e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Efektivitas Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles melalui Regulasi MicroRNA pada Regenerasi Jaringan: A Systematic Review

The Effectiveness of Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles via MicroRNA Regulation in Tissue Regeneration: A Systematic Review

Axel Ezekiel Samuel S[1], Aulya Zarfi[2], Atiqa Labiba Faadhilah[3], Muhammad Ghiyashidin Saputra[4], Muhammad Raihan[5], Muthya Zahra[6], Tessalonika Shinta Ratriani[7], Arif Rachman[8], Arfiyanti[9], Nadia Permatasari[10], Elitha Sundari Pulungan[11]

[1]*Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia*
[2]*Departemen Biologi Sel dan Biomolekuler, Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia*
[3]*Departmen Gizi, Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia*
[4]*Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia*

[1]axelezekielsamuel@gmail.com, [2]muthyazahramuza@gmail.com, [3]tessalonikasr@gmail.com, [4]mrayhan.mhd@gmail.com, [5]1atiqalaaa@gmail.com, [6]zarfiaulya21@gmail.com, [7]ghiyasidinsaputra@gmail.com, [8]arif.rachman@idu.ac.id , [9]Arfiyanti.ui@gmail.com, [11]elithasundaripulungan@gmail.com

Abstract

Tissue damage caused by trauma, disease, or degenerative processes often fails to heal optimally, so more effective regenerative therapies are needed. Stem cell-derived exosomes have potential as a cell-free therapy through the delivery of microRNA (miRNA) that regulates gene expression in target cells. This study aimed to review the effectiveness of stem cell-derived exosomes through miRNA regulation in tissue regeneration. A systematic review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines, with a literature search in PubMed and manual searching for publications from 2017 to 2026. The inclusion criteria were original in vivo animal studies discussing exosomes or extracellular vesicles derived from stem cells and the involvement of miRNA in tissue regeneration. Of eight articles assessed at the full-text stage, six met the criteria and were analyzed using narrative synthesis. The results showed that vesicle-delivered miRNA influenced angiogenesis, cell proliferation and migration, autophagy, osteogenic differentiation, and inflammation control, including miR-126-3p in diabetic wound healing, miR-122-5p in cartilage, miR-424 and miR-25-5p in bone, and miR-23b and miR-126 in nervous tissue. Effectiveness was influenced by the stem cell source, cell preconditioning, miRNA modification, and the target tissue. In conclusion, stem cell-derived extracellular vesicles show potential as a miRNA-based regenerative therapy, but the evidence is still dominated by preclinical studies, so production standardization and further clinical trials are still required.

Keywords **:** *Exosomes, microRNA, Stem Cells, Tissue Regeneration, Systematic Review*

Abstrak

Kerusakan jaringan akibat trauma, penyakit, maupun proses degeneratif sering kali tidak pulih secara optimal sehingga diperlukan terapi regeneratif yang lebih efektif. Stem cell-derived exosomes berpotensi menjadi terapi bebas sel (cell-free therapy) melalui penghantaran microRNA (miRNA) yang mengatur ekspresi gen sel target. Penelitian ini bertujuan mengkaji efektivitas stem cell-derived exosomes melalui regulasi miRNA pada regenerasi jaringan. Metode yang digunakan adalah systematic review berdasarkan pedoman PRISMA 2020 dengan penelusuran literatur pada PubMed dan penelusuran manual untuk publikasi tahun 2017–2026. Kriteria inklusi meliputi artikel penelitian asli pada model hewan in vivo yang membahas eksosom atau extracellular vesicles dari

Author@ This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

sel punca serta keterlibatan miRNA dalam regenerasi jaringan. Dari delapan artikel yang dinilai pada tahap teks lengkap, enam artikel memenuhi kriteria dan dianalisis secara naratif. Hasil menunjukkan bahwa miRNA yang dibawa vesikel memengaruhi angiogenesis, proliferasi dan migrasi sel, autofagi, diferensiasi osteogenik, serta pengendalian inflamasi, antara lain miR-126-3p pada penyembuhan luka diabetik, miR-122-5p pada kartilago, miR-424 dan miR-25-5p pada tulang, serta miR-23b dan miR-126 pada jaringan saraf. Efektivitas dipengaruhi oleh sumber sel punca, prakondisi sel, modifikasi miRNA, dan jenis jaringan target. Dapat disimpulkan bahwa vesikel ekstraseluler turunan sel punca berpotensi sebagai terapi regeneratif berbasis miRNA, tetapi bukti masih didominasi penelitian praklinis sehingga standardisasi produksi dan uji klinis lebih lanjut masih diperlukan.

Kata Kunci : Eksosom, mikroRNA, Stem Cells, Regenerasi Jaringan, Sistematik Review

Penulis Korespondensi : Axel Ezekiel Samuel S

I. PENDAHULUAN

Kerusakan jaringan dapat disebabkan oleh trauma, penyakit, proses penuaan, maupun kondisi degeneratif yang berdampak terhadap struktur dan fungsi organ. Secara fisiologis, tubuh memiliki mekanisme perbaikan jaringan melalui tahapan hemostasis, inflamasi, proliferasi, dan remodeling. Namun, pada kondisi tertentu, proses penyembuhan tidak berlangsung secara optimal akibat inflamasi berkepanjangan, gangguan angiogenesis, serta ketidakseimbangan pembentukan dan remodeling matriks ekstraseluler. Kondisi tersebut dapat menghambat pemulihan jaringan secara fungsional sehingga diperlukan pendekatan terapeutik yang mampu mendukung proses regenerasi secara lebih efektif (Roszkowski, 2024; Rajendran et al., 2026).

Perkembangan *regenerative medicine* telah mendorong pemanfaatan *stem cell* sebagai salah satu pendekatan dalam memperbaiki jaringan yang mengalami kerusakan. Stem cell, khususnya *mesenchymal stem cells* (MSCs), memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel serta menghasilkan faktor parakrin yang berperan dalam mengatur lingkungan mikro jaringan. Meskipun memiliki potensi terapeutik, penggunaan stem cell secara langsung masih menghadapi berbagai keterbatasan, seperti risiko pembentukan jaringan ektopik, potensi tumorigenesis, dan rendahnya keberhasilan integrasi sel pada jaringan target. Hal tersebut mendorong pengembangan pendekatan terapi berbasis produk sekresi stem cell sebagai alternatif dalam kedokteran regeneratif (Roszkowski, 2024; Rajendran et al., 2026).

Salah satu pendekatan yang berkembang adalah penggunaan *stem cell-derived exosomes* sebagai terapi bebas sel (*cell-free therapy*). Eksosom merupakan vesikel ekstraseluler berukuran nano yang berperan dalam komunikasi antarsel dengan membawa berbagai molekul biologis, termasuk protein, lipid, mRNA, dan microRNA. Eksosom yang berasal dari MSCs berpotensi mempengaruhi aktivitas sel penerima melalui transfer kandungan molekul tersebut sehingga dapat mendukung proses perbaikan jaringan. Sejumlah penelitian praklinis menunjukkan potensi eksosom dalam mempercepat penyembuhan luka, meningkatkan regenerasi tulang, serta mendukung perbaikan kartilago melalui regulasi inflamasi, proliferasi sel, angiogenesis, dan sintesis matriks ekstraseluler (Roszkowski, 2024; Huang et al., 2024)

Salah satu komponen penting dalam eksosom adalah *microRNA* (miRNA), yaitu molekul RNA non-coding yang berperan dalam mengatur ekspresi gen. MicroRNA dapat memengaruhi stabilitas dan translasi mRNA sehingga berperan dalam pengendalian berbagai aktivitas seluler, seperti proliferasi, migrasi, apoptosis, dan respons inflamasi. Dalam regenerasi jaringan, beberapa jenis microRNA diketahui terlibat dalam pengaturan proses penyembuhan, termasuk miR-21, miR-146a, dan miR-181 yang berhubungan dengan modulasi respons inflamasi, serta miR-125a yang berperan dalam proses angiogenesis. Dengan demikian, microRNA menjadi salah

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

satu komponen molekuler penting yang berpotensi mempengaruhi keberhasilan regenerasi jaringan (Roszkowski, 2024).

Stem cell-derived exosomes berperan sebagai pembawa microRNA dari sel asal menuju sel target melalui mekanisme komunikasi antarsel. Setelah diterima oleh sel target, kandungan microRNA dapat mempengaruhi ekspresi gen dan jalur pensinyalan intraseluler yang berkaitan dengan respons biologis jaringan. Mekanisme tersebut berpotensi meningkatkan proliferasi dan migrasi sel, menekan apoptosis, mengatur respons inflamasi, serta mendukung angiogenesis dan remodeling matriks ekstraseluler. Sebagai contoh, eksosom MSC yang membawa miR-21 dan miR-146a dapat berkontribusi terhadap modulasi respons inflamasi, sedangkan kandungan miR-125a dikaitkan dengan peningkatan proses angiogenesis. Hal ini menunjukkan bahwa kandungan microRNA merupakan salah satu faktor yang berperan dalam aktivitas regeneratif eksosom (Roszkowski, 2024; Huang et al., 2024).

Meskipun *stem cell-derived exosomes* menunjukkan potensi dalam mendukung regenerasi berbagai jaringan, efektivitas terapeutiknya masih menghadapi sejumlah tantangan, terutama terkait variasi sumber stem cell, komposisi molekuler eksosom, standardisasi produksi, serta pemahaman mekanisme kerja microRNA. Selain itu, sebagian besar bukti efektivitas masih berasal dari penelitian praklinis sehingga diperlukan validasi lebih lanjut sebelum dapat diterapkan secara luas dalam praktik klinis (Roszkowski, 2024; Rajendran et al., 2026). Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk mengkaji efektivitas *stem cell-derived exosomes* melalui regulasi microRNA dalam mendukung regenerasi jaringan, dengan menitikberatkan pada mekanisme molekuler serta pengaruhnya terhadap proliferasi sel, angiogenesis, modulasi inflamasi, dan remodeling jaringan.

II. METODE

Penelitian ini menggunakan metode systematic review dengan mengacu pada pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020* (Page et al., 2021). Tahapan penelitian meliputi penelusuran literatur, seleksi artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, penilaian kelayakan artikel, ekstraksi data, serta sintesis hasil penelitian. Alur seleksi literatur disajikan dalam diagram PRISMA pada Gambar 1.

Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data PubMed serta penelusuran manual terhadap artikel yang relevan. Pencarian menggunakan kombinasi kata kunci *mesenchymal stem cell, adipose stem cell, exosome, extracellular vesicle, microRNA, miRNA, regeneration, repair, dan healing.* Rentang tahun publikasi yang digunakan adalah 2017–2026. Kriteria inklusi mencakup artikel penelitian asli (*original research*), menggunakan model hewan (*in vivo*), membahas eksosom atau *extracellular vesicles* yang berasal dari sel punca, serta menjelaskan keterlibatan miRNA dalam regenerasi jaringan. Artikel tinjauan, penelitian yang hanya dilakukan secara in vitro, dan penelitian yang tidak memenuhi kriteria tersebut dikeluarkan.

Pada tahap penilaian teks lengkap terhadap delapan artikel yang telah dikumpulkan, dua artikel tidak memenuhi kriteria, yaitu satu artikel menggunakan *extracellular vesicles* yang bukan berasal dari sel punca dan satu artikel hanya menggunakan pendekatan *in vitro*. Enam artikel yang memenuhi kriteria kemudian dianalisis secara deskriptif melalui sintesis naratif. Data yang dikaji meliputi penulis dan tahun publikasi, sumber sel punca, model hewan, jenis miRNA, mekanisme molekuler, serta hasil regenerasi jaringan.

Enam penelitian yang diikutkan diterbitkan pada rentang tahun 2019–2025 dan menggunakan model hewan in vivo untuk mengevaluasi efektivitas stem cell-derived exosomes atau extracellular vesicles (EVs) dalam regenerasi jaringan. Jaringan target yang diteliti meliputi kulit pada penyembuhan luka diabetik, kartilago pada osteoartritis, tulang pada defek tulang, serta jaringan saraf pada cedera medula spinalis dan stroke iskemik. Sumber vesikel yang digunakan terutama berasal dari bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs), mesenchymal stem cells (MSCs), dan adipose-derived stem cells (ADSCs). Paparan terapeutik melibatkan regulasi berbagai jenis microRNA (miRNA), antara lain miR-126-3p, miR-122-5p, miR-424, miR-25-5p, miR-

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

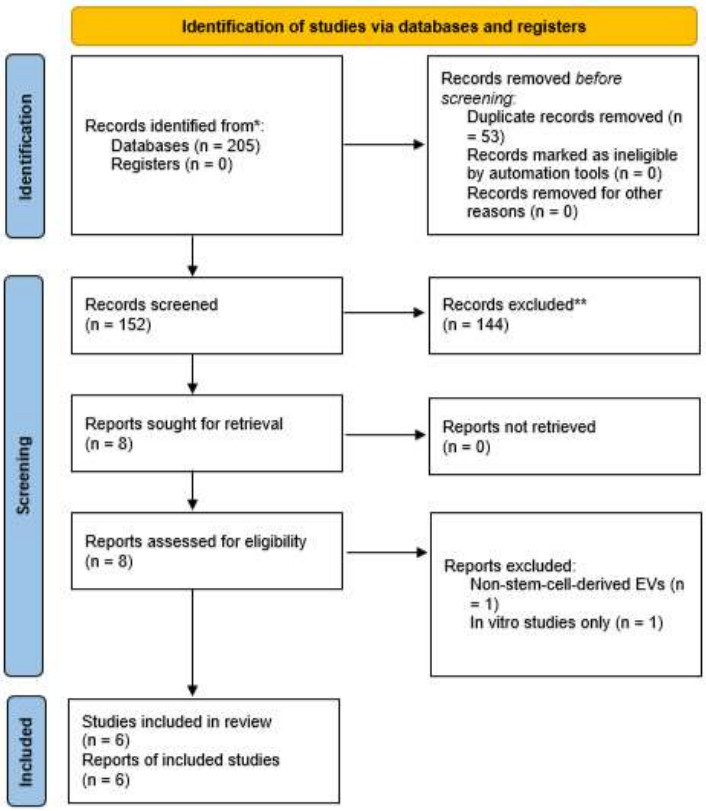
Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

23b, dan miR-126. Luaran yang diamati mencakup peningkatan angiogenesis, proliferasi dan migrasi sel, autofagi, diferensiasi osteogenik, pengendalian inflamasi, neurogenesis, serta pemulihan fungsi jaringan. Secara keseluruhan, keenam penelitian menunjukkan potensi vesikel ekstraseluler turunan sel punca dalam mendukung regenerasi berbagai jenis jaringan melalui mekanisme regulasi miRNA yang spesifik.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil

Proses pencarian literatur mengidentifikasi 205 rekaman dari basis data, tanpa rekaman yang berasal dari register. Sebanyak 53 rekaman duplikat dihapus sebelum proses skrining, sehingga diperoleh 152 rekaman unik untuk menjalani skrining awal. Sebanyak 144 rekaman dikeluarkan pada tahap skrining, sehingga delapan laporan dilanjutkan ke tahap pencarian dan penilaian teks lengkap. Seluruh laporan berhasil diperoleh dan dinilai kelayakannya. Berdasarkan penilaian tersebut, dua laporan dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi, yaitu satu penelitian menggunakan extracellular vesicles yang bukan berasal dari sel punca dan satu penelitian yang hanya menggunakan pendekatan in vitro. Dengan demikian, sebanyak enam penelitian memenuhi kriteria inklusi dan disertakan dalam systematic review ini. Alur seleksi artikel disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram Alur Seleksi Artikel berdasarkan PRISMA 2020

Diagram tersebut menggambarkan proses identifikasi, penyaringan, penilaian kelayakan, hingga penentuan artikel yang disertakan dalam tinjauan. Hasil sintesis digunakan untuk membandingkan mekanisme regulasi miRNA dan potensi terapeutik eksosom turunan sel punca pada berbagai jenis regenerasi jaringan.

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Tabel 1. Karakteristik dan Hasil Utama Studi yang Diinklusi

Peneliti (Tahun)	Sumber EV/Eksosom	Model/Target Jaringan	miRNA	Target/Jalur Molekuler	Hasil Utama
Lu et al. (2024)	BMSC yang diberi *pretreatment IFN-gamma*	Luka diabetik	miR-126-3p	SPRED1/Ras/ERK	Meningkatkan fungsi endotel dan angiogenesis sehingga mempercepat penyembuhan luka diabetik.
Zhang et al. (2025)	MSC-EV dengan *preconditioning* hipoksia	Osteoartritis/ kartilago	miR-122-5p	DUSP2/ERK1/2 /p38 MAPK	Meningkatkan autofagi, proliferasi, dan migrasi kondrosit serta mendukung regenerasi kartilago.
Huang et al. (2023)	MSC-EV yang direkayasa	Defek tulang	miR-424	BMP2/SMAD1/ 5/8	Meningkatkan aktivasi SMAD1/5/8, diferensiasi osteogenik, dan pembentukan tulang.
Lan et al. (2022)	EV dari BMSC termodifikasi NELL1	Defek tulang	Penurunan miR-25-5p	SMAD2/ERK	Penurunan miR-25-5p meningkatkan osteogenesis; sistem EV-hidrogel juga meningkatkan regenerasi tulang in vivo.
Nie dan Jiang (2021)	BMSC-EV	*Spinal cord injury*	miR-23b	TLR4/NF-kappaB	Menekan respons inflamasi dan kerusakan jaringan serta meningkatkan pemulihan fungsi motorik.
Geng et al. (2019)	Eksosom ADSC termodifikasi miR-126	Stroke iskemik	miR-126	Neurogenesis, vaskulogenesis, dan neuroinflamasi	Meningkatkan neurogenesis, vaskulogenesis, dan pemulihan fungsi serta menekan kematian neuron dan aktivasi mikroglia.

2. Pembahasan

Berdasarkan enam penelitian yang dianalisis, stem cell-derived exosomes dan extracellular vesicles (EVs) menunjukkan potensi dalam mendukung regenerasi jaringan melalui regulasi microRNA (miRNA). Secara umum, temuan penelitian memperlihatkan bahwa miRNA yang dibawa oleh vesikel dapat mempengaruhi ekspresi gen dan jalur pensinyalan pada sel target, sehingga berperan dalam proses angiogenesis, proliferasi dan migrasi sel, autofagi, diferensiasi osteogenik, serta pengendalian inflamasi. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas regeneratif vesikel tidak hanya dipengaruhi oleh keberadaan vesikel, tetapi juga oleh kandungan miRNA dan interaksinya dengan target molekuler pada jaringan penerima.

Pada regenerasi kulit, Lu et al. (2024) menunjukkan bahwa eksosom dari bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) yang diberi praperlakuan interferon-gamma (IFN-γ) memiliki efektivitas lebih tinggi

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

dalam mempercepat penyembuhan luka diabetik dibandingkan eksosom tanpa praperlakuan. Peningkatan miR-126-3p pada eksosom berperan dalam menargetkan SPRED1 dan mendukung aktivasi jalur Ras/ERK yang berkaitan dengan angiogenesis. Sementara itu, pada regenerasi tulang rawan, Zhang et al. (2025) menemukan bahwa EVs dari MSC yang diberi praperlakuan hipoksia meningkatkan regenerasi kondrosit melalui miR-122-5p yang menargetkan DUSP2 dan mempengaruhi autofagi melalui jalur ERK1/2 dan p38 MAPK. Kedua penelitian tersebut menunjukkan bahwa kondisi sel asal dapat mempengaruhi kandungan miRNA dalam vesikel dan meningkatkan aktivitas biologisnya. Meskipun demikian, mekanisme yang terlibat berbeda sesuai dengan karakteristik jaringan target.

Pada regenerasi tulang, Huang et al. (2023) menunjukkan bahwa peningkatan miR-424 melalui rekayasa MSC-derived EVs dapat memperkuat diferensiasi osteogenik dengan mengaktifkan jalur BMP2-SMAD1/5/8. Temuan yang sejalan dilaporkan oleh Lan et al. (2022), yaitu EVs dari BMSC yang dimodifikasi dengan NELL1 meningkatkan osteogenesis melalui penurunan miR-25-5p, sehingga mendukung aktivasi jalur SMAD2 dan ERK1/2. Selain itu, penggunaan hidrogel tiga dimensi pada penelitian Lan et al. membantu mempertahankan konsentrasi EVs di area defek tulang dan memungkinkan pelepasan vesikel secara bertahap. Kedua penelitian ini memperlihatkan bahwa regulasi miRNA dapat diarahkan untuk mendukung pembentukan tulang melalui mekanisme molekuler yang berbeda.

Potensi regulasi miRNA juga ditemukan pada regenerasi jaringan saraf. Nie dan Jiang (2021) menunjukkan bahwa BMSC-derived EVs yang membawa miR-23b dapat menargetkan TLR4 dan menghambat aktivasi jalur NF-κB pada model cedera medula spinalis. Mekanisme tersebut berkaitan dengan penurunan mediator inflamasi, seperti IL-6, IL-1β, dan TNF-α, serta peningkatan IL-10. Sejalan dengan temuan tersebut, Geng et al. (2019) melaporkan bahwa eksosom dari adipose-derived stem cells (ADSCs) yang diperkaya miR-126 meningkatkan neurogenesis dan vaskulogenesis, mengurangi apoptosis neuron, serta menekan aktivasi mikroglia pada model stroke iskemik tikus. Kedua penelitian tersebut menunjukkan bahwa regulasi miRNA berpotensi mendukung pemulihan jaringan saraf melalui pengendalian inflamasi dan peningkatan proses perbaikan sel.

Jika dibandingkan dengan teori komunikasi antarsel, hasil penelitian tersebut mendukung peran vesikel ekstraseluler sebagai pembawa molekul bioaktif, termasuk miRNA, yang dapat mempengaruhi fungsi sel penerima. Kesamaan temuan juga terlihat pada keterlibatan jalur MAPK dan SMAD dalam beberapa proses regenerasi. Namun, jalur pensinyalan tersebut memiliki peran yang bergantung pada jenis sel dan kondisi jaringan. Sebagai contoh, jalur ERK terlibat dalam angiogenesis pada penelitian Lu et al., regulasi autofagi pada penelitian Zhang et al., serta diferensiasi osteogenik pada penelitian Lan et al. Dengan demikian, efektivitas regulasi miRNA tidak dapat disamaratakan karena setiap miRNA memiliki target molekuler dan respons biologis yang berbeda.

Perbedaan hasil antarpenelitian dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain sumber sel punca, kondisi kultur, metode modifikasi, jenis miRNA, serta metode penghantaran vesikel. Penggunaan praperlakuan IFN-γ dan hipoksia pada penelitian Lu et al. dan Zhang et al. menunjukkan bahwa kondisi lingkungan sel asal dapat memengaruhi karakteristik vesikel yang dihasilkan. Selain itu, rekayasa kandungan miRNA seperti pada penelitian Huang et al. dan Geng et al. memperlihatkan bahwa perubahan komposisi miRNA dapat mempengaruhi respons sel target. Karakteristik jaringan dan kondisi penyakit juga perlu diperhatikan karena luka diabetik, osteoartritis, defek tulang, serta cedera saraf memiliki lingkungan biologis dan kebutuhan regenerasi yang berbeda. Oleh karena itu, variasi metode dan model penelitian perlu dipertimbangkan dalam menginterpretasikan perbedaan efektivitas yang ditemukan.

Secara keseluruhan, keenam penelitian memberikan gambaran bahwa regulasi miRNA melalui vesikel turunan sel punca berpotensi menjadi pendekatan dalam pengembangan terapi regeneratif. Temuan mengenai hubungan antara miRNA, target gen, dan jalur pensinyalan dapat menjadi dasar pengembangan terapi yang lebih terarah sesuai dengan jenis jaringan dan kondisi penyakit. Dalam praktik kedokteran, pendekatan ini

e-ISSN: 2964-0849
Vol.5 No.1 November 2026
DOI :https://doi.org/10.59585/bajik

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

berpotensi dikembangkan sebagai cell-free therapy, yaitu terapi yang memanfaatkan produk bioaktif sel punca tanpa pemberian sel secara langsung. Namun, penerapannya masih menghadapi keterbatasan karena sebagian besar bukti yang tersedia berasal dari penelitian in vitro dan model hewan. Selain itu, perbedaan sumber sel, karakteristik vesikel, dosis, metode isolasi, dan luaran penelitian menyebabkan efektivitas antarpenelitian belum dapat dibandingkan secara langsung. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan untuk standardisasi produksi dan karakterisasi vesikel, penentuan dosis serta metode penghantaran yang optimal, dan pengujian keamanan serta efektivitas pada manusia sebelum pendekatan ini dapat diterapkan secara luas dalam praktik klinis.

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil sintesis penelitian, *stem cell-derived extracellular vesicles*, termasuk eksosom, memiliki potensi sebagai terapi regeneratif berbasis non-seluler melalui penghantaran miRNA yang berperan dalam meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel, angiogenesis, menghambat inflamasi, serta mengatur autofagi dan jalur pensinyalan intraseluler. Berbagai miRNA, seperti miR-424, miR-25-5p, miR-23b, miR-126, miR-122-5p, miR-126-3p, miR-100-5p, dan miR-143-3p, menunjukkan aktivitas regeneratif pada jaringan tulang, saraf, kartilago, kulit, dan endometrium melalui mekanisme molekuler yang spesifik. Aktivitas tersebut juga dapat ditingkatkan melalui rekayasa miRNA dan prakondisi sel punca, seperti hipoksia dan IFN-γ. Meskipun demikian, bukti yang tersedia masih didominasi penelitian praklinis, dengan keterbatasan berupa heterogenitas sumber sel, metode isolasi, dosis, dan karakterisasi vesikel ekstraseluler. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk standardisasi produksi, optimalisasi penghantaran, serta evaluasi keamanan dan efektivitas melalui uji klinis sebelum pendekatan ini dapat diterapkan secara luas sebagai terapi regeneratif pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

Geng, W., Tang, H., Luo, S., et al. (2019) 'Exosomes from miRNA-126-modified ADSCs promotes functional recovery after stroke in rats by improving neurogenesis and suppressing microglia activation', *American Journal of Translational Research*, 11(2), pp. 780–792.

Huang, C.-C., Kang, M., Leung, K.,et al. (2023) 'Micro RNA based MSC EV engineering: Targeting the BMP2 cascade for bone repair', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1127594. doi: 10.3389/fcell.2023.1127594.

Lan, Y., Xie, H., Jin, Q., et al. (2022) 'Extracellular vesicles derived from neural EGFL-Like 1-modified mesenchymal stem cells improve acellular bone regeneration via the miR-25-5p-SMAD2 signaling axis', *Bioactive Materials*, 17, pp. 457–470. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.01.019.

Lu, W., Du, X., Zou, S.,et al. (2024) 'IFN-γ enhances the therapeutic efficacy of MSCs-derived exosome via miR-126-3p in diabetic wound healing by targeting SPRED1', *Journal of Diabetes*, 16(1), e13465. doi: 10.1111/1753-0407.13465.

Nie, H. and Jiang, Z. (2021) 'Bone mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles deliver microRNA-23b to alleviate spinal cord injury by targeting toll-like receptor TLR4 and inhibiting NF-κB pathway activation', *Bioengineered*, 12(1), pp. 8157–8172. doi: 10.1080/21655979.2021.1977562.

Zhang, H., Yang, Y., Wu, Y., et al. (2025) 'Unveiling the potential of MSC extracellular vesicles: MiR-122-5p enhancing chondrocyte regeneration in osteoarthritis via autophagy mechanism', *Stem Cell Research & Therapy*, 16, 289. doi: 10.1186/s13287-025-04412-4