell Derived Factor-1</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
SSP	: <i>Sistem Saraf Pusat</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
TAA	: <i>thioacetamide</i>
TB-4	: <i>Thymosin Beta-4</i>
TBI	: <i>Traumatic Brain Injury</i>
TDSC	: <i>Tendon-Derived Stem Cells</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
TIMPs	: <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinases</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
Treg	: <i>T regulator</i>
TSG-6	: <i>Tumor Necrosis Factor (TNF)-stimulated Gene-6</i>
TSG101	: <i>Tumor Susceptibility Gene</i>
UC-MSCs	: <i>Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VLA-4	: <i>Very Late Antigen-4</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

Pada tahap awal perkembangan ilmu kedokteran, tatalaksana penyakit masih fokus pada mengatasi gejala melalui pendekatan simptomatik dan suportif. Pada era pra-abad ke-20, pendekatan ini sebagian besar diterapkan secara empiris melalui pemanfaatan terapi berbasis herbal. Meskipun mampu memberikan perbaikan klinis sementara, terapi simptomatik tersebut tidak ditujukan untuk mengatasi mekanisme patofisiologis yang mendasari penyakit, sehingga tidak mampu memberikan manfaat yang komprehensif dan berkelanjutan dalam jangka panjang.¹⁻⁴

Seiring dengan keterbatasan pendekatan tersebut, paradigma pengobatan berbasis etiologi mulai berkembang pada awal abad ke-20. Perkembangan ini ditandai oleh kemajuan dalam terapi farmakologis serta upaya pencegahan penyakit melalui vaksinasi. Sejak era ini, intervensi farmakologis—termasuk penemuan antibiotik—menjadi pilar utama dalam praktik kedokteran modern. Perkembangan tersebut memberikan kontribusi yang signifikan terhadap peningkatan angka harapan hidup, sekaligus berperan penting dalam pengendalian morbiditas dan mortalitas berbagai penyakit. Inovasi medis selanjutnya difokuskan pada pengembangan agen farmakologis baru serta kemajuan teknik intervensi bedah yang semakin kompleks dan presisi.^{5,6}

Meskipun demikian, pendekatan konvensional tersebut dalam praktik klinis sering menghadapi stagnasi terapeutik. Hal ini tercermin dari tingginya beban penyakit global, khususnya penyakit kronik, degeneratif, dan kegagalan organ stadium akhir, yang terus menunjukkan peningkatan insidensi secara global. Kondisi ini menegaskan adanya keterbatasan terapi konvensional dalam mengatasi kerusakan jaringan progresif dan kehilangan fungsi organ.^{7,8}

Stagnasi terapeutik tersebut berakar pada ketidakmampuan sebagian besar terapi konvensional untuk merestorasi struktur dan fungsi jaringan yang telah mengalami kerusakan. Dalam konteks ini, pendekatan kedokteran presisi dan pengobatan regeneratif yang berkembang pada abad ke-21 muncul sebagai paradigma baru.

Pendekatan ini tidak hanya berorientasi pada pengendalian gejala dan perlambatan progresivitas penyakit, tetapi juga memiliki potensi untuk memodifikasi perjalanan penyakit melalui mekanisme perbaikan biologis jaringan.^{9,10} Evolusi terapi medis secara lebih rinci diilustrasikan melalui **Gambar 1.1**.

Gambar 1.1 Evolusi pendekatan medis. Ilustrasi perkembangan terapi medis dari abad ke-19 hingga abad ke-21, dimulai dari penggunaan terapi herbal dan pengobatan simptomatik, berkembang ke terapi farmakologis modern seperti antibiotik dan vaksinasi pada abad ke-20, hingga kemajuan bioteknologi pada abad ke-21 yang ditandai dengan perkembangan *tissue engineering*, sel punca, dan pengobatan regeneratif.

Kedokteran regeneratif saat ini berkembang melalui dua pendekatan utama, yaitu terapi berbasis sel (*cell-based therapy*) dan terapi bebas sel (*cell-free therapy*). Terapi berbasis sel mengandalkan pemberian sel hidup, baik yang bersifat autologus maupun alogenik, dengan tujuan untuk memfasilitasi perbaikan, pemeliharaan, serta regenerasi jaringan yang mengalami kerusakan akibat proses patologis maupun cedera. Salah satu pendekatan yang menjadi fokus utama dalam pengembangan terapi berbasis sel adalah terapi sel punca.^{10,11}

Sel punca didefinisikan sebagai sel yang memiliki kemampuan pembaruan diri (*self-renewal*) serta potensi diferensiasi menjadi lebih dari satu jenis sel turunan, sehingga berperan sebagai unit biologis fundamental dalam pembentukan, pemeliharaan, dan perbaikan jaringan serta organ. Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi biomedis, sel punca telah menjadi subjek penelitian intensif dan mulai diaplikasikan secara terbatas dalam konteks kedokteran regeneratif.¹²

Keunggulan biologis sel punca terutama terletak pada kemampuannya untuk diisolasi dari jaringan dewasa serta diperbanyak dalam jumlah besar melalui kultur *in vitro*, sehingga meningkatkan kelayakan pemanfaatannya dalam konteks terapi regeneratif. Meskipun demikian, penerapan sel punca untuk tujuan perbaikan jaringan masih menghadapi sejumlah tantangan mendasar, antara lain ketidakcocokan imun, potensi tumorigenisitas, serta risiko transmisi agen infeksius, yang secara kolektif menimbulkan isu terkait keamanan terapi, standarisasi produk, dan regulasi klinis.¹³

Sebagai respons terhadap keterbatasan tersebut, pendekatan regeneratif bebas sel berkembang sebagai alternatif strategis, salah satunya melalui pemanfaatan sekretom sel punca. Sekretom

didefinisikan sebagai keseluruhan protein dan faktor biologis yang disekresikan oleh sel, yang meliputi protein matriks ekstraseluler, protein yang dilepaskan dari membran sel, serta protein yang terenkapsulasi dalam vesikel ekstraseluler, seperti eksosom dan vesikel mikrosomal.¹⁴

Secara fungsional, sekretom berperan penting dalam berbagai proses biologis fundamental sel punca, termasuk homeostasis jaringan, imunomodulasi, diferensiasi sel, respons inflamasi, serta angiogenesis. Melalui mekanisme molekuler, sekretom dipandang sebagai mediator utama efek terapeutik sel punca, sekaligus menawarkan pendekatan regeneratif yang lebih aman dan lebih mudah distandardisasi dibandingkan dengan terapi yang menggunakan sel hidup secara langsung.¹⁴

Buku ini disusun untuk mengkaji secara komprehensif dan mendalam penerapan terapi sekretom pada berbagai kondisi medis, mencakup hubungan biologis dan fungsional antara sekretom dan sel punca, potensi terapeutik sekretom, serta strategi pengembangan dan translasi terapi sekretom, mulai dari penelitian dasar hingga implementasi klinis. Selain itu, buku ini juga membahas secara kritis peluang dan tantangan penerapan terapi sekretom, baik dalam konteks nasional di Indonesia maupun pada tataran global, dengan mempertimbangkan aspek ilmiah, klinis, dan regulatori yang relevan.

Sebagai bagian dari upaya penguatan riset dan pengembangan teknologi kesehatan, buku ini diharapkan dapat mendorong adopsi terapi regeneratif bebas sel sebagai pendekatan inovatif di Indonesia. Dalam jangka panjang, pendekatan tersebut diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap penurunan morbiditas dan mortalitas pada berbagai penyakit degeneratif, kronik, dan terminal, yang hingga saat ini masih menghadapi keterbatasan dalam penatalaksanaan melalui terapi konvensional.

BAB 2

BIOLOGI DASAR SEL PUNCA

Sel punca merupakan populasi sel primitif yang belum terdiferensiasi dan belum memiliki fungsi jaringan yang spesifik. Namun, sel ini memiliki kapasitas unik untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel yang menyusun jaringan fungsional. Selain itu, sel punca juga memiliki kemampuan *self-renewal*, yaitu memperbarui diri melalui pembelahan sel tanpa kehilangan potensi diferensiasinya.

Karakteristik tersebut menjadikan sel punca sebagai komponen fundamental dalam proses embriogenesis dan regenerasi jaringan. Dalam konteks biologis dan klinis, pemahaman mengenai potensi diferensiasi, plastisitas, serta regulasi molekuler sel punca menjadi landasan penting bagi pengembangan terapi regeneratif dan rekayasa jaringan.

Sel punca dapat diklasifikasikan berdasarkan dua kriteria utama, yaitu derajat potensi diferensiasinya, yang mencakup spektrum dari sel totipoten hingga unipoten, serta berdasarkan asal-usul atau sumber jaringan tempat sel tersebut diperoleh.^{12,9}

1. Klasifikasi Berdasarkan Potensi

1.1 Totipoten

Sel punca totipoten, yang juga dikenal sebagai sel punca omnipoten, merupakan sel dengan kapasitas diferensiasi paling tinggi, yaitu kemampuan untuk membentuk seluruh jaringan embrionik maupun ekstraembrionik yang diperlukan untuk perkembangan suatu organisme yang utuh. Sel telur yang telah mengalami fertilisasi (zigot), beserta sel-sel yang dihasilkan dari pembelahan awal setelah fertilisasi,

termasuk dalam kelompok sel punca totipoten.¹⁵ Ilustrasi dapat dilihat melalui **Gambar 2.1**.

1.2 Pluripoten

Sel punca pluripoten memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi seluruh jenis sel yang berasal dari tiga lapisan germinal embrio, yaitu ektoderm, mesoderm, dan endoderm. Pada tahap perkembangan blastokista, dikenal dua kelompok sel utama, yakni trophektoderm dan *inner cell mass*. Trophektoderm akan berkembang menjadi jaringan ekstraembrionik, seperti plasenta, sedangkan sel-sel yang membentuk *inner cell mass* bersifat pluripoten dan berperan dalam pembentukan embrio yang selanjutnya berkembang menjadi janin.¹⁵

Berbeda dengan sel punca totipoten, sel punca pluripoten tidak memiliki kapasitas untuk membentuk struktur ekstra-embriionik. Sel punca pluripoten yang berasal dari *inner cell mass* dan dikulturkan secara *in vitro* dikenal sebagai sel punca embrionik (*Embryonic Stem Cells/ESCs*), yang memiliki potensi diferensiasi yang luas namun tetap terbatas pada pembentukan jaringan embrionik.¹⁵

1.3 Multipoten

Sel punca multipoten memiliki kapasitas diferensiasi yang lebih terbatas dibandingkan dengan sel punca pluripoten, karena hanya mampu berkembang menjadi sejumlah tipe sel yang masih berada dalam satu garis keturunan germinal tertentu. Sel punca multipoten muncul setelah terjadinya diferensiasi sel punca pluripoten yang disertai dengan pembentukan lapisan germinal embrio. Oleh karena itu, potensi diferensiasi sel punca multipoten dibatasi oleh asal lapisan germinalnya dan tidak mencakup keseluruhan jenis sel penyusun tubuh.¹⁵

Contoh sel punca multipoten meliputi *Hematopoietic Stem Cells* (HSCs) dan *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs). MSCs memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel-sel pembentuk tulang, tulang rawan,

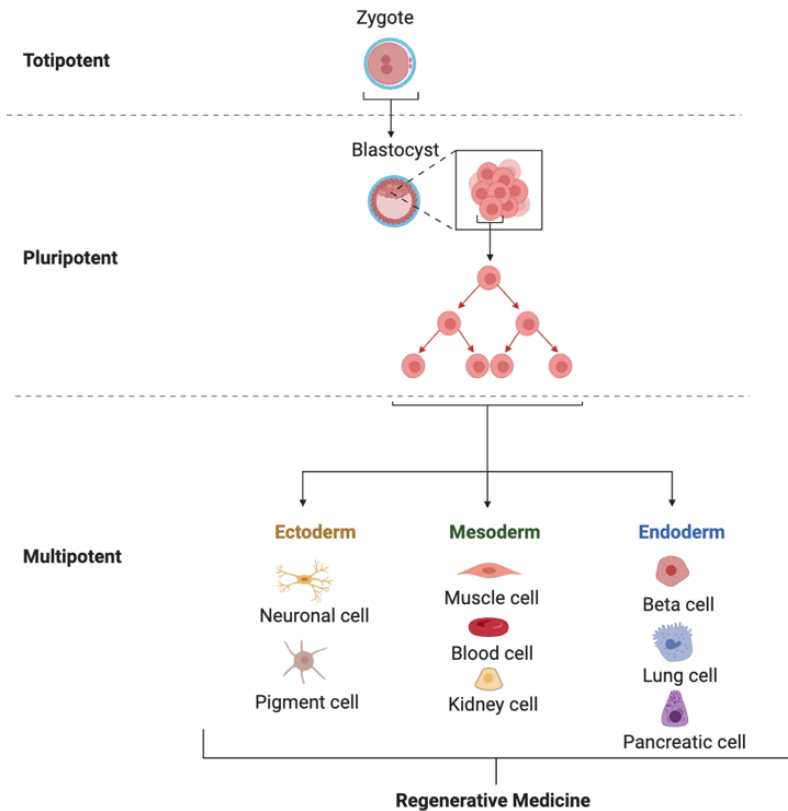
serta jaringan adiposa, yang seluruhnya berasal dari lapisan mesoderm.¹⁵ Sebagian besar studi klinis yang ada saat ini berfokus pada pengembangan MSCs. Oleh karena itu, mayoritas pembahasan dalam buku ini akan menitikberatkan pada kemajuan penelitian MSCs.

1.4 Oligopoten

Sel punca oligopoten memiliki kapasitas diferensiasi yang terbatas, yaitu hanya mampu berkembang menjadi dua atau beberapa jenis sel yang masih berada dalam satu garis keturunan yang relatif sempit. Salah satu contoh sel punca oligopoten adalah sel punca neural, yang memiliki kemampuan untuk menghasilkan subset tertentu dari sel saraf serta sel glia pada sistem saraf pusat.¹⁵

1.5 Unipoten

Sel punca unipoten merupakan jenis sel punca dengan potensi diferensiasi yang paling terbatas, karena hanya mampu menghasilkan satu tipe sel dalam satu garis keturunan tertentu. Meskipun demikian, sel punca unipoten tetap mempertahankan kapasitas pembaruan diri. Salah satu contoh sel punca unipoten adalah sel punca spermatogonia, yang secara spesifik berdiferensiasi menjadi sel-sel sperma dan sel punca epidermal yang akan berdiferensiasi menjadi sel keratinosit pada kulit.¹⁵



Gambar 2.1 Arah diferensiasi sel punca

2. Klasifikasi Berdasarkan Sumber

2.1 Sel Punca Embrionik

Sel punca embrionik (*Embryonic Stem Cells/ESCs*) merupakan sel punca yang berasal dari *Inner Cell Mass (ICM)* embrio pada tahap pra-implantasi. Sel-sel ini memiliki dua karakteristik utama yang membedakannya dari jenis sel punca lainnya, yaitu kapasitas pembaruan diri yang tidak terbatas serta potensi diferensiasi pluripoten. Karakteristik tersebut menjadikan ESCs sebagai model biologis yang sangat penting dalam mempelajari jalur pensinyalan molekuler yang mendasari proses diferensiasi sel.¹⁶

Berbagai metode telah dikembangkan untuk mengisolasi ESCs dari ICM blastokista. Metode yang paling umum digunakan adalah mikrosurgeri, yaitu teknik diseksi mekanik dengan bantuan mikroskop untuk memisahkan sel-sel dari garis keturunan trofoblastik dengan massa sel bagian dalam. Pendekatan alternatif lainnya bersifat imunologis, dengan memanfaatkan antibodi yang secara selektif mengenali dan mengeliminasi sel-sel trofoblast, sehingga memungkinkan isolasi sel-sel pluripoten yang berasal dari ICM.¹⁷

Meskipun sel punca embrionik telah lama dimanfaatkan dalam penelitian dasar dan pengembangan ilmu biologi sel punca, berbagai isu etik yang berkaitan dengan penggunaan embrio manusia telah membatasi penerapannya secara luas. Oleh karena itu, dalam beberapa dekade terakhir, pemanfaatan sel punca embrionik dalam penelitian maupun aplikasi klinis semakin banyak digantikan oleh sel punca yang berasal dari sumber lain, seperti sel punca dewasa dan sel punca pluripoten terinduksi.^{12,17}

2.2 Sel Punca Dewasa

Sel punca dewasa (*Adult Stem Cells/ASCs*) merupakan sel punca endogen dengan kemampuan berdiferensiasi yang lebih terspesialisasi dibandingkan sel punca pluripoten. ASCs hanya mampu menghasilkan jenis sel tertentu yang masih berada dalam satu garis keturunannya.¹⁷

Dibandingkan dengan sel punca embrionik, ASCs memiliki potensi diferensiasi yang lebih terbatas. Meskipun demikian, sel punca dewasa telah menunjukkan efektivitas dalam regenerasi jaringan. ASCs dapat diisolasi secara langsung dari individu dewasa, kemudian dimanfaatkan untuk regenerasi jaringan melalui transplantasi autologus maupun alogenik. Beberapa sumber ASCs antara lain¹⁷:

A) *Hematopoietic Stem Cells (HSCs)*

HSCs merupakan sel punca multipoten dengan kemampuan pembaruan diri yang tidak terbatas serta kapasitas diferensiasi yang luas. HSCs didapatkan dari sumsum tulang dan mampu berdiferensiasi menjadi seluruh jenis sel darah melalui beberapa tahap sel progenitor perantara

sebelum mencapai kematangan fungsional. Secara garis besar, diferensiasi HSCs terbagi ke dalam dua jalur utama, yaitu garis keturunan limfoid dan mieloid. Jalur limfoid menghasilkan sel T, sel B, dan sel NK yang berperan dalam sistem imun bawaan dan adaptif, suatu proses yang dikenal sebagai limfopoiesis. Sementara itu, jalur mieloid menghasilkan seluruh jenis sel darah selain sel limfoid seperti eritrosit, granulosit, dan platelet. HSCs dapat ditemukan tidak hanya di sumsum tulang, tetapi juga di darah perifer dan darah tali pusat, yang semuanya berfungsi sebagai sumber potensial untuk transplantasi dan penelitian hematopoietik.^{18,19}

Dalam praktek klinis, HSCs dapat didapatkan melalui aspirasi sumsum tulang atau dari darah perifer menggunakan prosedur apheresis, kemudian diproses dan ditransfusikan kembali ke pasien untuk proses terapi. Sel punca yang ditransplantasikan akan bermigrasi ke sumsum tulang dan memulai kembali proses hematopoiesis.¹⁸

B) ***Neural Stem Cells (NSCs)***

Sel punca neural (*Neural Stem Cells/NSCs*) merupakan pilar krusial dalam kedokteran regeneratif yang menawarkan terobosan baru dalam penanganan berbagai gangguan neurologis. Potensi terapeutik NSCs mencakup kemampuan untuk menggantikan populasi neuron yang hilang, memicu perbaikan saraf melalui regenerasi aksonal dan remielinisasi, serta mengatur respons inflamasi pada Sistem Saraf Pusat (SSP). Aplikasi klinisnya mencakup spektrum penyakit degeneratif dan traumatis, mulai dari stroke, penyakit Parkinson, dan Alzheimer, hingga cedera medula spinalis.²⁰

C) ***Mesenchymal Stem Cells (MSCs)***

MSCs merupakan salah satu populasi sel yang paling intensif diteliti dan dikembangkan dalam beberapa dekade terakhir, baik dalam penelitian dasar maupun aplikasi translasi

klinis. Dalam literatur, istilah ini kerap dipertukarkan dengan *Mesenchymal Stromal Cells*, dan dalam perkembangan konseptual yang lebih mutakhir juga diperkenalkan istilah *Medicinal Signaling Cells* untuk menekankan mekanisme kerja fungsionalnya. Evolusi terminologi ini berakar dari temuan awal Friedenstein dan kolega mengenai *Colony-Forming Unit-Fibroblast* (CFU-F) sebagai prekursor stromal sumsum tulang yang membentuk mikro-lingkungan hematopoietik. Sejak saat itu, berbagai istilah digunakan hingga Arnold Caplan pada tahun 1991 mempopulerkan istilah *Mesenchymal Stem Cells* untuk menyoroti kemampuan diferensiasi sel tersebut ke berbagai jaringan mesodermal.^{21,22}

Seiring meningkatnya penggunaan istilah “sel punca” dalam studi klinis, muncul kebutuhan untuk memperjelas definisi dan batasan konseptualnya. Pada tahun 2005, komite *Mesenchymal Stromal Cell* dari *International Society for Cell & Gene Therapy* (ISCT) merekomendasikan penggunaan istilah “*Multipotent Mesenchymal Stromal Cells*” untuk sebagian besar populasi sel kultur, dan membatasi istilah *Mesenchymal Stem Cells* hanya bagi sel yang memenuhi kriteria stemness yang ketat, dengan tetap mempertahankan akronim MSCs. Pernyataan lanjutan ISCT tahun 2019 menekankan pentingnya pencantuman asal jaringan sel serta dukungan matriks uji fungsional yang komprehensif dalam setiap publikasi, guna mencerminkan heterogenitas fenotipik dan fungsional MSCs dari berbagai sumber.^{21,22}

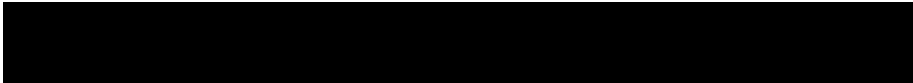
Sebagai bagian dari upaya standarisasi nomenklatur MSCs, komite ISCT juga menetapkan kriteria minimal untuk definisi operasional MSCs multipoten. Kriteria tersebut meliputi kemampuan melekat pada permukaan plastik dalam kondisi kultur standar; ekspresi penanda permukaan CD73, CD90, dan CD105; tidak mengekspresikan penanda hematopoietik maupun endotel seperti CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45, CD79a, dan (*Human Leukocyte Antigen - DR*

isotype) HLA-DR; serta memiliki kapasitas diferensiasi *in vitro* ke arah adiposit, kondrosit, dan osteoblas. Hingga saat ini, kriteria tersebut tetap menjadi standar minimal yang digunakan secara luas dalam karakterisasi MSCs untuk kepentingan penelitian maupun pengembangan terapi berbasis sel.^{21,23}

Keunggulan utama MSCs terletak pada aksesibilitasnya yang tinggi, mengingat sel-sel ini dapat diisolasi dari beragam jaringan, mulai dari jaringan dewasa seperti sumsum tulang, jaringan adiposa, otot rangka, dan endometrium, hingga jaringan perinatal yang meliputi tali pusat, plasenta, dan cairan amnion.^{12,24}

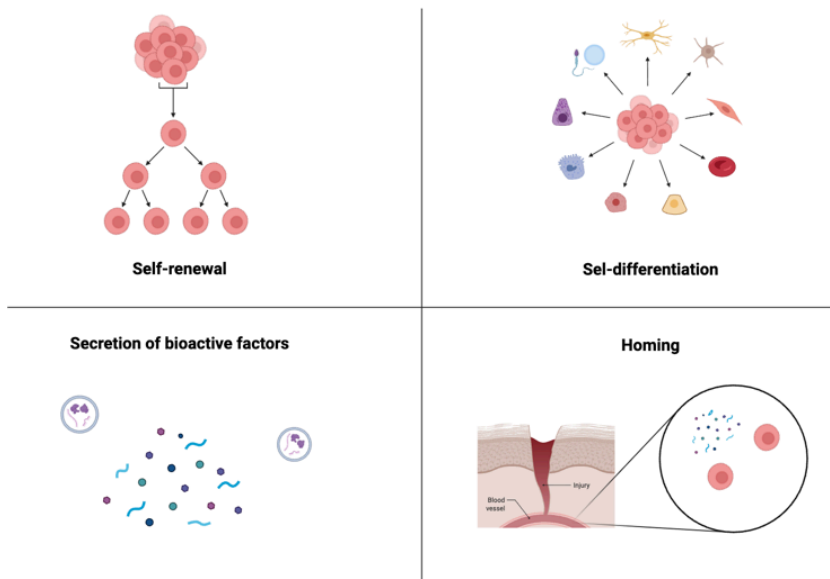
Bone Marrow-derived MSCs (BM-MSCs) merupakan jenis MSCs yang paling banyak dipelajari dan dikenal memiliki potensi diferensiasi yang tinggi serta efek imunomodulator yang kuat. Namun, tantangan dalam prosedur invasif pada pengambilan sumsum tulang mendorong pemanfaatan *Adipose Tissue-Derived* MSCs (AD-MSCs) sebagai alternatif yang lebih praktis. AD-MSCs lebih mudah diperoleh dengan hasil sel yang lebih tinggi dan menunjukkan efektivitas terapeutik yang sebanding.²⁵

Di sisi lain, *Umbilical Cord-Derived* MSCs (UC-MSCs) memiliki kapasitas proliferasi yang lebih baik dan tingkat imunogenisitas yang lebih rendah, sehingga berpotensi digunakan dalam transplantasi alogenetik. Selain itu, terdapat sumber lain MSCs seperti *Dental Pulp* MSCs (DP-MSCs) dan MSCs yang berasal dari plasenta (P-MSCs) memiliki karakteristik regeneratif khas dan aplikasi spesifik dalam bidang kedokteran gigi dan obstetri.²⁵



Perilaku biologis serta penentuan arah diferensiasi sel punca sangat dipengaruhi oleh lingkungan mikro-anatomis spesifik tempat sel tersebut berada, yang dikenal sebagai ceruk sel punca (*stem cell niche*). Ceruk ini merupakan suatu ekosistem biologis yang kompleks, tersusun atas berbagai jenis sel pendukung dan matriks ekstraseluler yang berinteraksi secara sinergis untuk mengatur aktivitas sel punca. Secara struktural, ceruk sel punca menyediakan dukungan fisik yang berfungsi menambatkan atau mempertahankan posisi sel punca pada lokasi anatomis yang sesuai. Di samping peran struktural tersebut, ceruk sel punca juga berfungsi sebagai pusat pensinyalan biokimia, yang menyuplai berbagai faktor regulator esensial. Faktor-faktor ini berperan penting dalam menjaga homeostasis sel punca serta memastikan bahwa fungsi utama sel punca tetap terkontrol secara presisi sesuai dengan kebutuhan fisiologis jaringan.²⁶

Peran sel punca dalam memelihara homeostasis tersebut berlangsung melalui empat mekanisme: (1) proses pembaruan diri (*self-renewal*), yaitu kapasitas sel punca untuk mempertahankan populasi dirinya; (2) kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel turunan yang spesifik; (3) mekanisme *homing*, yang memungkinkan sel punca bermigrasi dan berakumulasi pada lokasi jaringan yang mengalami kerusakan; dan (4) sekresi faktor-faktor bioaktif, yang berperan dalam modulasi lingkungan mikro jaringan dan mendukung proses perbaikan serta regenerasi.²⁷ Peran utama sel punca dapat dilihat melalui **Gambar 2.2**.



Gambar 2.2 Mekanisme kerja utama sekretom sel punca

1. Pembaruan Diri (Self-Renewal)

Karakteristik fundamental yang membedakan sel punca dari sel somatik lainnya adalah kemampuan pembaruan diri (*self-renewal*). Proses ini berlangsung melalui pembelahan sel asimetris, yaitu suatu mekanisme khas yang secara simultan menghasilkan satu sel yang mempertahankan identitas sel punca guna menjaga keberlangsungan populasi sel punca, serta satu sel turunan yang memiliki kapasitas proliferasi dan/atau diferensiasi yang lebih terbatas menuju garis keturunan sel yang lebih spesifik.²⁸

Kemampuan untuk melakukan proliferasi berkelanjutan tersebut menyediakan pasokan sel turunan secara kontinyu untuk menggantikan sel-sel yang mengalami penuaan atau kerusakan. Selama fase perkembangan, kapasitas proliferasi ini memungkinkan terjadinya pertumbuhan jaringan yang diperlukan untuk mencapai kematangan organisme. Setelah fase perkembangan berakhir, kapasitas proliferasi sel punca tetap memegang peranan

penting dalam proses perbaikan dan pemulihan jaringan maupun organ pada tingkat seluler setelah terjadinya cedera.²⁹

Kombinasi karakteristik fisiologis dan perkembangan tersebut menempatkan sel punca sebagai komponen kunci dalam kedokteran regeneratif, mengingat kemampuannya untuk membentuk kembali jaringan, bahkan organ yang utuh, yang berawal dari sejumlah kecil sel progenitor.²⁹

2. Diferensiasi Sel (Cell-Differentiation)

Kemampuan khas sel punca untuk berdiferensiasi ke dalam lebih dari satu garis keturunan sel menjadikannya sebagai komponen fundamental dalam proses pembentukan, pemeliharaan, dan regenerasi jaringan maupun organ. Kapasitas sel punca untuk berkembang menjadi berbagai tipe sel turunan tersebut dikenal sebagai potensi diferensiasi.^{30,31}

Kapasitas diferensiasi sel punca dikendalikan oleh regulasi transkripsi dan pengaturan siklus sel yang terkoordinasi secara presisi. Regulasi molekuler ini memungkinkan sel punca untuk mempertahankan identitas dasarnya, sekaligus menjaga fleksibilitas diferensiasi yang luas ke berbagai garis keturunan sel.³⁰

Diferensiasi sel punca ditandai oleh *reprogramming* ekspresi gen yang terkoordinasi, menghasilkan perubahan profil mRNA dan protein yang secara progresif mengarahkan pembentukan fenotipe dan fungsi seluler yang spesifik.^{30,31}

Arah diferensiasi sel punca multipoten secara konseptual dipengaruhi oleh mekanisme intrinsik yang berasal dari regulasi internal sel, maupun oleh sinyal ekstrinsik yang bersumber dari lingkungan mikro di sekitarnya. Dalam konteks ini, interaksi antar sel serta keberadaan faktor pertumbuhan memegang peranan penting dalam mengarahkan proses diferensiasi sel punca.^{30,32}

Faktor pertumbuhan tertentu diketahui mampu menginduksi komitmen diferensiasi sel progenitor menuju satu garis keturunan sel yang spesifik, yang secara bersamaan disertai dengan penurunan atau kehilangan potensi diferensiasi terhadap garis keturunan sel lainnya. Mekanisme ini mencerminkan proses regulasi yang terkontrol secara ketat dalam menentukan identitas dan fungsi akhir sel hasil diferensiasi.³³

3. Homing

Kemampuan sel punca untuk melakukan *homing* merujuk pada kapasitas untuk mengenali, bermigrasi, dan memasuki ceruk sel punca. Sepanjang siklus hidup, sel punca dapat mengalami migrasi antar ceruk, baik selama perkembangan embrionik maupun pada fase dewasa.^{34,35}

Proses *homing* sel punca merupakan peristiwa bertahap yang mencakup pelekatan awal, aktivasi sinyal intrasel, perlambatan hingga penghentian pergerakan, serta transmigrasi melintasi endotel hingga sel mencapai jaringan target. Tahap awal proses ini dikenal sebagai *tethering/rolling*, yaitu fase ketika sel punca melakukan perlekatan bersifat lemah dengan dinding endotel vaskular melalui molekul adhesi, seperti selektin dan integrin. Interaksi tersebut berfungsi untuk memperlambat laju sel dalam sirkulasi serta memfasilitasi kontak awal dengan endotelium.^{34,35}

Tahap selanjutnya melibatkan aktivasi oleh sinyal kemokin, khususnya SDF-1 (juga dikenal sebagai CXCL12), yang berikatan dengan reseptor CXCR4 pada permukaan sel punca. Interaksi ini memicu perubahan konformasi integrin yang meningkatkan afinitas adhesi, sehingga memungkinkan sel punca untuk menghentikan pergerakannya. Pada fase berikutnya, sel punca memasuki tahap *arrest* dan transmigrasi (*diapedesis*), yaitu proses ketika sel melekat secara kuat pada endotel, mengalami perataan, dan melintasi lapisan endotel vaskular menuju jaringan target.³⁶

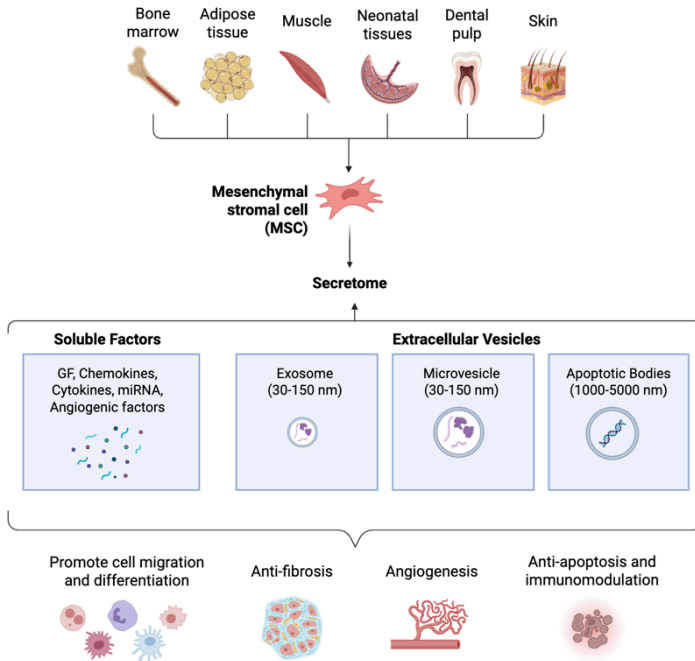
Tahap akhir dari proses *homing* adalah migrasi intra-jaringan, di mana sel punca bergerak melalui matriks ekstraseluler menuju ceruk sel punca yang sesuai, dengan dipandu oleh gradien kemotaktik dan berbagai sinyal mikro-lingkungan. Molekul-molekul kunci yang terlibat dalam rangkaian proses ini meliputi sumbu CXCR4/SDF-1, interaksi integrin *Very Late Antigen-4* (VLA-4) dengan *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1), CD44 sebagai molekul adhesi, serta *Lymphocyte Function-Associated Antigen-1* (LFA-1) yang berperan dalam modulasi tahap akhir adhesi dan transmigrasi.³⁶

4. Sekresi faktor bioaktif

Sel punca menghasilkan berbagai faktor bioaktif yang berperan dalam aktivitas imunomodulator, antiapoptosis, antibakteri, dan antimikroba (**Gambar 2.3**). Lingkungan inflamasi memiliki peran sentral dalam membentuk fungsi regulatori sel punca, di mana stimulasi oleh sitokin proinflamasi, seperti Interferon- γ (IFN- γ), *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), dan *Interleukin-1* (IL-1), dapat meningkatkan kapasitas immunosupresif MSCs melalui peningkatan ekspresi molekul adhesi, termasuk *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) dan VCAM-1, baik pada kondisi *in vitro* maupun *in vivo*.^{17,37}

Secara keseluruhan, profil sekresi MSCs yang secara umum disebut sekretom meliputi kumpulan faktor bioaktif yang dilepaskan ke ruang ekstraseluler. Sekretom mencakup berbagai molekul, seperti sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan regulator molekuler yang disekresikan secara bebas, serta komponen yang dikemas dalam vesikel ekstraseluler, termasuk eksosom dan mikrovesikel yang membawa protein, lipid, dan materi genetik menuju sel target. Sebagian besar molekul bioaktif tersebut dilepaskan melalui mekanisme eksositosis klasik yang melibatkan fusi vesikel dengan membran sel, sementara sebagian lainnya ditranslokasikan secara langsung melintasi membran sel. Meskipun kontribusi sekretom terhadap terhadap efek terapeutik MSCs telah banyak dilaporkan, mekanisme perakitan molekul intraseluler, seleksi muatan vesikel, serta transportasi transmembran pada MSC hingga saat ini masih belum sepenuhnya dipahami.³⁸

Sel punca juga memiliki kapasitas untuk melintasi endotel vaskular yang utuh, suatu proses yang dapat diperkuat secara bermakna oleh keberadaan kemokin tertentu, seperti CXCL9, CXCL16, CCL20, dan CCL25. Di antara berbagai gradien kemokin tersebut, SDF-1, merupakan mediator yang paling dominan dalam proses akumulasi dan retensi sel punca di sumsum tulang.³⁷



Gambar 2.3 Komponen sekretom

Peningkatan inovasi dan popularitas dalam bidang pengobatan regeneratif pada awalnya didorong oleh adopsi pendekatan penggantian sel secara langsung menggunakan sel punca. Namun demikian, tingginya risiko ketidakcocokan imun serta potensi penularan agen infeksius telah mendorong terjadinya pergeseran paradigma dari pendekatan

penggantian sel konvensional menuju terapi bebas sel, di mana sel punca berperan sebagai pengatur utama (orkestrator) dari efek biologis mekanisme parakrin.

Mekanisme parakrin merupakan proses di mana sel punca melepaskan berbagai molekul bioaktif, termasuk faktor pertumbuhan, protein, dan sitokin, yang secara kolektif dikenal sebagai sekretom. Molekul-molekul yang terkandung dalam sekretom selanjutnya berikatan dengan reseptor pada sel target dan mengaktifkan jalur transduksi sinyal intraseuler.³⁹ Melalui mekanisme ini, sel punca tidak lagi dipandang semata-mata sebagai sumber sel yang berdiferensiasi untuk menggantikan jaringan yang rusak, melainkan menjalankan peran yang lebih esensial dalam memodulasi sistem imun, menginduksi angiogenesis, serta mendukung proses restorasi jaringan secara tidak langsung sesuai dengan kebutuhan spesifik sel target.^{24,40,41}

Sekretom memiliki potensi sebagai agen restoratif endogen yang mampu mengaktivasi mekanisme penyembuhan tubuh secara intrinsik, dan diproyeksikan dapat berfungsi sebagai pengganti fungsional transplantasi sel hidup pada berbagai aplikasi klinis. Pemanfaatan sekretom sebagai agen terapeutik menawarkan pendekatan baru dalam pemulihan homeostasis lingkungan mikro jaringan melalui efek regeneratif.^{41,42}

BAB 3


Sekretom Sel Punca: Definisi, Komposisi, dan Faktor yang Mempengaruhi Komponen Sekretom

Istilah sekretom pertama kali diperkenalkan melalui kajian yang dilakukan oleh Tjalsma dan kolega pada tahun 2000, yang mendefinisikannya sebagai keseluruhan komponen yang terlibat dalam proses sekresi protein, termasuk seluruh protein fungsional yang secara alami dilepaskan ke ruang ekstraseluler.⁴³ Konsep ini selanjutnya mengalami pengembangan melalui pemikiran Hathout dan Agrawal, yang memperluas pengertian sekretom sebagai kumpulan faktor yang dilepaskan oleh sel, jaringan, atau organisme ke ruang ekstraseluler dalam kondisi dan rentang waktu tertentu.^{44,45} Seiring dengan berkembangnya pemahaman biologis, definisi sekretom terus diperbarui, mengingat bahwa sekretom tidak hanya terdiri atas faktor terlarut, tetapi juga mencakup lipid serta vesikel ekstraseluler (*Extracellular Vesicles/EVs*) yang membawa berbagai molekul bioaktif penting.⁴⁶

Perkembangan konsep terapi berbasis sekretom sebagai pendekatan regeneratif bebas sel memperoleh perhatian luas setelah dilaporkannya studi oleh Gneccchi dan kolega, yang menunjukkan bahwa potensi utama efek regeneratif MSCs pada model infark miokard dimediasi terutama oleh faktor-faktor yang disekresikan, bukan melalui diferensiasi seluler MSCs secara langsung.⁴⁷ Temuan tersebut menjadi dasar bagi eksplorasi lebih lanjut mengenai aplikasi sekretom dalam berbagai bidang kedokteran regeneratif, termasuk sistem saraf pusat, yang tercermin dari meningkatnya jumlah publikasi ilmiah sejak tahun 2009.⁴⁶

Hingga saat ini, belum terdapat definisi sekretom yang disepakati secara universal. Secara konseptual, sebagian besar literatur

kini mendefinisikan sekretom sebagai keseluruhan molekul dan faktor biologis yang disekresikan sel ke ruang ekstraseluler dan berperan penting dalam berbagai proses biologis, seperti homeostasis, perkembangan, transduksi sinyal, imunomodulasi, inflamasi, angiogenesis, apoptosis, proteolisis, adhesi sel, serta pengaturan matriks ekstraseluler.^{27,48}



Komponen sekretom yang mencakup berbagai molekul aktif dapat diklasifikasikan ke dalam dua kelompok utama, yaitu faktor terlarut yang meliputi faktor pertumbuhan, sitokin, kemokin, dan enzim, serta EVs yang berfungsi sebagai pembawa lipid, protein, serta berbagai sub tipe asam nukleat, termasuk RNA dan DNA.¹⁹

1. Faktor Terlarut

Berbagai kajian proteomik telah menunjukkan bahwa sekretom sel punca mengandung spektrum luas faktor terlarut yang berperan penting dalam proses regenerasi jaringan. Faktor terlarut berfungsi sebagai mediator komunikasi parakrin maupun autokrin. Faktor-faktor tersebut secara kolektif mengatur lingkungan mikro jaringan dengan memodulasi berbagai proses biologis fundamental, termasuk proliferasi dan migrasi sel, angiogenesis, pengendalian apoptosis, respons inflamasi, serta dinamika fibrosis. Melalui mekanisme ini, sekretom MSCs memungkinkan terjadinya perbaikan jaringan tanpa keterlibatan sel punca.¹⁹

Secara molekuler, faktor pertumbuhan utama seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *hepatocyte growth factor* (HGF), *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *fibroblast growth factors* (FGFs), *platelet-derived growth factor* (PDGF), serta *transforming growth factor-β* (TGF-β) berperan dalam mengaktivasi jalur pensinyalan intraseluler kunci, termasuk PI3K/Akt, MAPK/ERK, JAK/STAT, dan Smad. Aktivasi jalur-jalur ini mendukung berbagai proses biologis

esensial, seperti proliferasi sel, peningkatan resistensi terhadap apoptosis, serta angiogenesis.¹⁹

Selain faktor pertumbuhan, sitokin dan kemokin yang bersifat imunomodulator, antara lain IL-10, IL-6, IL-13, prostaglandin E2 (PGE2), SDF-1, dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), berperan dalam menekan inflamasi kronik, mengarahkan polarisasi sel imun, serta membatasi aktivasi proses fibrotik. Melalui kombinasi efek angiogenik, imunomodulator, antifibrotik, serta perlindungan terhadap penuaan sel, faktor-faktor terlarut dalam sekretom MSCs bertindak sebagai pengatur utama respons reparatif dan pemeliharaan homeostasis jaringan dalam jangka panjang. Rincian lebih lanjut mengenai faktor-faktor terlarut tersebut disajikan pada tabel berikut (**Tabel 1**).¹⁹

Tabel 1. Faktor terlarut MSCs^{1,2}

Kategori	Faktor
Sitokin	IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-16, IFN- γ , TNF- α , LIF, TGF- β , MIF, OSM, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, FLT3LG, SCF, Thrombopoietin, TSG-6
Kemokin	CCL1, CCL2, CCL5, CCL8, CCL11, CCL15, CCL16, CCL18, CCL22, CCL23, CCL24, CCL26, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CX3CL1, XCL1
Faktor angiogenik	Angiogenin, Angiopoietin, VEGF, FGF, HGF, IGF-1, IL-6, MCP-1, PDGF
Faktor pertumbuhan	HGF, EGF, IGF-1, FGF-2, FGF-4, FGF-7, FGF-9, BMP-7, BDGF, GDNF, NGF, PIGF, PDGF
Faktor lainnya	CXCR3, PGE2, PAI-1, MMP1, MMP3, MMP9, MMP10, MMP13, TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, TIMP-4, Leptin, IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, Adiponectin, Adrenomedullin, Osteoprotegerin

2. Komponen Ekstraseluler

Vesikel ekstraseluler (*extracellular vesicles/EVs*) merupakan struktur vesikular bermembran yang disekresikan oleh sel secara biologis, peran utama EVs terletak pada fungsinya sebagai mediator komunikasi bidireksional antar sel melalui mekanisme pengantaran informasi biologis yang mampu memodulasi aktivitas dan respons sel target. Informasi tersebut dikemas dalam beragam biomolekul di dalam

struktur vesikular agar terlindung dari proses degradasi, sekaligus memungkinkan penyampaian berbagai sinyal biologis secara simultan, termasuk ke jaringan atau lokasi yang jauh dari sel asalnya.⁴⁹

Fungsi EVs sebagai mediator komunikasi antar sel dijalankan melalui beberapa mekanisme, antara lain pelepasan muatan vesikular ke dalam lingkungan mikro jaringan, aktivasi reseptor pada sel target melalui ligan yang diekspresikan pada permukaan EVs, serta proses internalisasi selektif oleh sel penerima yang memungkinkan pelepasan muatan secara intraseluler. Beragam mekanisme tersebut memungkinkan terjadinya komunikasi sel yang bersifat selektif dan spesifik. Selain berperan dalam komunikasi lokal, EVs juga dapat terdistribusi melalui sirkulasi sistemik dan menghantarkan muatannya ke jaringan yang jauh, termasuk melintasi sawar darah-otak. Keberadaan EVs telah teridentifikasi dalam berbagai cairan biologis, seperti saliva, air susu ibu, semen, darah, urin, cairan sinovial, dan cairan amnion.^{50,51}

Berdasarkan mekanisme biogenesisnya, vesikel ekstraseluler secara umum diklasifikasikan ke dalam tiga kelompok utama: (1) eksosom; (2) mikrovesikel; (3) badan apoptotik.⁴³

Eksosom merupakan vesikel ekstraseluler berukuran kecil, dengan diameter sekitar 30–150 nm, yang diproduksi melalui mekanisme intraseluler yang spesifik. Pembentukan eksosom diawali dari proses endositosis, yaitu masuknya sebagian membran plasma ke dalam sel sehingga membentuk vesikel yang kemudian berkembang menjadi struktur yang disebut endosom. Seiring maturasi, endosom mengalami invaginasi membran ke arah lumen (bagian dalam vesikel), membentuk vesikel-vesikel kecil di dalamnya. Vesikel kecil tersebut disebut vesikel intraluminal karena terbentuk dan berada di dalam lumen endosom. Struktur yang mengandung banyak vesikel intraluminal ini dikenal sebagai badan multivesikular (*multivesicular bodies*, MVBs).⁴³

Pada tahap selanjutnya, MVBs dapat berfusi dengan lisosom untuk proses degradasi, atau berfusi dengan membran plasma. Apabila berfusi dengan membran plasma, vesikel-vesikel intraluminal

dilepaskan ke ruang ekstraseluler; dalam konteks inilah vesikel tersebut disebut sebagai eksosom.⁴³

Secara molekuler, eksosom memiliki karakteristik komposisi protein yang khas. Protein tetraspanin seperti CD63, CD9, dan CD81 banyak digunakan sebagai penanda identifikasi karena konsisten ditemukan pada membran eksosom. Selain itu, terdapat pula protein yang berperan dalam proses pembentukan dan penyortiran muatan eksosom, seperti *tumor susceptibility gene 101* (TSG101) dan *ALG-2-interacting protein X* (Alix), yang merupakan bagian dari sistem penyortiran endosomal. Protein lain yang sering ditemukan meliputi annexin dan clathrin yang mencerminkan fungsi struktural maupun regulatori.⁴³

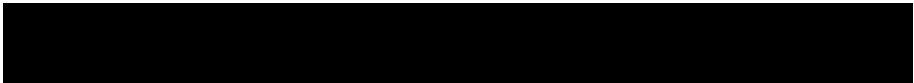
Dari sisi komposisi lipid, membran eksosom relatif kaya akan kolesterol, sfingomielin, dan seramida, yang berkontribusi terhadap stabilitas membran. Dibandingkan dengan jenis vesikel ekstraseluler lain, seperti mikrovesikel yang terbentuk melalui penonjolan langsung membran plasma, eksosom umumnya memiliki kadar fosfatidilserin permukaan yang lebih rendah.⁴³

Karakteristik asal-usul dan komposisi molekuler tersebut menjadikan eksosom sebagai mediator penting dalam komunikasi antarsel. Eksosom membawa berbagai molekul bioaktif, termasuk protein, lipid, *messenger ribonucleic acid* (mRNA), dan microRNA (miRNA), yang dapat memodulasi fungsi sel target. Selain itu eksosom juga memiliki karakteristik rendah imunogenisitas dan toksisitas, serta dapat meningkatkan stabilitas sirkulasi. Melalui mekanisme ini, eksosom berperan dalam berbagai proses fisiologis dan patologis, seperti regulasi respons imun, perbaikan dan regenerasi jaringan, angiogenesis, serta progresi berbagai penyakit degeneratif dan neoplastik.⁴³

Mikrovesikel, yang juga dikenal sebagai mikropartikel atau ektosom, memiliki ukuran yang lebih besar, berkisar antara 150–1000 nm. Mikrovesikel terbentuk melalui proses penjuluran (*budding*) dan pemutusan langsung dari membran plasma sel, suatu mekanisme yang

bergantung pada aktivasi sitoskeleton serta peningkatan kadar kalsium intraseluler. Secara molekuler, mikrovesikel diperkaya oleh berbagai molekul adhesi dan imunoregulator, termasuk integrin, selektin, serta CD40 ligand, yang mencerminkan perannya dalam interaksi antarsel dan modulasi respons biologis. Lapisan lipid mikrovesikel diketahui kaya akan kolesterol, sfingomielin, *ceramide*, dan fosfatidilserin, yang berkontribusi terhadap stabilitas struktur vesikel serta fungsi biologisnya dalam proses komunikasi parakrin dan sistemik.^{49,52,53}

Badan apoptotik merupakan vesikel berukuran besar yang terbentuk sebagai hasil fragmentasi sel yang sedang mengalami apoptosis, dengan diameter berkisar antara sekitar 1000–5000 nm. Vesikel ini diperkaya oleh fosfatidilserin (*phosphatidylserine/PS*), fragmen nukleus, serta berbagai organel seluler, yang mencerminkan asal-usulnya dari disintegrasi struktural sel selama proses kematian sel terprogram. Pembentukan dan pelepasan badan apoptotik diketahui melibatkan peran molekul-molekul yang berasosiasi dengan sitoskeleton. Namun demikian, mekanisme yang mendasari relokasi dan pengemasan DNA terfragmentasi ke dalam badan apoptotik hingga saat ini masih belum sepenuhnya dipahami.^{49,53,54}



Komposisi sekretom bersifat dinamis dan sangat dipengaruhi oleh berbagai determinan biologis maupun teknis. Variabilitas komposisi tersebut merupakan salah satu faktor yang mendasari perbedaan efek biologis sekretom yang dilaporkan antar studi, antar laboratorium, bahkan antar kelompok produksi. Oleh karena itu, pemahaman yang komprehensif mengenai faktor-faktor yang memengaruhi komposisi sekretom menjadi landasan penting dalam interpretasi hasil penelitian, penyusunan protokol standarisasi, serta pengembangan sekretom sebagai pendekatan terapi regeneratif bebas sel.²⁷

Secara umum, determinan yang memengaruhi komposisi sekretom dapat diklasifikasikan ke dalam dua kelompok utama, yaitu

faktor intrinsik yang berkaitan dengan sumber dan kondisi sel, serta faktor ekstrinsik yang berhubungan dengan lingkungan mikro dan prosedur kultur maupun produksi.

1. Sumber Sel dan Heterogenitas Biologis

1.1. Jaringan asal sel punca

Komposisi sekretom sangat dipengaruhi oleh jenis sel punca serta jaringan asalnya. Pada MSCs, perbedaan sumber jaringan, seperti sumsum tulang, jaringan adiposa, Wharton's jelly, sel amnion, dan tali pusat umbilikal, telah terbukti memengaruhi spektrum protein, sitokin, serta faktor angiogenik yang disekresikan. Sebagai contoh, ADSCs dilaporkan memiliki profil faktor pertumbuhan yang lebih beragam, termasuk SCF dan HGF, dibandingkan dengan *human umbilical cord perivascular cells* (hUCPVC). Temuan ini didukung oleh analisis proteomik terkini yang menunjukkan bahwa variasi fungsional tersebut mencerminkan perbedaan mendasar dalam profil protein yang dilepaskan oleh masing-masing jenis MSCs.^{42,55}

1.2. Variabilitas donor

Selain asal jaringan, faktor yang berkaitan dengan donor, seperti usia, keberadaan komorbiditas, paparan obat-obatan, serta kondisi inflamasi kronik, turut memodulasi fungsi sekretori sel punca. Dalam konteks MSCs, proses penuaan serta perubahan status metabolik pada donor dapat menggeser profil sekretom ke arah yang lebih proinflamasi atau menurunkan kapasitas reparatifnya. Variabilitas yang berasal dari faktor donor ini memiliki implikasi penting, khususnya dalam aplikasi translasi, karena berpotensi memengaruhi konsistensi dan reproduktibilitas produk sekretom pada skala produksi.⁵⁶⁻⁵⁸

2. Status Sel

Komposisi sekretom juga dipengaruhi oleh status fisiologis sel pada saat proses produksi. Sel yang berada pada fase proliferasi aktif, sel yang mengalami kondisi stres, maupun sel yang telah memasuki fase

senesens replikatif dapat menunjukkan profil sekretom yang berbeda. Keadaan senesens, misalnya, diketahui berasosiasi dengan perubahan pola sekresi menuju fenotipe yang memodulasi pelepasan mediator inflamasi serta faktor-faktor yang berperan dalam perombakan matriks.^{59,60}

Dalam konteks produksi sekretom, kondisi tersebut berkaitan erat dengan parameter teknis, termasuk jumlah passaging sel, densitas sel saat kultur, serta durasi kultur sebelum dilakukan pengumpulan *conditioned medium* (CM). Istilah CM dan sekretom kerap digunakan secara bergantian, meskipun secara konseptual memiliki penekanan yang berbeda. CM merujuk pada media kultur yang telah dipengaruhi oleh aktivitas metabolik sel selama periode inkubasi tertentu, sedangkan sekretom menggambarkan keseluruhan kumpulan molekul bioaktif yang disekresikan ke dalam media tersebut, termasuk sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan, dan vesikel. Dengan demikian, CM dapat dipahami sebagai bentuk fisik cairan yang dipanen, sementara sekretom merepresentasikan kandungan biologis di dalamnya. Faktor-faktor ini secara kolektif berkontribusi terhadap variasi komposisi dan aktivitas biologis sekretom yang dihasilkan.^{59,60}

3. Mikro-Lingkungan

Mikro-lingkungan merupakan salah satu faktor penting yang memengaruhi aktivitas biologis sel punca, termasuk komposisi dan jumlah faktor yang disekresikan. Lingkungan sekitar sel, yang terdiri dari berbagai kondisi fisiologis maupun patologis, dapat memodulasi ekspresi gen serta jalur sinyal yang berperan dalam proses sekresi berbagai molekul bioaktif. Perubahan kondisi mikro-lingkungan seperti hipoksia, inflamasi, stres oksidatif, maupun paparan faktor pertumbuhan tertentu diketahui dapat mengubah profil sekretom yang dihasilkan oleh sel punca, sehingga memengaruhi fungsi parakrin dan potensi terapeutiknya.

3.1 Hipoksia

Hipoksia merupakan salah satu determinan yang paling konsisten dalam memodulasi komposisi sekretom MSCs. Paparan terhadap kondisi dengan tekanan oksigen rendah sering kali menginduksi peningkatan ekspresi dan sekresi faktor-faktor proangiogenik, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), serta mediator yang berperan dalam adaptasi sel terhadap hipoksia. Secara biologis, kondisi hipoksia merefleksikan lingkungan jaringan yang mengalami iskemia atau cedera, sehingga sekretom yang dihasilkan dalam kondisi tersebut diperkirakan memiliki potensi yang lebih tinggi dalam menginduksi neovaskularisasi serta mendukung proses perbaikan jaringan.^{61,62}

3.2 Inflamasi

Paparan terhadap mediator inflamasi, seperti TNF- α , IFN- γ , dan IL-1 β , dapat memodifikasi komposisi sekretom melalui aktivasi jalur respons imun dan meningkatkan pelepasan berbagai faktor yang bersifat imunomodulator. Pada MSCs, respons terhadap stimulasi sitokin inflamasi ini kerap dimanfaatkan secara terkontrol untuk mengarahkan profil sekretom menuju aktivitas imunomodulator yang lebih dominan, khususnya dalam konteks penyakit inflamasi maupun autoimun.⁵⁴

3.3 Stres metabolik dan faktor lingkungan lain

Deprivasi serum, stres oksidatif, serta perubahan pH lingkungan kultur dapat memengaruhi profil sekretom, baik pada tingkat faktor terlarut maupun muatan vesikel ekstraseluler. Selain berdampak terhadap komposisi sekretom, kondisi stres seluler tersebut juga berpotensi memengaruhi viabilitas sel serta meningkatkan risiko kontaminasi oleh debris seluler atau badan apoptotik pada fraksi vesikel. Oleh karena itu, parameter-parameter ini perlu dikendalikan secara ketat dalam protokol produksi guna memastikan kualitas dan konsistensi sekretom yang dihasilkan.⁵³

4. Kondisi Kultur: Media, Serum, dan Media Ekspansi Sel

4.1. Media kultur dan suplementasi serum

Jenis medium kultur, termasuk komposisi glukosa, asam amino, serta penambahan faktor pertumbuhan, bersama dengan penggunaan serum seperti *fetal bovine serum* (FBS), *human platelet lysate* (hPL), atau medium bebas serum, diketahui dapat memengaruhi profil sekretom yang dihasilkan. Keberadaan serum berpotensi menjadi sumber kontaminasi protein eksogen, sehingga dalam konteks aplikasi klinis sering dipertimbangkan penggunaan medium yang bersifat *xeno-free* atau *serum-free*. Namun demikian, modifikasi komposisi medium juga dapat memicu perubahan respons stres seluler, yang pada gilirannya dapat berdampak terhadap komposisi dan aktivitas biologis sekretom.^{62,63}

4.2. Kepadatan sel, durasi kultur, dan waktu panen

Profil sekretom bersifat bergantung pada waktu. Durasi pengkondisian, misalnya perbedaan antara 24 dan 48 jam, dapat memengaruhi konsentrasi serta komposisi mediator bioaktif yang terakumulasi dalam CM. Selain itu, kepadatan sel turut menentukan dinamika interaksi parakrin antar sel serta laju konsumsi nutrisi dalam sistem kultur, sehingga berpotensi menggeser profil sekretom yang dihasilkan.⁶⁴

5. Kultur Tiga Dimensi (3D)

Sistem kultur tiga dimensi, pembentukan *spheroid* atau agregat sel melalui proses *self-aggregation*, sering dilaporkan mampu mengarahkan profil sekretom menuju karakter yang lebih reparatif, antara lain melalui peningkatan sekresi mediator yang bersifat imunomodulator atau proangiogenik. Selain itu, kultur tiga dimensi dinilai lebih merepresentasikan kondisi lingkungan mikro jaringan dibandingkan dengan sistem kultur dua dimensi konvensional. Ekspansi 3D MSCs, sel yang bersifat *anchorage-dependent*, umumnya membutuhkan *bead* atau *microcarrier* tempat sel menempel ketika dikultur dalam sistem dinamis seperti *bioreactor*. Dengan demikian,,

penerapan protokol kultur tiga dimensi akan menambahkan sejumlah variabel teknis, seperti diameter *spheroid*, gradien oksigen dan nutrisi, dan dioptimasi untuk memastikan konsistensi dan reproduktibilitas hasil.^{61,65}

BAB 4

Mekanisme Parakrin Sekretom Dalam Regenerasi Jaringan

Regenerasi jaringan merupakan suatu proses biologis yang kompleks dan terkoordinasi, yang melibatkan interaksi antara kelangsungan hidup sel, proliferasi, diferensiasi, angiogenesis, serta proses perombakan matriks ekstraseluler. Mekanisme regeneratif sekretom sel punca dijalankan melalui pelepasan faktor-faktor terlarut dan EVs, yang selanjutnya memodulasi berbagai jalur biokimia dan molekuler pada jaringan target. Mekanisme kerja sekretom yang akan dibahas secara lebih mendalam dalam bab ini mencakup mekanisme imunomodulasi, efek antiapoptosis dan proteksi seluler, angiogenesis, aktivitas antioksidan, anti-penuaan seluler, serta antifibrosis.

Dalam bab ini, peran sekretom pada berbagai sistem organ disajikan secara terintegrasi melalui pembahasan mekanisme biologis lintas sistem dan dimediasi oleh kemampuannya dalam memodulasi lingkungan mikro jaringan.

1. Regulasi Respons Inflamasi

Sekretom berperan sebagai regulator penting dalam respons imun, baik pada sistem imun bawaan maupun adaptif. Dalam konteks inflamasi, EVs sebagai salah satu komponen utama sekretom dapat menampilkan efek imunomodulator yang bersifat memperkuat atau menekan respons inflamasi, bergantung pada sumber sel asal serta muatan biologis yang dikandungnya. EVs yang berasal dari sel imun proinflamasi, seperti makrofag M1 dan sel dendritik matur, diketahui

berperan dalam merekrut fagosit serta mengaktivasi fenotipe imun yang bersifat proinflamasi.^{66,67}

2. Polarisasi Makrofag

Vesikel ekstraseluler yang dilepaskan oleh makrofag M2 atau neutrofil teraktivasi cenderung menunjukkan efek antiinflamasi melalui induksi sitokin antiinflamasi serta penghambatan aktivasi sel-sel imun efektor. Selain itu, sekretom juga berperan dalam modulasi inflamasi kronik melalui pengantaran miRNA dan mediator imun spesifik. Pada kondisi patologis tertentu, seperti obesitas dan penyakit inflamasi usus, vesikel ekstraseluler telah terbukti memengaruhi polarisasi makrofag dan aktivitas sel T melalui regulasi ekspresi gen yang terlibat dalam proses inflamasi.^{68,69}

Dalam konteks terapi regeneratif, sekretom dan vesikel ekstraseluler yang berasal dari MSCs menunjukkan potensi imunomodulator yang bermakna pada berbagai model penyakit. EVs yang berasal dari MSCs dilaporkan mampu meningkatkan polarisasi makrofag menuju fenotipe antiinflamasi (M2) melalui keterlibatan berbagai jalur pensinyalan, termasuk regulasi mRNA serta aktivasi jalur TLR4/NF- κ B/PI3K/Akt.^{68,69}

3. Peran Mediator Sitokin dalam Regulasi Inflamasi

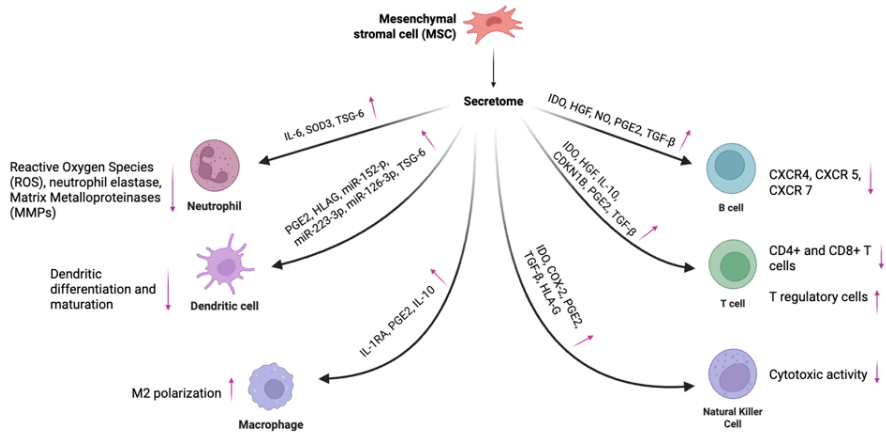
Efek imunomodulator sekretom MSCs dimediasi oleh interaksi terkoordinasi antara molekul imunoregulator terlarut dan komponen vesikular yang terkandung di dalamnya. Sekretom MSCs diketahui mengandung berbagai mediator antiinflamasi, antara lain TGF- β 1, IL-10, IL-13, IL-18BP, IL-27, serta IL-1RA, selain faktor-faktor neurotropik seperti *ciliary neurotrophic factor* (CNTF) dan *neurotrophin-3* (NT-3).⁷⁰

Di sisi lain, sekretom MSCs juga mencakup sejumlah sitokin yang bersifat proinflamasi, termasuk IL-1 β , IL-6, IL-8, dan IL-9. Dengan demikian, efek akhir sekretom terhadap proses inflamasi ditentukan oleh keseimbangan dinamis antara mediator proinflamasi dan

antiinflamasi yang dilepaskan, yang dapat bervariasi bergantung pada kondisi sel dan lingkungan mikro tempat sekretom diproduksi.⁷⁰

4. Induksi Toleransi Imun Adaptif

Sekretom MSCs juga berperan dalam regulasi imunitas adaptif melalui induksi keadaan tolerogenik. EVs yang dilepaskan oleh MSCs diketahui mampu menghambat proses maturasi dan fungsi sel dendritik, menurunkan produksi sitokin yang bersifat proinflamasi, serta meningkatkan sekresi mediator imunoregulator, seperti IL-10 dan TGF- β .^{71,72} Melalui mekanisme tersebut, EVs MSCs berkontribusi dalam mendorong diferensiasi sel T regulator; menghambat proliferasi dan aktivasi sel T efektor, serta menekan respons imun yang dimediasi oleh sel B dan sel NK.⁷³⁻⁷⁵ Ilustrasi mekanisme imunomodulasi sekretom dapat dilihat pada **Gambar 4.1**.



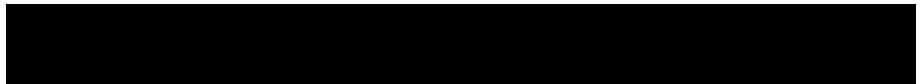
Gambar 4.1 Mekanisme imunomodulasi oleh sekretom MSCs

Apoptosis merupakan mekanisme kematian sel terprogram yang berperan penting dalam pemeliharaan homeostasis jaringan. Namun, aktivasi jalur apoptosis yang berlebihan dapat berkontribusi terhadap kerusakan jaringan progresif pada berbagai kondisi patologis, termasuk cedera iskemik, inflamasi kronik, serta kegagalan organ.⁷⁶ Efek

antiapoptosis sekretom dimediasi oleh kombinasi faktor terlarut dan vesikel ekstraseluler yang membawa berbagai molekul bioaktif, seperti faktor pertumbuhan, sitokin imunoregulator, serta miRNA.⁷⁷

Sekretom MSCs diketahui mampu mengaktifasi jalur pensinyalan intraseluler yang mendukung kelangsungan hidup sel, termasuk jalur PI3K/Akt dan MAPK/ERK, yang berperan dalam meningkatkan ekspresi protein antiapoptotik serta menekan aktivasi kaspase.⁷⁷ Selain itu, sejumlah komponen sekretom juga berkontribusi dalam mempertahankan stabilitas fungsi mitokondria, sehingga mencegah pelepasan sitokrom c dan menghambat aktivasi jalur apoptosis intrinsik.⁷⁸

Menariknya, pada sejumlah model penyakit, efek sitoprotektif sekretom dilaporkan muncul dalam waktu yang relatif singkat dan bahkan mendahului terjadinya infiltrasi sel imun. Temuan ini mengindikasikan bahwa reduksi cedera jaringan tidak hanya bergantung pada penekanan respons inflamasi, tetapi juga dimediasi oleh aksi langsung sekretom dalam mempertahankan kelangsungan hidup sel.^{79,80}



1. Aktivasi Reseptor Endotel dan Jalur Transduksi Sinyal

Angiogenesis merupakan proses biologis yang dikendalikan oleh keseimbangan dinamis antara sinyal proangiogenik dan antiangiogenik, yang berperan penting dalam pembentukan pembuluh darah baru. Sekretom MSCs mengandung berbagai mediator angiogenik, antara lain VEGF, FGF-2, PDGF, SDF-1, CXCL-1, MCP-1, serta M-CSF, yang diketahui mampu menginduksi angiogenesis. Efek ini dimediasi melalui interaksi faktor-faktor tersebut dengan reseptor spesifik pada permukaan sel endotel, yang selanjutnya mengaktifasi jalur transduksi sinyal intraseluler utama, termasuk p38/MAPK, PI3K/Akt, dan MEK/ERK.

2. Peran Vesikel Ekstraseluler (EVs)

Vesikel ekstraseluler (EVs) yang berasal dari BM-MSCs juga menunjukkan peran penting dalam angiogenesis, antara lain melalui induksi migrasi sel endotel yang dimediasi oleh aktivasi jalur ERK/Akt.⁸¹ Vesikel ini diketahui membawa muatan biologis, seperti *extracellular matrix metalloproteinase inducer* (EMMPRIN) dan VEGF, yang mampu mengaktivasi reseptor VEGF pada sel endotel dan meningkatkan angiogenesis pada model iskemia jaringan. Selain itu, subpopulasi EVs tertentu dilaporkan membawa molekul Wnt4, yang berkontribusi terhadap induksi angiogenesis dalam model *in vitro*.⁸²

Selain komponen protein, vesikel ekstraseluler yang diturunkan dari MSCs juga mengandung berbagai miRNA yang berfungsi sebagai regulator kuat ekspresi gen. Transfer miRNA melalui vesikel ekstraseluler merupakan mekanisme parakrin yang efisien dalam modulasi proses angiogenesis. Berbagai miRNA yang diperkaya dalam EVs MSCs, terlepas dari asal jaringan sel, telah dilaporkan mampu meningkatkan angiogenesis baik pada model *in vitro* maupun *in vivo*.^{83,84}

miRNA menjalankan fungsinya dengan berikatan pada wilayah *3'-untranslated region* (3'-UTR) dari mRNA target, sehingga menghambat proses translasi atau mempercepat degradasi mRNA. Melalui mekanisme ini, miRNA yang terkandung dalam EVs MSCs mengatur ekspresi gen-gen kunci yang berperan dalam angiogenesis, termasuk gen yang mengode sitokin, MMPs, VEGF, PDGF, FGF, dan EGF.^{41,85,86}

3. Potensi Angiogenesis Berdasarkan Sumber Sekretom MSCs

Kapasitas angiogenik ini diketahui bervariasi bergantung pada asal jaringan MSCs. Sekretom dan vesikel ekstraseluler yang diturunkan dari AD-MSCs dilaporkan memiliki efisiensi tubulogenik yang lebih tinggi dibandingkan dengan BM-MSCs, sejalan dengan tingkat ekspresi faktor angiogenik yang lebih tinggi, seperti IGF-1, VEGF-D, dan IL-8. Analisis proteomik komparatif menunjukkan bahwa vesikel ekstraseluler AD-MSCs diperkaya oleh protein-protein proangiogenik, termasuk VEGF dan TGF- β 1. Secara fungsional, EVs AD-MSCs mampu

meningkatkan pembentukan struktur vaskular oleh sel endotel mikrovaskular, dan stimulasi MSCs dengan PDGF dilaporkan meningkatkan pelepasan vesikel ekstraseluler yang membawa molekul angiogenik, seperti c-kit, SCF, dan MMPs.^{63,87}

Secara mekanistik, MSCs diketahui menekan cedera oksidatif melalui berbagai jalur, termasuk penangkapan langsung radikal bebas, peningkatan sistem pertahanan antioksidan endogen pada jaringan target, modulasi respons inflamasi, perbaikan respirasi seluler dan fungsi mitokondria, sistem antioksidan enzimatik, serta transfer mitokondria ke sel yang mengalami kerusakan.⁸⁸

1. Penurunan ROS

Bukti dari berbagai model *in vitro* menunjukkan bahwa MSCs memiliki kemampuan untuk melindungi sel dari paparan stres oksidatif secara langsung, yang umumnya ditandai oleh penurunan kadar *reactive oxygen species* (ROS). Temuan ini mengindikasikan bahwa MSCs mampu mengurangi dampak merugikan stres oksidatif dengan menekan stimulus oksidatif itu sendiri. Efek antioksidan tersebut terutama dimediasi melalui mekanisme parakrin, sebagaimana ditunjukkan oleh kemampuan medium terkondisi MSCs dalam menurunkan tingkat stres oksidatif baik pada model *in vitro* maupun *in vivo*.


2. Regulasi SOD Melalui Jalur STAT3

Efek antioksidan dari sekretom MSCs juga berkaitan erat dengan peningkatan ekspresi enzim pertahanan terhadap stres oksidatif pada jaringan target. Pada sel endotel, peningkatan ekspresi SOD2 dimediasi melalui aktivasi jalur *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3), dan inhibisi terhadap SOD2 atau STAT3 terbukti mengurangi efek antiapoptosis yang diinduksi oleh medium terkondisi MSCs. Selain itu, MSCs yang distimulasi oleh sitokin inflamasi, seperti TNF- α dan IFN- γ , menunjukkan peningkatan sekresi SOD3, yang berperan penting

dalam menekan kerusakan sel akibat paparan oksida nitrit serta menghambat *respiratory burst* neutrofil pada kondisi inflamasi.⁸⁸

3. Peran Catalase dan Glutathione Peroxidase

Enzim *catalase* (CAT) dan *glutathione peroxidase* (GPx) memiliki peran krusial dalam proses detoksifikasi hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi air dan oksigen. Peningkatan ekspresi CAT diketahui berasosiasi dengan efek antioksidan MSCs pada model penuaan dan kolitis, sejalan dengan penurunan kadar H_2O_2 jaringan. Eksosom MSCs juga dilaporkan membawa CAT yang bersifat fungsional, dan inhibisi terhadap enzim ini terbukti menghilangkan efek protektif MSCs terhadap kerusakan neuron yang diinduksi oleh oligomer amyloid- β . Selain itu, MSCs dilaporkan mampu meningkatkan ekspresi GPx pada berbagai kondisi patologis. Secara keseluruhan, eksosom MSCs diperkaya dengan berbagai komponen yang berperan dalam pengolahan ROS, antara lain GPx, glutathione S-transferases, SOD1-3, peroksiredoksin, CAT, sitoglobin, serta enzim-enzim yang terlibat dalam sistem tioredoksin.⁸⁸



1. Inflammaging dan Proses Senesens

Proses penuaan ditandai oleh keberadaan inflamasi derajat rendah yang berlangsung persisten, suatu kondisi yang dikenal sebagai *inflammaging*. Dalam konteks ini, muatan vesikel ekstraseluler yang dilepaskan oleh sel-sel yang mengalami penuaan mengalami pergeseran komposisi menuju profil yang mendukung progresi penuaan serta terjadinya disfungsi jaringan.⁵⁰

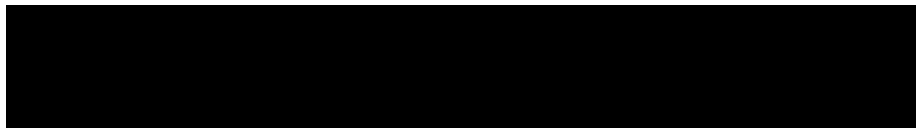
Secara mekanistik, EVs yang dilepaskan oleh sel endotel yang telah mengalami senesens, maupun yang terdeteksi dalam sirkulasi serum individu lanjut usia, dilaporkan mengandung peningkatan protein dan molekul yang berasosiasi dengan penuaan vaskular, seperti annexin, *bone morphogenetic protein-2* (BMP-2), serta ion kalsium, yang secara kolektif berkontribusi terhadap proses kalsifikasi vaskular. Selain itu, beberapa studi menunjukkan bahwa EVs, yang kaya akan miRNA,

berperan sebagai mediator komunikasi sistemik dalam proses penuaan jaringan dengan menginduksi disfungsi MSCs.⁵⁰

2. Peran Vesikel Ekstraseluler Sekretom MSCs

EVs yang berasal dari individu muda atau dari sumber sel punca neonatal menunjukkan efek yang bersifat *anti-aging* dan rejuvenatif. Demikian pula, EVs yang disekresikan oleh MSCs yang berasal dari tali pusat neonatus terbukti mampu membalikkan fenotipe penuaan pada MSCs dewasa serta meningkatkan kapasitas regeneratifnya, sehingga menegaskan potensi sekretom sebagai pendekatan terapi regeneratif berbasis peremajaan jaringan.⁵⁰

Lebih lanjut, EVs yang berasal dari sel punca embrionik manusia dilaporkan mampu menginduksi reprogramming progenitor hematopoietik melalui transfer transkrip pluripotensi, seperti Oct4, Nanog, dan Wnt3. Secara keseluruhan, temuan-temuan ini menegaskan bahwa sekretom dan EVs tidak hanya berperan dalam modulasi penuaan, tetapi juga memiliki kapasitas untuk memicu proses rejuvenasi dan meningkatkan plastisitas seluler lintas berbagai sistem organ.⁵⁰



Fibrosis merupakan suatu respons patologis terhadap cedera jaringan kronik yang ditandai oleh aktivasi berkelanjutan sel fibroblas atau sel mesenkimal spesifik jaringan, peningkatan deposisi matriks ekstraseluler (*extracellular matrix/ECM*), serta gangguan arsitektur dan penurunan fungsi organ. Sekretom MSCs menghambat proses fibrogenesis melalui modulasi jalur molekuler utama yang mengatur aktivasi fibroblas dan dinamika remodeling ECM.⁸⁹

1. Inhibisi Jalur Fibrotik dan microRNA

Secara mekanistik, efek antifibrosis sekretom MSCs terutama dimediasi melalui penghambatan jalur TGF- β /Smad, yang merupakan

sumbu sentral dalam patogenesis fibrosis. Berbagai mediator yang terkandung dalam sekretom MSCs, seperti HGF, PGE2, IL-10, dan BMP-7, diketahui mampu menekan aktivasi fibroblas serta menghambat proses transdiferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas, yang ditandai oleh peningkatan ekspresi *α-smooth muscle actin* (α -SMA).⁹⁰ Selain itu, EVs yang diturunkan dari MSCs dilaporkan membawa microRNA yang bersifat antifibrotik, termasuk miR-29, miR-21-5p, dan miR-122, yang secara langsung menurunkan ekspresi gen pengode kolagen serta protein ECM lainnya.⁹¹

2. Remodelling Matriks Ekstraseluler melalui Sistem MMPs dan TIMPs

Sekretom MSC juga berperan dalam mempertahankan keseimbangan remodeling matriks ekstraseluler melalui regulasi sistem MMPs dan TIMPs. Dengan meningkatkan aktivitas MMPs serta menekan ekspresi TIMPs yang berlebihan, sekretom MSCs mendorong degradasi matriks fibrotik yang terakumulasi dan memfasilitasi restrukturisasi jaringan menuju kondisi yang lebih mendekati fisiologis.⁹²

3. Efek Anti-Fibrotik Melalui Mekanisme Imunomodulasi

Selain memberikan efek langsung terhadap aktivitas fibroblas, sekretom MSCs juga menunjukkan aktivitas imunomodulator yang berkontribusi terhadap efek antifibrosis secara tidak langsung. Melalui penekanan respons inflamasi kronik dan induksi polarisasi makrofag menuju fenotipe antiinflamasi (M2), sekretom MSCs mengurangi pelepasan mediator profibrotik, termasuk TGF- β , PDGF, dan *connective tissue growth factor* CTGF. Interaksi ini menegaskan bahwa efek antifibrosis sekretom merupakan hasil dari modulasi terintegrasi antara respons inflamasi, aktivasi sel stroma, serta dinamika matriks ekstraseluler.⁹³

BAB 5

Potensi Regeneratif Sekretom Sel Punca pada Berbagai Sistem Organ

Sekretom MSCs menunjukkan peran yang signifikan dalam regenerasi jaringan muskuloskeletal melalui kombinasi efek osteogenik, angiogenik, imunomodulator, dan pro-regeneratif. Pada model defek tulang kalvaria, sekretom MSCs dilaporkan mampu meningkatkan regenerasi tulang, yang sebagian besar dimediasi oleh sekresi faktor angiogenik dan osteotropik, seperti VEGF dan IGF-1.⁹⁴ Aktivasi angiogenesis melalui VEGF berperan penting dalam menyediakan suplai vaskular yang adekuat untuk mendukung pembentukan jaringan tulang baru, sekaligus memfasilitasi mobilisasi MSCs endogen ke lokasi cedera.⁹⁵

Efek regeneratif sekretom juga ditunjukkan pada konteks osteogenesis. Pemberian sekretom dilaporkan mempercepat pembentukan kalus tulang melalui rekrutmen MSCs endogen, induksi diferensiasi osteoblas, peningkatan angiogenesis, serta stimulasi proliferasi sel. Selain itu, sekretom juga menekan proses inflamasi dan apoptosis melalui mediator MCP-1/-3 serta IL-3/-6, sehingga menciptakan lingkungan mikro yang kondusif untuk regenerasi tulang.⁹⁶

Bukti klinis awal menunjukkan bahwa eksosom turunan MSCs memiliki profil keamanan yang baik dan berpotensi memperbaiki gejala klinis osteoarthritis, termasuk nyeri dan fungsi sendi. Sebagai contoh, penelitian klinis menggunakan eksosom yang berasal dari *human umbilical cord mesenchymal stem cells* (hUC-MSC) melaporkan bahwa pemberian injeksi intra-artikular aman dan berkaitan dengan perbaikan gejala serta indikasi regenerasi kartilago.⁹⁷ Selain itu, sebuah uji klinis acak yang mengevaluasi vesikel ekstraseluler turunan MSCs plasenta pada pasien osteoarthritis lutut derajat II-III menunjukkan bahwa pemberian injeksi tunggal secara intra-artikular memiliki profil

keamanan yang baik, meskipun perbaikan klinisnya tidak berbeda bermakna dibandingkan plasebo, sehingga diperlukan optimasi dosis dan protokol terapi.⁹⁸

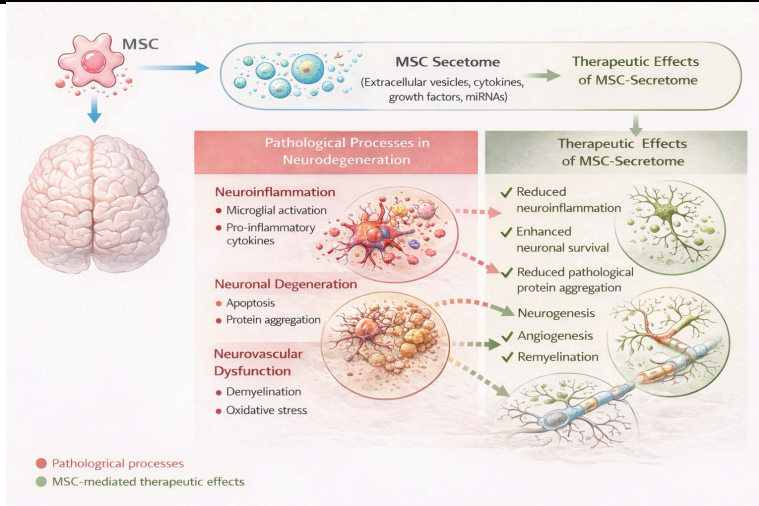
Suatu studi menunjukkan pada jaringan tendon, sekretom yang berasal dari *tendon-derived stem cells* (TDSCs) menunjukkan potensi terapeutik pada model tendinopati eks vivo. Sekretom dari TDSCs sehat terbukti memperbaiki morfologi sel, meningkatkan kapasitas imunomodulasi dan migrasi sel TDSC yang mengalami cedera, serta mempertahankan viabilitas sel.⁹⁹

Selain efek pada tulang dan tendon, sekretom juga memberikan dampak sistemik terhadap jaringan otot rangka dan metabolisme tubuh. Pada model hewan, pemberian sekretom secara sistemik dilaporkan meningkatkan massa otot bebas lemak dan menurunkan massa lemak, yang berkorelasi dengan peningkatan luas penampang serabut otot dan penurunan ukuran adiposit. Secara fungsional, sekretom menunjukkan efek peningkatan kekuatan otot dan performa motorik, disertai peningkatan pengeluaran energi dan aktivitas fisik.¹⁰⁰

Pada tingkat seluler, efek ini dikaitkan dengan peningkatan jumlah sel satelit otot Pax7+, peningkatan densitas kapiler, percepatan remodeling kolagen tipe IV, serta penurunan akumulasi lipid intramuskular. Selain itu, aktivasi jalur Akt dan peningkatan fosforilasi *hormone-sensitive lipase* (HSL) pada jaringan adiposa menunjukkan perbaikan metabolisme lipid dan sensitivitas insulin. Temuan *in vitro* mendukung hasil ini, dengan bukti bahwa sekretom secara langsung meningkatkan pertumbuhan sel otot dan produksi IL-6, serta memperbaiki sensitivitas insulin.¹⁰⁰

Sebagai bentuk aplikasi yang lebih spesifik pada jaringan otot dan struktur penunjang dinding tubuh, efek regeneratif sekretom juga telah dievaluasi pada model perbaikan hernia yang melibatkan kerusakan otot dinding abdomen. Sejumlah studi eksperimental pada hewan model hernia menunjukkan bahwa aplikasi sekretom berpotensi dapat mendukung proses regenerasi jaringan otot dengan meningkatkan

maturasi dan integritas struktural otot abdomen yang pada akhirnya dapat membantu menurunkan kemungkinan terjadinya rekurensi.^{101,102}



Gambar 5.1 Peran Sekretom dalam Neuroproteksi dan Neurogenerasi

Ilustrasi ini merupakan visualisasi yang dikembangkan dan dimodifikasi secara digital menggunakan kecerdasan buatan (ChatGPT; OpenAI) berdasarkan skema orisinal dari da Giovannelli et al. (2023).¹⁰³

Pada stroke iskemik, sekretom yang dihasilkan oleh MSCs berperan dalam memodulasi cedera sekunder pasca-iskemia sebagai efek parakrin. Berbagai studi praklinis menunjukkan bahwa efek terapeutik sekretom dimediasi oleh aktivitas parakrin yang mengubah mikro lingkungan jaringan otak iskemik, sehingga mendukung proses pemulihan struktural dan fungsional jaringan saraf.^{104,105}

Selain itu, sekretom diketahui meningkatkan neurogenesis dan angiogenesis di area peri-infark melalui pelepasan faktor neurotropik dan angiogenik, diantaranya adalah BDNF, VEGF, dan IGF yang berkontribusi dalam peningkatan plastisitas sinaptik, remodeling vaskular, serta perbaikan fungsi motorik dan kognitif pada berbagai model hewan stroke iskemik.¹⁰⁶

Sekretom MSCs terbukti menekan respons inflamasi pasca-stroke dengan menurunkan aktivasi mikroglia serta ekspresi sitokin proinflamasi. Modulasi neuroinflamasi ini diikuti oleh penurunan apoptosis neuron dan peningkatan kelangsungan hidup sel saraf, sehingga mendukung perbaikan struktur dan fungsi jaringan otak.^{107,108} Komponen vesikuler sekretom, khususnya eksosom, juga berperan dalam efek neuroprotektif pasca-stroke. Eksosom MSCs mampu memodulasi polarisasi mikroglia menuju fenotipe antiinflamasi, mengurangi pyroptosis, serta menekan neuroinflamasi pasca-iskemia.^{109,110} Hal tersebut menunjukkan bahwa manfaat terapeutik sekretom bersifat bebas sel dan tidak bergantung pada infiltrasi MSCs pada jaringan otak.

EVs yang berasal dari sel punca juga berkontribusi dalam proses regenerasi jaringan saraf yang berkaitan dengan penuaan maupun cedera. EVs MSCs yang diperkaya klaster miR-17-92 dilaporkan mampu meningkatkan neurogenesis dan oligodendrogenesis melalui regulasi ekspresi phosphatase and tensin homolog (PTEN).⁵⁰

Pada *Traumatic Brain Injury* (TBI), sekretom MSCs berperan dalam menekan respons inflamasi sekunder dan melindungi neuron dari apoptosis serta eksitotoksisitas glutamat. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa sekretom MSCs mengandung faktor neurotropik NGF, GDNF, dan BDNF yang berkontribusi pada peningkatan *neuronal survival* dan stimulasi neurogenesis di hipokampus.¹¹¹ Sekretom MSCs terbukti menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β , mengurangi reaktivitas mikroglia dan astrosit, serta memperbaiki integritas *blood-brain barrier*.¹¹²

Eksosom mampu melintasi *blood-brain barrier* dan membawa protein, microRNA, serta molekul bioaktif lain yang terlibat dalam regulasi neuroinflamasi, angiogenesis, dan neuroplastisitas. Pemberian eksosom MSCs secara sistemik maupun intranasal secara konsisten meningkatkan pemulihan fungsional dan *remodeling* neurovaskular pada berbagai model TBI praklinis.¹¹³

Selain itu, strategi *preconditioning* MSCs, seperti hipoksia atau stimulasi farmakologis dapat meningkatkan potensi neuroprotektif sekretom dan eksosomnya pada TBI. Sekretom hasil *preconditioning* menunjukkan kemampuan yang lebih kuat dalam menekan inflamasi, meningkatkan angiogenesis, serta mempercepat pemulihan fungsi neurologis dibandingkan sekretom tanpa diberi perlakuan atau *preconditioning*.^{114,115}

Sekretom pada penyakit Parkinson memberikan efek neuroprotektif terhadap neuron dopaminergik, terutama melalui pelepasan GDNF dan BDNF. Faktor-faktor neurotropik tersebut berperan dalam mempertahankan viabilitas neuron dopaminergik, meningkatkan plastisitas sinaptik, serta mendukung pemulihan fungsi motorik pada model hewan Parkinson.^{116,117}

Pemberian sekretom dilaporkan meningkatkan kadar dopamin striatal dan memperbaiki performa motorik meskipun tidak ditemukan integrasi MSCs secara signifikan di substansia nigra.¹¹⁶ Hal tersebut menunjukkan bahwa mekanisme terapeutik utama dimediasi oleh efek parakrin, bukan oleh diferensiasi atau infiltrasi sel punca di jaringan otak. Komponen vesikuler sekretom seperti eksosom juga berperan dalam menurunkan agregasi α -synuclein yang merupakan karakteristik utama patologi penyakit Parkinson. Selain itu, eksosom MSCs terbukti menekan apoptosis neuron dan memodulasi respons imun lokal melalui pengaturan aktivasi mikroglia, sehingga memperlambat progresivitas neurodegenerasi pada model praklinis Parkinson.¹¹⁸

Pemberian sekretom dan eksosom MSCs pada model penyakit Alzheimer terbukti menurunkan neuroinflamasi kronik dan menghambat aktivasi glial reaktif di korteks dan hipokampus. Modulasi respons inflamasi ini berperan penting dalam melindungi neuron dari kerusakan progresif yang terkait dengan patologi Alzheimer.¹¹⁹ Sekretom juga berperan dalam penurunan akumulasi β -amyloid serta peningkatan kepadatan neuron di area hipokampus yang diikuti oleh perbaikan fungsi kognitif pada berbagai model hewan Alzheimer.^{120,121} Efek tersebut dikaitkan dengan kemampuan sekretom dalam memodulasi

aktivitas mikroglia serta meningkatkan mekanisme pembersihan protein patologis.

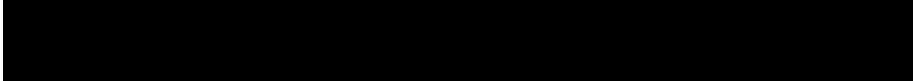
Selain itu, faktor neurotropik yang terkandung dalam sekretom, terutama BDNF dan NGF, berperan dalam mempertahankan plastisitas sinaptik dan mencegah kematian neuron pada kondisi neurodegeneratif kronik seperti penyakit Alzheimer. Aktivasi jalur neurotropik ini berkontribusi terhadap pemeliharaan fungsi kognitif dan stabilitas jaringan saraf.

Pada model Sklerosis Multipel, khususnya *experimental autoimmune encephalomyelitis* (EAE), sekretom berperan sebagai agen imunomodulator dengan menekan respons inflamasi sistem saraf pusat melalui pengaturan aktivitas sel imun dan sel glial.¹²² Eksosom mendorong polarisasi mikroglia dan makrofag menuju fenotipe antiinflamasi (M2), menurunkan gliosis, serta menciptakan lingkungan mikro yang kondusif untuk proses remielinasi. Efek imunomodulator ini menghasilkan perbaikan fungsi neurologis tanpa keterlibatan langsung diferensiasi sel punca menjadi sel saraf atau oligodendrosit.¹²³

Sekretom pada hipoksik-iskemik ensefalopati neonatal menunjukkan efek neuroprotektif yang signifikan pada otak yang sedang berkembang. Pemberian sekretom menunjukkan adanya penurunan aktivasi caspase-3, menekan reaktivitas astrosit yang ditandai oleh penurunan ekspresi GFAP, serta mengurangi aktivasi mikroglia pasca-cedera hipoksik-iskemik.^{124,125} Studi praklinis menunjukkan bahwa modulasi neuroinflamasi dan penekanan apoptosis neuron oleh sekretom diikuti oleh perbaikan fungsi motorik dan kognitif. Peran sekretom dalam bidang neurologi diilustrasikan melalui **Gambar 5.1** dan **Gambar 5.2**.

Gambar 5.2 Peran Sekretom dalam Kasus Neurologi

Ilustrasi ini merupakan visualisasi yang dikembangkan dan dimodifikasi secara digital menggunakan kecerdasan buatan (Gemini AI, 2024) berdasarkan skema orisinal dari da Silva et al. (2023).¹²⁶



Pada sistem dermatologi, sekretom diketahui mampu memicu angiogenesis melalui pembentukan pembuluh darah baru, mempercepat proses re-epitelialisasi dengan meningkatkan migrasi dan proliferasi keratinosit, serta mendukung pembentukan jaringan granulasi melalui aktivasi fibroblast.^{127,128}

Selain efek imunomodulator tersebut, sekretom MSCs juga berperan dalam meningkatkan sintesis kolagen, memperbaiki proses remodeling matriks ekstraseluler, serta menurunkan stres oksidatif pada jaringan luka. Beberapa komponen bioaktif yang terkandung di dalamnya juga menunjukkan aktivitas antimikroba.¹²⁹

Temuan dari studi praklinis menunjukkan bahwa sekretom MSCs yang dihasilkan dalam kondisi hipoksia dapat meningkatkan densitas kapiler pada jaringan luka, mempercepat proses epitelialisasi, serta mengurangi infiltrasi sel inflamasi pada area luka.^{127,128}

Salah satu aplikasi sekretom pada bidang dermatologi adalah untuk kondisi Alopesia, termasuk Alopesia Androgenik, Alopesia Areata, serta Alopesia Sikatrik. Pada Alopesia Areata, terjadi aktivasi respons imun yang dimediasi oleh sel T dan sel NK, sehingga memicu proses inflamasi perifolikular. Respons imun ini menghambat fase anagen dan mendorong folikel rambut memasuki fase regresi.^{128,130}

Dalam beberapa tahun terakhir, sekretom dan eksosom MSCs menunjukkan potensi terapeutik melalui efek antiinflamasi, angiogenik, dan regeneratif. Produk biologis ini diketahui mampu mengaktivasi jalur sinyal Wnt/ β -catenin yang berperan penting dalam regulasi siklus rambut, meningkatkan angiogenesis perifolikular melalui ekspresi VEGF, serta menekan respons inflamasi yang dimediasi oleh sel T dan NK. Selain itu, sekretom MSCs juga berkontribusi terhadap remodeling matriks ekstraseluler dengan meningkatkan sintesis kolagen dan asam hialuronat, sehingga membantu mempertahankan integritas struktural serta fungsi folikel rambut.¹³¹

Di luar gangguan pertumbuhan rambut, sekretom MSCs juga menunjukkan potensi terapeutik pada penyakit inflamasi kronis kulit seperti Psoriasis. Sekretom memiliki kemampuan imunomodulator yang luas, antara lain dengan menekan respons imun tipe Th1 dan Th17, memodulasi fungsi sel dendritik, serta meningkatkan diferensiasi sel T regulator (Treg). Efek ini dimediasi oleh berbagai mediator terlarut, TGF- β 1, HGF, PGE2, dan *indoleamine-2,3-dioxygenase* (IDO), serta melalui mekanisme interaksi seluler langsung.^{67,132}

Akan tetapi, lingkungan mikro inflamasi pada psoriasis dapat memengaruhi fungsi MSCs endogen. Beberapa studi menunjukkan bahwa MSCs yang berasal dari pasien psoriasis memperlihatkan peningkatan ekspresi gen yang terkait dengan respons imun Th1 dan Th17, serta menunjukkan interaksi yang kurang optimal dengan keratinosit dan sel imun. Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, penelitian terkini mengeksplorasi penggunaan eksosom yang berasal dari MSCs yang telah mengalami proses *priming*, misalnya dengan IFN- γ .^{133,134}

Pada model Psoriasis yang diinduksi imiquimod, eksosom dari MSCs yang dipicu oleh IFN- γ dilaporkan mampu menurunkan ketebalan kulit, eritema, dan skuama, sekaligus menekan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-17A, TNF- α , dan IFN- γ . Selain itu, peningkatan jumlah sel Treg dan penurunan populasi sel Th17 pada jaringan lesi menunjukkan bahwa eksosom tersebut dapat meningkatkan aktivitas imunoregulator dan berpotensi menjadi pendekatan terapi inovatif pada psoriasis.^{135,136}

Hasil tinjauan sistematis dan meta-analisis juga semakin memperkuat potensi sekretom sebagai terapi regeneratif pada luka kronik. Beberapa penelitian melaporkan adanya peningkatan tingkat penutupan luka yang signifikan, disertai dengan penurunan marker inflamasi serta berkurangnya infiltrasi neutrofil dan makrofag pada jaringan luka.¹³⁷ Temuan ini juga didukung oleh studi eksperimental pada hewan model diabetes dengan luka kronik menunjukkan bahwa sekretom mampu mempercepat penutupan luka, meningkatkan

re-epitelisasi, serta merangsang pembentukan jaringan granulasi dan angiogenesis pada area luka.¹³⁸ Efek tersebut diduga terkait mekanisme parakrin dari sekretom yang berperan dalam modulasi inflamasi dan stimulasi regenerasi jaringan. Selain itu, sekretom yang diimobilisasi pada matriks tiga dimensi berbasis polimer terlapis kolagen dilaporkan mampu mempercepat penyembuhan luka diabetes dengan kavitas yang dalam, yang terlihat melalui perbaikan regenerasi jaringan dan kualitas pembentukan jaringan baru pada area luka.¹³⁹

Dengan berbagai mekanisme biologis tersebut, sekretom MSCs juga telah menjadi pendekatan terapi yang inovatif dan fleksibel dalam penatalaksanaan ulkus kronik. Kombinasi efek proangiogenik, imunomodulator, antioksidan, serta regeneratif menjadikan sekretom sebagai terapi potensial di masa depan yang dapat mempercepat penyembuhan luka kronik, menurunkan risiko amputasi, serta meningkatkan kualitas hidup pasien.¹⁴⁰ Untuk memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai perbedaan pendekatan antara terapi konvensional dan terapi regeneratif berbasis sekretom MSCs, perbandingan keduanya disajikan pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Perbandingan Tatalaksana Umum dengan Sekretom pada Luka¹⁴¹

Aspek	Tatalaksana Umum (PPK PERDOSKI)	Terapi Sekretom MSCs
Target Utama	Penyebab dasar luka, kontrol infeksi, kelembaban luka	Anti inflamasi, granulasi, angiogenesis & regenerasi jaringan kolagen
Bukti	Kuat, berbasis panduan klinis	Terbukti aman, efektif dan hasil yang memuaskan
Efek samping	Iritasi, resistensi antibiotik, efek sistemik	Tidak ditemukan, masih mahal
Peran utama Perbaikan Jaringan dan skar	Lini pertama tatalaksana luka Terbatas pada penutupan luka	Inovatif regeneratif Potensial lebih baik, penyembuhan lebih cepat, mencegah amputasi dini

Pada kondisi infark miokard, terjadi kerusakan dan kematian sel kardiomyosit akibat iskemia yang berkepanjangan, yang kemudian memicu proses inflamasi, fibrosis, dan remodeling ventrikel yang berujung pada penurunan fungsi jantung. Hingga saat ini, tatalaksana utama infark miokard, seperti *percutaneous coronary intervention* (PCI) dan terapi fibrinolitik, berfokus pada restorasi aliran darah serta pencegahan perluasan area infark, namun belum mampu memperbaiki kerusakan kardiomyosit yang telah terjadi secara langsung.¹⁴²


Perkembangan terapi sekretom memiliki potensi untuk memicu regenerasi miokard. Sekretom ini berperan dalam meningkatkan angiogenesis, menekan apoptosis kardiomyosit, serta mengurangi inflamasi, sehingga menciptakan lingkungan mikro yang kondusif untuk perbaikan jaringan jantung. Eksosom MSCs dapat menghantarkan molekul regulator seperti microRNA dan protein ke sel target, yang kemudian mengaktifasi jalur molekuler penting dalam perbaikan miokard, termasuk inhibisi apoptosis dan stimulasi proliferasi sel. Selain itu, pemberian eksosom pada model infark miokard terbukti dapat menurunkan ukuran infark serta memperbaiki fungsi ventrikel kiri secara bermakna.¹⁴³⁻¹⁴⁵

Efek kardioprotektif dimediasi oleh sekresi sejumlah faktor bioaktif, termasuk VEGF, HGF, FGF, IGF-1, dan *thymosin beta-4* (TB4), yang secara kolektif berperan dalam melindungi kardiomyosit iskemik, meningkatkan kelangsungan hidup sel, serta mendukung proses regenerasi miokard.^{146,147}

Selain efek sitoprotektif, sekretom MSCs juga menunjukkan aktivitas antifibrotik melalui penghambatan ekspresi kolagen tipe I dan tipe III pada fibroblas jantung, sehingga berkontribusi terhadap penurunan pembentukan jaringan parut pascainfark. Sekretom MSCs turut mempercepat proses re-endothelialisasi pembuluh darah melalui aktivasi VEGF yang dimediasi oleh jalur pensinyalan AKT dan MAPK/ERK1/2, yang berperan penting dalam pemulihan fungsi vaskular. Lebih lanjut, vesikel ekstraseluler MSCs juga dilaporkan mampu mengurangi kalsifikasi vaskular dengan menurunkan

kandungan kalsium intraseluler dan aktivitas *alkaline phosphatase*, sehingga mendukung pemeliharaan integritas vaskular.^{47,148,149}

Efek terapeutik serupa juga telah ditunjukkan oleh sekretom yang dilepaskan oleh populasi sel punca lain, seperti sel punca jantung dan *endothelial progenitor cells* (EPCs), dalam sistem kardiovaskular. Berdasarkan temuan-temuan tersebut, sekretom dan EVs dari berbagai sumber sel punca diusulkan sebagai pendekatan terapi regeneratif bebas sel yang menjanjikan untuk memperbaiki jantung yang mengalami penyakit, sebagai alternatif terhadap aplikasi terapi sel punca secara langsung.⁵¹



Sekretom MSCs telah menunjukkan efek antifibrosis yang konsisten pada berbagai model penyakit hati. Pada model fibrosis hati yang diinduksi *thioacetamide* (TAA), sekretom yang diperoleh melalui ultrafiltrasi medium terkondisi dari MSCs asal tali pusat—baik dalam kondisi tidak terdiferensiasi maupun setelah priming menuju fenotipe menyerupai hepatosit—terbukti menurunkan derajat fibrosis secara bermakna. Efek ini berkaitan dengan berkurangnya deposisi matriks ekstraseluler, penurunan jumlah *hepatic stellate cells* yang mengekspresikan α -SMA, serta supresi ekspresi gen profibrogenik utama, termasuk TGF- β dan molekul hilir jalur Smad (Smad-2, -3, -4, dan -6).¹⁵⁰

Pada model sirosis hati yang diinduksi agen TAA, suplementasi sekretom pada implan matriks hepatosit dilaporkan dapat memberikan efek terapeutik terhadap perbaikan fungsi hati. Penambahan sekretom pada matriks hepatosit menunjukkan kemampuan untuk meningkatkan parameter fungsi hati sekaligus mengurangi deposisi kolagen pada jaringan hati. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa sekretom berpotensi mendukung proses regenerasi jaringan hati serta menghambat perkembangan fibrosis pada sirosis hati.¹⁵⁰

Efek antifibrosis serupa juga ditunjukkan oleh EVs turunan MSCs. Pada model fibrosis hati yang diinduksi karbon tetraklorida (CCl₄), injeksi intrahepatik EVs dari MSCs asal tali pusat manusia dilaporkan menurunkan derajat fibrosis, mengurangi apoptosis hepatosit, serta memperbaiki kerusakan jaringan hati. Perubahan ini berkaitan dengan penekanan jalur pensinyalan TGF- β dan penurunan ekspresi kolagen tipe I dan tipe III, dengan efek maksimal yang terlihat beberapa minggu setelah pemberian terapi. Selain itu, EVs MSCs juga memengaruhi proses *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), yang ditunjukkan oleh penurunan sel hati yang mengekspresikan N-cadherin dan vimentin, disertai peningkatan ekspresi E-cadherin. Pada model *in vitro*, eksosom MSCs terbukti menurunkan ekspresi mRNA penanda EMT, seperti N-cadherin, pada sel hati yang sebelumnya distimulasi oleh TGF- β .¹⁵¹

Inflamasi merupakan respons awal yang menonjol pada cedera hati, termasuk pada *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), dan berperan penting dalam progresi fibrosis serta penurunan fungsi hepatic. Dalam konteks ini, aktivitas imunomodulator MSCs dan sekretomnya berkontribusi terhadap perbaikan lingkungan mikro hati. Medium terkondisi dari BM-MSCs dilaporkan menurunkan kadar sitokin dan kemokin proinflamasi, seperti IL-1 β , IL-6, MCP-1, *macrophage inflammatory protein-2* (MIP-2), dan TNF- α , yang disertai dengan penurunan infiltrasi neutrofil serta aktivasi sel Kupffer.¹⁵²

Selain efek antifibrosis dan imunomodulator, faktor trofik MSCs juga berperan dalam mendukung regenerasi hati. Sekretom MSCs dilaporkan meningkatkan proliferasi dan migrasi hepatosit, sekaligus menekan apoptosis sel hati. Sebagai contoh, IL-6 yang disekresikan oleh MSCs asal sumsum tulang terbukti menginduksi ekspresi *fibrinogen-like protein 1* (FGL1) pada hepatosit pada model cedera hati akibat CCl₄, sehingga memberikan efek antiapoptotik. Faktor terlarut lain dalam sekretom MSCs, seperti SDF-1, IGF-1, *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf-2), *hypoxia-inducible factor* (HIF), heme oxygenase-1 (HO-1), dan VEGF, dilaporkan menekan ekspresi protein proapoptotik seperti Bax, meningkatkan ekspresi protein antiapoptotik Bcl-2, serta memperkuat sistem pertahanan antioksidan seluler.⁶⁷

Sekretom MSCs berperan penting dalam modulasi berbagai mekanisme biologis yang terlibat dalam perlindungan dan regenerasi jaringan ginjal. Melalui pelepasan faktor terlarut dan EVs, sekretom MSCs memengaruhi kelangsungan hidup sel tubular ginjal, fungsi mitokondria, respons inflamasi, serta proses perbaikan jaringan pascacedera. Pada kondisi cedera ginjal akut, sekretom MSCs terbukti mampu menekan apoptosis sel epitel tubulus, mempertahankan integritas struktur tubular, serta memperbaiki gangguan fungsi mitokondria yang diinduksi oleh stres hipoksia-reoksigenasi.¹⁵³

Secara fungsional, efek terapeutik sekretom MSCs pada sistem ginjal ditandai oleh perbaikan fungsi ginjal yang disertai dengan peningkatan indeks proliferasi sel dan penurunan indeks apoptosis. Efek ini berkorelasi dengan peningkatan ekspresi berbagai mediator sitoprotektif dan regeneratif, termasuk *basic fibroblast growth factor* (bFGF), IL-10, TGF- α , serta protein antiapoptotik *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2). Aktivasi mediator-mediator tersebut berkontribusi terhadap pemulihan epitel tubular, peningkatan viabilitas sel, dan restorasi fungsi filtrasi ginjal.^{154,155}

Sekretom MSCs, yang tersusun atas faktor protein terlarut dan EVs, menunjukkan potensi signifikan sebagai terapi regeneratif bebas sel pada berbagai penyakit paru, termasuk penyakit paru obstruktif kronik, fibrosis paru, dan sindrom gangguan pernapasan akut (*acute respiratory distress syndrome/ARDS*). Efek terapeutik ini dimediasi melalui kombinasi penekanan inflamasi, perbaikan integritas jaringan paru, dan modulasi respons imun, dengan keunggulan berupa profil keamanan yang lebih baik serta kemudahan standarisasi dibandingkan transplantasi sel hidup.¹⁵⁶


Pada ARDS, komponen sekretom MSCs seperti *keratinocyte growth factor* (KGF) berperan penting dalam meningkatkan transport

cairan alveolar, yang berkontribusi terhadap resolusi edema alveolus dan perbaikan fungsi respirasi. Mekanisme ini relevan secara klinis karena berkaitan langsung dengan pemulihan oksigenasi dan potensi penurunan mortalitas.¹⁵⁷

Dalam model asma eksperimental, sekretom MSCs terbukti menurunkan inflamasi paru dan hiperresponsivitas jalan napas melalui peningkatan populasi limfosit Treg dan makrofag penghasil IL-10, yang mencerminkan pergeseran respons imun paru menuju fenotipe tolerogenik.¹⁵⁸

Efektivitas vesikel MSCs juga telah ditunjukkan pada penyakit paru inflamasi akut, termasuk *acute lung injury* (ALI) dan hipertensi arteri pulmonalis.^{159,160} Vesikel ini mampu memperbaiki permeabilitas alveolar, meningkatkan klirens cairan alveolus, serta menurunkan infiltrasi sel inflamasi dan mediator proinflamasi, sehingga mencegah pembentukan edema paru pada jaringan yang mengalami cedera.¹⁶¹

Pada model fibrosis paru akibat paparan silika, eksosom MSCs dilaporkan memodulasi aktivasi makrofag melalui regulasi jalur *toll-like receptor* (TLR) dan transfer miRNA, khususnya miR-451, yang menekan ekspresi TNF dan MIF. Mekanisme ini berkontribusi terhadap penurunan inflamasi persisten dan penghambatan progresi fibrosis paru.¹⁶²



Sekretom sel punca berkembang sebagai pendekatan terapi regeneratif bebas sel yang menjanjikan pada berbagai gangguan endokrin. Sejumlah studi menunjukkan bahwa sekretom MSCs mampu meningkatkan sensitivitas insulin, mengurangi stres retikulum endoplasma, serta meningkatkan angiogenesis dan autofagi.¹⁶³

Pada diabetes melitus tipe 1, EVs dari MSCs terbukti memperbaiki fungsi sel β pankreas. EVs memiliki kemampuan kemotaktik untuk bermigrasi secara selektif ke pulau Langerhans yang

mengalami kerusakan, sehingga mendorong proliferasi sel β , menghambat apoptosis, serta mendukung regenerasi jaringan endokrin pankreas. Pada model tikus diabetes yang diinduksi *streptozotocin* (STZ), pemberian EVs menunjukkan efek hipoglikemik yang lebih cepat dan lebih kuat dibandingkan MSCs itu sendiri. Efek ini ditandai oleh penurunan kadar glukosa darah, peningkatan insulin plasma, peningkatan jumlah dan ukuran pulau pankreas, serta penurunan fibrosis dan inflamasi. Selain itu, terjadi peningkatan ekspresi gen regenerasi pulau pankreas, termasuk insulin, Pdx1, Smad2, Smad3, dan TGF- β .¹⁶⁴

EVs dari MSCs juga dilaporkan memberikan efek protektif terhadap sel β pankreas pada kondisi cedera hipoksia. Pada model sel β pankreas, EVs yang mengandung microRNA-21 mampu menekan stres retikulum endoplasma melalui penurunan ekspresi GRP78, GRP94, p-eIF2 α , dan CHOP, serta menghambat aktivasi jalur p38/MAPK. Mekanisme tersebut berkontribusi pada penurunan aktivasi kaspase serta peningkatan viabilitas dan fungsi sel β , dengan efektivitas yang dilaporkan sebanding dengan MSCs asalnya. Temuan ini menunjukkan bahwa komponen sekretom MSCs memiliki peran penting dalam perlindungan dan regenerasi sel β pankreas.¹⁶⁴


Selain itu, evaluasi terapi kombinasi insulin dan sekretom pada model diabetes melitus tipe 2 menunjukkan peningkatan toleransi glukosa dan sensitivitas insulin pada tikus diabetes. Terapi kombinasi tersebut juga dikaitkan dengan penurunan kadar HbA1c serta peningkatan jumlah sel β pankreas, yang mengindikasikan adanya potensi efek protektif dan regeneratif terhadap fungsi endokrin pankreas.¹⁶⁵

Pada gangguan endokrin reproduksi, sekretom MSCs menunjukkan efek terapeutik pada model sindrom ovarium polikistik (*polycystic ovary syndrome/PCOS*). Pada model hewan PCOS yang diinduksi letrozole, sekretom MSCs memperbaiki resistensi insulin dan infertilitas, sekaligus menormalkan produksi androgen, menekan inflamasi, memperbaiki metabolisme lemak, dan meningkatkan fungsi ovarium. Temuan ini mendukung konsep bahwa komunikasi antara

MSCs dan jaringan ovarium terutama dimediasi oleh sekretom dan eksosom.^{166,167}

Pada penelitian yang mengevaluasi regulasi jalur androgen, sekretom yang berasal dari BM-MSCs diidentifikasi mengandung sejumlah protein kandidat yang berinteraksi langsung dengan protein pada jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), termasuk MAP2K1, SRC, EGF, dan FGF2. Interaksi ini diduga memediasi supresi ekspresi CYP17A1, enzim kunci dalam biosintesis testosteron, sehingga menunjukkan bahwa penghambatan sintesis androgen dapat terjadi melalui aktivasi jalur MAPK oleh protein sekretom MSCs.^{166,167}

Selain itu, pada disfungsi ereksi, studi klinis awal melaporkan perbaikan fungsi ereksi yang bermakna secara klinis, yang diukur melalui peningkatan skor *International Index of Erectile Function-5* (IIEF-5), setelah pemberian sekretom MSCs. Efek ini diduga berkaitan dengan perbaikan fungsi endotel dan modulasi gangguan hormonal, khususnya pada populasi usia lanjut. Secara keseluruhan, bukti-bukti ini menegaskan bahwa sekretom MSCs merupakan pendekatan terapi bebas sel yang berpotensi luas dalam penatalaksanaan gangguan endokrin dan reproduksi melalui mekanisme regeneratif dan imunomodulator yang terarah.¹⁶⁸



Sekretom MSCs menunjukkan efek antiinflamasi yang konsisten pada berbagai model penyakit inflamasi, termasuk *inflammatory bowel disease* (IBD). Secara molekuler, efek ini dimediasi melalui penurunan ekspresi gen yang mengkode mediator proinflamasi utama, seperti IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan *toll-like receptor 4* (TLR4), disertai dengan peningkatan ekspresi sitokin antiinflamasi IL-10. Perubahan ini terkonfirmasi tidak hanya pada tingkat transkripsi, tetapi juga pada tingkat protein, dengan penurunan sekresi IL-1 β yang bermakna.¹⁶⁹

Pada studi yang menggunakan sekretom dan eksosom dari *spindle-shaped amniotic fluid-derived* MSCs (SS-AF-MSCs), pemberian

kedua produk bebas sel tersebut terbukti menurunkan derajat inflamasi yang diinduksi *lipopolysaccharide* (LPS), sehingga menegaskan potensi sekretom dan EVs sebagai agen terapi antiinflamasi bebas sel untuk IBD. Temuan ini relevan mengingat IBD merupakan penyakit inflamasi kronik yang dimediasi sistem imun, yang ditandai oleh aktivasi sel T berlebihan, gangguan diferensiasi sel T regulator, serta produksi mediator proinflamasi yang berlebihan pada mukosa gastrointestinal.

Pada model kolitis yang diinduksi *dextran sodium sulphate* (DSS), baik pemberian lokal maupun sistemik EVs turunan MSCs terbukti memperbaiki derajat keparahan klinis, meningkatkan angka ketahanan hidup, serta menurunkan inflamasi usus berdasarkan evaluasi histopatologis. Efek terapeutik ini berkaitan dengan induksi polarisasi makrofag menuju fenotipe M2 serta penurunan stres oksidatif pada jaringan target. Selain itu, sekretom MSCs juga dilaporkan menekan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1, sekaligus meningkatkan kadar IL-10, sehingga memperkuat efek imunomodulator pada lingkungan mikro usus yang mengalami inflamasi kronik.¹⁶⁹

Lebih lanjut, stimulasi MSCs dengan VEGF dilaporkan mengubah profil sekretom dengan menurunkan kadar sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan IFN- γ , serta meningkatkan konsentrasi mediator reparatif dan imunomodulator, termasuk TGF- β 1, FGF-2, dan VEGF-C. Perubahan ini berkontribusi terhadap peningkatan efek migrasi pada sel endotel limfatik, yang berperan penting dalam resolusi inflamasi dan drainase limfatik jaringan. Selain itu, strategi *priming* MSCs dengan IFN- γ dan TNF- α terbukti memperkaya EVs dengan protein imunomodulator, seperti HGF, PGE2, dan TGF- β , sehingga menghasilkan efek terapeutik yang lebih kuat pada model kolitis eksperimental.¹⁶⁹⁻¹⁷¹

Terapi regeneratif berbasis sel punca juga menunjukkan efektivitas pada gangguan saluran cerna, khususnya ulkus gaster. Studi preklinik menunjukkan bahwa penyembuhan ulkus gaster yang diinduksi obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) terutama dimediasi oleh efek parakrin MSCs melalui sekretom. Pemberian MSCs dan sekretomnya terbukti mengaktifasi jalur ERK/MAPK dan PI3K/Akt, yang berperan penting dalam peningkatan kelangsungan hidup sel,

migrasi epitel, dan angiogenesis pada mukosa lambung yang mengalami cedera.¹⁷²

Selain itu, sekretom dari AD-MSCs yang dikondisikan hipoksia dilaporkan mempercepat penyembuhan mukosa lambung melalui penekanan inflamasi, peningkatan neovaskularisasi, dan re-epitelisasi. Efek ini dimediasi oleh aktivasi sumbu COX2–prostaglandin E2 (PGE2) yang bergantung pada jalur ERK1/2–MAPK, serta melibatkan aktivitas parakrin kemokin CCL-20.¹⁷³

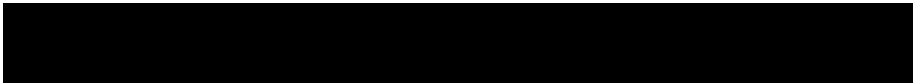
Pada penyakit autoimun rematik, sekretom MSCs semakin mendapat perhatian sebagai pendekatan terapeutik inovatif. Pada *rheumatoid arthritis* (RA), sekretom—termasuk vesikel ekstraseluler—menunjukkan kemampuan dalam menekan respons imun patologis, menurunkan produksi sitokin proinflamasi, serta mendukung proses perbaikan jaringan sendi dan tulang rawan. Temuan ini memberikan dasar biologis yang kuat bagi pengembangan sekretom sebagai terapi adjuvan, meskipun sebagian besar bukti masih berasal dari studi preklinik.¹⁷⁴

Pada *systemic lupus erythematosus* (SLE), temuan awal menunjukkan hasil yang menjanjikan. Studi oleh Nurudhin dkk. (2025) melaporkan bahwa sekretom turunan UC-MSCs menurunkan skor MEX-SLEDAI secara bermakna, disertai peningkatan kadar C3 serta penurunan mediator inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan anti-dsDNA, tanpa efek samping berat. Hasil ini mendukung potensi sekretom UC-MSCs sebagai terapi adjuvan dengan efek imunomodulator. Namun demikian, jumlah studi klinis yang tersedia masih terbatas sehingga interpretasi hasil tetap perlu dilakukan secara hati-hati¹⁷⁵

Variabilitas hasil pada penelitian terapi berbasis MSCs, seperti yang dilaporkan oleh Deng dkk. (2017), menunjukkan bahwa manfaat klinis belum konsisten di seluruh studi. Faktor-faktor seperti heterogenitas penyakit, karakteristik pasien, sumber dan preparasi

MSCs, serta perbedaan desain penelitian kemungkinan berkontribusi terhadap perbedaan luaran tersebut. Hal ini menegaskan bahwa meskipun pendekatan berbasis sekretom memiliki rasional biologis yang kuat, bukti klinis yang lebih luas dan terstandar masih diperlukan.¹⁷⁶

Pada spektrum *autoimmune inflammatory rheumatic diseases* (AIIRD), sekretom MSCs mulai dieksplorasi untuk mengendalikan inflamasi dan mempertahankan kesehatan tulang, termasuk pada kondisi seperti *glucocorticoid-induced osteoporosis*. Laporan awal menunjukkan adanya perbaikan parameter inflamasi dan metabolisme tulang, namun evidensi klinis masih terbatas.¹⁷⁷ Secara keseluruhan, sekretom MSCs merupakan pendekatan yang menjanjikan sebagai terapi adjuvan dalam penyakit autoimun rematik, namun memerlukan validasi melalui uji klinis yang lebih besar dan terstandar.

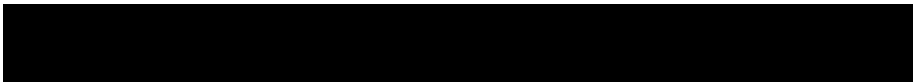


Beberapa studi menunjukkan bahwa sekretom MSCs memiliki peran biologis yang luas pada sistem reproduksi melalui mekanisme parakrin yang spesifik.

Pada konteks kehamilan dan gangguan plasentasi, sekretom MSCs juga menunjukkan efek protektif yang bermakna. Pada model tikus SLE yang diinduksi pristane dan merepresentasikan kegagalan plasentasi serta gangguan perkembangan janin, pemberian sekretom terbukti menurunkan ekspresi *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) pada plasenta, memperbaiki pertumbuhan janin, serta mencegah kehilangan kehamilan. Hasil ini tercermin dari berat dan panjang lahir janin yang mendekati kelompok kehamilan normal, meskipun terjadi kerusakan plasenta sebelumnya.¹⁷⁸

Selain itu, bukti praklinis dan klinis awal menunjukkan bahwa sekretom MSCs berperan dalam perbaikan fungsi endometrium melalui peningkatan angiogenesis, modulasi toleransi imun, penurunan fibrosis, serta stimulasi regenerasi jaringan endometrium. Studi klinis awal yang

menggunakan MSCs atau sekretomnya dari berbagai sumber—termasuk sumsum tulang, tali pusat, dan jaringan adiposa,—melaporkan peningkatan ketebalan endometrium, perbaikan angka implantasi, serta tercapainya kehamilan dan kelahiran hidup pada sebagian pasien. Temuan-temuan ini menegaskan potensi sekretom MSCs sebagai pendekatan terapi regeneratif bebas sel pada gangguan endokrin dan reproduksi.¹⁷⁹



Sekretom dari MSCs menunjukkan potensi yang signifikan dalam bidang regenerasi sistem penginderaan, khususnya pada jaringan okular. Pada kondisi degeneratif retina, seperti retinopati diabetik dan penyakit degeneratif retina lainnya, sekretom berperan dalam melindungi sel ganglion retina (*retinal ganglion cells/RGCs*) dan fotoreseptor dari kerusakan akibat stres oksidatif maupun proses inflamasi kronis. Efek ini berkontribusi dalam memperlambat progresivitas kerusakan jaringan retina, bahkan berpotensi mendukung proses regenerasi fungsional.¹⁸⁰

Dalam manajemen glaukoma, sekretom juga mulai dieksplorasi sebagai terapi adjuvan. Mekanisme yang diusulkan meliputi penurunan tekanan intraokular melalui perbaikan dan regenerasi struktur *trabecular meshwork*, serta perlindungan terhadap RGC dari proses apoptosis. Dengan demikian, sekretom tidak hanya berperan dalam menghambat progresivitas penyakit, tetapi juga berpotensi memperbaiki komponen struktural yang mengalami kerusakan.¹⁸¹

Selain itu, aplikasi sekretom secara topikal pada permukaan okular menunjukkan manfaat dalam mempercepat penyembuhan epitel kornea, mengurangi respons inflamasi, serta meminimalkan pembentukan jaringan parut. Hal ini terutama relevan pada kondisi seperti *dry eye syndrome*, cedera kornea, maupun pasca prosedur bedah refraktif. Efek regeneratif ini berkaitan dengan kandungan faktor pertumbuhan dan mediator imunomodulator dalam sekretom yang mendukung homeostasis jaringan.¹⁸²⁻¹⁸⁴

Lebih lanjut, sekretom juga berpotensi dalam melindungi dan meregenerasi saraf optik melalui peningkatan viabilitas RGC dan stimulasi regenerasi aksonal. Meskipun berbagai hasil penelitian menunjukkan potensi yang menjanjikan, sebagian besar bukti saat ini masih berasal dari studi preklinik, baik *in vitro* maupun model hewan. Oleh karena itu, diperlukan uji klinis yang lebih komprehensif untuk memastikan efektivitas jangka panjang serta keamanan penggunaan sekretom dalam aplikasi klinis pada manusia.

Meskipun sejumlah penelitian menunjukkan potensi sekretom MSCs pada berbagai keganasan, peran EVs dalam mikro-lingkungan tumor bersifat kontekstual dan ambivalen. EVs dapat berperan sebagai mediator baik regresi maupun progresi tumor, bergantung pada asal vesikel, muatan biologisnya, serta kondisi mikro-lingkungan jaringan. EVs yang berasal dari sel tumor diketahui mampu mentransfer karakteristik fenotipik dan molekuler ke sel tumor lain maupun sel non-tumor, sehingga memengaruhi dinamika pertumbuhan dan respons imun.¹⁸⁵

Sejumlah studi praklinis melaporkan bahwa MSCs dan sekretomnya dapat menunjukkan efek antitumor melalui induksi apoptosis dan peningkatan respons imun antikanker. Pada uji *in vitro* menggunakan lini sel kanker ginjal, kandung kemih, dan prostat, eksosom MSCs dilaporkan menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis sel kanker, dengan respons paling menonjol pada kanker kandung kemih, diikuti kanker prostat, dan relatif lebih ringan pada kanker ginjal. Temuan ini menunjukkan adanya variabilitas sensitivitas antarkeganasan terhadap terapi berbasis sekretom.¹⁸⁵

Pada karsinoma hepatoseluler, komponen sekretom MSCs telah terbukti menurunkan apoptosis hepatosit, mengatur stres oksidatif, serta menekan jalur inflamasi dan fibrotik.¹⁸⁶ Efek ini dimediasi oleh penghantaran miRNA antitumor, faktor pertumbuhan, dan sitokin

imunomodulator yang secara kolektif mendukung regenerasi jaringan hati sekaligus menekan progresi tumor pada model praklinis.¹⁸⁷

Sebaliknya, fraksi vesikular sekretom juga dapat berkontribusi terhadap progresi keganasan. Eksosom yang mengandung MMPs dan regulatornya dapat meningkatkan kapasitas invasif sel tumor serta berperan dalam pembentukan *pre-metastatic niche* dan neovaskularisasi tumor. Selain itu, integrasi eksosom MSCs pada sebagian sel tumor dilaporkan meningkatkan aktivitas ecto-5'-nucleotidase (CD73), yang selanjutnya mengaktifkan jalur adenosin dan menekan fungsi sel imun, termasuk sel T yang menginfiltrasi tumor, sehingga menciptakan lingkungan immunosupresif.^{188,189}

Secara keseluruhan, bukti yang ada menegaskan bahwa sekretom MSCs memiliki potensi biologis yang signifikan dalam konteks keganasan, namun dengan efek yang bervariasi bergantung pada konteks. Oleh karena itu, pengembangan aplikasi klinis sekretom MSCs dalam onkologi memerlukan pemahaman mekanistik yang mendalam serta evaluasi keamanan yang ketat sebelum dapat diterapkan secara luas. Bukti studi sekretom pada berbagai bidang penyakit secara ringkas tercantum pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Ringkasan studi penggunaan sekretom untuk berbagai kondisi klinis

Sistem	Penyakit	Penulis, Tahun	Desain studi	Jumlah subjek	Sumber sekretom	Rute	Hasil
Ortopedi dan Muskuloskeletal	Systemic Lupus Erythematosus	Nurudhin, 2025 ¹⁷⁵	Uji terkontrol acak	29 subjek	Sekretom dari UC-MSC	Intramuskular	Penurunan signifikan skor MEX-SLEDAI pada kelompok intervensi dibandingkan plasebo. Kadar faktor komplemen C3 meningkat secara signifikan pada hari ke-43. Kadar IL-6 dan TNF- α menurun pada kelompok sekretom.
	Osteoarthritis	East, 2020 ¹⁹⁰	Uji klinis	33 subjek	Eksosom dari BM-MSC	Intra-artikular	Perbaikan skor BPI (Brief Pain Inventory), ODI (Oswestry Disability Index), LEFS (Lower Extremity Functional Scale), UEFS (Upper Extremity Functional Scale), dan QD (QuickDash) secara signifikan.
Neurologi	Alzheimer's Disease	Tian, 2025 ¹⁹¹	Phase I/II clinical trial (NCT04388982)	9 subjek	Eksosom dari MSCs jaringan adiposa	Intranasal	Penurunan skor Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive section (ADAS-cog) pada pemberian dosis sedang, peningkatan skor Montreal Cognitive Assessment pada minggu ke-12 pasca intervensi dibandingkan baseline.
Dermatologi	Ulkus plantar kronik pada kusta	Alinda, 2021 ¹⁹²	RCT	32 subjek	CM MSCs jaringan adiposa	Topikal	Perbedaan signifikan dari rerata penurunan ukuran ulkus didapatkan pada minggu ke-2 dan penurunan kedalaman ulkus pada minggu ke-3 pada kelompok intervensi.
	Ulkus trofik pada kusta	Tan, 2024	Uji klinis fase 2	24 subjek	CM UC-MSC	Intrakutan	Pemberian CM hUCMSC secara intrakutan dapat menurunkan luas luka pada ulkus trofik akibat lepra secara signifikan.
	Psoriasis	Meybodi, 2024 ¹⁹³	Uji klinis prospektif non acak	12 subjek	Eksosom dari MSCs jaringan adiposa	Intradermal	Pemberian eksosom dengan dosis 100 dan 200 μ g menurunkan ketebalan lesi secara signifikan. Pemberian dosis 200 μ g dikaitkan dengan penurunan gambaran eritema dan indurasi, ekspresi IL17, IFN γ , IL23, dan TNF α , serta peningkatan faktor anti inflamatori IL10 secara signifikan.
	Ulkus kronik	Hendrawan, 2024 ¹⁹⁴	Uji eksperimental dengan tikus Sprague Dawley	10 hewan uji coba	CM UC-MSC	Implan matriks	Imobilisasi hUCMSC pada matriks 3D dari poly-L-lactic-acid (PLLA) dengan kolagen dapat meningkatkan fungsi fibroblas untuk memproduksi kolagen.

	Ulkus kronik	Tan, 2023 ¹⁹⁵	Uji klinis fase II	41 subjek	Sekretom dari UC-MSC	Topikal	Penggunaan sekretom hUCMSC 10% secara topikal efektif dalam menurunkan luas luka ulkus kronik secara signifikan.
Hepatologi	Sirosis hepar	N/A ¹⁹⁶	Uji klinis fase I (NCT06629909)	Sedang merekrut	Sekretom dari UC-MSC	Intramuskular	Sedang merekrut
	Sirosis hepar	Hendrawan, 2025 ¹⁹⁷	Uji eksperimental dengan tikus Sprague Dawley	5 hewan uji coba	CM UC-MSC	Implan matriks	Modifikasi hepatocyte-matrix-impant dengan penggantian sel islet menggunakan CM hUCMSC dapat meningkatkan fungsi dan proliferasi sel hepatosit.
Nefrologi	Gagal ginjal kronik grade III-IV	Nassar, 2016 ¹⁹⁸	Uji terkontrol acak fase II/III	20 subjek	Vesikel ekstraseluler dari UC-MSC	Intraarterial dan intravena	Partisipan pada kelompok intervensi menunjukkan perbaikan eGFR, kreatinin, dan kadar ureum darah. Peningkatan kadar TGF- β 1 dan IL-10 serta penurunan TNF- α secara signifikan didapatkan pada kelompok intervensi.
Pulmonologi	COVID-19 berat	Abdullah, 2020 ¹⁹⁹	Uji terkontrol acak	40 subjek	Sekretom dari UC-MSC	Intravena	Peningkatan IL-6 pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok intervensi pada hari ke-14 observasi.
	ARDS	N/A ²⁰⁰	Uji terkontrol acak fase III	Sedang merekrut	Eksosom dari BM-MSC	Intravena	Sedang merekrut
Endokrinologi	Diabetes Mellitus Tipe 1	N/A ²⁰¹	Uji klinis fase II/III (NCT02138331)	Sedang merekrut	Eksosom dari UC-MSC	Intravena	Sedang merekrut
	Diabetes Mellitus Tipe 2	Hendrawan, 2025 ²⁰²	Uji eksperimental dengan tikus Sprague-Dawley	33 hewan uji coba	CM UC-MSC	Intraperitoneal	Terdapat perbaikan signifikan dari glukosa darah, toleransi glukosa, sensitivitas insulin pada kelompok yang menerima CM hUCMSC dengan kombinasi terapi insulin. Kelompok CM UC-MSC mengalami perbaikan kadar IGF-1, peningkatan jumlah dan fungsi sel β pankreas.
Gasto-enterologi	Kolitis Ulseratif	N/A ²⁰³	Uji terkontrol acak (NCT06853522)	Belum memulai rekrutmen	Eksosom dari UC-MSC	Injeksi lokal	Belum memulai rekrutmen
	Fistula Crohn's Disease	N/A ²⁰⁴	Uji terkontrol acak fase IIa	Sedang merekrut	Sekretom dari BM-MSC	Injeksi lokal	Sedang merekrut

	Hernia	Hendrawan, 2024 ²⁰⁵	Uji eksperimental dengan tikus Sprague-Dawley	24 hewan uji coba	Fibroblast matrix implan dengan 1% CM UC-MSC	Implan matriks	CM UC-MSC mampu meningkatkan sintesis kolagen dan neovaskularisasi dibandingkan dengan kelompok kontrol.
	Hernia	Hendrawan, 2025 ²⁰⁶	Uji eksperimental dengan tikus Wistar	25 hewan uji coba	Implan matriks dengan suplemnetasi sekretom UC-MSC	Implan matriks	Implantasi dengan matriks sekretom menghasilkan integritas dan maturasi jaringan otot yang lebih baik.
Obstetri dan Ginekologi	Kegagalan ovarium prematur	N/A ²⁰⁷	Uji klinis fase I (NCT06202547)	Sedang merekrut	Eksosom dari BM-MSC	Intraovarian	Sedang merekrut
Onkologi	Karsinoma pankreas metastatik	N/A ²⁰⁸	Uji klinis fase I (NCT03608631)	Sedang merekrut	Eksosom dengan KRAS G12D siRNA	Intravena	Sedang merekrut

ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*); BM-MSC (*Bone-Marrow Mesenchymal Stem Cell*); CM (*Conditioned Medium*); hiPSC-derived CPCs (*Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiovascular Progenitor Cells*); UCMSC (*Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cell*) | N/A (Not Available)

BAB 6

Teknik Produksi dan Pengolahan Sekretom Sel Punca Mesenkimal

Proses pengolahan sekretom mengalami perkembangan yang signifikan menuju pendekatan yang lebih terstandar dan terkontrol, dengan tujuan meningkatkan stabilitas, bioavailabilitas, serta kesiapan aplikasi klinis. Meskipun demikian, heterogenitas protokol kultur dan produksi yang masih luas dalam berbagai penelitian menunjukkan perlunya standarisasi prosedur yang lebih ketat. Standarisasi ini penting untuk menjamin reproduktibilitas, konsistensi mutu, serta efektivitas biologis sekretom dalam konteks translasi klinis.^{140,209-212}

Produksi sekretom merupakan serangkaian proses yang saling terintegrasi, dimulai dari pemilihan sumber sel hingga proses ekspansi. Setiap tahapan ini berperan terhadap komposisi molekuler serta potensi terapeutik produk akhir, sehingga pengendalian proses secara menyeluruh menjadi aspek yang fundamental dalam proses pengembangannya. Secara umum, alur proses kultur dan produksi sekretom sel punca meliputi tahapan sebagai berikut:

1) **Pemilihan Sumber dan Karakterisasi Sel**

Pemilihan sumber dan karakterisasi MSCs merupakan langkah awal yang fundamental. Sel punca yang digunakan harus memenuhi kriteria minimal yang ditetapkan oleh *Mesenchymal and Tissue Stem Cell Committee* dari ISCT, yaitu kemampuan adhesi terhadap permukaan plastik dalam kondisi kultur standar, ekspresi marker permukaan CD105⁺, CD73⁺, dan CD90⁺, serta tidak mengekspresikan marker hematopoietik seperti CD45, CD34, CD14 atau CD11b, CD79 α atau CD19, dan HLA-DR. Selain itu, MSCs harus memiliki kemampuan diferensiasi *in vitro* ke arah osteogenik, adipogenik, dan kondrogenik sebagai bukti multipotensi sel.²¹³

Pemenuhan kriteria tersebut memastikan bahwa sekretom yang dihasilkan berasal dari populasi sel dengan identitas biologis yang terdefinisi dengan baik. Dokumentasi asal jaringan—baik dari sumsum tulang, jaringan adiposa, maupun tali pusat—juga menjadi bagian penting dari proses ini, karena perbedaan sumber jaringan terbukti memengaruhi profil sitokin, faktor pertumbuhan, dan mediator bioaktif lain yang terkandung dalam sekretom. Variasi ini pada akhirnya dapat menentukan arah potensi terapeutik dan indikasi klinis penggunaannya.

2) **Isolasi dan Kultur Sel**

Setelah sumber sel ditetapkan, proses dilanjutkan dengan isolasi dan kultur di bawah kondisi aseptik. Pengambilan jaringan harus dilakukan setelah memperoleh persetujuan etik dan persetujuan tertulis dari pasien (*informed consent*), kemudian dikemas secara steril, dan dikirim dalam kondisi terkontrol untuk mempertahankan viabilitas sel.

Di laboratorium, jaringan dibersihkan dari darah dan kontaminan sebelum diproses sesuai dengan sumbernya. Pada jaringan tali pusat, misalnya, pembuluh darah dipisahkan terlebih dahulu, lalu jaringan dipotong menjadi fragmen kecil agar memfasilitasi migrasi sel. Fragmen jaringan tersebut kemudian diletakkan dalam wadah kultur, sehingga sel secara perlahan bermigrasi keluar dari jaringan dan melekat pada wadah kultur dalam periode sekitar dua sampai tiga minggu. Media kultur diganti secara berkala setiap 3-5 hari untuk memastikan kecukupan nutrisi dan menjaga kondisi pertumbuhan yang optimal. Setelah populasi sel terbentuk dan menunjukkan proliferasi yang cukup, sisa jaringan diangkat dari wadah kultur dan sel dibiarkan untuk tumbuh hingga mencapai target konfluensi.

Kondisi media dan lingkungan inkubasi juga berperan penting dalam menjaga stabilitas biologis MSCs selama fase ekspansi. Sel umumnya dikultur menggunakan media basal

seperti *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM) atau *alpha-Modified Eagle Medium* (α -MEM) yang diperkaya dengan 10% FBS atau hPL sebagai sumber nutrisi dan faktor pertumbuhan.²¹⁴ Kultur dilakukan pada suhu 37 °C dalam inkubator dengan kadar CO₂ sebesar 5%. Dalam perspektif translasi klinis, penggunaan hPL sangat direkomendasikan karena meminimalkan paparan protein xenogenik yang terkait dengan penggunaan FBS, serta meningkatkan kesesuaian produk dengan standar regulatori klinis.²¹⁵

3) Target Konfluensi

Salah satu aspek penting dalam fase ekspansi adalah pengendalian tingkat konfluensi. Kultur umumnya dipertahankan pada tingkat konfluensi 70–80% dan tidak dibiarkan mencapai konfluensi penuh. Kepadatan sel yang berlebihan dapat memicu fenomena inhibisi kontak yang memengaruhi aktivitas metabolik dan mengubah pola sekresi sel. Tingkat konfluensi dalam rentang optimal dapat menjaga stabilitas profil sekretom sebelum tahap pengondisian dan pemanenan.²¹⁶

4) Manajemen *Passage* (Subkultur)

Manajemen *passage* sel harus dilakukan secara terkontrol untuk mempertahankan kualitas sekretom. MSCs umumnya digunakan pada *Passage* 3 hingga *Passage* 5 (P3–P5), karena pada rentang ini karakteristik biologis dan kapasitas sekresi masih relatif stabil. Penggunaan sel pada *passage* yang lebih tinggi, khususnya di atas P6, berkaitan dengan terjadinya penuaan sel (*replicative senescence*). Kondisi ini dapat mengubah profil sekretom menjadi lebih proinflamasi dan menurunkan potensi terapeutiknya. Sehingga, pembatasan jumlah *passage* menjadi bagian yang penting dalam strategi pengendalian mutu produksi sekretom.²¹⁷

Pre-conditioning sel punca merupakan pendekatan *ex vivo* yang bertujuan memodulasi fungsi biologis sel sebelum pemanenan sekretom melalui paparan stimulus lingkungan tertentu secara terkontrol.²¹⁸ Konsep ini didasarkan pada pemahaman bahwa sebagian besar efek terapeutik sel punca dan produk turunannya dimediasi oleh mekanisme parakrin yang sangat dipengaruhi oleh kondisi mikro-lingkungan selama fase kultur. Perubahan parameter lingkungan seperti kadar oksigen, komposisi media, atau paparan mediator stres terbukti mampu menggeser profil molekuler sekretom, termasuk faktor terlarut dan vesikel ekstraseluler, tanpa memerlukan manipulasi genetik langsung. Oleh karena itu, *pre-conditioning* dipandang sebagai strategi biologis yang relatif aman dan adaptif untuk meningkatkan potensi terapeutik sekretom.^{41,219}

Berbagai bentuk *pre-conditioning* telah dilaporkan dalam penelitian eksperimental, termasuk penggunaan media bebas serum, kondisi hipoksia, stimulasi faktor pertumbuhan atau sitokin, dan serta paparan stres metabolik tertentu. Setiap pendekatan dapat menghasilkan profil sekretom dengan karakteristik biologis yang berbeda. Studi menunjukkan bahwa variasi stimulus *pre-conditioning* mampu memengaruhi komposisi protein, sitokin, dan muatan RNA dalam vesikel ekstraseluler, sehingga berdampak pada efek angiogenik, imunomodulator, dan sitoprotektif sekretom. Oleh karena itu, pemilihan strategi *pre-conditioning* perlu disesuaikan dengan tujuan biologis dan indikasi terapeutik yang ditargetkan, serta diikuti oleh karakterisasi molekuler dan uji potensi berbasis fungsi untuk menjamin konsistensi produk.^{220,221}

1. Pre-conditioning Media Bebas Serum

Penggunaan media bebas serum merupakan salah satu bentuk *pre-conditioning* yang banyak digunakan dalam produksi sekretom. Pendekatan ini tidak hanya bertujuan untuk menghilangkan interferensi protein eksogen dari serum, namun juga berfungsi sebagai salah satu

stressor metabolik ringan yang dapat menginduksi produksi faktor parakrin yang lebih tinggi.

Secara fisiologis, serum merupakan sumber nutrisi dan faktor pertumbuhan yang berperan penting dalam mendukung proliferasi serta mempertahankan homeostasis sel. Ketika serum dihilangkan dari media kultur, sel akan beradaptasi terhadap perubahan lingkungan tersebut dan mengaktifkan jalur sinyal tertentu yang berkaitan dengan regulasi stres dan sekresi faktor protektif. Respon inilah yang menjadi dasar perubahan profil sekretori dari MSCs.²²²

Meskipun demikian, kondisi ini perlu dilakukan secara terkontrol karena stres metabolik yang berlebihan dapat menurunkan viabilitas sel. Oleh karena itu, parameter seperti tingkat konfluensi sel, durasi paparan, serta kondisi kultur lainnya harus dioptimalkan agar mampu meningkatkan produksi sekretom tanpa memicu apoptosis.

2. Pre-conditioning Hipoksia

Pre-conditioning hipoksia merupakan salah satu strategi yang banyak digunakan untuk mengoptimalkan sekretom MSCs dengan meniru kondisi fisiologis *niche* sel punca *in vivo* yang relatif hipoksik.²²² Paparan kadar oksigen rendah (sekitar 1–5% O₂) selama fase kultur sebelum pengambilan CM akan mengaktifasi jalur adaptasi hipoksia, termasuk regulasi oleh *hypoxia-inducible factor*. Aktivasi jalur ini memicu peningkatan ekspresi dan sekresi berbagai mediator parakrin yang bersifat pro-angiogenik dan pro-regeneratif. Studi eksperimental menunjukkan bahwa sekretom MSCs hasil *pre-conditioning* hipoksia meningkatkan migrasi dan fungsi endotel secara signifikan serta mempercepat penyembuhan luka pada model hewan dibandingkan sekretom yang dihasilkan pada kondisi normoksia.²²³

Selain memodulasi faktor terlarut, hipoksia juga memengaruhi produksi dan kualitas EVs, yang merupakan komponen penting dalam sekretom. Beberapa penelitian *in vivo* melaporkan bahwa MSCs yang dikultur dalam kondisi hipoksia menghasilkan EV dalam jumlah lebih tinggi dengan muatan protein dan RNA yang diperkaya faktor

antioksidatif dan antiapoptotik. EV yang berasal dari MSCs hipoksia dilaporkan menunjukkan efek proteksi jaringan yang lebih kuat, misalnya pada model cedera ginjal iskemia–reperfusi dan regenerasi jaringan osteokondral. Temuan ini menunjukkan bahwa dampak hipoksia tidak hanya bersifat kuantitatif tetapi juga kualitatif.²¹⁹ Efek serupa juga diamati pada regenerasi jaringan muskuloskeletal, di mana EVs dari MSCs yang dipre-kondisikan hipoksia meningkatkan proliferasi dan migrasi kondrosit serta mendukung perbaikan jaringan kartilago pada model *in vitro* dan *in vivo*.²²⁴

Meskipun menjanjikan, penerapan kondisi hipoksia dalam produksi sekretom memerlukan standarisasi parameter yang ketat, termasuk tingkat oksigen dan durasi paparan, karena variasi kondisi kultur dapat menghasilkan perbedaan profil sekretom yang bermakna secara biologis.^{218,219}

3. Pre-conditioning dengan Faktor Pertumbuhan, Hormon, dan Sitokin

Paparan faktor biologis tertentu juga dapat digunakan sebagai strategi *pre-conditioning* untuk memodulasi profil sekretori MSCs. Faktor pertumbuhan seperti VEGF, FGF-2, atau TGF- α diketahui mampu memodulasi profil sekresi MSC dan meningkatkan efek angiogenik sekretom pada uji *in vitro* dan *in vivo*. Studi eksperimental menunjukkan bahwa MSCs yang dipre-kondisikan dengan FGF-2 menghasilkan sekretom dengan peningkatan kemampuan migrasi dan proliferasi sel endotel serta perbaikan vaskularisasi jaringan iskemik.^{225,226}

Selain faktor pertumbuhan, paparan hormon juga dilaporkan memengaruhi fungsi biologis sel melalui regulasi metabolisme sel dan respons stres. Paparan hormon seperti melatonin dalam sistem kultur MSCs terbukti meningkatkan viabilitas sel dan memperkuat efek sitoprotektif sekretom pada model cedera jaringan. MSCs yang dipre-kondisikan dengan melatonin juga menunjukkan tingkat kelangsungan hidup yang jauh lebih tinggi setelah injeksi intraparenkimal pada model iskemia ginjal pada hewan uji coba. Efek ini

dikaitkan dengan peningkatan enzim katalase dan SOD-1 yang memberikan MSCs kapasitas antioksidan yang lebih besar.^{227,228}

Paparan sitokin proinflamasi seperti IFN- γ , TNF- α , atau IL-1 β juga dapat memodulasi fungsi imunoregulator MSCs. Stimulasi inflamasi ini diketahui meningkatkan sekresi mediator antiinflamasi dalam sekretom. Sebuah publikasi yang melakukan analisis proteomik komprehensif terhadap sekretom BM-MSCs yang dipre-kondisikan dengan faktor proinflamasi (IL-1 β , IL-6, dan TNF- α) menunjukkan secara jelas bahwa stimulus inflamasi terutama meningkatkan produksi protein yang terlibat dalam proses inflamasi dan angiogenesis.²²⁹

Sejumlah peneliti juga mengemukakan bahwa MSCs pada kondisi basal tidak bersifat immunospesif secara intrinsik, melainkan memerlukan proses "*licensing*" atau aktivasi di lingkungan inflamasi agar memperoleh fenotipe imunomodulator. Hipotesis ini didukung oleh temuan yang menunjukkan bahwa paparan molekul proinflamasi seperti IFN- γ , TNF- α , atau IL-1 β merupakan prasyarat penting untuk menginduksi aktivitas imunoregulator MSCs. Lebih lanjut, sebuah studi yang mengevaluasi efek *pre-conditioning* MSCs dengan TNF- α terhadap eksosom yang dihasilkan menunjukkan bahwa stimulasi tersebut meningkatkan efek pro-osteogenik eksosom pada osteoblas manusia, yang berkaitan dengan peningkatan kandungan Wnt-3a dalam eksosom AD-MSCs.²³⁰ Pendekatan *pre-conditioning* inflamasi ini dipandang relevan secara translasi karena mereplikasi mikro-lingkungan patologis yang lazim ditemukan pada penyakit autoimun, inflamasi kronik, dan cedera jaringan persisten.²²⁰

Studi eksperimental menunjukkan bahwa sekretom MSCs yang dipre-kondisikan dengan IFN- γ memiliki kemampuan supresi respons imun yang lebih kuat melalui peningkatan ekspresiIDO dan PE2. Pendekatan ini dianggap relevan secara translasi karena meniru kondisi mikro-lingkungan inflamasi yang sering dijumpai pada penyakit autoimun dan cedera jaringan kronik.²³¹

Tabel 4. *Pre-conditioning* kultur²³²⁻²³⁴

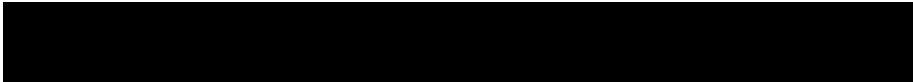
Prosedur	Sumber sel punca	Faktor yang disekresi	Hasil
1% O ₂ 48 h	BM-MSCs	iNOS, NO↑	Peningkatan fungsi imunosupresi
2% O ₂ 24 h	GT-MSCs	FasL, IL-10↑ TNF-α↓	Peningkatan apoptosis dan penutupan luka serta menurunkan sel inflamatori
5% O ₂ 24 h	AD-MSCs	IL-6↓, TNF- α↓, TGF-β↑, TSG-6)↑	Penurunan defisiensi kognitif dan kerusakan neurologi; penurunan edema neuroinflamatori dan kerusakan serabut sarafl penurunan makrofag M1 dan peningkatan makrofag M2
SDF-1	BM-MSCs	<i>IGF-1</i> ↑, <i>FGF-2</i> ↑, <i>Akt</i> ↑, <i>GATA-4</i> ↑, <i>Nkx 2.5</i> ↑, <i>p16^{INK4a}</i> ↓, <i>p66^{shc}</i> ↓, <i>p53</i> ↓, <i>Bax</i> ↓, and <i>Bak</i> ↓	Meningkatkan angiogenesis dan penurunan proses fibrosis
TGF-α	BM-MSCs	VEGF↑	Penyembuhan miokardial pasc ischemik lebih baik pada kelompok MSC dengan <i>pre-conditioning</i> dibandingkan dengan kelompok kontrol.
Melatonin	BM-MSCs	VEGF↑, p-ERK1/2↑	Penurunan infark cerebri dan perbaikan luaran <i>neurobehavioral</i> ; peningkatan proses angiogenesis dan neurogenesis

4. Durasi *Pre-conditioning*

Durasi *pre-conditioning* merupakan parameter penting yang mempengaruhi komposisi dan konsentrasi mediator biologis dalam sekretom. Secara umum, periode *pre-conditioning* berkisar antara 24 hingga 96 jam, dengan pemilihan waktu yang disesuaikan berdasarkan jenis strategi *pre-conditioning*, tujuan analisis, serta kemampuan sel mempertahankan viabilitas dan stabilitas fungsionalnya.

Inkubasi selama sekitar 24 jam sering digunakan karena relatif mampu menghasilkan profil protein yang lebih stabil dengan risiko degradasi protein dan kontaminasi debris seluler yang relatif rendah. Perpanjangan durasi hingga 48-72 jam dapat meningkatkan konsentrasi faktor pertumbuhan, sitokin, dan mediator parakrin dalam sekretom, seiring dengan meningkatnya waktu paparan sel terhadap kondisi *pre-conditioning* tersebut.

Namun demikian, paparan yang lebih lama—hingga 96 jam—berpotensi menimbulkan konsekuensi biologis seperti akumulasi laktat dan perubahan pH media kultur, serta peningkatan stres nutrisi. Kondisi ini berpotensi menurunkan viabilitas dan memicu apoptosis apabila tidak dikontrol secara ketat. Oleh karena itu, optimasi durasi *pre-conditioning* perlu dilakukan secara hati-hati agar mampu meningkatkan produksi sekretom tanpa mengorbankan stabilitas biologis sel.




Setelah sel punca menjalani tahap *pre-conditioning* untuk merangsang sekresi molekul bioaktif, tahap berikutnya adalah pengumpulan media kultur yang mengandung produk sekresi tersebut, atau yang dikenal sebagai CM.^{63,235}

Pada sel punca, sekretom memiliki komposisi yang kompleks dengan potensi terapeutik yang tinggi, melalui kemampuannya memodulasi respons inflamasi, proliferasi, dan regenerasi jaringan. Penggunaan sekretom dalam bentuk CM juga berkembang sebagai pendekatan terapi bebas sel yang dinilai lebih aman dibandingkan transplantasi sel hidup, mengingat risiko imunogenisitas dan tumorigenisitas yang lebih rendah.²³⁶

Kualitas dan efektivitas sekretom sangat dipengaruhi oleh kondisi dan durasi inkubasi. Umumnya, CM dikoleksi saat sel berada dalam fase proliferasi aktif dengan tingkat konfluensi sekitar 70–80%,

dan diinkubasi selama 24 hingga 72 jam. Periode ini dinilai cukup untuk memperoleh konsentrasi mediator bioaktif yang optimal, tanpa mengganggu viabilitas dan stabilitas fungsional sel. Oleh karena itu, penentuan durasi inkubasi harus mempertimbangkan keseimbangan antara hasil sekresi faktor bioaktif dan kondisi fisiologis sel.

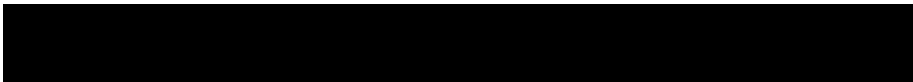
Setelah periode inkubasi selesai, CM dipanen dan diproses melalui sentrifugasi bertahap untuk menghilangkan debris seluler yang dapat memicu respons imun. Tahap klarifikasi ini biasanya diikuti dengan filtrasi menggunakan membran berpori 0,22 μm , yang berfungsi untuk menghilangkan partikel mikro berukuran besar sekaligus memastikan sterilitas awal sebelum tahap pengolahan berikutnya. Seluruh prosedur dilakukan dengan pengendalian kontaminasi yang ketat. CM yang telah melalui tahap klarifikasi awal ini selanjutnya dapat digunakan secara langsung atau diproses lebih lanjut melalui proses pemurnian dan pemekatan komponen bioaktif sesuai dengan kebutuhan aplikasi penelitian maupun terapeutik.^{237,238}



Pemanfaatan produk biologis untuk aplikasi klinis memerlukan penerapan sistem keamanan dan pengendalian mutu (*Quality Control/QC*) yang ketat guna menjamin keselamatan pasien. Sebagai produk biologis berbasis terapi bebas sel, sekretom harus melalui rangkaian uji keamanan mikrobiologis yang komprehensif sebelum digunakan. Uji sterilitas dilakukan untuk mendeteksi adanya kontaminasi bakteri dan jamur. Selain itu, pengujian endotoksin menggunakan *Limulus Amebocyte Lysate* (LAL) diperlukan untuk memastikan kadar lipopolisakarida berada di bawah ambang pirogenik yang diperkenankan.²³⁹ Skrining terhadap *Mycoplasma* menggunakan metode berbasis PCR atau kultur sel juga merupakan langkah krusial, mengingat kontaminan ini sering tidak terdeteksi secara visual, namun dapat secara signifikan memodifikasi profil metabolik dan meningkatkan potensi imunogenisitas sekretom.²⁴⁰

Selain aspek keamanan, konsistensi kualitas produk juga menjadi tantangan utama dalam produksi sekretom, terutama terkait variabilitas antar-*batch* (*batch-to-batch variability*). Variasi dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk karakteristik donor sel punca, jumlah pasase sel, serta kondisi mikro-lingkungan selama fase inkubasi.²⁴¹ Oleh karena itu, diperlukan parameter QC yang terstandarisasi—meliputi karakterisasi fenotipe sel sumber, pengukuran kadar protein total, serta kuantifikasi marker spesifik MSCs seperti CD105, CD73, dan CD90—perlu dilakukan secara sistematis pada setiap lot produksi.^{242,243} Penggunaan sistem kultur tertutup (*closed-system bioreactors*) sangat dianjurkan untuk mengurangi intervensi manual dan meningkatkan konsistensi komposisi sekretom yang dihasilkan.²⁴⁴

Seluruh rangkaian proses ini harus diimplementasikan dalam kerangka *Good Manufacturing Practice* (GMP). Penerapan standar GMP mensyaratkan dokumentasi yang menyeluruh, validasi setiap metode pemurnian dan pengolahan, serta penggunaan fasilitas produksi dengan klasifikasi ruang bersih yang sesuai untuk mencegah kontaminasi silang. Integrasi sistem manajemen mutu dengan kontrol proses secara *real-time* berperan penting dalam memastikan bahwa sekretom yang dihasilkan tidak hanya memiliki potensi terapeutik yang memadai, tetapi juga memenuhi standar keamanan farmasi yang setara dengan produk biologis konvensional sebelum diaplikasikan dalam uji klinis maupun praktik medis.²⁴⁵



Selain aspek teknis produksi, standardisasi pelabelan juga merupakan komponen penting dalam konteks legal dan klinis. Setiap sediaan sekretom harus mencantumkan informasi yang jelas mengenai sumber donor, nomor kelompok produksi, konsentrasi, tanggal produksi, serta petunjuk rekonstitusi atau penggunaan. Dokumentasi yang lengkap tidak hanya mendukung pelacakan produk, tetapi juga merupakan bagian penting dari sistem jaminan mutu dalam produksi produk biologis.²⁴⁶

Strategi penyimpanan sekretom ditentukan oleh durasi penggunaan yang direncanakan. Untuk penyimpanan jangka pendek, sekretom dapat disimpan pada suhu 4°C selama beberapa hari, meskipun studi menunjukkan bahwa degradasi protein dan kecenderungan agregasi vesikel dapat meningkat seiring bertambahnya waktu penyimpanan.²⁴⁶ Untuk penyimpanan jangka panjang, suhu -80°C atau penyimpanan dalam nitrogen cair fase uap direkomendasikan, karena kondisi ini efektif menghentikan aktivitas enzimatik dan memperlambat degradasi molekul bioaktif.²⁴⁰ Namun demikian, perhatian khusus perlu diberikan terhadap efek siklus beku-cair (*freeze-thaw cycles*), yang diketahui dapat menurunkan bioaktivitas sekretom secara signifikan akibat pembentukan kristal es yang merusak membran eksosom. Oleh karena itu, sekretom sebaiknya dibagi dalam bentuk aliquot sekali pakai untuk meminimalkan paparan pembekuan berulang.^{246,247}

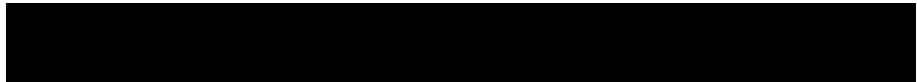
Manajemen masa simpan sekretom memiliki implikasi langsung terhadap bentuk sediaan dan sistem distribusi klinis. Proses pengiriman harus menerapkan sistem logistik rantai dingin yang terkontrol untuk mencegah fluktuasi suhu yang dapat memicu denaturasi protein dan penurunan potensi biologis.^{244,248} Selain itu, pemilihan wadah penyimpanan yang bersifat non-adhesif, seperti tabung dengan kemampuan ikat protein rendah (*low protein-binding tubes*), penting untuk meminimalkan kehilangan protein akibat absorpsi pada permukaan wadah.^{244,249}

Distribusi sediaan sekretom dari fasilitas produksi berstandar GMP menuju unit pelayanan kesehatan memerlukan sistem logistik rantai dingin yang tervalidasi. Kegagalan dalam menjaga suhu tetap stabil selama pengiriman tidak hanya berpotensi menurunkan bioaktivitas protein dan vesikel, tetapi juga dapat meningkatkan risiko agregasi partikel yang berpotensi memicu respons inflamasi setelah pemberian pada pasien.^{215,244,248,250}

Sekretom dapat dikembangkan dalam berbagai bentuk sediaan, sesuai dengan rute pemberian, tujuan terapeutik, serta kebutuhan stabilitas produk. Secara umum, dua bentuk sediaan yang paling banyak digunakan adalah sediaan cair beku atau sediaan kering hasil liofilisasi.

Sediaan cair diperoleh dari CM yang telah melalui tahapan filtrasi steril, uji mutu, dan pengendalian kualitas, kemudian dibekukan untuk mempertahankan aktivitas biologisnya. Pendekatan ini relatif sederhana, namun stabilitas jangka panjangnya sangat bergantung pada rantai penyimpanan suhu rendah yang konsisten. Sebaliknya, liofilisasi dilakukan untuk meningkatkan stabilitas dan kemudahan distribusi. Proses ini menghilangkan kandungan air melalui pembekuan dan sublimasi sehingga menghasilkan bentuk serbuk kering yang lebih stabil pada kondisi penyimpanan tertentu. Selain itu, bentuk serbuk memungkinkan rekonstitusi dengan volume pelarut yang lebih terukur sehingga mendukung ketepatan dosis. Dalam proses ini, diperlukan penambahan agen krioprotektan yang biokompatibel untuk melindungi protein terlarut dan vesikel ekstraseluler dari kerusakan struktural akibat pembekuan dan dehidrasi. Senyawa seperti trehalose, sukrosa, atau albumin sering digunakan untuk menjaga stabilitas struktur biomolekul selama proses pengeringan

Kedua jenis sediaan sekretom ini selanjutnya dapat diformulasikan ke dalam bentuk produk turunan sesuai kebutuhan aplikasi, seperti sediaan topikal berbasis gel untuk penyembuhan luka atau formulasi lain di bidang dermatologi dan kosmetik. Meskipun demikian, setiap pengembangan produk turunan harus melewati tahap evaluasi stabilitas, keamanan, efektivitas, serta standarisasi mutu sebelum dapat diaplikasikan secara luas dalam praktik medis.



Pemekatan dapat dilakukan pada CM yang telah dikoleksi untuk meningkatkan konsentrasi molekul bioaktif yang terkandung di dalamnya. Dalam praktik kultur sel, sekretom umumnya diperoleh

dalam volume yang relatif besar dengan konsentrasi protein fungsional yang masih rendah, sehingga diperlukan proses pengurangan volume yang efisien tanpa mengganggu stabilitas struktural maupun aktivitas biologis protein yang terkandung di dalamnya.

Salah satu metode yang paling banyak digunakan untuk pemekatan sekretom adalah ultrafiltrasi menggunakan membran semi-permeabel dengan *molecular weight cut-off* antara 3 hingga 10 kDa merupakan metode yang paling banyak digunakan dalam konteks translasi klinis. Teknik ini memungkinkan pemekatan faktor pertumbuhan dan mediator biologis secara cepat, sekaligus mengeliminasi molekul kecil dan sisa metabolit yang tidak diinginkan.²⁵¹

Selain pemekatan protein terlarut, isolasi komponen spesifik seperti EVs, terutama eksosom dengan ukuran sekitar 30–150 nm, merupakan faktor penting yang menentukan potensi regeneratif sekretom. Pemisahan eksosom dari protein non-vesikular dan debris seluler membutuhkan metode dengan presisi tinggi, seperti *size-exclusion chromatography* atau ultrasentrifugasi diferensial, yang bertujuan mempertahankan integritas muatan miRNA dan protein fungsional di dalam vesikel. Tingkat kemurnian fraksi eksosom yang dihasilkan sangat berpengaruh terhadap konsistensi dan standardisasi dosis terapeutik yang akan diberikan kepada pasien.²⁴³ Oleh karena itu, metode pemurnian yang dipilih harus mempertimbangkan keseimbangan antara efisiensi isolasi, stabilitas vesikel, serta kompatibilitas dengan proses produksi berskala klinis.

BAB 7

Keamanan dan Risiko Terapi Sekretom

Sebagai produk terapi bebas sel, sekretom tidak memiliki kapasitas replikasi maupun diferensiasi seluler, sehingga secara inheren tidak berpotensi membentuk tumor primer sebagaimana terapi berbasis sel punca hidup. Ketiadaan aktivitas proliferaatif ini menjadikan sekretom lebih aman dari perspektif risiko transformasi neoplastik *de novo*. Namun demikian, karena sekretom mengandung beragam faktor pertumbuhan, sitokin, dan miRNA yang berperan dalam regulasi proliferasi sel, angiogenesis, serta remodeling jaringan, fokus utama evaluasi keamanan bergeser pada kemungkinan efeknya dalam memfasilitasi progresivitas tumor yang telah ada.^{250,252} Penilaian tumorigenisitas dalam konteks ini diarahkan pada kemampuan sekretom dalam memodulasi mikro-lingkungan tumor, termasuk potensi aktivasi jalur EMT melalui mediator pensinyalan seperti TGF- β , yang diketahui berperan dalam invasi dan metastasis sel kanker.^{252,253}

Sejumlah studi menunjukkan bahwa fraksi vesikular sekretom, khususnya eksosom, dapat berkontribusi pada pembentukan *niche* pre-metastatik dan neovaskularisasi tumor melalui pengaruhnya terhadap sel stromal dan matriks ekstraselular di jaringan target. Perubahan komposisi dan struktur matriks ekstraselular yang dimediasi oleh sekretom dapat mendorong terjadinya perubahan fibroblastik dan pergeseran fenotipe sel menuju pola mesenkimal, suatu proses yang berperan penting dalam progresi kanker dan penyebaran metastatik. Temuan ini menegaskan bahwa efek biologis sekretom bersifat sangat kontekstual dan dipengaruhi oleh kondisi mikro-lingkungan jaringan penerima.¹⁸⁹

Selain itu, internalisasi eksosom yang berasal dari MSCs oleh sel tumor dilaporkan dapat meningkatkan aktivitas ecto-5'-nucleotidase pada subpopulasi sel kanker tertentu.¹⁸⁸ Aktivitas enzimatik ini berkontribusi pada peningkatan produksi adenosin di ruang ekstraselular, yang selanjutnya mengaktivasi reseptor adenosin pada

permukaan sel imun, termasuk sel T yang berinfiltrasi ke dalam tumor. Aktivasi jalur ini berpotensi menekan respons imun antitumor melalui modulasi fungsi sel T dan mediator inflamasi lainnya, sehingga secara tidak langsung dapat mendukung kelangsungan hidup dan progresi tumor.^{254,255}

Berdasarkan pertimbangan tersebut, skrining klinis terhadap riwayat keganasan aktif maupun laten pada pasien menjadi langkah esensial sebelum pemberian terapi sekretom. Pendekatan ini diperlukan untuk meminimalkan risiko efek promosi tumor yang tidak diinginkan dan memastikan bahwa manfaat terapeutik sekretom tetap lebih besar dibandingkan potensi risikonya dalam konteks kedokteran regeneratif berbasis bukti.

Meskipun sekretom menunjukkan imunogenisitas yang rendah akibat tidak adanya inti sel dan rendahnya ekspresi molekul MHC kelas I dan tidak adanya molekul MHC kelas II serta molekul terkait seperti CD86, CD40, atau CD80, risiko respons imun tetap harus diperhitungkan.²⁵⁶ Residu protein asing dari media kultur, kontaminan serum, atau perubahan muatan vesikel dapat memicu reaksi hipersensitivitas maupun pembentukan antibodi anti-HLA pada individu tertentu. Evaluasi keamanan harus mencakup pemantauan respons sitokin proinflamasi, aktivasi sistem komplemen, serta potensi reaksi imun pasca-pemberian, terutama pada penggunaan berulang atau dosis tinggi.²⁴³

Muatan molekuler sekretom, terutama miRNA, memiliki kemampuan untuk mengatur ekspresi gen sel target. Meskipun mekanisme ini mendasari efek terapeutik sekretom, secara teoritis terdapat risiko gangguan stabilitas genomik sel inang.²⁵⁷ Oleh karena itu, uji genotoksisitas seperti *Ames test* dan uji aberasi kromosom diperlukan dalam fase praklinis untuk memastikan bahwa sekretom tidak menginduksi mutasi atau perubahan genomik yang merugikan. Evaluasi ini menjadi bagian penting dalam penilaian keamanan jangka panjang.^{258,259}

Setelah pemberian sistemik, sekretom cenderung terdistribusi dan dieliminasi melalui sistem retikuloendotelial, terutama di hati, limpa, dan paru-paru. Akumulasi pada organ non-target berpotensi menimbulkan efek toksik jangka panjang apabila dosis tidak ditetapkan secara tepat. Oleh karena itu, studi biodistribusi dan farmakokinetik menjadi dasar dalam penentuan dosis, interval pemberian, serta kebutuhan pemantauan fungsi organ, khususnya fungsi hepatic dan paru, pada periode pasca-terapi.²⁶⁰

Sebagai produk biologis, sekretom memiliki potensi risiko kontaminasi oleh patogen konvensional maupun non-konvensional, termasuk virus laten atau agen infeksi yang belum teridentifikasi.²⁶¹ Penerapan skrining donor yang ketat, setara dengan standar bank darah, serta uji sterilitas, endotoksin, dan *mycoplasma* merupakan prasyarat mutlak.²⁶²

Data uji klinis fase awal menunjukkan bahwa terapi sekretom ditoleransi dengan baik tanpa efek samping sistemik berat, reaksi anafilaksis, maupun kejadian emboli pulmonal yang sering menjadi perhatian pada terapi sel punca dosis tinggi.^{263,264} Meskipun demikian, keterbatasan data jangka panjang menuntut adanya pemantauan berkelanjutan, pencatatan efek samping pasca-pemasaran, serta registri klinis untuk memastikan keamanan penggunaan sekretom dalam praktik rutin.

Mitigasi risiko terapi sekretom mencakup seleksi pasien yang ketat, standarisasi dosis berbasis jumlah partikel atau kandungan protein, kontrol kualitas yang konsisten antar-*batch*, serta pemantauan klinis dan laboratorik pasca-pemberian. Integrasi seluruh aspek ini diperlukan untuk memastikan bahwa manfaat terapeutik sekretom dapat dicapai dengan profil keamanan yang dapat diterima dalam praktik kedokteran regeneratif.

BAB 8

Regulasi Terapi Sekretom

Meskipun bukti praklinis dan klinis awal menunjukkan bahwa sekretom memiliki profil keamanan yang baik serta potensi terapeutik pada berbagai kondisi klinis—termasuk penyakit degeneratif, inflamasi, dan gangguan regeneratif—hingga saat ini sekretom belum memperoleh persetujuan resmi sebagai produk terapi komersial di tingkat global. Sampai saat ini, belum terdapat terapi berbasis sekretom yang mendapatkan izin edar penuh dari otoritas regulator utama dunia untuk digunakan sebagai produk obat jadi dalam praktik klinis rutin. Kondisi ini mencerminkan bahwa sekretom masih berada pada fase pengembangan translasional, di mana bukti ilmiah terus berkembang namun belum sepenuhnya diikuti oleh kerangka regulasi yang mapan.

Dalam konteks regulasi, pengembangan terapi berbasis sel secara umum diklasifikasikan dalam kelompok *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMPs), yang mencakup terapi gen, terapi sel, dan produk rekayasa jaringan. Namun demikian, sekretom memiliki karakteristik yang berbeda karena bersifat bebas sel dan terdiri atas berbagai komponen bioaktif yang heterogen. Meskipun demikian, dalam praktiknya sekretom tetap dikategorikan sebagai produk biologis, terutama karena belum tersedianya sistem klasifikasi alternatif yang lebih sesuai.²⁶⁵

Tantangan utama dalam pengembangan sekretom sebagai produk terapeutik terletak pada kompleksitas komposisinya. Karakterisasi menyeluruh terhadap seluruh komponen sekretom sering kali tidak memungkinkan, bahkan secara teknis dapat dianggap mustahil. Oleh karena itu, pendekatan regulatori tidak semata-mata bertumpu pada karakterisasi produk secara lengkap, melainkan pada validasi proses produksi yang ketat dan pengendalian proses yang

konsisten. Pendekatan ini bertujuan untuk menjamin keamanan, efikasi, mutu, dan reproduisibilitas produk sekretom sebagai sediaan biologis.²⁶⁵

Penerapan GMP menjadi fondasi utama dalam memastikan produksi sekretom yang konsisten dan terkendali mutunya. Namun, meskipun proses manufaktur telah mengikuti standar yang ketat, variasi biologis antar donor tetap berpotensi menimbulkan perbedaan antar kelompok produksi. Oleh karena itu, jaminan reproduisibilitas merupakan aspek krusial dalam penilaian mutu produk sekretom dan menjadi salah satu prasyarat utama dalam proses perizinan edar di masa mendatang.²⁶⁵

Strategi pengawasan mutu sekretom meliputi uji fisikokimia dan biologis yang telah ditentukan sebelumnya, yang secara kolektif dikenal sebagai kriteria spesifikasi produk. Parameter-parameter ini berfungsi untuk memastikan konsistensi dan efikasi produk sekretom sebagai produk biologis. Pemilihan uji yang digunakan bersifat spesifik terhadap produk dan indikasi klinis yang dituju, serta dikaitkan secara langsung dengan mekanisme kerja yang dihipotesiskan.²⁶⁵

Seluruh persyaratan mutu yang harus dipenuhi sebelum pelepasan produk, termasuk kriteria batas penerimaan, ditetapkan oleh produsen berdasarkan data komprehensif yang diperoleh selama proses pengembangan produk. Data tersebut mencakup hasil karakterisasi, konsistensi manufaktur, pengembangan proses produksi, studi praklinis, serta uji stabilitas.²⁶⁵

Otoritas regulator utama dunia—seperti *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat, *European Medicines Agency* (EMA) di Eropa, dan *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) di Jepang—hingga saat ini masih menempatkan sekretom, termasuk produk berbasis EVs, dalam tahap evaluasi dan pengembangan regulatori. Meskipun ketersediaan terapi EV di klinik-klinik swasta dilaporkan semakin meningkat, perlu ditekankan bahwa sampai saat ini belum terdapat satu pun terapi EVs atau sekretom yang memperoleh persetujuan resmi dari FDA maupun EMA untuk penggunaan publik.²⁶⁶

Di Amerika Serikat, FDA secara tegas mengategorikan penggunaan terapi sel dan turunannya yang belum disetujui sebagai pelanggaran serius terhadap regulasi kesehatan. FDA mewajibkan kepatuhan penuh terhadap ketentuan *current Good Manufacturing Practice* (cGMP) sebagaimana diatur dalam 21 CFR Parts 210 dan 211, yang mencakup validasi proses, pengendalian mutu, serta jaminan sterilitas produk. Produk sekretom yang diproduksi atau diaplikasikan di luar kerangka ini—terutama di fasilitas atau klinik yang tidak berizin—dipandang sebagai terapi yang tidak terbukti dan tidak aman, sehingga berpotensi menjadi objek tindakan penegakan hukum oleh regulator.^{248,267,268}

Hingga saat ini, masih terdapat keterbatasan pedoman cGMP yang secara spesifik mengatur produksi sekretom atau EV dalam skala besar. Diperkirakan bahwa uji klinis memerlukan ratusan mikrogram hingga miligram eksosom per pasien, suatu kebutuhan yang menimbulkan tantangan signifikan dalam aspek skalabilitas produksi, konsistensi antar kelompok produksi, serta pengendalian mutu produk.²⁶⁹⁻²⁷¹

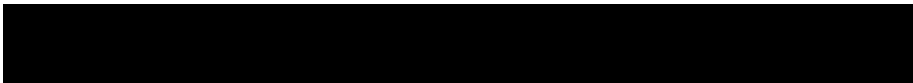
Di kawasan Eropa, EMA secara umum digunakan sebagai pedoman utama dalam pengaturan produk terapi lanjut, termasuk terapi berbasis sel dan turunannya. Sejalan dengan pendekatan FDA di Amerika Serikat, sebagian besar produk sekretom MSCs tidak dapat secara langsung diklasifikasikan sebagai produk medis biologis menurut kerangka EMA. Hal ini disebabkan oleh persyaratan mendasar bahwa produk biologis harus dapat dimurnikan secara tinggi dan dikarakterisasi secara menyeluruh menggunakan seperangkat metode analitik yang tervalidasi—suatu kondisi yang hingga saat ini sulit dipenuhi oleh sekretom yang secara inheren bersifat kompleks dan heterogen.²⁷²

Berbeda dengan pendekatan EMA dan FDA, *Eurasian Economic Union* (EAEU) mengadopsi kerangka regulasi yang relatif lebih inklusif. Dalam sistem regulatori EAEU, sekretom MSCs berpotensi diklasifikasikan sebagai obat biologis, mengingat daftar produk obat

EAEU mencakup sediaan yang dihasilkan melalui berbagai proses bioteknologi. Pendekatan ini membuka ruang regulatori yang lebih fleksibel bagi produk sekretom, meskipun tetap menuntut pemenuhan standar mutu, keamanan, dan efikasi sesuai prinsip obat biologis.²⁷³

Perbedaan pendekatan antarotoritas ini mencerminkan belum adanya konsensus internasional mengenai klasifikasi regulatori sekretom MSCs. Di satu sisi, kerangka EMA dan FDA menekankan pentingnya karakterisasi molekuler yang komprehensif dan kontrol mutu berbasis analitik sebagai prasyarat utama pengakuan produk biologis. Di sisi lain, pendekatan EAEU menunjukkan upaya adaptif terhadap realitas ilmiah produk bioteknologi generasi baru yang sulit dikarakterisasi secara lengkap namun menunjukkan potensi terapeutik yang signifikan. Kondisi ini kembali menegaskan adanya kesenjangan normatif dalam regulasi sekretom secara global, yaitu kesenjangan regulasi antara pesatnya perkembangan ilmiah dan lambatnya pembentukan aturan yang spesifik. Akibatnya, sekretom sering kali “dipinjamkan” ke dalam kerangka regulasi produk obat biologis atau terapi sel, meskipun memiliki mekanisme kerja dan profil risiko yang berbeda. Kesenjangan regulasi ini membawa implikasi serius, terutama terkait risiko penggunaan sekretom yang diproduksi secara tidak terstandar.²⁶⁵

Secara keseluruhan, pengembangan sekretom di tingkat global saat ini berada pada fase transisi: secara ilmiah menjanjikan, namun secara regulatori masih berada dalam wilayah kehati-hatian tinggi. Konsensus global cenderung memandang bahwa sebelum sekretom dapat diterima sebagai terapi klinis rutin, diperlukan standardisasi internasional terkait produksi berbasis GMP, desain uji klinis yang kuat, serta kerangka regulasi.



Dalam kerangka penyelenggaraan pelayanan sel punca dan produk turunannya, termasuk sekretom, Permenkes Nomor 32 Tahun 2018 mengatur secara rinci seluruh tahapan proses klinis sejak

pengambilan hingga aplikasi terapeutik. Pengambilan sel punca dan/atau sel wajib didahului oleh persetujuan tertulis dari pasien dan/atau pendonor sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan. Tindakan pengambilan hanya dapat dilakukan oleh tenaga medis yang memiliki kompetensi dan kewenangan sesuai dengan standar profesi dan standar prosedur operasional, dengan tetap menjunjung tinggi prinsip etika kedokteran serta keselamatan pasien dan pendonor sebagai prioritas utama.²⁷⁴

Sel punca dan/atau sel yang tidak langsung digunakan dalam aplikasi klinis harus disimpan secara aman dan terkendali. Penyimpanan tersebut diselenggarakan oleh bank sel punca dan/atau sel atau fasilitas penyimpanan lain yang memenuhi standar mutu dan keselamatan, dengan tujuan menjaga viabilitas serta kualitas biologis sel hingga waktu pemanfaatan klinis.²⁷⁴

Pada tahap pengolahan, sel punca dan/atau sel diproses untuk menghasilkan berbagai bentuk produk terapeutik sebagaimana diatur dalam regulasi, termasuk sekretom. Kegiatan pengolahan wajib dilakukan oleh laboratorium pengolahan sel punca dan/atau sel yang memiliki izin resmi sesuai peraturan perundang-undangan. Proses ini mencakup isolasi, perbanyakan, diferensiasi, serta penyimpanan sementara sebelum aplikasi klinis. Seluruh tahapan pengolahan harus mengikuti prinsip Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) guna menjamin mutu, keamanan, dan konsistensi produk sekretom yang dihasilkan.²⁷⁴

Dalam praktik klinis, aplikasi sel punca dan sekretom dapat dilakukan melalui mekanisme regional maupun lokal. Regulasi memungkinkan kombinasi aplikasi tersebut dengan teknik rekayasa jaringan, sehingga membuka peluang pendekatan terapi regeneratif yang lebih komprehensif dan terintegrasi, khususnya pada kasus-kasus yang memerlukan rekonstruksi jaringan atau perbaikan struktural spesifik.²⁷⁴

Dari aspek sumber daya manusia dan sarana prasarana, rumah sakit dan klinik utama yang menyelenggarakan pelayanan sel punca

wajib memiliki tenaga kesehatan yang kompeten di bidang ini, didukung oleh fasilitas dan infrastruktur yang memadai. Kompetensi tenaga kesehatan dibuktikan melalui surat keterangan kompetensi dari kolegium masing-masing. Dalam kondisi tertentu, apabila kolegium belum dapat menerbitkan surat keterangan kompetensi, pembuktian kompetensi dapat dilakukan melalui sertifikat pelatihan yang diselenggarakan oleh Komite Sel Punca dan Sel.²⁷⁴

Pada ranah penelitian, penggunaan sekretom dalam penelitian berbasis pelayanan terapi hanya dapat dilakukan setelah aspek keamanannya terbukti secara ilmiah. Penelitian semacam ini dilarang untuk dipromosikan atau diiklankan kepada masyarakat, guna mencegah penyalahgunaan informasi dan klaim terapeutik yang belum terverifikasi secara memadai.²⁷⁴

Penyelenggaraan pelayanan sel punca dan pengembangan sekretom, dapat dilakukan oleh fasilitas pelayanan kesehatan milik pemerintah pusat, pemerintah daerah, maupun swasta. Fasilitas tersebut meliputi rumah sakit dan klinik utama untuk pelayanan terapi terstandar, rumah sakit yang ditetapkan oleh menteri untuk penelitian berbasis pelayanan terapi, laboratorium sel punca untuk kegiatan pengolahan, serta bank sel punca untuk kegiatan penyimpanan.²⁷⁴

Secara khusus, rumah sakit yang ditetapkan sebagai penyelenggara penelitian berbasis pelayanan terapi harus memenuhi persyaratan minimal sebagai rumah sakit pendidikan utama atau afiliasi, memiliki klasifikasi minimal rumah sakit kelas B, serta telah terakreditasi dengan tingkat akreditasi tertinggi. Persyaratan ini menegaskan bahwa penelitian sel punca dan sekretom hanya dapat dilakukan di fasilitas dengan kapasitas klinis, akademik, dan tata kelola yang memadai.²⁷⁴

Aspek pencatatan dan pelaporan juga menjadi bagian integral dalam tata kelola pelayanan. Setiap fasilitas pelayanan kesehatan wajib melakukan pencatatan dan pelaporan seluruh kegiatan yang berkaitan dengan pengambilan, penyimpanan, pengolahan, dan aplikasi klinis sel punca. Pada pelayanan terapi terstandar, pencatatan dilakukan dalam

bentuk rekam medis sesuai ketentuan peraturan perundang-undangan, sehingga menjamin akuntabilitas klinis dan kesinambungan pelayanan pasien.²⁷⁴

Pembinaan dan pengawasan terhadap penyelenggaraan pelayanan sel punca dilakukan secara berlapis oleh Kementerian Kesehatan, lembaga pemerintah nonkementerian yang berwenang di bidang pengawasan obat dan makanan, Komite Sel Punca dan Sel, dinas kesehatan daerah provinsi dan kabupaten/kota, serta organisasi profesi terkait sesuai dengan kewenangan masing-masing. Mekanisme ini bertujuan untuk memastikan bahwa pengembangan dan pemanfaatan sekretom berjalan sesuai standar etik, ilmiah, dan hukum yang berlaku di Indonesia.²⁷⁴



Selain ketentuan dalam Permenkes Nomor 32 Tahun 2018, aspek pengawasan produk terapi berbasis sel dan turunannya juga diatur dalam Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 8 Tahun 2025 tentang Pedoman Penilaian Produk Terapi *Advanced*. Regulasi ini menegaskan bahwa setiap produk terapi *advanced* yang mengalami manipulasi melebihi minimal dan/atau digunakan secara non-homolog wajib melalui proses registrasi dan memperoleh izin edar sebelum dipasarkan, termasuk pengembangan sel punca dan sekretom. Manipulasi melebihi minimal mencakup tindakan seperti ekspansi sel yang mengubah karakteristik biologis, modifikasi genetik, serta diferensiasi atau aktivasi dengan faktor pertumbuhan, sedangkan prosedur seperti sentrifugasi, pemisahan sel, pembekuan, atau liofilisasi tanpa perubahan karakter biologis termasuk manipulasi minimal.²⁷⁵

Peraturan ini juga mewajibkan penerapan analisis risiko secara komprehensif sejak tahap awal pengembangan produk. Analisis tersebut mempertimbangkan sumber sel, tingkat manipulasi, kemampuan proliferasi dan diferensiasi, potensi imunogenisitas, risiko onkogenisitas, metode pemberian, serta pengalaman klinis produk

sejenis. Hasil analisis risiko harus dicantumkan dalam dokumen registrasi dan menjadi dasar penyusunan rencana manajemen risiko serta farmakovigilans pasca pemasaran.²⁷⁵

Dari sisi mutu, regulasi menetapkan kewajiban karakterisasi produk secara menyeluruh, meliputi identitas, kemurnian, potensi, serta pengujian cemaran dan agen infeksius. Uji potensi harus dikembangkan sedini mungkin dan dikaitkan dengan mekanisme kerja biologis yang relevan terhadap efek klinis yang diharapkan. Selain itu, proses produksi wajib memenuhi prinsip CPOB, termasuk validasi proses, pengawasan selama proses, penetapan spesifikasi pelulusan, dan uji stabilitas untuk menjamin konsistensi antar-*batch*.²⁷⁵

Meskipun sekretom dan produk turunan sel yang tidak mengandung sel tidak termasuk dalam ruang lingkup utama pedoman, prinsip umum dalam regulasi ini tetap dapat diterapkan dalam pengembangan dan penilaiannya. Dengan demikian, pengembangan sekretom di Indonesia berada dalam kerangka pengawasan berbasis mutu, keamanan, khasiat, dan manajemen risiko yang ketat sesuai standar regulatori nasional.²⁷⁵

BAB 9

Penutup

Meskipun berbagai penelitian eksperimental menunjukkan potensi terapeutik yang menjanjikan, namun translasi klinis sekretom MSCs masih menghadapi sejumlah tantangan yang signifikan. Salah satu hambatan utama adalah tingginya variabilitas biologis yang dipengaruhi oleh karakteristik sumber sel dan parameter teknis selama proses produksi. Komposisi media kultur, jumlah pasase sel, kondisi penyimpanan, serta protokol *pre-conditioning* terbukti memodulasi profil molekuler sekretom, termasuk kandungan protein, sitokin, dan vesikel ekstraselular. Variabilitas ini dapat menyebabkan perbedaan potensi biologis yang bermakna, bahkan pada sekretom yang dihasilkan menggunakan metode kultur yang serupa, sehingga menyulitkan upaya standarisasi produk untuk penggunaan klinis.^{276,277}

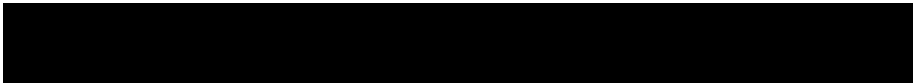
Analisis proteomik terhadap sekretom MSCs yang berasal dari jaringan adiposa, sumsum tulang, plasenta, dan Wharton's jelly menunjukkan adanya kesamaan fungsi biologis dasar, seperti kemampuan mendukung proliferasi sel, migrasi jaringan, dan efek anti-apoptosis.²⁷⁸ Namun demikian, perbedaan karakteristik molekuler antar sumber sel tetap nyata. Variasi ini dapat memberikan efek pada profil sitokin, faktor pertumbuhan, serta mediator lain yang terkandung dalam sekretom yang akhirnya berpotensi memengaruhi respons terapeutik.²⁷⁹

Variabilitas intrinsik donor juga menjadi hambatan penting dalam penerapan klinis. Studi komparatif yang mengevaluasi MSCs dari berbagai sumber jaringan dengan metode kultur yang identik menunjukkan perbedaan kapasitas proliferasi yang signifikan antar individu. Temuan ini menegaskan bahwa faktor donor memainkan peran determinan dalam menentukan karakteristik biologis MSCs dan sekretom yang dihasilkan, terlepas dari upaya standarisasi prosedur

produksi. Kondisi ini menimbulkan tantangan dalam pengendalian *batch-to-batch variability*, yang merupakan prasyarat utama dalam pengembangan produk biologis untuk aplikasi klinis.

Selain aspek biologis, keterbatasan teknis dalam isolasi dan pemurnian sekretom vesikular juga menghambat translasi klinis. Berbagai metode isolasi yang saat ini digunakan—termasuk filtrasi membran, ultrasentrifugasi, presipitasi, *immunoaffinity capture*, dan *size-exclusion chromatography*—sering kali menghasilkan tingkat kemurnian dan konsistensi yang bervariasi. dan EVs dengan integritas struktural yang tidak optimal. Variasi tersebut dapat memengaruhi integritas vesikel dan stabilitas muatan biologis yang dikandungnya, sehingga berdampak pada konsistensi efikasi terapeutik sekretom.¹⁸⁹

Di luar tantangan ilmiah dan teknis, faktor etika dan regulasi juga berperan penting dalam pengembangan terapi berbasis sekretom. Penggunaan jaringan donor sebagai sumber MSCs tetap berada dalam kerangka hukum dan etika yang mengatur pemanfaatan jaringan manusia untuk tujuan penelitian maupun terapi. Meskipun MSCs yang berasal dari tali pusat relatif lebih dapat diterima secara etis karena jaringan tersebut dianggap sebagai produk sampingan pasca-kelahiran, setiap penggunaan untuk tujuan penelitian atau terapi tetap mensyaratkan persetujuan orang tua yang diinformasikan secara memadai. Sehingga, kepatuhan terhadap regulasi ini menjadi elemen penting untuk memastikan bahwa pengembangan terapi sekretom dapat diterapkan secara luas dan berkelanjutan dalam praktik klinis.²⁸⁰



Seiring dengan berbagai tantangan tersebut, perkembangan pesat dalam bidang biologi sel, bioteknologi, dan rekayasa biomaterial membuka peluang besar untuk pengembangan terapi berbasis sekretom di masa depan. Salah satu fokus utama penelitian saat ini adalah pengembangan sistem produksi yang lebih terstandarisasi dan dapat ditingkatkan skalanya untuk memenuhi kebutuhan aplikasi klinis. Sistem kultur konvensional dalam wadah dua dimensi memiliki

keterbatasan dalam hal konsistensi kondisi mikro-lingkungan serta kapasitas produksi. Sehingga, pendekatan kultur berbasis bioreaktor dan sistem kultur tiga dimensi mulai banyak dikembangkan untuk meningkatkan efisiensi produksi sekaligus menjaga stabilitas profil sekresi sel.⁶³

Selain peningkatan skala produksi, inovasi dalam teknologi karakterisasi secara molekuler juga menjadi aspek penting untuk mendukung pengembangan sekretom. Pendekatan inovatif yang saat ini sedang dikembangkan mencakup pendekatan “omik”, biomaterial, rekayasa biomimetik, *bioengineering*, serta berkembangnya *induced pluripotent stem cells* (iPSC).

1. Pendekatan Omik

Istilah omik mencakup berbagai disiplin biologi molekuler, seperti genomik, transkriptomik, proteomik, dan metabolomik, yang berfokus pada analisis komprehensif biomolekul dalam sistem biologis. Pendekatan ini memungkinkan identifikasi, karakterisasi, dan kuantifikasi molekul serta jalur pensinyalan yang berperan dalam fungsi sel dan jaringan. Setiap cabang omik dibedakan berdasarkan target molekulnya, termasuk RNA, protein, dan metabolit, sehingga memberikan pemahaman mendalam dalam pengembangan terapi berbasis sel punca dan sekretom.²⁸¹⁻²⁸³

Teknologi omik, khususnya *single-cell RNA sequencing* (scRNA-seq), berperan penting dalam kontrol kualitas dan karakterisasi sel punca melalui analisis heterogenitas sel. Pendekatan ini memastikan penggunaan sel dengan kualitas dan stabilitas optimal. Selain itu, analisis transkriptomik memetakan perubahan ekspresi gen selama diferensiasi sel punca, sehingga memungkinkan optimalisasi protokol untuk menghasilkan sel fungsional yang relevan secara klinis.²⁸²

Pendekatan omik juga berkontribusi dalam memahami mekanisme kerja terapi dengan mengevaluasi interaksi antara sel punca atau sekretom dan lingkungan jaringan. Analisis ini menunjukkan peran penting dalam modulasi imun, penurunan inflamasi, serta stimulasi

regenerasi. Integrasi berbagai pendekatan dalam multi-omik, yang didukung kecerdasan buatan, memberikan gambaran holistik mengenai dinamika sel serta memungkinkan pemodelan prediktif untuk meningkatkan presisi terapi.^{284,285}

Secara klinis, teknologi omik telah mengidentifikasi berbagai jalur molekuler penting, seperti aktivasi PI3K/AKT pada stroke iskemik, peran pensinyalan parakrin MSC pada cedera paru, serta interaksi biomaterial dengan respons imun pada regenerasi tulang.^{284,285}

2. Rekayasa Biomimetik

Secara *in vivo*, sel berada dalam lingkungan *extracellular matrix* (ECM) yang berperan penting dalam mempertahankan organisasi jaringan yang kompleks melalui pengaturan struktur multidimensional serta interaksi dinamis dengan populasi sel lokal dan faktor yang disekresikan. ECM tidak hanya berfungsi sebagai kerangka struktural, tetapi juga sebagai regulator biologis yang memengaruhi proliferasi, diferensiasi, dan fungsi sel. Pada kondisi patologis, proses remodeling ECM yang tidak terkontrol sering terjadi akibat aktivitas seluler yang abnormal, sehingga menyebabkan ketidakseimbangan *turnover* matriks dan berdampak negatif terhadap fungsi jaringan.²⁶⁰

Sebagai pendekatan rekayasa jaringan, *scaffold* tiga dimensi (3D) dikembangkan sebagai alternatif *in vitro* yang meniru karakteristik ECM alami untuk mendukung ekspansi dan organisasi sel. *Scaffold* berfungsi tidak hanya sebagai struktur penunjang, tetapi juga sebagai *cell-instructive template* yang mampu mengarahkan perilaku sel dan pembentukan jaringan baru. Material *scaffold* umumnya bersifat *biodegradable* dan dirancang untuk menyerupai komposisi serta sifat mekanik jaringan target, serta dapat diproses menjadi berbagai arsitektur tiga dimensi yang sesuai untuk penanaman dan kultur sel.

Pemanfaatan *scaffold* telah diaplikasikan dalam berbagai kondisi klinis, termasuk regenerasi jaringan tulang, dukungan fungsi hepatosit pada penyakit hati stadium akhir, serta sebagai sistem penghantaran sekretom. Dalam konteks ini, berbagai penelitian mulai mengembangkan integrasi sekretom dengan biomaterial seperti

hidrogel²⁸⁶, *scaffold* polimer²⁸⁷, maupun sistem mikropartikel²⁸⁸ yang memungkinkan pelepasan molekul bioaktif secara bertahap dan terkontrol di lokasi jaringan target. Pendekatan berbasis biomaterial ini memiliki potensi dalam meningkatkan stabilitas molekul bioaktif serta memperpanjang durasi efek terapeutik melalui mekanisme *sustained release*, yang menjadi aspek penting terutama dalam aplikasi regenerasi jaringan seperti *osteoarthritis*, luka diabetes, dan ulkus kronis.²⁸⁹⁻²⁹⁰

Perkembangan teknologi kultur sel tiga dimensi modern banyak memanfaatkan biomaterial, khususnya hidrogel, yang memiliki sifat hidrofilik dan tersusun dari rantai polimer yang terikat silang. Hidrogel menunjukkan kemiripan yang tinggi dengan ECM alami, baik dari segi struktur maupun sifat mekanik, sehingga mendukung pertumbuhan, proliferasi, dan diferensiasi sel dalam lingkungan tiga dimensi. Dengan berbagai modifikasi komposisi dan karakteristik yang dapat disesuaikan, hidrogel memiliki potensi aplikasi yang luas sebagai platform dalam rekayasa jaringan serta sebagai sistem penghantaran terapeutik berbasis sekretom yang lebih efektif dan terarah.^{291,292}

Selain itu, perkembangan lain yang semakin mendapat perhatian adalah rekayasa EVS serta pengembangan vesikel biomimetik yang dapat meniru karakteristik eksosom alami. Vesikel ini berperan sebagai sistem pengiriman yang dapat membawa berbagai molekul regulator seperti protein, mRNA, dan miRNA. Dengan pendekatan ini, komposisi vesikel tersebut dapat dimodifikasi untuk meningkatkan efek terapeutik tertentu. Pengembangan vesikel sintesis atau *engineered exosomes* ini diharapkan dapat menjadi produk yang lebih terstandarisasi dengan komposisi yang lebih terkontrol bila dibandingkan dengan sekretom yang memiliki kompleksitas biologis yang tinggi.

Selain itu, teknologi *bioengineering* juga berperan penting dalam pemodelan penyakit melalui penggunaan sel punca yang dimodifikasi secara genetik. Dengan menciptakan sel punca embrionik (ESCs) yang bersifat isogenik, peneliti dapat menginduksi mutasi spesifik untuk mereplikasi kondisi penyakit kompleks, seperti penyakit Parkinson. Pendekatan ini memungkinkan studi mekanisme patogenesis secara

lebih mendalam serta evaluasi respons terhadap intervensi terapeutik dalam sistem yang terkontrol.^{293,294}

Kemajuan dalam teknologi penyuntingan gen, khususnya CRISPR/Cas9, turut membuka peluang dalam koreksi kelainan genetik pada sel punca. Teknik ini telah digunakan untuk memperbaiki mutasi pada HSCs, dengan potensi aplikasi pada penyakit seperti HIV dan anemia sel sabit. Dengan demikian, *bioengineering* tidak hanya berfungsi sebagai alat penelitian, tetapi juga sebagai strategi terapeutik yang menjanjikan dalam pengobatan penyakit berbasis genetik.²⁹⁵

3. induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs)

Selain MSCs yang berasal dari jaringan donor, perkembangan teknologi sel punca juga memberikan kemungkinan dalam pemanfaatan sumber sel alternatif untuk menghasilkan sekretom.

Perkembangan teknologi sel punca pluripoten terinduksi atau *induced pluripotent stem cells* (iPSC) merupakan salah satu kemajuan penting dalam kedokteran regeneratif. iPSC adalah sel dewasa (seperti sel kulit atau darah) yang diprogram ulang secara genetik untuk kembali menjadi sel punca pluripoten, yang berarti dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel lain dalam tubuh.²⁷³

Di tahun 2006, ilmuwan asal Jepang yaitu Takahashi dan Yamanaka menunjukkan bahwa ekspresi empat faktor transkripsi—Oct4, Sox2, Klf4, dan c-Myc—mampu mereprogram sel somatik menjadi sel dengan sifat pluripoten. iPSC memiliki kapasitas proliferasi yang hampir tidak terbatas serta kemampuan berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel spesifik, termasuk neuron, kardiomyosit, dan sel pankreas. Selain itu, asal-usul iPSC dari jaringan pasien sendiri memberikan keuntungan dalam pengembangan terapi personal dengan risiko penolakan imun yang lebih rendah dibandingkan sumber sel alogenik.

Seiring berkembangnya penelitian, semakin jelas bahwa efek terapeutik iPSC tidak hanya bergantung pada kemampuan diferensiasi,

tetapi juga melalui mekanisme parakrin, terutama melalui eksosom (*iPSC-derived exosomes* atau iPSC-Exo). Sebagai komponen utama dari sekretom yang berperan utama dalam efek terapeutik MSCs, eksosom yang berasal dari iPSC memiliki potensi yang besar. iPSC-Exo terbukti mampu memperbaiki jaringan melalui peningkatan proliferasi sel, angiogenesis, serta penghambatan apoptosis dan proses inflamasi. Berbagai studi preklinik menunjukkan bahwa iPSC-Exo memiliki efek terapeutik pada berbagai model penyakit, termasuk kardiovaskular, hati, kulit, tulang, dan sistem saraf. Selain itu, dibandingkan CM konvensional, eksosom memiliki keunggulan dalam stabilitas, kemampuan penetrasi jaringan, serta potensi sebagai sistem penghantaran molekul biologis yang lebih spesifik.^{296,297}

Meskipun demikian, pemanfaatan iPSC masih menghadapi sejumlah tantangan, antara lain risiko keamanan berupa potensi tumorigenesis akibat diferensiasi yang tidak sempurna, efisiensi reprogramming yang relatif rendah, serta kompleksitas produksi dalam skala besar yang harus memenuhi standar regulasi.²⁹⁸

Secara keseluruhan, integrasi antara kemajuan biologi sel, teknologi kultur, metode karakterisasi molekuler, serta rekayasa biomaterial diharapkan dapat mempercepat proses translasi produk sekretom dari penelitian eksperimental menuju aplikasi klinis (*bench to bedside*). Melalui pendekatan multidisipliner yang terus berkembang, sekretom berpotensi menjadi salah satu *platform* terapi biologis yang fundamental dalam pengobatan berbagai penyakit degeneratif di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tsuji K, Kitamura S, Wada J. Secretomes from Mesenchymal Stem Cells against Acute Kidney Injury: Possible Heterogeneity. *Stem Cells Int.* 2018 Dec 16;2018:8693137. doi:10.1155/2018/8693137 PubMed PMID: 30651737; PubMed Central PMCID: PMC6311717.
2. Mohammadipoor A, Antebi B, Batchinsky AI, Cancio LC. Therapeutic potential of products derived from mesenchymal stem/stromal cells in pulmonary disease. *Respir Res.* 2018;19:218. doi:10.1186/s12931-018-0921-x PubMed PMID: 30413158; PubMed Central PMCID: PMC6234778.
3. Traditional medicine has a long history of contributing to conventional medicine and continues to hold promise [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/traditional-medicine-has-a-long-history-of-contributing-to-conventional-medicine-and-continues-to-hold-promise>
4. Elendu C. The evolution of ancient healing practices: From shamanism to Hippocratic medicine: A review. *Medicine (Baltimore).* 2024 Jul 12;103(28):e39005. doi:10.1097/MD.00000000000039005 PubMed PMID: 38996102; PubMed Central PMCID: PMC11245246.
5. Plotkin S. History of vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2014 Aug 26;111(34):12283–7. doi:10.1073/pnas.1400472111
6. Ribeiro da Cunha B, Fonseca LP, Calado CRC. Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go? *Antibiotics (Basel).* 2019 Apr 24;8(2):45. doi:10.3390/antibiotics8020045 PubMed PMID: 31022923; PubMed Central PMCID: PMC6627412.
7. Global burden of disease. *The Lancet.* 1997 Jul 12;350(9071):144–5. doi:10.1016/S0140-6736(05)61851-X

8. Roser M, Ritchie H, Spooner F. Burden of Disease. Our World in Data [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://ourworldindata.org/burden-of-disease>
9. Sampogna G, Guraya SY, Forgione A. Regenerative medicine: Historical roots and potential strategies in modern medicine. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*. 2015 Sep 1;3(3):101–7. doi:10.1016/j.jmau.2015.05.002
10. The Progression of Regenerative Medicine and its Impact on Therapy Translation - Jacques - 2020 - Clinical and Translational Science - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cts.12736>
11. Cell-Free Therapies: Revolutionizing the Approach to Cellular Treatments | IntechOpen [Internet]. [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/1199651>
12. Stem cells: a comprehensive review of origins and emerging clinical roles in medical practice - PMC [Internet]. [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9404248/>
13. Al-Khatib SM, Singh JP, Ghanbari H, McManus DD, Deering TF, Avari Silva JN, et al. The potential of artificial intelligence to revolutionize health care delivery, research, and education in cardiac electrophysiology. *Heart Rhythm*. 2024 Jun 1;21(6):978–89. doi:10.1016/j.hrthm.2024.04.053
14. Daneshmandi L, Shah S, Jafari T, Bhattacharjee M, Momah D, Saveh-Shemshaki N, et al. Emergence of the Stem Cell Secretome in Regenerative Engineering. *Trends Biotechnol*. 2020 Dec;38(12):1373–84. doi:10.1016/j.tibtech.2020.04.013 PubMed PMID: 32622558; PubMed Central PMCID: PMC7666064.

15. Ismail Mendi B, Hirani R, Sayegh A, Hassan M, Fleshner L, Farabi B, et al. Utilization of Stem Cells in Medicine: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025 Jan;26(19):9659. doi:10.3390/ijms26199659
16. Guillot PV, Cui W, Fisk NM, Polak DJ. Stem cell differentiation and expansion for clinical applications of tissue engineering. *J Cell Mol Med*. 2007 Sep;11(5):935–44. doi:10.1111/j.1582-4934.2007.00106.x PubMed PMID: 17979875; PubMed Central PMCID: PMC4401265.
17. Hussien BM, Taheri M, Yashooa RKh, Abdullah GH, Abdullah SR, Kheder RK, et al. Revolutionizing medicine: recent developments and future prospects in stem-cell therapy. *Int J Surg*. 2024 Nov 5;110(12):8002–24. doi:10.1097/JS9.0000000000002109 PubMed PMID: 39497543; PubMed Central PMCID: PMC11634165.
18. Lee JY, Hong SH. Hematopoietic Stem Cells and Their Roles in Tissue Regeneration. *International Journal of Stem Cells*. 2020 Mar 30;13(1):1–12. doi:10.15283/ijsc19127
19. Aljagthmi AA, Abdel-Aziz AK. Hematopoietic stem cells: Understanding the mechanisms to unleash the therapeutic potential of hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cell Res Ther*. 2025 Feb 10;16(1):60. doi:10.1186/s13287-024-04126-z
20. Directional induction of neural stem cells, a new therapy for neurodegenerative diseases and ischemic stroke | *Cell Death Discovery* [Internet]. [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41420-023-01532-9>
21. Viswanathan S, Shi Y, Galipeau J, Krampera M, Leblanc K, Martin I, et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. *Cytherapy*. 2019 Oct 1;21(10):1019–24. doi:10.1016/j.jcyt.2019.08.002 PubMed PMID: 31526643.

22. Alsultan A, Farge D, Kili S, Forte M, Weiss DJ, Grignon F, et al. International Society for Cell and Gene Therapy Clinical Translation Committee recommendations on mesenchymal stromal cells in graft-versus-host disease: easy manufacturing is faced with standardizing and commercialization challenges. *Cytotherapy*. 2024 Oct 1;26(10):1132–40. doi:10.1016/j.jcyt.2024.05.007 PubMed PMID: 38804990.
23. Zhuang WZ, Lin YH, Su LJ, Wu MS, Jeng HY, Chang HC, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy: mechanism, systemic safety and biodistribution for precision clinical applications. *J Biomed Sci*. 2021 Apr 14;28(1):28. doi:10.1186/s12929-021-00725-7
24. Han X, Liao R, Li X, Zhang C, Huo S, Qin L, et al. Mesenchymal stem cells in treating human diseases: molecular mechanisms and clinical studies. *Sig Transduct Target Ther*. 2025 Aug 22;10(1):262. doi:10.1038/s41392-025-02313-9
25. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy [Internet]. [cited 2026 Mar 12]. Available from: https://www.wjgnet.com/1948-0210/full/v6/i5/526.htm?a_ppgw_azwaf_jsc=eaexEoY09RlGCYEbpsTQKPmtrN0a6_3miB27L2q6cmLFafPE0av-qqqMUx40edLV4EzSqkclVAkzyucxWiv6E9MZ9-Vk75evHasTqayEewy_gqTrVfjSptLuWWcp8ymFUUt1UQ99IuLTWj2juC6Mq-V6fuKldJsC_aC9a2t71M2HW3z0pVVB L6CpmRlAcm3NL79WFNkMJe79k88TVOU9HChs8dw50kLeeA47bXdeuhkHyp6blQzdJESNgAO2urXGndpCBrN5tdI0t6npfZvWH5sm3gYlgeZPz-baFwni3R0sJciFTyiwIufkcl8kr-qW4ULiT-BmVWiyYSzKyjC5Ag
26. Epigenetic Regulation of Mammalian Stem Cells - Xuekun Li, Xinyu Zhao, 2008 [Internet]. [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1089/scd.2008.0036>
27. Daneshmandi L, Shah S, Jafari T, Bhattacharjee M, Momah D, Saveh-Shemshaki N, et al. Emergence of the Stem Cell

Secretome in Regenerative Engineering. *Trends Biotechnol.* 2020 Dec;38(12):1373–84.
doi:10.1016/j.tibtech.2020.04.013 PubMed PMID: 32622558;
PubMed Central PMCID: PMC7666064.

28. Nemeth K, Karpati S. Identifying the Stem Cell. *Journal of Investigative Dermatology.* 2014 Nov 1;134(11):1–5.
doi:10.1038/jid.2014.393
29. Poliwoda S, Noor N, Downs E, Schaaf A, Cantwell A, Ganti L, et al. Stem cells: a comprehensive review of origins and emerging clinical roles in medical practice. *Orthop Rev (Pavia).* 14(3):37498. doi:10.52965/001c.37498 PubMed PMID: 36034728; PubMed Central PMCID: PMC9404248.
30. Mechanisms of Stem Cell Self-Renewal | Annual Reviews [Internet]. [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.cellbio.042308.113248>
31. Benayahu D. Mesenchymal stem cell differentiation and usage for biotechnology applications: tissue engineering and food manufacturing. *Biomater Transl.* 2022 Mar 28;3(1):17–23. doi:10.12336/biomatertransl.2022.01.003 PubMed PMID: 35837346; PubMed Central PMCID: PMC9255789.
32. The emergence of the stem cell niche: Trends in Cell Biology [Internet]. [cited 2026 Mar 14]. Available from: [https://www.cell.com/trends/cell-biology/fulltext/S0962-8924\(22\)00173-8](https://www.cell.com/trends/cell-biology/fulltext/S0962-8924(22)00173-8)
33. Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ. Regulatory Mechanisms in Stem Cell Biology. *Cell.* 1997 Feb 7;88(3):287–98. doi:10.1016/S0092-8674(00)81867-X
34. Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ. Regulatory Mechanisms Review in Stem Cell Biology.

35. Stem cell homing: Rolling, crawling, and nesting | PNAS [Internet]. [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.95.26.15155>
36. Mesenchymal Stromal Cell Homing: Mechanisms and Strategies for Improvement: iScience [Internet]. [cited 2026 Mar 12]. Available from: [https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(19\)30141-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2589004219301415%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(19)30141-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2589004219301415%3Fshowall%3Dtrue)
37. González-González A, García-Sánchez D, Dotta M, Rodríguez-Rey JC, Pérez-Campo FM. Mesenchymal stem cells secretome: The cornerstone of cell-free regenerative medicine. *World Journal of Stem Cells*. 2020 Dec 26;12(12):1529–52. doi:10.4252/wjsc.v12.i12.1529
38. Cell Secretome: Basic Insights and Therapeutic Opportunities for CNS Disorders [Internet]. [cited 2026 Mar 12]. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/2/31>
39. Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stromal Cells in Angiogenesis - Maacha - 2020 - Stem Cells International - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2020/4356359>
40. Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, Widenfalk J, El Manira A, Prockop DJ, et al. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002 Feb 19;99(4):2199–204. doi:10.1073/pnas.042678299
41. Gnecci M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine Mechanisms in Adult Stem Cell Signaling and Therapy. *Circulation Research*. 2008 Nov 21;103(11):1204–19. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.176826

42. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/9/1852>
43. Signal Peptide-Dependent Protein Transport in *Bacillus subtilis*: a Genome-Based Survey of the Secretome | Microbiology and Molecular Biology Reviews [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/membr.64.3.515-547.2000>
44. Hathout Y. Approaches to the study of the cell secretome. Expert Review of Proteomics. 2007 Apr;4(2):239–48. doi:10.1586/14789450.4.2.239
45. Agrawal GK, Jwa NS, Lebrun MH, Job D, Rakwal R. Plant secretome: Unlocking secrets of the secreted proteins. PROTEOMICS. 2010;10(4):799–827. doi:10.1002/pmic.200900514
46. Pinho AG, Cibrão JR, Silva NA, Monteiro S, Salgado AJ. Cell Secretome: Basic Insights and Therapeutic Opportunities for CNS Disorders. Pharmaceuticals. 2020 Feb;13(2):31. doi:10.3390/ph13020031
47. Gnecci M, He H, Liang OD, Melo LG, Morello F, Mu H, et al. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. Nat Med. 2005 Apr;11(4):367–8. doi:10.1038/nm0405-367
48. Caccia D, Dugo M, Callari M, Bongarzone I. Bioinformatics tools for secretome analysis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics. 2013 Nov 1;An Updated Secretome1834(11):2442–53. doi:10.1016/j.bbapap.2013.01.039
49. Yáñez-Mó M, Siljander PRM, Andreu Z, Zavec AB, Borràs FE, Buzas EI, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. J Extracell Vesicles. 2015

May 14;4:10.3402/jev.v4.27066. doi:10.3402/jev.v4.27066
PubMed PMID: 25979354; PubMed Central PMCID:
PMC4433489.

50. Kim HJ, Kim G, Lee J, Lee Y, Kim JH. Secretome of Stem Cells: Roles of Extracellular Vesicles in Diseases, Stemness, Differentiation, and Reprogramming. *Tissue Eng Regen Med.* 2021 Nov 24;19(1):19–33. doi:10.1007/s13770-021-00406-4 PubMed PMID: 34817808; PubMed Central PMCID: PMC8782975.
51. Öztürk S, Elçin AE, Koca A, Elçin YM. Therapeutic Applications of Stem Cells and Extracellular Vesicles in Emergency Care: Futuristic Perspectives. *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(2):390–410. doi:10.1007/s12015-020-10029-2 PubMed PMID: 32839921; PubMed Central PMCID: PMC7444453.
52. Mohammadipoor A, Antebi B, Batchinsky AI, Cancio LC. Therapeutic potential of products derived from mesenchymal stem/stromal cells in pulmonary disease. *Respir Res.* 2018;19:218. doi:10.1186/s12931-018-0921-x PubMed PMID: 30413158; PubMed Central PMCID: PMC6234778.
53. Maacha S, Sidahmed H, Jacob S, Gentilcore G, Calzone R, Grivel JC, et al. Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stromal Cells in Angiogenesis. *Stem Cells International.* 2020;2020(1):4356359. doi:10.1155/2020/4356359
54. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go: *Cell* [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(16\)30057-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867416300575%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(16)30057-5?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867416300575%3Fshowall%3Dtrue)
55. Gene and Protein Expression Analysis of Mesenchymal Stem Cells Derived From Rat Adipose Tissue and Bone Marrow [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from:

https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/75/9/75_CJ-11-0246/_article

56. Mesenchymal Stromal Cell Secretome Is Affected by Tissue Source and Donor Age | Stem Cells | Oxford Academic [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://academic.oup.com/stmcls/article/41/11/1047/7244687>
57. A comparative study on normal and obese mice indicates that the secretome of mesenchymal stromal cells is influenced by tissue environment and physiopathological conditions | Cell Communication and Signaling | Springer Nature Link [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12964-020-00614-w>
58. Ayaz-Guner S, Alessio N, Acar MB, Aprile D, Özcan S, Di Bernardo G, et al. A comparative study on normal and obese mice indicates that the secretome of mesenchymal stromal cells is influenced by tissue environment and physiopathological conditions. *Cell Commun Signal*. 2020 Jul 29;18(1):118. doi:10.1186/s12964-020-00614-w
59. Frontiers | Senescence induces fundamental changes in the secretome of mesenchymal stromal cells (MSCs): implications for the therapeutic use of MSCs and their derivatives [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2023.1148761/full>
60. Weng Z, Wang Y, Ouchi T, Liu H, Qiao X, Wu C, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell Senescence: Hallmarks, Mechanisms, and Combating Strategies. *Stem Cells Transl Med*. 2022 Apr 1;11(4):356–71. doi:10.1093/stcltm/szac004
61. Chouaib B, Haack-Sørensen M, Chaubron F, Cuisinier F, Collart-Dutilleul PY. Towards the Standardization of Mesenchymal Stem Cell Secretome-Derived Product Manufacturing for Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2023

Aug 9;24(16):12594. doi:10.3390/ijms241612594 PubMed
PMID: 37628774; PubMed Central PMCID: PMC10454619.

62. Singh N, Choonara YE, Kumar P. Method standardization of secretome production, collection, and characterization: New insights and challenges. *Regenerative Therapy*. 2025 Jun 1;29:466–73. doi:10.1016/j.reth.2025.04.005
63. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 25;18(9):1852. doi:10.3390/ijms18091852 PubMed PMID: 28841158; PubMed Central PMCID: PMC5618501.
64. Abo-Aziza FAM, A.A Z. The Impact of Confluence on Bone Marrow Mesenchymal Stem (BMMSC) Proliferation and Osteogenic Differentiation. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2017 Apr 1;11(2):121–32. PubMed PMID: 28875007; PubMed Central PMCID: PMC5575725.
65. Zununi Vahed S, Hejazian SM, Bakari WN, Landon R, Gueguen V, Meddahi-Pellé A, et al. Milking mesenchymal stem cells: Updated protocols for cell lysate, secretome, and exosome extraction, and comparative analysis of their therapeutic potential. *Methods*. 2025 Jun;238:40–60. doi:10.1016/j.ymeth.2025.03.004 PubMed PMID: 40058715.
66. Kim HJ, Kim G, Lee J, Lee Y, Kim JH. Secretome of Stem Cells: Roles of Extracellular Vesicles in Diseases, Stemness, Differentiation, and Reprogramming. *Tissue Eng Regen Med*. 2021 Nov 24;19(1):19–33. doi:10.1007/s13770-021-00406-4 PubMed PMID: 34817808; PubMed Central PMCID: PMC8782975.
67. Trigo CM, Rodrigues JS, Camões SP, Solá S, Miranda JP. Mesenchymal stem cell secretome for regenerative medicine: Where do we stand? *Journal of Advanced Research*. 2025 Apr 1;70:103–24. doi:10.1016/j.jare.2024.05.004

68. JCI - Adipocyte-secreted exosomal microRNA-34a inhibits M2 macrophage polarization to promote obesity-induced adipose inflammation [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.jci.org/articles/view/123069>
69. Okoye IS, Coomes SM, Pelly VS, Czieso S, Papayannopoulos V, Tolmachova T, et al. MicroRNA-Containing T-Regulatory-Cell-Derived Exosomes Suppress Pathogenic T Helper 1 Cells. *Immunity*. 2014 Jul 17;41(1):89–103. doi:10.1016/j.immuni.2014.05.019 PubMed PMID: 25035954; PubMed Central PMCID: PMC4104030.
70. Hermawan D, Komaratih E, Sudiana IK. The role of mesenchymal stem cell secretome therapy for corneal endothelial damage following phacoemulsification: A literature review. *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry Research*. 2026 May 1;8(5):1145–60. doi:10.48309/jmpcr.2026.526738.1715
71. Reis M, Mavin E, Nicholson L, Green K, Dickinson AM, Wang X nong. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles Attenuate Dendritic Cell Maturation and Function. *Front Immunol*. 2018 Nov 9;9. doi:10.3389/fimmu.2018.02538
72. *Journal of Cellular Physiology | Cell Biology Journal | Wiley Online Library* [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.29601>
73. Blazquez R, Sanchez-Margallo FM, de la Rosa O, Dalemans W, Álvarez V, Tarazona R, et al. Immunomodulatory Potential of Human Adipose Mesenchymal Stem Cells Derived Exosomes on in vitro Stimulated T Cells. *Front Immunol*. 2014 Nov 4;5. doi:10.3389/fimmu.2014.00556
74. Burrello J, Monticone S, Gai C, Gomez Y, Kholia S, Camussi G. Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles and Immune-Modulation. *Front Cell Dev Biol*. 2016 Aug 22;4. doi:10.3389/fcell.2016.00083

75. Di Trapani M, Bassi G, Midolo M, Gatti A, Takam Kanga P, Cassaro A, et al. Differential and transferable modulatory effects of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles on T, B and NK cell functions. *Sci Rep.* 2016 Apr 13;6(1):24120. doi:10.1038/srep24120
76. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol.* 2007 Jun 1;35(4):495–516. doi:10.1080/01926230701320337
77. Chen J, Chen J, Cheng Y, Fu Y, Zhao H, Tang M, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes protect beta cells against hypoxia-induced apoptosis via miR-21 by alleviating ER stress and inhibiting p38 MAPK phosphorylation. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Mar 4;11:97. doi:10.1186/s13287-020-01610-0 PubMed PMID: 32127037; PubMed Central PMCID: PMC7055095.
78. Gilgenkrantz H, Collin de l'Hortet A. New insights into liver regeneration. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2011 Oct 1;35(10):623–9. doi:10.1016/j.clinre.2011.04.002
79. Jiang D, Gao F, Zhang Y, Wong DSH, Li Q, Tse H fat, et al. Mitochondrial transfer of mesenchymal stem cells effectively protects corneal epithelial cells from mitochondrial damage. *Cell Death Dis.* 2016 Nov;7(11):e2467–e2467. doi:10.1038/cddis.2016.358
80. Exosomes in disease and regeneration: biological functions, diagnostics, and beneficial effects | *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* | American Physiological Society [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.00075.2020>
81. Sheng L, Mao X, Yu Q, Yu D. Effect of the PI3K/AKT signaling pathway on hypoxia-induced proliferation and differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells.

Experimental and Therapeutic Medicine. 2017 Jan 1;13(1):55–62. doi:10.3892/etm.2016.3917

82. Qiu G, Zheng G, Ge M, Wang J, Huang R, Shu Q, et al. Functional proteins of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Nov 28;10(1):359. doi:10.1186/s13287-019-1484-6
83. Valadi H, Ekström K, Bossios A, Sjöstrand M, Lee JJ, Lötvall JO. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol.* 2007 Jun;9(6):654–9. doi:10.1038/ncb1596
84. Kusakabe T, Wada Y, Umezu T, Kuroda M, Okochi H, Nishibe T, et al. MicroRNAs in BM-MS-C-Derived Extracellular Vesicles Promote Angiogenesis: An in Vitro Model Study. *Biomedicines.* 2025 Oct;13(10):2353. doi:10.3390/biomedicines13102353
85. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell.* 2004 Jan 23;116(2):281–97. doi:10.1016/S0092-8674(04)00045-5
86. Merino-González C, Zuñiga FA, Escudero C, Ormazabal V, Reyes C, Nova-Lamperti E, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Promote Angiogenesis: Potencial Clinical Application. *Front Physiol.* 2016 Feb 9;7:24. doi:10.3389/fphys.2016.00024 PubMed PMID: 26903875; PubMed Central PMCID: PMC4746282.
87. Hsiao STF, Asgari A, Lokmic Z, Sinclair R, Disting GJ, Lim SY, et al. Comparative Analysis of Paracrine Factor Expression in Human Adult Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow, Adipose, and Dermal Tissue. *Stem Cells Dev.* 2012 Aug 10;21(12):2189–203. doi:10.1089/scd.2011.0674 PubMed PMID: 22188562; PubMed Central PMCID: PMC3411362.

88. Stavely R, Nurgali K. The emerging antioxidant paradigm of mesenchymal stem cell therapy. *Stem Cells Transl Med.* 2020 Sep 1;9(9):985–1006. doi:10.1002/sctm.19-0446
89. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis - Wynn - 2008 - *The Journal of Pathology* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.2277>
90. Povero D, Pinatel EM, Leszczynska A, Goyal NP, Nishio T, Kim J, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived extracellular vesicles reduce hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *JCI Insight.* 2019 Aug 1;4(14). doi:10.1172/jci.insight.125652 PubMed PMID: 0.
91. Wang H, Wang B, Zhang A, Hassounah F, Seow Y, Wood M, et al. Exosome-Mediated miR-29 Transfer Reduces Muscle Atrophy and Kidney Fibrosis in Mice. *Mol Ther.* 2019 Mar 6;27(3):571–83. doi:10.1016/j.ymthe.2019.01.008 PubMed PMID: 30711446; PubMed Central PMCID: PMC6403486.
92. Rani S, Ryan AE, Griffin MD, Ritter T. Mesenchymal Stem Cell-derived Extracellular Vesicles: Toward Cell-free Therapeutic Applications. *Mol Ther.* 2015 May;23(5):812–23. doi:10.1038/mt.2015.44 PubMed PMID: 25868399; PubMed Central PMCID: PMC4427881.
93. Usunier B, Benderitter M, Tamarat R, Chapel A. Management of Fibrosis: The Mesenchymal Stromal Cells Breakthrough. *Stem Cells International.* 2014;2014(1):340257. doi:10.1155/2014/340257
94. Katagiri W, Kawai T, Osugi M, Sugimura-Wakayama Y, Sakaguchi K, Kojima T, et al. Angiogenesis in newly regenerated bone by secretomes of human mesenchymal stem cells. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2017 Mar 25;39(1):8. doi:10.1186/s40902-017-0106-4

95. Osugi M, Katagiri W, Yoshimi R, Inukai T, Hibi H, Ueda M. Conditioned Media from Mesenchymal Stem Cells Enhanced Bone Regeneration in Rat Calvarial Bone Defects. *Tissue Engineering Part A*. 2012 Jul;18(13–14):1479–89. doi:10.1089/ten.tea.2011.0325
96. Ando Y, Matsubara K, Ishikawa J, Fujio M, Shohara R, Hibi H, et al. Stem cell-conditioned medium accelerates distraction osteogenesis through multiple regenerative mechanisms. *Bone*. 2014 Apr 1;61:82–90. doi:10.1016/j.bone.2013.12.029
97. Wang Y, Kong Y, Du J, Qi L, Liu M, Xie S, et al. Injection of human umbilical cord mesenchymal stem cells exosomes for the treatment of knee osteoarthritis: from preclinical to clinical research. *J Transl Med*. 2025 Jun 11;23:641. doi:10.1186/s12967-025-06623-y PubMed PMID: 40500748; PubMed Central PMCID: PMC12153132.
98. Bolandnazar NS, Raeissadat SA, Haghighatkhah H, Rayegani SM, Oshnari RS, Keshel SH, et al. Safety and efficacy of placental mesenchymal stromal cells-derived extracellular vesicles in knee osteoarthritis: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024 Oct 28;25(1):856. doi:10.1186/s12891-024-07979-w
99. Mishra V, Chouhan D, Rakha A. Fortified Stem Cell Secretome as a potential therapeutic for Tendinopathy Treatment. *Cytotherapy*. 2025 May 1;27(5):S115. doi:10.1016/j.jcyt.2025.03.223
100. Stem cell secretome treatment improves whole-body metabolism, reduces adiposity, and promotes skeletal muscle function in aged mice - Fennel - 2024 - *Aging Cell* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/accel.14144>
101. Hendrawan S, Marcelina O, Eryani A, Siahaan E, Baer HU. Three-dimensional cellularized matrix supplemented with secretome enhances tissue regeneration in an incisional

- hernia repair model. *Biomaterials Translational*. 2025 Sep 4;0(0):41. doi:10.12336/bmt.25.00041
102. Hendrawan S, Lheman J, Weber U, Oberkofler CE, Eryani A, Vonlanthen R, et al. Fibroblast matrix implants-a better alternative for incisional hernia repair? *Biomed Mater*. 2024 Apr 25;19(3). doi:10.1088/1748-605X/ad3da4 PubMed PMID: 38604155.
103. Giovannelli L, Bari E, Jommi C, Tartara F, Armocida D, Garbossa D, et al. Mesenchymal stem cell secretome and extracellular vesicles for neurodegenerative diseases: Risk-benefit profile and next steps for the market access. *Bioactive Materials*. 2023 Nov 1;29:16–35. doi:10.1016/j.bioactmat.2023.06.013
104. Shannon G, Rinendyaputri R, Sunarno S, Malik A. **Effects of stem cell therapy on preclinical stroke**. *Open Vet J*. 2025;(0):1. doi:10.5455/OVJ.2025.v15.i2.9
105. Sun Y, Jiang X, Gao J. Stem cell-based ischemic stroke therapy: Novel modifications and clinical challenges. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024 Feb 1;19(1):100867. doi:10.1016/j.ajps.2023.100867
106. Asgari Taei A, Nasoohi S, Hassanzadeh G, Kadivar M, Dargahi L, Farahmandfar M. Enhancement of angiogenesis and neurogenesis by intracerebroventricular injection of secretome from human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells in ischemic stroke model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021 Aug 1;140:111709. doi:10.1016/j.biopha.2021.111709
107. Faezi M, Nasser Maleki S, Aboutaleb N, Nikougoftar M. The membrane mesenchymal stem cell derived conditioned medium exerts neuroprotection against focal cerebral ischemia by targeting apoptosis. *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2018 Dec 1;94:21–31. doi:10.1016/j.jchemneu.2018.08.004

108. Huang X, Ding J, Li Y, Liu W, Ji J, Wang H, et al. Exosomes derived from PEDF modified adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorate cerebral ischemia-reperfusion injury by regulation of autophagy and apoptosis. *Experimental Cell Research*. 2018 Oct 1;371(1):269–77. doi:10.1016/j.yexcr.2018.08.021
109. Extracellular Vesicles Improve Post-Stroke Neuroregeneration and Prevent Postischemic Immunosuppression | Stem Cells Translational Medicine | Oxford Academic [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://academic.oup.com/stcltm/article/4/10/1131/6387853>
110. Mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles promote neurological recovery and brain remodeling after distal middle cerebral artery occlusion in aged rats | GeroScience | Springer Nature Link [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11357-021-00483-2>
111. Mesenchymal Stem Cell Therapy Modulates the Inflammatory Response in Experimental Traumatic Brain Injury - Galindo - 2011 - Neurology Research International - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2011/564089>
112. Wen L, Wang YD, Shen DF, Zheng PD, Tu MD, You WD, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells inhibit neuroinflammation after traumatic brain injury. *Neural Regeneration Research*. 2022 Dec;17(12):2717. doi:10.4103/1673-5374.339489
113. Williams AM, Bhatti UF, Brown JF, Biesterveld BE, Kathawate RG, Graham NJ, et al. Early single-dose treatment with exosomes provides neuroprotection and improves blood-brain barrier integrity in swine model of traumatic brain injury and hemorrhagic shock. *Journal of Trauma and*

Acute Care Surgery. 2020 Feb;88(2):207.
doi:10.1097/TA.0000000000002563

114. Liu XY, Wei MG, Liang J, Xu HH, Wang JJ, Wang J, et al. Injury-preconditioning secretome of umbilical cord mesenchymal stem cells amplified the neurogenesis and cognitive recovery after severe traumatic brain injury in rats [Internet]. doi:10.1111/jnc.14859

115. Zhang Q, Liu S, Li T, Yuan L, Liu H, Wang X, et al. Preconditioning of bone marrow mesenchymal stem cells with hydrogen sulfide improves their therapeutic potential. *Oncotarget*. 2016 Aug 9;7(36):58089–104. doi:10.18632/oncotarget.11166

116. Impact of the Secretome of Human Mesenchymal Stem Cells on Brain Structure and Animal Behavior in a Rat Model of Parkinson's Disease | Stem Cells Translational Medicine | Oxford Academic [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://academic.oup.com/stcltm/article/6/2/634/6404726>

117. Xue C, Li X, Ba L, Zhang M, Yang Y, Gao Y, et al. MSC-Derived Exosomes can Enhance the Angiogenesis of Human Brain MECs and Show Therapeutic Potential in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Aging Dis*. 2021 Aug;12(5):1211–22. doi:10.14336/AD.2020.1221 PubMed PMID: 34341703; PubMed Central PMCID: PMC8279521.

118. Chen HX, Liang FC, Gu P, Xu BL, Xu HJ, Wang WT, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells repair a Parkinson's disease model by inducing autophagy. *Cell Death Dis*. 2020 Apr 27;11(4):288. doi:10.1038/s41419-020-2473-5

119. Exosomes Isolated From Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Alleviate Neuroinflammation and Reduce Amyloid-Beta Deposition by Modulating Microglial Activation in Alzheimer's Disease | *Neurochemical Research* |

Springer Nature Link [Internet]. [cited 2026 Mar 13].

Available from:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-018-2641-5>

120. Santamaria G, Brandi E, Vitola PL, Grandi F, Ferrara G, Pischiutta F, et al. Intranasal delivery of mesenchymal stem cell secretome repairs the brain of Alzheimer's mice. *Cell Death Differ.* 2021 Jan;28(1):203–18. doi:10.1038/s41418-020-0592-2
121. Wang X, Yang G. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes reduce A β deposition and improve cognitive function recovery in mice with Alzheimer's disease by activating sphingosine kinase/sphingosine-1-phosphate signaling pathway. *Cell Biology International.* 2021;45(4):775–84. doi:10.1002/cbin.11522
122. Mita T, Furukawa-Hibi Y, Takeuchi H, Hattori H, Yamada K, Hibi H, et al. Conditioned medium from the stem cells of human dental pulp improves cognitive function in a mouse model of Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research.* 2015 Oct 15;293:189–97. doi:10.1016/j.bbr.2015.07.043
123. Borhani-Haghighi M, Mohamadi Y. Intranasal administration of conditioned medium derived from mesenchymal stem cells-differentiated oligodendrocytes ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Chemical Neuroanatomy.* 2020 Jul 1;106:101792. doi:10.1016/j.jchemneu.2020.101792
124. Ophelders DRMG, Wolfs TGAM, Jellema RK, Zwanenburg A, Andriessen P, Delhaas T, et al. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles Protect the Fetal Brain After Hypoxia-Ischemia. *Stem Cells Transl Med.* 2016 Jun 1;5(6):754–63. doi:10.5966/sctm.2015-0197
125. Intranasally Administered Exosomes from Umbilical Cord Stem Cells Have Preventive Neuroprotective Effects and Contribute to Functional Recovery after Perinatal Brain

- Injury [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/8/855>
126. Secretome as a Tool to Treat Neurological Conditions: Are We Ready? [Internet]. [cited 2026 Mar 14]. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/22/16544>
127. Trifitriana M, Kurniawati Y, Arrum RK, Ameline L, Anadya R, Khairani FA. Global trends and publication on secretome in dermatology practice: A bibliometrics analysis from 2003 to 2023. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2024 Apr 21;34(2):519–26.
128. MSC-Derived Secretome and Exosomes in Dermatology: Mechanisms, Therapeutic Opportunities, and Scientific Challenges—A Narrative Review - Costa Pereira Cestari - 2026 - *International Journal of Dermatology* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.17982>
129. Guillamat-Prats R. The Role of MSC in Wound Healing, Scarring and Regeneration. *Cells*. 2021 Jul;10(7):1729. doi:10.3390/cells10071729
130. Park BS, Kim WS, Choi JS, Kim HK, Won JH, Ohkubo F, et al. Hair growth stimulated by conditioned medium of adipose-derived stem cells is enhanced by hypoxia: evidence of increased growth factor secretion. *Biomedical Research*. 2010;31(1):27–34. doi:10.2220/biomedres.31.27
131. Lee E, Choi MS, Cho BS, Won YJ, Lee JH, Kim SR, et al. The efficacy of adipose stem cell-derived exosomes in hair regeneration based on a preclinical and clinical study. *Int J Dermatol*. 2024 Sep;63(9):1212–20. doi:10.1111/ijd.17406 PubMed PMID: 39155501.
132. Li Y, Ye Z, Yang W, Zhang Q, Zeng J. An Update on the Potential of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Cutaneous Diseases. *Stem Cells Int*. 2021;2021:8834590.

doi:10.1155/2021/8834590 PubMed PMID: 33505474;
PubMed Central PMCID: PMC7806381.

133. Lai RC, Tan TT, Sim WK, Zhang B, Lim SK. A roadmap from research to clinical testing of mesenchymal stromal cell exosomes in the treatment of psoriasis. *Cytotherapy*. 2023 Aug;25(8):815–20. doi:10.1016/j.jcyt.2023.03.015 PubMed PMID: 37115163.
134. Iuliano M, Grimaldi L, Rosa P, Scibetta S, Bernardini N, Proietti I, et al. Extracellular vesicles in psoriasis: from pathogenesis to possible roles in therapy. *Front Immunol*. 2024;15:1360618. doi:10.3389/fimmu.2024.1360618 PubMed PMID: 38827737; PubMed Central PMCID: PMC11140073.
135. Tokuyama M, Mabuchi T. New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 11;21(20):7488. doi:10.3390/ijms21207488 PubMed PMID: 33050592; PubMed Central PMCID: PMC7589905.
136. Cestari M da CP, Tovo RF, Bueno DF. MSC-Derived Secretome and Exosomes in Dermatology: Mechanisms, Therapeutic Opportunities, and Scientific Challenges—A Narrative Review [Internet]. doi:10.1111/ijd.17982
137. Suhandi C, Wilar G, Elamin KM, Dewayani AR, Ghaliya S, Abdullah A, et al. The Effect of Stem Cell Secretome on the Improvement of Diabetic Wound Recovery: A Systematic Review and Meta-Analysis of In Vivo Studies. *Current Therapeutic Research*. 2025 Jan 1;102:100778. doi:10.1016/j.curtheres.2025.100778
138. Hendrawan S, Kusnadi Y, Lagonda CA, Fauza D, Lheman J, Budi E, et al. Wound healing potential of human umbilical cord mesenchymal stem cell conditioned medium: An in vitro and in vivo study in diabetes-induced rats. *Vet World*. 2021 Aug;14(8):2109–17. doi:10.14202/vetworld.2021.2109-2117 PubMed PMID: 34566328; PubMed Central PMCID: PMC8448625.

139. Hendrawan S, Marcelina O, Tan ST, Baer HU. Immobilization of hUC-MSCs conditioned medium on 3D PLLA collagen-coated matrix enhances diabetic wound healing progression. *Engineered Regeneration*. 2024 Sep 1;5(3):421–31. doi:10.1016/j.engreg.2024.04.005
140. Tan ST, Aisyah PB, Firmansyah Y, Nathasia N, Budi E, Hendrawan S. Effectiveness of Secretome from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Gel (10% SM-hUCMSC Gel) for Chronic Wounds (Diabetic and Trophic Ulcer) – Phase 2 Clinical Trial. *JMDH*. 2023 Jun 23;16:1763–77. doi:10.2147/JMDH.S408162
141. Panduan Praktik Klinis PERDOSKI 2024 | PDF | Sains & Matematika [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://id.scribd.com/document/793650015/Ppk-Perdoski-2024-Watermark>
142. Ranganath SH, Levy O, Inamdar MS, Karp JM. Harnessing the Mesenchymal Stem Cell Secretome for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Cell Stem Cell*. 2012 Mar 2;10(3):244–58. doi:10.1016/j.stem.2012.02.005 PubMed PMID: 22385653.
143. Frontiers | Systemic Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Reduce Myocardial Infarct Size: Characterization With MRI in a Porcine Model [Internet]. [cited 2026 Apr 13]. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2020.601990/full>
144. Kundu D, Shin SY, Chilian WM, Dong F. The Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Cardiac Repair. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Jan;25(24):13494. doi:10.3390/ijms252413494
145. Azimian Zavareh V, Eslampoor N, Panahi-Alanagh S, Malekmohammad L, Stanek A. Mesenchymal stem cell-derived exosomes in myocardial infarction repair: therapeutic potential and scaffold-based delivery strategies.

Front Pharmacol. 2026 Feb 5;17.
doi:10.3389/fphar.2026.1762630

146. Ranganath SH, Levy O, Inamdar MS, Karp JM. Harnessing the Mesenchymal Stem Cell Secretome for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Cell Stem Cell*. 2012 Mar 2;10(3):244–58. doi:10.1016/j.stem.2012.02.005 PubMed PMID: 22385653; PubMed Central PMCID: PMC3294273.
147. Mesenchymal Stem Cell Secretome for Cardiac Regeneration: Opportunity for Cell-Free Therapy [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/27/1/209>
148. Qu Q, Pang Y, Zhang C, Liu L, Bi Y. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit vein graft intimal hyperplasia and accelerate reendothelialization by enhancing endothelial function. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Mar 23;11(1):133. doi:10.1186/s13287-020-01639-1
149. Arslan F, Lai RC, Smeets MB, Akeroyd L, Choo A, Agur ENE, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Research*. 2013 May 1;10(3):301–12. doi:10.1016/j.scr.2013.01.002
150. Effect of mesenchymal stem cell conditioned medium on hepatocyte matrix implant to alleviate liver cirrhosis in rats: *Regenerative Medicine: Vol 20, No 10* [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/17460751.2025.2574178?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
151. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Alleviate Liver Fibrosis - Tingfen Li, Yongmin Yan, Bingying Wang, Hui Qian, Xu Zhang, Li Shen, Mei Wang, Ying Zhou, Wei Zhu, Wei Li, Wenrong Xu, 2013 [Internet]. [cited

2026 Mar 13]. Available from:
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1089/scd.2012.0395>

152. Driscoll J, Patel T. The mesenchymal stem cell secretome as an acellular regenerative therapy for liver disease. *J Gastroenterol.* 2019;54(9):763–73.
doi:10.1007/s00535-019-01599-1 PubMed PMID: 31270691; PubMed Central PMCID: PMC6698261.
153. Wang JJ, Zheng Y, Li YL, Xiao Y, Ren YY, Tian YQ. Emerging role of mesenchymal stem cell-derived exosomes in the repair of acute kidney injury. *World Journal of Stem Cells.* 2025 Mar 26;17(3). doi:10.4252/wjsc.v17.i3.103360
154. Tögel F, Hu Z, Weiss K, Isaac J, Lange C, Westenfelder C. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2005 Jul;289(1):F31–42.
doi:10.1152/ajprenal.00007.2005
155. Adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate dialysis-induced peritoneal fibrosis by modulating macrophage polarization via interleukin-6 | *Stem Cell Research & Therapy* | Springer Nature Link [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1186/s13287-021-02270-4>
156. Monsel A, Zhu Y gang, Gudapati V, Lim H, Lee JW. Mesenchymal stem cell derived secretome and extracellular vesicles for acute lung injury and other inflammatory lung diseases. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2016 Jul 2;16(7):859–71. doi:10.1517/14712598.2016.1170804 PubMed PMID: 27011289.
157. Ionescu LI, Alphonse RS, Arizmendi N, Morgan B, Abel M, Eaton F, et al. Airway Delivery of Soluble Factors from Plastic-Adherent Bone Marrow Cells Prevents Murine

Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012 Feb;46(2):207–16.
doi:10.1165/rcmb.2010-0391OC

158. Cruz FF, Borg ZD, Goodwin M, Sokocevic D, Wagner DE, Coffey A, et al. Systemic Administration of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cell Extracellular Vesicles Ameliorates Aspergillus Hyphal Extract-Induced Allergic Airway Inflammation in Immunocompetent Mice. *Stem Cells Transl Med*. 2015 Nov 1;4(11):1302–16.
doi:10.5966/sctm.2014-0280 PubMed PMID: 26378259.
159. Gennai S, Monsel A, Hao Q, Park J, Matthay MA, Lee JW. Microvesicles Derived From Human Mesenchymal Stem Cells Restore Alveolar Fluid Clearance in Human Lungs Rejected for Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2015 Sep 1;15(9):2404–12. doi:10.1111/ajt.13271
160. Chen J ying, An R, Liu Z jun, Wang J ju, Chen S zhen, Hong M ming, et al. Therapeutic effects of mesenchymal stem cell-derived microvesicles on pulmonary arterial hypertension in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2014 Sep;35(9):1121–8. doi:10.1038/aps.2014.61
161. Monsel A, Zhu Y gang, Gudapati V, Lim H, Lee JW. Mesenchymal Stem Cell Derived Secretome and Extracellular Vesicles for Acute Lung Injury and Other Inflammatory Lung Diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2016 Jul;16(7):859–71.
doi:10.1517/14712598.2016.1170804 PubMed PMID: 27011289; PubMed Central PMCID: PMC5280876.
162. Phinney DG, Di Giuseppe M, Njah J, Sala E, Shiva S, St Croix CM, et al. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs. *Nat Commun*. 2015 Oct 7;6(1):8472. doi:10.1038/ncomms9472
163. *Frontiers | The Role of Mesenchymal Stromal Cells-Derived Small Extracellular Vesicles in Diabetes and Its Chronic Complications* [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from:

<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/article/s/10.3389/fendo.2021.780974/full>

164. The effect of exosomes derived from mesenchymal stem cells in the treatment of induced type 1 diabetes mellitus in rats | Biotechnology Letters | Springer Nature Link [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10529-020-02908-y>
165. Regenerative therapeutic effects of conditioned medium from human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as an adjuvant to insulin therapy in a rat model of type 2 diabetes | Request PDF [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/396240172_Regenerative_therapeutic_effects_of_conditioned_medium_from_human_umbilical_cord-derived_mesenchymal_stem_cells_as_an_adjuvant_to_insulin_therapy_in_a_rat_model_of_type_2_diabetes
166. Xie Q, Xiong X, Xiao N, He K, Chen M, Peng J, et al. Mesenchymal Stem Cells Alleviate DHEA-Induced Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) by Inhibiting Inflammation in Mice. *Stem Cells International*. 2019;2019(1):9782373. doi:10.1155/2019/9782373
167. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates metabolic dysfunction and restores fertility in a PCOS mouse model through interleukin-10 | Stem Cell Research & Therapy | Springer Nature Link [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13287-021-02472-w>
168. Umbilical Cord MSC-Secretome Therapy Enhances Erectile Function in Elderly Men | UMI Medical Journal [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://jurnal.fk.umi.ac.id/index.php/umimedicaljournal/article/view/348>

169. Mesenchymal Stromal Cell Secretome for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Latest Trends in Isolation, Content Optimization and Delivery Avenues [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/11/1802>
170. Katifelis H, Filidou E, Psaraki A, Yakoub F, Roubelakis MG, Tarapatzi G, et al. Amniotic Fluid-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Secretome and Exosomes Improve Inflammation in Human Intestinal Subepithelial Myofibroblasts. *Biomedicines*. 2022 Oct;10(10):2357. doi:10.3390/biomedicines10102357
171. Yu W, Zhou H, Feng X, Liang X, Wei D, Xia T, et al. Mesenchymal stem cell secretome-loaded fibrin glue improves the healing of intestinal anastomosis. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023 Mar 31;11:1103709. doi:10.3389/fbioe.2023.1103709 PubMed PMID: 37064233; PubMed Central PMCID: PMC10102583.
172. Mesenchymal stem cells promote healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcer through paracrine actions in pigs | *Science Translational Medicine* [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aat7455>
173. Xia X, Chiu PWY, Lam PK, Chin WC, Ng EKW, Lau JYW. Secretome from hypoxia-conditioned adipose-derived mesenchymal stem cells promotes the healing of gastric mucosal injury in a rodent model. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2018 Jan 1;1864(1):178–88. doi:10.1016/j.bbadis.2017.10.009
174. Múzes G, Sipos F. Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome: A Potential Therapeutic Option for Autoimmune and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Cells*. 2022 Jan;11(15):2300. doi:10.3390/cells11152300

175. Nurudhin A, Werdiningsih Y, Sunarso I, Marwanta S, Damayani A, Prabowo NA, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell-derived secretome as a potential treatment for systemic lupus erythematosus: A double-blind randomized controlled trial. *Narra J.* 2025 Mar 3;5(1):e1799–e1799. doi:10.52225/narra.v5i1.1799
176. Deng D, Zhang P, Guo Y, Lim TO. A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017 Aug 1;76(8):1436–9. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211073 PubMed PMID: 28478399.
177. Werdiningsih Y, Nurudhin A, Sunarso I. Mesenchymal Stem Cell Secretome Improves Bone Quality in Autoimmune Rheumatic Patients (AIIRD): A Case Report. *Indonesian Basic and Experimental Health Sciences.* 2024 Nov 30;13(1):11–5. doi:10.11594/ibehs.vol13iss1pp11-15
178. Full article: Mesenchymal stem cell secretome ameliorates over-expression of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and fetal growth restriction (FGR) in animal SLE model [Internet]. [cited 2026 Mar 14]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2023.2279931>
179. Tasya M, Ritonga MA, Tjahyadi D, Syam HH. Mesenchymal Stem Cell Secretome as a Therapeutic Strategy for Thin Endometrium: A Narrative Review. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research.* 2025 Nov 4;e731454.
180. Donato L, Scimone C, Alibrandi S, Scalinci SZ, Mordà D, Rinaldi C, et al. Human retinal secretome: A cross-link between mesenchymal and retinal cells. *World Journal of Stem Cells.* 2023 Jul 26;15(7):665–86. doi:10.4252/wjsc.v15.i7.665
181. Mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived exosomes: a promising strategy for treating retinal

degenerative diseases | Molecular Medicine | Springer Nature Link [Internet]. [cited 2026 Apr 14]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s10020-025-01120-w>

182. Samaeekia R, Rabiee B, Putra I, Shen X, Park YJ, Hematti P, et al. Effect of Human Corneal Mesenchymal Stromal Cell-derived Exosomes on Corneal Epithelial Wound Healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Oct 25;59(12):5194–200. doi:10.1167/iovs.18-24803
183. Wound-Healing Effects of Mesenchymal Stromal Cell Secretome in the Cornea and the Role of Exosomes [Internet]. [cited 2026 Apr 14]. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/5/1486>
184. Cheng S, Ma Y, Huang F, Luo R, Han L, He L, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes for Ocular Diseases: Therapeutic Mechanisms and Clinical Perspectives. *IJN.* 2025 Dec 6;20:14521–50. doi:10.2147/IJN.S555771
185. Rezaeian A, Khatami F, Heidari Keshel S, Akbari MR, Mirzaei A, Gholami K, et al. The effect of mesenchymal stem cells-derived exosomes on the prostate, bladder, and renal cancer cell lines. *Sci Rep.* 2022 Dec 3;12(1):20924. doi:10.1038/s41598-022-23204-x
186. Current and future treatments for hepatocellular carcinoma [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i28/8478.htm?appgw_azwaf_jsc=UCoOh8HWZdZtSf6PfH1I1EhrWOBkvdTKeEEHF8Ai2tTzPajxyChlaI_t6ztP2412B_TEHr78UB3AwxTB_v0eiBzQBKzkOq3yMUCmMRdrKhYeVZ6sqlqRT5o4MU2RP5vJrnCVbrukNzI49LkXvrkailftCvqs1E721I19P_WCWs9bkyt24vYgmzolhqnAEujb91uHt4e0bJeBvH4ggweaxW-GMuWIB6YGTww8radSN207pkf0nbGenaAVtWOvK5sVSEePKnrK9ama2wL Ff-ZWKcjYr2hvvKU1Ak6K50t919mc8ZHRIq5Ymkrse5chXrkYmO9brYaAIARoldswBYwEQ

187. Mesenchymal Stem Cells and Their Exocytotic Vesicles [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2085>
188. Yang Y, Bucan V, Baehre H, von der Ohe J, Otte A, Hass R. Acquisition of new tumor cell properties by MSC-derived exosomes. *International Journal of Oncology*. 2015 Jul 1;47(1):244–52. doi:10.3892/ijo.2015.3001
189. Sipos F, Múzes G. Disagreements in the therapeutic use of mesenchymal stem cell-derived secretome. *World Journal of Stem Cells*. 2022 Jun 26;14(6):365–71. doi:10.4252/wjsc.v14.i6.365
190. DO J, DC T, Dordevic M. IRB Approved Pilot Safety Study Of An Extracellular Vesicle Isolate Product Evaluating The Treatment Of Osteoarthritis In Combat-Related Injuries. *Journal Of Stem Cell Research*. 2020 Sep 25;1:1–10. doi:10.52793/JSCR.2020.1(2)-09
191. Zhang Y, Li Z, Guan H, Qiu Z, Zou C. Engineering exosomes for Alzheimer's disease: Multi-target therapeutic strategies from pathogenesis to clinical translation. *Clin Transl Med*. 2025 Dec 15;15(12):e70548. doi:10.1002/ctm2.70548 PubMed PMID: 41399181; PubMed Central PMCID: PMC12706182.
192. Alinda MD, Christopher PM, Listiawan MY, Endaryanto A, Suroto H, Rantam FA, et al. The efficacy of topical adipose mesenchymal stem cell-conditioned medium versus framycetin gauze dressing in chronic plantar ulcer of leprosy: A randomized controlled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2023;89(5):656–64. doi:10.25259/IJDVL_784_2021 PubMed PMID: 36688887.
193. Mohseni Meybodi MA, Nilforoushzadeh MA, KhandanDezfully N, Mansouri P. The safety and efficacy of adipose tissue-derived exosomes in treating mild to moderate plaque psoriasis: A clinical study. *Life Sciences*. 2024 Sep 15;353:122915. doi:10.1016/j.lfs.2024.122915

194. Hendrawan S, Marcelina O, Tan ST, Baer HU. Immobilization of hUC-MSCs conditioned medium on 3D PLLA collagen-coated matrix enhances diabetic wound healing progression. *Engineered Regeneration*. 2024 Sep 1;5(3):421–31. doi:10.1016/j.engreg.2024.04.005
195. Tan ST, Aisyah PB, Firmansyah Y, Nathasia N, Budi E, Hendrawan S. Effectiveness of Secretome from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Gel (10% SM-hUCMSC Gel) for Chronic Wounds (Diabetic and Trophic Ulcer) – Phase 2 Clinical Trial. *JMDH*. 2023 Jun 23;16:1763–77. doi:10.2147/JMDH.S408162
196. Baermed. Safety and Feasibility of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome in the Treatment of Liver Cirrhosis: a Comprehensive Evaluation of Fibrosis Reduction, Immunomodulation, and Hepatic Regeneration a Single Center, Non-randomized, Phase I Clinical Trial [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 Oct [cited 2026 Mar 13]. Clinical trial registration no.: NCT06629909. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06629909>
197. Effect of mesenchymal stem cell conditioned medium on hepatocyte matrix implant to alleviate liver cirrhosis in rats: *Regenerative Medicine: Vol 20 , No 10 - Get Access* [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17460751.2025.2574178>
198. Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases | *Biomaterials Research* [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://spj.science.org/doi/10.1186/s40824-016-0068-0>
199. Abdullah M, Pawitan JA, Irawan C, Rahyussalim -, Aditiansih D, Liem IK, et al. Effectiveness and safety profile of mesenchymal stem cell secretome as a treatment for severe cases of COVID-19: a randomized controlled trial

[Internet]. F1000Research; 2022 [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://f1000research.com/articles/11-143> doi:10.12688/f1000research.75580.2

200. Direct Biologics, LLC. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles for Hospitalized Patients With Moderate-to-Severe ARDS: A Phase III Clinical Trial [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; 2026 Feb [cited 2026 Mar 13]. Clinical trial registration no.: NCT05354141. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05354141>
201. Nassar WF. Phase 1 Study of The Effect of Cell-Free Cord Blood Derived Microvesicles On β -cell Mass in Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) Patients [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; 2014 May [cited 2026 Mar 13]. Clinical trial registration no.: NCT02138331. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02138331>
202. Hendrawan S, Lheman J, Marcelina O, Tantoso L, Baer HU, Gunawan S. Regenerative therapeutic effects of conditioned medium from human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as an adjuvant to insulin therapy in a rat model of type 2 diabetes. *World Academy of Sciences Journal*. 2025 Nov 1;7(6):1–13. doi:10.3892/wasj.2025.404
203. Shanghai East Hospital. A Randomized, Single-blind Clinical Study of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Exosomes for the Treatment of Moderate-to-severe Active Ulcerative Colitis After Existing Therapy Failure [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 Apr [cited 2026 Mar 13]. Clinical trial registration no.: NCT06853522. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06853522>
204. Direct Biologics, LLC. A Phase 2a Study of Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicle Isolate Product (DB-3Q) in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; 2026 Feb [cited 2026 Mar 13]. Clinical trial

registration no.: NCT06918808. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06918808>

205. Hendrawan S, Lheman J, Weber U, Oberkofler CE, Eryani A, Vonlanthen R, et al. Fibroblast matrix implants—a better alternative for incisional hernia repair? *Biomed Mater*. 2024 Apr;19(3):035033. doi:10.1088/1748-605X/ad3da4
206. Hendrawan S, Marcelina O, Eryani A, Siahaan E, Baer HU. Three-dimensional cellularized matrix supplemented with secretome enhances tissue regeneration in an incisional hernia repair model. *Biomaterials Translational*. 2025 Sep 4;0(0):41. doi:10.12336/bmt.25.00041
207. Royan Institute. Safety and Feasibility Study of Intra-ovarian Injection of Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells-derived Extracellular Vesicles in Idiopathic Premature Ovarian Failure Patients: Clinical Trial Phase I [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 Jan [cited 2026 Mar 13]. Clinical trial registration no.: NCT06202547. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06202547>
208. M.D. Anderson Cancer Center. Phase I Study of Mesenchymal Stromal Cells-Derived Exosomes With KrasG12D siRNA for Metastatic Pancreas Cancer Patients Harboring KrasG12D Mutation [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 Nov [cited 2026 Mar 13]. Clinical trial registration no.: NCT03608631. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03608631>
209. Hodge JG, Decker HE, Robinson JL, Mellott AJ. Tissue-mimetic culture enhances mesenchymal stem cell secretome capacity to improve regenerative activity of keratinocytes and fibroblasts in vitro [Internet]. doi:10.1111/wrr.13076
210. Bayat RP Abbas Piryaeei, Atarolsadat Mostafavinia, Sara Zandpazandi, Farzane Hendudari, Abdollah Amini, Mohammad. The Effect of Combined Pulsed Wave Low-Level Laser Therapy and Human Bone Marrow

Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium on Open Skin Wound Healing in Diabetic Rats - Ramin Pouriran, Abbas Piryaee, Ataroalsadat Mostafavinia, Sara Zandpazandi, Farzane Hendudari, Abdollah Amini, Mohammad Bayat, 2016. *Photomedicine and Laser Surgery* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1089/pho.2015.4020>

211. Kober J, Gugerell A, Schmid M, Zeyda M, Buchberger E, Nickl S, et al. Wound Healing Effect of Conditioned Media Obtained From Adipose Tissue on Human Skin Cells: A Comparative in Vitro Study. *Ann Plast Surg*. 2016 Aug;77(2):156–63. doi:10.1097/SAP.0000000000000358 PubMed PMID: 25275476.
212. Joshi J, Abnavi MD, Kothapalli CR. Synthesis and secretome release by human bone marrow mesenchymal stem cell spheroids within three-dimensional collagen hydrogels: Integrating experiments and modelling [Internet]. doi:10.1002/term.2943
213. Dominici M, Blanc KL, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006 Jan 1;8(4):315–7. doi:10.1080/14653240600855905 PubMed PMID: 16923606.
214. The Hidden Power of the Secretome: Therapeutic Potential on Wound Healing and Cell-Free Regenerative Medicine—A Systematic Review [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/5/1926>
215. Gimona M, Pachler K, Laner-Plamberger S, Schallmoser K, Rohde E. Manufacturing of Human Extracellular Vesicle-Based Therapeutics for Clinical Use. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017 Jun;18(6):1190. doi:10.3390/ijms18061190

216. Defining mesenchymal stromal cell (MSC)-derived small extracellular vesicles for therapeutic applications - Witwer - 2019 - Journal of Extracellular Vesicles - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://isevjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/20013078.2019.1609206>
217. The influence of cell source on the senescence of human mesenchymal stem/stromal cells | Human Cell | Springer Nature Link [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13577-025-01213-y>
218. Oxygen Tension Regulates Human Mesenchymal Stem Cell Paracrine Functions | Stem Cells Translational Medicine | Oxford Academic [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://academic.oup.com/stcltm/article/4/7/809/6397340>
219. Yuan F, Liu J, Zhong L, Liu P, Li T, Yang K, et al. Enhanced therapeutic effects of hypoxia-preconditioned mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles in renal ischemic injury. *Stem Cell Res Ther.* 2025 Feb 4;16(1):39. doi:10.1186/s13287-025-04166-z
220. Ferreira JR, Teixeira GQ, Santos SG, Barbosa MA, Almeida-Porada G, Gonçalves RM. Mesenchymal Stromal Cell Secretome: Influencing Therapeutic Potential by Cellular Pre-conditioning. *Front Immunol.* 2018 Dec 4;9. doi:10.3389/fimmu.2018.02837
221. Yu SP, Wei Z, Wei L. Preconditioning Strategy in Stem Cell Transplantation Therapy. *Transl Stroke Res.* 2013 Feb 1;4(1):76–88. doi:10.1007/s12975-012-0251-0
222. Trufanova N, Trufanov O, Petrenko O. Unlocking MSC Potential: Metabolic Reprogramming via Synthetic Biology Approaches. *SynBio.* 2025 Sep;3(3):13. doi:10.3390/synbio3030013

223. Secretome from human adipose-derived mesenchymal stem cells promotes blood vessel formation and pericyte coverage in experimental skin repair | PLOS One [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0277863>
224. Hypoxia-Preconditioned Extracellular Vesicles from Mesenchymal Stem Cells Improve Cartilage Repair in Osteoarthritis [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0375/12/2/225>
225. Herrmann JL, Wang Y, Abarbanell AM, Weil BR, Tan J, Meldrum DR. PRECONDITIONING MESENCHYMAL STEM CELLS WITH TRANSFORMING GROWTH FACTOR-ALPHA IMPROVES MESENCHYMAL STEM CELL-MEDIATED CARDIOPROTECTION. Shock. 2010 Jan;33(1):24. doi:10.1097/SHK.0b013e3181b7d137
226. Growth Factor Preconditioning Increases the Function of Diabetes-Impaired Mesenchymal Stem Cells - Mohsin Khan, Shoaib Akhtar, Sadia Mohsin, Shaheen N. Khan, Sheikh Riazuddin, 2011 [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1089/scd.2009.0397>
227. Ex Vivo Pretreatment with Melatonin Improves Survival, Proangiogenic/Mitogenic Activity, and Efficiency of Mesenchymal Stem Cells Injected into Ischemic Kidney | Stem Cells | Oxford Academic [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://academic.oup.com/stmcls/article-abstract/26/7/1749/6402963?redirectedFrom=fulltext>
228. Tang Y, Cai B, Yuan F, He X, Lin X, Wang J, et al. Melatonin Pretreatment Improves the Survival and Function of Transplanted Mesenchymal Stem Cells after Focal Cerebral Ischemia. Cell Transplant. 2014 Oct 1;23(10):1279–91. doi:10.3727/096368913X667510

229. Maffioli E, Nonnis S, Angioni R, Santagata F, Cali B, Zanotti L, et al. Proteomic analysis of the secretome of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells primed by pro-inflammatory cytokines. *Journal of Proteomics*. 2017 Aug 23;166:115–26. doi:10.1016/j.jprot.2017.07.012
230. Lu Z, Chen Y, Dunstan C, Roohani-Esfahani S, Zreiqat H. *Priming Adipose Stem Cells with Tumor Necrosis Factor-Alpha Preconditioning Potentiates Their Exosome Efficacy for Bone Regeneration. *Tissue Engineering Part A*. 2017 Nov 1;23(21–22):1212–20. doi:10.1089/ten.tea.2016.0548
231. Enhanced Immunosuppressive Properties of Human Mesenchymal Stem Cells Primed by Interferon- γ - *eBioMedicine* [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(18\)30002-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(18)30002-1/fulltext)
232. Intravenously Infusing the Secretome of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Ameliorates Neuroinflammation and Neurological Functioning After Traumatic Brain Injury - Chao Xu, Yun-Feng Diao, Jing Wang, Jun Liang, Hai-Huan Xu, Ming-Liang Zhao, Bin Zheng, Zuo Luan, Jing-Jing Wang, Xi-Ping Yang, Meng-Guang Wei, Jing-Hao Duan, Ke-Qiang Wang, Chong Chen, Feng Chen, Dong Ming, Sai Zhang, Hong-Tao Sun, Xiao-Hong Li, 2020 [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1089/scd.2019.0173>
233. Ying J, You Q, Wang Z, Hu Z. Hypoxic preconditioning promotes the immunosuppressive effects of mesenchymal stem cells in mice with colitis. *Research in Veterinary Science*. 2022 May 1;144:157–63. doi:10.1016/j.rvsc.2021.11.004
234. Jiang CM, Liu J, Zhao JY, Xiao L, An S, Gou YC, et al. Effects of Hypoxia on the Immunomodulatory Properties of Human Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cells. *J Dent Res*. 2015 Jan 1;94(1):69–77. doi:10.1177/0022034514557671

235. Studies on Conditioned Media in Human Cells: Evaluation Using Various Cell and Culture Conditions, Animal Disease Models [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.e-jarb.org/journal/view.html?doi=10.12750/JET.2018.33.1.41>
236. Prospect of Stem Cell Conditioned Medium in Regenerative Medicine - Pawitan - 2014 - BioMed Research International - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2014/965849>
237. Frontiers | Mesenchymal stem cell-derived secretome enhances nucleus pulposus cell metabolism and modulates extracellular matrix gene expression in vitro [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2023.1152207/full>
238. Lombardi F, Palumbo P, Augello FR, Cifone MG, Cinque B, Giuliani M. Secretome of Adipose Tissue-Derived Stem Cells (ASCs) as a Novel Trend in Chronic Non-Healing Wounds: An Overview of Experimental In Vitro and In Vivo Studies and Methodological Variables. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Jan;20(15):3721. doi:10.3390/ijms20153721
239. A Systematic Review of Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Potential Treatment for Glioblastoma [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/14/11/1058>
240. Witwer KW, Buzás EI, Bemis LT, Bora A, Lässer C, Lötvall J, et al. Standardization of sample collection, isolation and analysis methods in extracellular vesicle research. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2013;2(1):20360. doi:10.3402/jev.v2i0.20360
241. A live-cell image-based machine learning strategy for reducing variability in PSC differentiation systems | Cell

Discovery [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from:
<https://www.nature.com/articles/s41421-023-00543-1>

242. Palamà MEF, Gorgun C, Rovere M, Shaw GM, Reverberi D, Formica M, et al. Batch variability and anti-inflammatory effects of iPSC-derived mesenchymal stromal cell extracellular vesicles in osteoarthritis in vitro model. *Front Bioeng Biotechnol.* 2025 Apr 2;13. doi:10.3389/fbioe.2025.1536843
243. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines - Théry - 2018 - *Journal of Extracellular Vesicles* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from:
<https://isevjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/20013078.2018.1535750>
244. Mendt M, Kamerkar S, Sugimoto H, McAndrews KM, Wu CC, Gagea M, et al. Generation and testing of clinical-grade exosomes for pancreatic cancer. *JCI Insight.* 2018 Apr 19;3(8). doi:10.1172/jci.insight.99263 PubMed PMID: 0.
245. Gimona M, Pachler K, Laner-Plamberger S, Schallmoser K, Rohde E. Manufacturing of Human Extracellular Vesicle-Based Therapeutics for Clinical Use. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017 Jun;18(6):1190. doi:10.3390/ijms18061190
246. Evtushenko EG, Bagrov DV, Lazarev VN, Livshits MA, Khomyakova E. Adsorption of extracellular vesicles onto the tube walls during storage in solution. *PLOS ONE.* 2020 Dec;15(12):e0243738. doi:10.1371/journal.pone.0243738
247. Théry C, Witwer KW, Aikawa E, Alcaraz MJ, Anderson JD, Andriantsitohaina R, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *Journal of*

Extracellular Vesicles. 2018;7(1):1535750.
doi:10.1080/20013078.2018.1535750

248. Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials – an ISEV position paper - Lener - 2015 - Journal of Extracellular Vesicles - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from:
<https://isevjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3402/jev.v4.30087>
249. The impact of storage on extracellular vesicles: A systematic study - Gelibter - 2022 - Journal of Extracellular Vesicles - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from:
<https://isevjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jev2.12162>
250. Rohde E, Pachler K, Gimona M. Manufacturing and characterization of extracellular vesicles from umbilical cord–derived mesenchymal stromal cells for clinical testing. *Cytotherapy*. 2019 Jun 1;21(6):581–92.
doi:10.1016/j.jcyt.2018.12.006 PubMed PMID: 30979664.
251. Gudbergsson JM, Johnsen KB, Skov MN, Duroux M. Systematic review of factors influencing extracellular vesicle yield from cell cultures. *Cytotechnology*. 2016 Aug 1;68(4):579–92.
doi:10.1007/s10616-015-9913-6
252. Gimona M, Brizzi MF, Choo ABH, Dominici M, Davidson SM, Grillari J, et al. Critical considerations for the development of potency tests for therapeutic applications of mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles. *Cytotherapy*. 2021 May 1;23(5):373–80. doi:10.1016/j.jcyt.2021.01.001 PubMed PMID: 33934807.
253. TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition | Cell Research [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from:
<https://www.nature.com/articles/cr20095>

254. Frontiers | Extracellular Adenosine-Mediated Modulation of Regulatory T Cells [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from:
<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2014.00304/full>
255. Cancer Exosomes Express CD39 and CD73, Which Suppress T Cells through Adenosine Production | The Journal of Immunology | Oxford Academic [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from:
<https://academic.oup.com/jimmunol/article-abstract/187/2/676/7973789?redirectedFrom=fulltext>
256. Oh W, Kim DS, Yang YS, Lee JK. Immunological properties of umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells. *Cellular Immunology*. 2008 Jan 1;251(2):116–23.
doi:10.1016/j.cellimm.2008.04.003
257. Zhao Q, Larios K, Naaldijk Y, Sherman LS, Chemerinski A, Okereke K, et al. Mesenchymal stem cell secretome alters gene expression and upregulates motility of human endometrial stromal cells. *Reproduction*. 2023 Aug 1;166(2):161–74. doi:10.1530/REP-22-0485
258. Full article: The Safety of a Therapeutic Product Composed of a Combination of Stem Cell Released Molecules From Adipose Mesenchymal Stem Cells and Fibroblasts [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2144/fsoa-2020-0027>
259. Jamali F, Aldughmi M, Atiani S, Al-Radaideh A, Dahbour S, Alhattab D, et al. Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Multiple Sclerosis Patients: Phase I/II Dose-Finding Clinical Study. *Cell Transplant*. 2024 Oct 1;33:09636897241233045.
doi:10.1177/09636897241233045

260. Stem Cell's Secretome Delivery Systems [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from:
<https://apb.tbzmed.ac.ir/Article/apb-32392>
261. Isolation and Characterization of Bacterial Contaminants from Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Cultures - Journal of Pure and Applied Microbiology [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from:
<https://microbiologyjournal.org/isolation-and-characterization-of-bacterial-contaminants-from-bone-marrow-derived-mesenchymal-stem-cell-cultures/>
262. Mocchi M, Grolli S, Dotti S, Di Silvestre D, Villa R, Berni P, et al. Equine Mesenchymal Stem/Stromal Cells Freeze-Dried Secretome (Lyosecretome) for the Treatment of Musculoskeletal Diseases: Production Process Validation and Batch Release Test for Clinical Use. *Pharmaceuticals*. 2021 Jun;14(6):553. doi:10.3390/ph14060553
263. Mahajan A, Bhattacharyya S. A brief review on potential application of mesenchymal stem cell and secretome in combating mortality and morbidity in COVID-19 patients. *Biomedical Journal*. 2021 Feb 1;44(1):63–73. doi:10.1016/j.bj.2020.09.003
264. Mesenchymal Stem Cells on Horizon: A New Arsenal of Therapeutic Agents | Stem Cell Reviews and Reports | Springer Nature Link [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12015-018-9817-x>
265. Laggner M, Gugerell A, Bachmann C, Hofbauer H, Vorstandlechner V, Seibold M, et al. Reproducibility of GMP-compliant production of therapeutic stressed peripheral blood mononuclear cell-derived secretomes, a novel class of biological medicinal products. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Jan 3;11(1):9. doi:10.1186/s13287-019-1524-2

266. Sagaradze G, Monakova A, Efimenko A. Potency Assays for Mesenchymal Stromal Cell Secretome-Based Products for Tissue Regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Jan;24(11):9379. doi:10.3390/ijms24119379
267. Davies OG, Williams S, Goldie K. The therapeutic and commercial landscape of stem cell vesicles in regenerative dermatology. *Journal of Controlled Release*. 2023 Jan 1;353:1096–106. doi:10.1016/j.jconrel.2022.12.025
268. Research C for DE and. Current Good Manufacturing Practice (CGMP) Regulations. FDA [Internet]. 2025 Nov 21 [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/pharmaceutical-quality-resources/current-good-manufacturing-practice-cgmp-regulations>
269. Exosomes for repair, regeneration and rejuvenation: Expert Opinion on Biological Therapy: Vol 16 , No 4 - Get Access [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14712598.2016.1131976>
270. Asadpour A, Yahaya BH, Bicknell K, Cottrell GS, Widera D. Uncovering the gray zone: mapping the global landscape of direct-to-consumer businesses offering interventions based on secretomes, extracellular vesicles, and exosomes. *Stem Cell Res Ther*. 2023 May 4;14:111. doi:10.1186/s13287-023-03335-2 PubMed PMID: 37138298; PubMed Central PMCID: PMC10156419.
271. Costa-Ferro ZSM, Rocha GV, Silva KN da, Paredes BD, Loiola EC, Silva JD, et al. GMP-compliant extracellular vesicles derived from umbilical cord mesenchymal stromal cells: manufacturing and pre-clinical evaluation in ARDS treatment. *Cytotherapy*. 2024 Sep 1;26(9):1013–25. doi:10.1016/j.jcyt.2024.04.074 PubMed PMID: 38762805.
272. Sagaradze G, Monakova A, Efimenko A. Potency Assays for Mesenchymal Stromal Cell Secretome-Based Products for

Tissue Regeneration. International Journal of Molecular Sciences. 2023 Jan;24(11):9379. doi:10.3390/ijms24119379

273. Acts in the sphere of circulation of medicinal products [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: https://eec.eaeunion.org/en/comission/department/deptex_reg/ls1/drug_products.php
274. Menteri Kesehatan Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 32 Tahun 2018 tentang Penyelenggaraan Pelayanan Sel Punca Dan/Atau Sel. Jakarta: Menteri Kesehatan Indonesia; 2018.
275. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Nomor 8 Tahun 2025 tentang Pedoman Penilaian Produk Terapi Advanced (ATMP). Jakarta: BPOM RI; 2025.
276. Kavaldzhieva K, Mladenov N, Markova M, Belemezova K. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Potential Applications in Human Infertility Caused by Hormonal Imbalance, External Damage, or Immune Factors. *Biomedicines*. 2025 Feb 27;13(3):586. doi:10.3390/biomedicines13030586 PubMed PMID: 40149563; PubMed Central PMCID: PMC11940137.
277. Margiana R, Pilehvar Y, Amalia FL, Lestari SW, Supardi S, I'tishom R. Mesenchymal stem cell secretome: A promising therapeutic strategy for erectile dysfunction? *Asian Journal of Urology*. 2024 Jul 1;Robotic reconstructive surgery: The time has arrived11(3):391–405. doi:10.1016/j.ajur.2024.02.003
278. New insights into the heterogeneity and functional diversity of human mesenchymal stem cells - Z.C. Han, W.J. Du, Z.B. Han, L. Liang, 2017 [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3233/BME-171622>
279. Comparative Proteomic Analysis of the Mesenchymal Stem Cells Secretome from Adipose, Bone Marrow, Placenta and

Wharton's Jelly [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/2/845>

280. Devi S, Bongale AM, Tefera MA, Dixit P, Bhanap P. Fresh Umbilical Cord Blood—A Source of Multipotent Stem Cells, Collection, Banking, Cryopreservation, and Ethical Concerns. *Life*. 2023 Sep;13(9):1794. doi:10.3390/life13091794
281. Frontiers | -Omics approaches to study and model cell-cell interactions in engineered tissues [Internet]. [cited 2026 Apr 13]. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/chemical-engineering/articles/10.3389/fceng.2025.1629455/full>
282. Song D, Yang Y, Li Z, Song L, An B, Yuan Z, et al. Advances in stem cell therapy, nanomedicine, multi-omics, and artificial intelligence–assisted strategies for the treatment of lung injury and pulmonary fibrosis. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2026 Mar 26;100370. doi:10.1016/j.lddd.2026.100370
283. Abdelfattah F, Schulz H, Wehland M, Corydon TJ, Sahana J, Kraus A, et al. Omics Studies of Specialized Cells and Stem Cells under Microgravity Conditions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Jan;25(18):10014. doi:10.3390/ijms251810014
284. Zheng J, Lin H, Ye W, Du M, Huang C, Fan J. Single-cell and multi-omics analysis reveals the role of stem cells in prognosis and immunotherapy of lung adenocarcinoma patients. *Front Immunol*. 2025 Jul 22;16:1634830. doi:10.3389/fimmu.2025.1634830 PubMed PMID: 40766320; PubMed Central PMCID: PMC12321537.
285. Wang Y, Chang C, Wang R, Li X, Bao X. The advantages of multi-level omics research on stem cell-based therapies for ischemic stroke. *Neural Regeneration Research*. 2024 Sep;19(9):1998. doi:10.4103/1673-5374.390959

286. Huang Y, Li X, Yang L. Hydrogel Encapsulation: Taking the Therapy of Mesenchymal Stem Cells and Their Derived Secretome to the Next Level. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Apr 1;10. doi:10.3389/fbioe.2022.859927
287. 3D Bioprinted Scaffolds Containing Mesenchymal Stem/Stromal Lyosecretome: Next Generation Controlled Release Device for Bone Regenerative Medicine [Internet]. [cited 2026 Mar 13]. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/4/515>
288. Ranganath SH, Tong Z, Levy O, Martyn K, Karp JM, Inamdar MS. Controlled Inhibition of the Mesenchymal Stromal Cell Pro-inflammatory Secretome via Microparticle Engineering. *Stem Cell Reports.* 2016 Jun 14;6(6):926–39. doi:10.1016/j.stemcr.2016.05.003 PubMed PMID: 27264972.
289. Shen F, Chen Y, Li H, Zhang Q, Ji Q, Zou L, et al. Bilayer Biomimetic Scaffolds Loaded with Mesenchymal Stem Cell Secretomes Promote Diabetic Wound Healing. *Gels.* 2025 Nov;11(11):845. doi:10.3390/gels11110845
290. Ibrahim R, Mndlovu H, Kumar P, Adeyemi SA, Choonara YE. Cell Secretome Strategies for Controlled Drug Delivery and Wound-Healing Applications. *Polymers (Basel).* 2022 Jul 20;14(14):2929. doi:10.3390/polym14142929 PubMed PMID: 35890705; PubMed Central PMCID: PMC9324118.
291. Wang X, He W, Huang H, Han J, Wang R, Li H, et al. Recent Advances in Hydrogel Technology in Delivering Mesenchymal Stem Cell for Osteoarthritis Therapy. *Biomolecules.* 2024 Jul;14(7):858. doi:10.3390/biom14070858
292. Ramakrishnan P, Jalaludeen AM, Vinayagam S, Gnanasekaran L, Durairaj T, Rajamohan R, et al. Mesenchymal stromal cell secretome in scaffold-based drug delivery: Advances, applications, and future directions. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2025 Nov 1;329:147919. doi:10.1016/j.ijbiomac.2025.147919

293. Valenti MT, Serena M, Carbonare LD, Zipeto D. CRISPR/Cas system: An emerging technology in stem cell research. *World Journal of Stem Cells*. 2019 Nov 26;11(11):937–56. doi:10.4252/wjsc.v11.i11.937
294. Hyung Ho Yoon, Ye S, Lim S, Lee SE, Soo-Jin O, Ara J, et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing induces neurological recovery in an A53T-SNCA overexpression rat model of Parkinson's disease. *bioRxiv*. 2020. Located at: Publicly Available Content Database; 2437644970. doi:10.1101/2020.08.27.269522
295. Valenti MT, Serena M, Carbonare LD, Zipeto D. CRISPR/Cas system: An emerging technology in stem cell research. *World J Stem Cells*. 2019 Nov 26;11(11):937–56. doi:10.4252/wjsc.v11.i11.937 PubMed PMID: 31768221; PubMed Central PMCID: PMC6851009.
296. Wang AYL. Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Exosomes as a New Therapeutic Strategy for Various Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 10;22(4):1769. doi:10.3390/ijms22041769 PubMed PMID: 33578948; PubMed Central PMCID: PMC7916646.
297. Cerneckis J, Cai H, Shi Y. Induced pluripotent stem cells (iPSCs): molecular mechanisms of induction and applications. *Sig Transduct Target Ther*. 2024 Apr 26;9(1):112. doi:10.1038/s41392-024-01809-0
298. Ye L, Swingen C, Zhang J. Induced Pluripotent Stem Cells and Their Potential for Basic and Clinical Sciences. *Curr Cardiol Rev*. 2013 Feb;9(1):63–72. doi:10.2174/157340313805076278 PubMed PMID: 22935022; PubMed Central PMCID: PMC3584308.

BIOGRAFI PENULIS



Nama : Dr. dr. Siufui He
M.Biomed

Email : siufui@fk.untar.ac.id

Asal Institusi : Laboratorium *Tarumanagara*
Human Cell Technology (THCT)

Pendidikan

- 2013 – 2017
PhD Medical Sciences, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
- 2005 – 2008
Master of Biomedical Sciences, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia
- 1991 – 1999
Pendidikan Dokter, Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

Pekerjaan

- 2003 – saat ini
Pengajar dan lektor kepala, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia
- 2010 – saat ini
Kepala laboratorium Tarumanagara Human Cell Technolog
- 2024 – 2025
Koordinator laboratorium diagnostik COVID-19, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

Publikasi

- Baer HU, Sulaiman AS, Wahyuni NT, Sutedja B, Limas PI, Marcelina O, Lheman J, Drew C, **Hendrawan S.** Autologous liver cells mini liver implant for liver cirrhosis treatment: a

- phase II single center controlled trial. *Journal of Liver Transplantation*. 2025 Dec 17;100314.
- **Hendrawan S**, Lheman J, Marcelina O, Tantoso L, Baer HU, Gunawan S. Regenerative therapeutic effects of conditioned medium from human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as an adjuvant to insulin therapy in a rat model of type 2 diabetes. *World Academy of Sciences Journal*. 2025 Oct 6;7(6):116.
 - **Hendrawan S**, Lheman J, Dewi FN, Nuraeni, Permanawati, Baer HU. Effect of mesenchymal stem cell conditioned medium on hepatocyte matrix implant to alleviate liver cirrhosis in rats. *Regenerative Medicine*. 2025 Oct 3;20(10):475-87.
 - **Hendrawan S**, Marcelina O, Eryani A, Siahaan E, Baer HU. Three-dimensional cellularized matrix supplemented with secretome enhances tissue regeneration in an incisional hernia repair model. *Biomaterials Translational*. 2025 Sep 4;41.
 - **Hendrawan S**, Marcelina O, Tan ST, Baer HU. Immobilization of hUC-MSCs conditioned medium on 3D PLLA collagen-coated matrix enhances diabetic wound healing progression. *Engineered Regeneration*. 2024 Sep 1;5(3):421-31.
 - **Hendrawan S**, Lheman J, Weber U, Oberkofler CE, Eryani A, Vonlanthen R, Baer HU. Fibroblast matrix implants: a better alternative for incisional hernia repair? *Biomedical Materials*. 2024 Apr 25;19(3):035033.
 - Tan ST, Aisyah PB, Firmansyah Y, Nathasia N, Budi E, **Hendrawan S**. Effectiveness of secretome from human umbilical cord mesenchymal stem cells in gel (10% SM-hUCMSC Gel) for chronic wounds (diabetic and trophic ulcer): phase 2 clinical trial. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2023 Dec 31;1763-77.

- **Hendrawan S**, Qlintang S, Kartika RW, Kurniawati V, Lukas DV. Severe COVID-19 treatment using hypoxic-mesenchymal stem cell secretome: a case report. In: *Proceedings of the 1st Tarumanagara International Conference on Medicine and Health (TICMIH 2021)*. Atlantis Press; 2021 Dec 1. p. 290-295.
- **Hendrawan S**, Kusradi Y, Lagonda CA, Fauza D, Lheman J, Budi E, Manurung BS, Baer HU, Tan ST. Wound healing potential of human umbilical cord mesenchymal stem cell conditioned medium: an in vitro and in vivo study in diabetes-induced rats. *Veterinary World*. 2021 Aug 17;14(8):2109.
- **Hendrawan S**, Bono E, Hutter A, Weber U, Lheman J, Baer HU. Evaluation of 3D PLLA scaffolds coated with nano-thick collagen as carrier for hepatocytes. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2021 May;109(5):723-32.



Nama : Dr. dr. Sukmawati Tansil T
FinsDV, FAADV

Email : Sukma.tsl@yahoo.com

Asal : Klinik Utama Precious Me

Institusi Mayapada Hospital Tangerang,
Ciputra Hospital, Tangerang

Pendidikan

- 2012
PhD, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia
- 2000
Dermatosurgery and Laser, National Skin Centre, Singapore
- 2000
Fellowship, National Skin Centre, Singapore
- 2000
Dermatovenereology, Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro, Semarang, Indonesia
- 1990
General Practice, Universitas Kristen Indonesia, Jakarta,
Indonesia
- 1991 – 1999
Pendidikan Dokter, Universitas Tarumanagara, Jakarta,
Indonesia

Pekerjaan

- 2019 – saat ini
Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara,
Jakarta, Indonesia
- 2013 – saat ini
Kepala Departemen Dermatovenereology Fakultas
Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia
- 2009 – 2014

Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan,
Tangerang, Indonesia

- 2008 – saat ini
Kepala Departemen Dermatovenereology Rumah Sakit
Mayapada Tangerang, Indonesia
- 2000 – saat ini
Dokter Spesialis Kulit Kelamin, Rumah Sakit Mayapada
Tangerang, Indonesia

Publikasi

- Nathasia N, **Tan ST**, Widhiartini IAA. Exosome, a new interesting therapeutic to promote wound regeneration. *Aesthetic Medicine*. 2025 May 28;11(2):16230. doi:10.57662/am.v11i2.16230.
- **Tan ST**, Aisyah PB, Firmansyah Y, Nathasia N, Budi E, Hendrawan S. Effectiveness of secretome from human umbilical cord mesenchymal stem cells in gel (10% SM-hUCMSC gel) for chronic wounds (diabetic and trophic ulcer): phase 2 clinical trial. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2023;16:1763–1777. doi:10.2147/JMDH.S408162.
- **Tan ST**, Firmansyah Y, Satyanegara WG, Destra E, Yogie GS, Moniaga CS. The effectiveness of combination therapy of needling and secretome from mesenchymal stem cells (serum 10%) for acne scar treatment. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research*. 2023 Jul 21;7(6):3377–3383. doi:10.37275/bsm.v7i6.832.
- Hendrawan S, **Tan ST**, Nuraeni, Kumala M. Efek antioksidan pemberian ekstrak plasenta domba oral pada tikus Sprague Dawley. *Jurnal Medika Utama*. 2022 Apr;3(3):2576–2584.
- **Tan ST**, Firmansyah Y. A case report: efficacy of SC-PWJSC for static and diabetic foot ulcer. *Scholars Journal of Medical Case Reports*. 2022 Mar

- **Tan ST**, Firmansyah Y, Destra E. Secretome—a new “cappiler” for compartment syndrome. *SAS Journal of Medicine*. 2022 Mar;8(3):203–208. doi:10.36347/sasjm.2022.v08i03.018.
- Chandra CC, Pratiwi YI, **Tan ST**. Potential Application of Wharton’s Jelly-derived Mesenchymal Stem Cells Conditioned Medium (WJMSCs-CM) on Delayed Wound Healing: A Case Report. *J. Pharm. Res. Int.* [Internet]. 2022 Jan. 24 [cited 2026 Apr. 16];34(4A):1-6. Available from: <https://journaljpri.com/index.php/JPRI/article/view/5857>
- Nathasia N, **Tan ST**. TERAPI CONDITIONED MEDIUM-WHARTON’S JELLY-MESENCHYMAL STEM CELL PADA ULKUS TROFIK KUSTA TIPE MULTIBASILAR LEPROMATOSA. *MDVI* [Internet]. 2021 Oct. 13 [cited 2026 Apr. 16];48(2). Available from: <https://ojs.perdoski.id/index.php/mdvi/article/view/105>
- Hendrawan S, Kusnadi Y, Lagonda CA, Fauza D, Lheman J, Budi E, Manurung BS, Baer HU, **Tan ST**. Wound healing potential of human umbilical cord mesenchymal stem cell conditioned medium: an in vitro and in vivo study in diabetes-induced rats. *Veterinary World*. 2021 Aug;14(8):2109.
- Yurike Indah Pratiwi, Cindy Christella Chandra, **Sukmawati Tansil Tan**. A case report: Secretome of Wharton’s jelly-derived MSCS (SWJ-MSCS) for treatment of Ecthyma Gangrenosum. *Int J Dermatol Venereology Leprosy Sci* 2021;4(1):88-93. DOI: [10.33545/26649411.2021.v4.i1b.73](https://doi.org/10.33545/26649411.2021.v4.i1b.73)



Nama : dr. Irawaty Hawari, Sp.N, Subsp. NRE
Email : irawatih@gk.untar.ac.id
Asal : Klinik Utama Prof.Dr.Dr.Dadang Hawari
Institusi dan Apotek Hawari Pharma

Pendidikan

- Juni 2023
Certified Neuro Muscular Taping (NMT Institute)
- April – September 2022
Fellowship Neuro Restorasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
- 2014
Certified Electroencephalographer
- 2016/2017
VIREPA course “EEG in the Diagnosis and Treatment of Epilepsy in Neonates and Children”
- 2014/2015
Virtual Epilepsy Academy (VIREPA) Course of Medical Treatment of Epilepsy
- 2009
Baltic Sea Summer School in Epilepsy, Kiel, Germany
- 2006
Pendidikan Dokter Spesialis Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

Pekerjaan

- Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia
- Kepala Departemen Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia
- Neuropsychiatry and Brain Restoration – Klinik Utama Neuro4SAVE
- Ketua Umum Yayasan Epilepsi Indonesia

- Dokter Spesialis Saraf Rumah Sakit Umum Bunda Jakarta
- Dokter Spesialis Saraf Rumah Sakit Permata Cibubur

Publikasi

- **Hawari I**, Syeban Z, Lumempouw SF. Low education, more frequent of seizure, more types of therapy, and generalized seizure type decreased quality of life among epileptic patients. *Medical Journal of Indonesia*. 2007;16(2):101–103.
- **Hawari I**, Syeban Z, Lumempouw SF. Quality of life in epileptic patient. *Medical Journal of Indonesia*. 2007;16(2):101–103.

Nama : dr. Karmenia Jessica Kurnia Niaga



Email : karmeniajessica@gmail.com

Asal Institusi : Fakultas Kedokteran, Universitas
Tarumanagara, Jakarta

Pendidikan

- November 2025 – Saat ini
Program Internship Dokter Indonesia, Rumah Sakit Panti
Wilasa Dr. Cipto, Semarang
- 2023 – 2025
Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran
Universitas Tarumanagara, Jakarta
- 2019 – 2023
S1 Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta

Pengalaman Akademik

- April 2026
Scientific Poster Presenter, 6th Annual Meeting Indonesia
Association of Tissue Engineering & Cell Therapy
- Desember 2025
Juara I Presentasi Poster Research, Boedhi Darmojo
Awards 2025 PIT PAPDI XXVIII Cabang Semarang
- September – Oktober 2025
Asisten Riset, Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi,
Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Nasional
Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
- Juni – Agustus 2025

Asisten Riset, *Tarumanagara Human Cell Technology Laboratory*, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta

- Juli 2025

Oral Presenter Meta-Analysis, 19th National Congress of the Indonesian Society of Internal Medicine (KOPAPDI XIX)

Publikasi

- **Niaga KJK**, Rinaldi FX, Nathania N, Supinto PA, Lionardi SK, Yo R, et al. Do alpha-blockers and 5-alpha reductase inhibitors increase dementia risk? A network meta-analysis. *International Neurourology Journal*. 2025;29(4):236–247. doi:10.5213/inj.2550174.087.
- Sibarani R, Gunawan B, **Niaga KJK**. Comparison of gut microbiota composition in type 2 diabetes remission and non-remission (COMMUTER study): a systematic review. *Clinical Diabetology*. 2025;14. doi:10.5603/cd.106031.
- **Niaga KJK**, Alfianto Martin, et al. Characteristics and risk factors of post-vaccination COVID-19 on Indonesian adults: a cross-sectional study. *Jurnal Ners Universitas Pahlawan*. 2024;8(2):313–317.
- **Niaga KJK**, Eldy E, Arruda Supinto P, Yo R, William W. Intervensi telemedicine dalam menekan angka mortalitas akibat respiratory distress syndrome. *Jurnal Ners Community*. 2023;14(1):218–23.
- Tjahyanto T, Felicia C, **Niaga KJK**, Larissa O. Aktivitas antivirus polifenol sebagai profilaksis dan terapi potensial dalam penanganan COVID-19. *Jurnal Health Sains*. 2022;3(2). doi:10.46799/jhs.v3i2.428.
- Tjahyanto T, Eldy E, Felicia C, **Niaga KJK**. Peran mikrobiota saluran cerna pada artritis reumatoid. *Syntax Literate*:

Jurnal Ilmiah Indonesia. 2021;6(11).
doi:10.36418/syntax-literate.v6i11.4568.