

Exosomes and secretome from third molar tooth germs: regenerative potential and their applications in modern dentistry

Eksosom dan sekretom dari benih gigi molar ketiga: potensi regeneratif dan aplikasinya dalam kedokteran gigi modern

¹Irene Edith Rieuwpassa, ²Muchlis Aulia Alimuddin, ³Adilah Fausiah, ⁴Muh. Abrar Ichsan Gunawan, ⁵Sisilia Bobolangi, ⁶Erna Arminta Sutan¹Departemen Ilmu Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin,
^{2,3,4,5,6}Mahasiswa Tingkat Profesi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin
Makassar, Indonesia

Corresponding author, e-mail: ireneedith@unhas.ac.id

ABSTRACT

Third molar (M3) dental buds contain mesenchymal stem cells with high regenerative potential that are capable of producing exosomes and secretomes, two paracrine products that play a key role in tissue regeneration. This systematic review analyses the scientific evidence regarding exosomes and secretomes derived from M3 dental bud stem cells in terms of their regenerative therapeutic potential and their applications in dentistry. The review was conducted in accordance with the PRISMA guidelines using the PICO approach. Literature was retrieved from three databases (PubMed, ScienceDirect, and Google Scholar) covering the period 2015-2025 using a combination of relevant keywords. Of the 246 articles identified, 6 met the inclusion criteria. The results of the review indicate that exosomes and secretomes from M3 dental pulp stem cells (DPSCs) have potential in angiogenesis, osteogenesis, immunomodulation, neuroprotection, and wound healing. This cell-free approach is considered safer, easier to standardise, and carries minimal risk compared to direct cell therapy. It is concluded that exosomes and secretomes from M3 dental pulp stem cells are strong candidates for future regenerative therapies in the fields of dentistry and medicine.

Keywords: exosomes, third molar, secretome, dental stem cells, regenerative therapy**ABSTRAK**

Benih gigi molar ketiga (M3) mengandung sel punca mesenkimal dengan potensi regeneratif tinggi yang mampu menghasilkan eksosom dan sekretom, dua produk parakrin yang berperan penting dalam regenerasi jaringan. Kajian sistematis ini menganalisis bukti ilmiah eksosom dan sekretom yang berasal dari sel punca benih gigi M3 dalam potensi terapi regeneratif dan aplikasinya dalam kedokteran gigi. Kajian disusun mengikuti pedoman PRISMA dengan pendekatan PICO. Pustaka diperoleh dari tiga basis data (PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar) selama periode 2015–2025 menggunakan kombinasi kata kunci yang relevan. Dari 246 artikel yang ditemukan, 6 artikel memenuhi kriteria inklusi. Hasil kajian menunjukkan bahwa eksosom dan sekretom dari *dental pulp stem cells* (DPSC) M3 memiliki potensi dalam angiogenesis, osteogenesis, imunomodulasi, neuroproteksi, serta penyembuhan luka. Pendekatan *cell-free* ini dianggap lebih aman, mudah distandarisasi, dan minim risiko dibandingkan terapi sel langsung. Disimpulkan bahwa eksosom dan sekretom dari benih gigi M3 merupakan kandidat kuat untuk terapi regeneratif masa depan di bidang kedokteran gigi dan medis.

Kata kunci: eksosom, gigi molar ketiga, sekretom, sel punca dental, terapi regeneratif

Received: 1 January 2026

Accepted: 5 April 2026

Published: 1 August 2026

PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu biologi sel dan rekayasa jaringan dalam kedokteran gigi selama dekade terakhir telah membuka peluang besar dalam pemanfaatan sumber seluler untuk regenerasi jaringan. Salah satu sumber potensial adalah benih gigi molar ketiga (M3) atau gigi bungsu, yang kerap dianggap tidak berguna secara klinis, namun sebenarnya memiliki kandungan sel punca mesenkimal dengan kemampuan diferensiasi multipotensi. Sel punca dari benih gigi M3 mampu menghasilkan berbagai biofaktor parakrin yang terkandung dalam extracellular vesicles (EVs), khususnya eksosom dan sekretom.¹

Eksosom merupakan vesikel berukuran nano (30-150 nm) yang dilepaskan oleh hampir semua jenis sel, termasuk sel punca dental, yang mengandung protein, lipid, mRNA, dan microRNA. Eksosom berperan penting dalam komunikasi antar sel, modulasi sistem imun, serta stimulasi angiogenesis dan osteogenesis. Sementara itu, sekretom merujuk pada kumpulan molekul bioaktif yang disekresikan oleh sel, seperti sitokin, faktor pertumbuhan, dan enzim, yang secara kolektif dapat mempercepat proses regenerasi jaringan keras maupun lunak.^{2,3}

Pemanfaatan eksosom dan sekretom dari benih gigi M3 semakin menarik perhatian, karena menawarkan pendekatan bebas sel atau *cell-free therapy* (CFT) dengan potensi klinis yang lebih aman dibandingkan transplantasi sel langsung. Selain itu, penggunaan jaringan dental yang mudah diperoleh tanpa menimbulkan masalah etis besar menjadikannya alternatif yang menjanjikan dalam terapi regeneratif, khususnya pada bidang periodontologi, implantologi, dan perbaikan tulang alveolar.^{4,5}

Meskipun potensi biologisnya telah banyak dikaji, hingga saat ini masih terdapat keterbatasan dalam standarisasi isolasi, karakterisasi, serta aplikasi klinis eksosom dan sekretom dari benih gigi M3.^{6,7} Karena itu *systematic review* menganalisis secara komprehensif bukti ilmiah terkait peran eksosom dan sekretom dari benih gigi M3 dalam rekayasa jaringan, sehingga dapat memberikan dasar ilmiah yang ku-

at untuk pengembangan terapi regeneratif di masa depan.

METODE

Systematic review ini disusun berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), bertujuan untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan menganalisis secara sistematis pustaka ilmiah yang membahas potensi benih gigi M3, khususnya eksosom dan sekretom. Studi dilakukan secara sistematis untuk menjawab pertanyaan penelitian yang telah dirumuskan berdasarkan pendekatan *population, intervention, comparison, outcome* (PICO). Pencarian artikel dilakukan melalui tiga basis data elektronik internasional; PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Artikel ilmiah yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (2015–2025). Pencarian dilakukan menggunakan kombinasi kata kunci berikut: "*dental pulp stem cells* [DPSCs M3]" AND ("*exosome dental pulp*" OR "*exosome dental pulp stem cell*") AND ("*secretome dental*" OR "*secretome dental pulp stem cell*"). Selain itu, dilakukan juga pencarian manual dari daftar pustaka artikel yang telah terpilih untuk memastikan kelengkapan referensi yang relevan.

Dalam melakukan telaah sistematis terhadap potensi eksosom dan sekretom dari sel punca benih gigi M3, ditetapkan sejumlah kriteria inklusi dan eksklusi yang ketat untuk memastikan relevansi dan kualitas studi yang dianalisis. Artikel yang dipertimbangkan harus dalam bahasa Inggris atau Indonesia, memuat hasil studi yang secara eksplisit melibatkan potensi, isolasi, dan fungsi eksosom dan sekretom dari sel punca benih gigi M3, serta mengevaluasi mekanisme kerjanya terhadap sistem imun. Selain itu, hanya studi *in vitro* maupun *in vivo* yang disajikan dalam bentuk *fulltext* dan dapat diakses secara gratis. Sebaliknya, studi yang tidak menggunakan sel punca benih M3 sebagai sumber eksosom dan sekretom, tidak menguji kandungan atau efektivitas potensinya, maupun yang hanya berbentuk opini atau editorial dikeluarkan dari proses seleksi. Proses seleksi artikel dilakukan melalui tiga tahapan, yaitu penyaringan awal berdasarkan judul

dan abstrak, evaluasi menyeluruh terhadap teks lengkap artikel yang potensial, serta seleksi akhir berdasarkan kesesuaian penuh dengan pertanyaan PICO dan kriteria yang ditentukan. Setiap tahap seleksi dilaksanakan oleh dua penelaah secara independen, dan apabila terjadi perbedaan pendapat, keputusan akhir ditentukan melalui diskusi hingga tercapai konsensus bersama. Prosedur ini dirancang untuk memastikan bahwa hanya studi yang paling relevan dan berkualitas tinggi yang digunakan dalam analisis lebih lanjut.

Setelah proses seleksi artikel, dilanjutkan ekstraksi data dari setiap studi yang memenuhi kriteria inklusi. Data yang terkumpul mencakup informasi dasar seperti nama penulis dan tahun publikasi, serta rincian yang lebih spesifik terkait isi studi, yakni tujuan penelitian, metode uji potensi eksosom dan sekretom, efektivitasnya terhadap terapi yang dilakukan, dan simpulan utama dari masing-masing studi. Semua data disusun secara sistematis dalam bentuk tabel deskriptif, guna memudahkan proses analisis selanjutnya. Tabel ini kemudian menjadi dasar untuk analisis naratif yang bertujuan menggambarkan dan membandingkan hasil dari berbagai studi secara menyeluruh dan mendalam.

HASIL

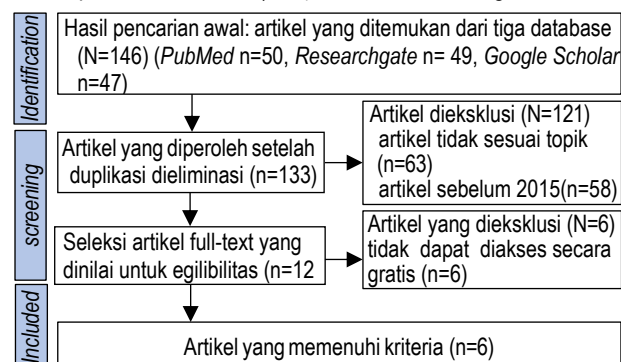
Pencarian menghasilkan 146 artikel pada awalnya kemudian dieksklusikan sehingga didapatkan 6 artikel untuk selanjutnya dilakukan review.

PEMBAHASAN

Sekretom adalah keseluruhan zat yang disekresikan sel ke medium kultur, meliputi protein terlarut (*growth factors*, sitokin), peptida, lipid, nukleotida bebas, serta EV termasuk eksosom.⁸ Eksosom merupakan subpopulasi EV dengan ukuran $\pm 30-150$ nm yang bermembran *lipid bilayer*, membawa protein, mRNA, miRNA, serta lipid, dan berperan sebagai pembawa sinyal antar-sel. Dengan demikian, eksosom adalah bagian dari sekretom tetapi memiliki karakteristik dan komposisi yang lebih spesifik.⁹ Sekretom bersifat campuran kompleks yang mengandung komponen terlarut dan vesikel. Komposisinya sa-

ngat dipengaruhi kondisi kultur (misalnya penggunaan serum) serta faktor donor.¹⁰ Selain itu, eksosom memiliki marker membran khas (CD9, CD63, CD81), dapat diisolasi dan dikarakterisasi menggunakan metode seperti *nanoparticle tracking analysis*, *western blot*, atau *electron microscopy*. Komposisinya relatif lebih terstandarisasi dibandingkan sekretom secara keseluruhan, meskipun tetap bervariasi menurut sumber sel dan teknik isolasi.¹¹

Makrofag adalah sel imun multifungsi yang mampu menghasilkan berbagai molekul bioaktif. Dua produk penting yang banyak diteliti untuk terapi regeneratif adalah eksosom dan sekretom. Keduanya dihasilkan dari aktivitas sekretori makrofag, tetapi berbeda dari sisi bentuk, isi, mekanisme kerja, serta potensi terapinya. Makrofag bisa "diarahkan" menjadi dua tipe yaitu 1) M1 (pro-inflamasi) yang membantu melawan infeksi tapi bisa memperburuk inflamasi, dan 2) M2 (anti-inflamasi dan pro-regeneratif) yang menghasilkan faktor penyembuhan seperti IL-10, VEGF, dan miRNA angiogenik. Kedua tipe menghasilkan eksosom dan sekretom dengan komposisi berbeda. Misalnya, eksosom M2 terbukti mengandung miR-93-5p yang meningkatkan pembentukan pembuluh darah dan mempercepat penyembuhan luka diabetik.^{12,13} Sedangkan sekretom M2 cenderung kaya akan faktor pertumbuhan dan sitokin anti-inflamasi, membuatnya ideal untuk terapi berbasis medium (CFT).^{14,15} Dari sisi teknologi, eksosom



Gambar 1 Identifikasi penelitian berdasarkan basis data dan melalui eksklusi

Tabel 1 Hasil analisis *systematic review* dari eksosom dan sekretom dari benih gigi M3

No	Judul	Fokus Kajian	Metode	Tujuan	Hasil	Simpulan
1	<i>Dental Pulp Stem Cell-Derived Secretome and Its Regenerative Potential</i> (Bar JK et al., 2021)	Potensi regeneratif sekretome dari DPSC	Review naratif	Meninjau komposisi & fungsi biologis sekretome DPSC	Secretome mengandung faktor pertumbuhan, sitokin, & protein bioaktif yang mendukung angiogenesis, imunomodulasi & neuroproteksi	Secretome DPSC berpotensi besar dalam aplikasi regeneratif sebagai alternatif terapi sel
2	<i>Dental stem cell-derived exosomes: a review of their isolation, classification, functions, and mechanisms</i> (Ning X et al., 2024)	Exosome dari dental stem cell	Review naratif	Mengulas metode isolasi, klasifikasi, dan mekanisme kerja exosome	Exosome membawa miRNA, protein, & lipid yang berperan dalam diferensiasi, imunomodulasi, & regenerasi jaringan	Exosome DPSC menjanjikan sebagai agen terapi regeneratif non-seluler
3	<i>The effect of the dental stem cell secretome on tissue regenerative: A systematic review</i> (Nordin NS et al., 2022)	Efek sekretome DPSC terhadap regenerasi jaringan	Systematic review	Mengevaluasi efek sekretome pada regenerasi	Secretome meningkatkan proliferasi sel, angiogenesis, & penyembuhan jaringan	Secretome berpotensi mempercepat regenerasi jaringan, meskipun perlu studi klinis lanjutan
4	<i>Stem cells: present understanding and prospects for regenerative dentistry</i> (Inchingolo AM et al., 2024)	Stem cell & aplikasinya dalam kedokteran gigi regeneratif	Review	Meng-update pemahaman terkini & prospek stem cell	Stem cell (termasuk DPSC) berperan dalam regenerasi dentin, periodontal, & jaringan lunak	Stem cell dan turunannya (secretome/exosome) merupakan masa depan regenerasi gigi
5	<i>Dental stem cell-derived secretome/conditioned medium: the future for regenerative therapeutic applications</i> (El Moshay S et al., 2020)	Secretome/conditioned medium dari DPSC untuk terapi regeneratif	Review	Menilai potensi conditioned medium sebagai terapi	Conditioned medium mengandung faktor bioaktif yang menstimulasi penyembuhan dan regenerasi	Conditioned medium bisa menjadi alternatif terapi sel bebas risiko imunogenisitas
6	<i>Dental pulp stem cell-derived secretome for wound healing applications</i> (Eweida A et al., 2023)	Secretome DPSC untuk penyembuhan luka	Penelitian/review singkat	Menguji potensi sekretome pada wound healing	Secretome meningkatkan migrasi sel, angiogenesis, dan penyembuhan luka	Secretome DPSC efektif untuk mempercepat proses penyembuhan luka

Tabel 2 Karakteristik eksosom dan sekretom yang berasal dari makrofag

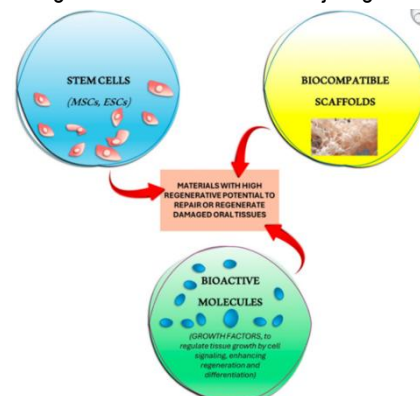
Aspek	Eksosom Makrofag	Sekretom Makrofag
Definisi	Vesikel kecil (30-150 nm) yang dilepaskan lewat proses endosomal (<i>multivesicular bodies</i>).	Campuran lengkap seluruh zat yang disekresikan oleh makrofag: protein, sitokin, faktor pertumbuhan, metabolit, & EV (termasuk eksosom).
Sumber sel	Makrofag primer (misal dari monosit darah) atau sel garis seperti THP-1/RAW264.7. Dapat dibuat polaritas M1 (LPS + IFN- γ) atau M2 (IL-4/IL-13) tergantung tujuan terapi.	Sama seperti eksosom, karena sekretom dikumpulkan dari media kultur makrofag setelah periode inkubasi tertentu.
Proses kultur	Sel dipelihara dalam medium bebas serum (atau EV-depleted serum) selama 24-48 jam. Setelah itu, media dikumpulkan & diekstraksi eksosomnya dengan ultrasentrifugasi atau <i>size-exclusion chromatography</i> .	Media kultur dikumpulkan langsung (<i>conditioned medium</i>) pascainkubasi, kemudian disaring dari sisa sel/debris. Kadang dikonsentrasikan dengan ultrafiltrasi untuk mendapatkan sekretome pekat.
Metode isolasi	Ultrasentrifugasi 100.000×g, <i>tangential flow filtration</i> (TFF), atau <i>size-exclusion chromatography</i> (SEC).	Filtrasi 0,22 μ m, sentrifugasi 300-2000×g, dan konsentrasi dengan TFF atau ultrafiltrasi.
Kandungan utama	miRNA, protein sinyal (TSG101, CD9, CD63), lipid membran, enzim regulator.	Sitokin (IL-10, TGF- β , VEGF, IGF), enzim ECM, faktor pertumbuhan, metabolit bioaktif, serta sebagian vesikel.
Fungsi utama	Komunikasi antar sel lewat transfer muatan (genetik & protein). Efek spesifik & dapat direayasa (mis. eksosom M2 kaya miR-93-5p untuk angiogenesis).	Efek biologis luas & sinergis: modulasi imun, proliferasi fibroblas, angiogenesis, remodeling jaringan.
Kelebihan	Stabil, mudah dimodifikasi, efek spesifik dan terarah, cocok untuk <i>targeted therapy</i> .	Mengandung berbagai faktor yang bekerja sinergis; mudah diproduksi tanpa tahap isolasi kompleks.
Kelemahan	Produksi sulit, <i>yield</i> rendah, biaya isolasi tinggi, butuh standarisasi ketat.	Komposisi bervariasi antar <i>batch</i> , sulit dikontrol, berisiko membawa faktor pro-inflamasi.
Aplikasi regeneratif	Penyembuhan luka diabetik, regenerasi tulang, perbaikan vaskular, modulasi inflamasi.	Terapi luka kronik, regenerasi jaringan lunak, modulasi peradangan dan fibrogenesis.

cocok untuk terapi yang memerlukan presisi tinggi (mis, dikombinasikan dengan hidrogel untuk pelepasan terarah). Sementara sekretom lebih sederhana dibuat, tetapi perlu fraksinasi atau standarisasi agar kandungannya konsisten sebelum digunakan secara klinis.¹⁶

Penggunaan sekretom atau eksosom dari sel punca, khususnya DPSCs yang berasal dari kuman gigi M3, semakin dipandang sebagai alternatif yang lebih aman dan praktis dibandingkan dengan terapi sel punca langsung. Pertama, risiko imunogenisitas dan tumorigenitas lebih rendah. Terapi berbasis sel hidup berpotensi menimbulkan respon imun akibat ekspresi MHC serta risiko proliferasi tak terkendali yang dapat menyebabkan formasi tumor. Sebaliknya, sekretom dan eksosom tidak mengandung sel hidup, sehingga risiko ini jauh lebih kecil.⁸ Kedua, efek terapeutik utama sel punca memang dimediasi secara parakrin, bukan melalui diferensiasi langsung. Faktor-faktor yang disekresikan sel punca seperti *growth factors*, sitokin, dan EV adalah komponen yang sebenarnya berperan dalam regenerasi jaringan. Dengan demikian, pemberian sekretom secara langsung berarti memanfaatkan mekanisme utama kerja sel punca tanpa harus memastikan sel tetap hidup dan berintegrasi di jaringan penerima.¹⁷ Ketiga, dari sisi praktikalitas, sekretom/eksosom lebih mudah distandarisasi, disimpan, dan didistribusikan. Produksi sel punca membutuhkan fasilitas GMP, *cryopreservation*, dan transportasi sel hidup yang rumit. Sebaliknya, sekretom dapat diproses dalam bentuk beku atau kering beku sehingga lebih mudah disiapkan sebagai produk *off-the-shelf* yang siap pakai.¹⁸ Keempat, jalur regulasi untuk produk *cell-free* lebih sederhana. Produk sel hidup menghadapi regulasi ketat terkait *biosafety*, sedangkan sekretom/eksosom lebih mirip produk biologis sehingga regulasinya cenderung lebih cepat meskipun tetap membutuhkan validasi mutu.^{8,18} Kelima, sekretom memiliki fleksibilitas untuk direkayasa dan ditargetkan. Eksosom dapat diperkaya dengan molekul RNA, dimodifikasi untuk menarget jaringan spesifik, atau dikombinasikan dengan biomaterial seperti hidrogel agar bisa dilepaskan secara bertahap di area defek jaringan. Fleksibilitas ini sulit dicapai melalui transplantasi sel hidup.¹⁹ Terakhir, efisiensi biaya dan logistik lebih tinggi. Terapi sel autologous memerlukan waktu untuk isolasi dan ekspansi, sedangkan sekretom dapat diproduksi massal, distandarisasi, dan langsung diberikan kepada pasien, sehingga lebih hemat biaya dan praktis.¹⁸

Regenerasi pulpa gigi, jaringan periodontal, dan tulang alveolar

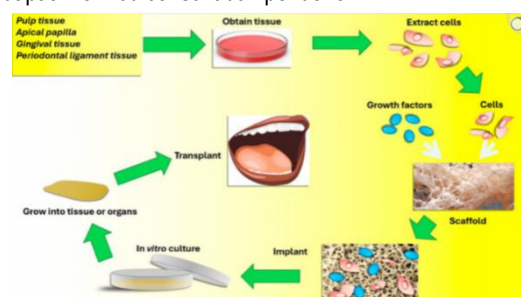
merupakan prosedur inovatif yang menggabungkan rekayasa jaringan dan bioteknologi untuk memulihkan vitalitas jaringan mulut.¹¹



Gambar 1 Tiga komponen utama yang menjadi fokus TE (rekayasa jaringan) Sumber: Inchingolo AM, dkk. Stem cells: present understanding and prospects for regenerative dentistry. J Funct Biomater. 2024)

Tiga komponen utama menjadi fokus TE, yaitu perancah biokompatibel, sel punca, dan senyawa bioaktif seperti sistem pengiriman obat atau hormon pertumbuhan yang menciptakan bahan dengan potensi regeneratif yang kuat untuk tujuan memperbaiki atau meregenerasi jaringan mulut yang rusak dalam kedokteran gigi regeneratif.²⁰

Pengumpulan dan persetujuan etis, yaitu gigi M3 diekstraksi atas indikasi klinis, biasanya dari donor yang sehat (misalnya usia 20-28 tahun). Prosedur ini dilakukan berdasarkan protokol etis dan setelah mendapat *informed consent* dari pendonor.



Gambar 2 Prinsip TE (Sumber: Inchingolo AM, dkk. Stem cells: present understanding and prospects for regenerative dentistry. J Funct Biomater 2024)

Isolasi jaringan pulpa; jaringan pulpa diambil secara steril dari gigi M3, misalnya menggunakan probe/dental bur, disterilkan dan diproses dalam kondisi aseptik untuk pemisahan pulpa. Enzimatis atau mekanis ekstraksi sel, yaitu jaringan pulpa dicerna dengan enzim, seperti Liberase, untuk memecah jaringan dan membebaskan sel-sel pulpa. Kultur *in vitro* dan seleksi MSC, yaitu sel yang dapat menempel (*adherent*) di medium kultur, misalnya DMEM+serum diinkubasi, dan medium ganti secara berkala (setelah 4–5 hari untuk membuang sel non-*adherent*). MSC biasanya muncul dalam beberapa hari hingga sekitar satu minggu.²¹

Dari suatu penelitian oleh Diomedek, ²⁷ dinyatakan bahwa efek parakrin MSC pulpa gigi berperan dalam memicu pembentukan tulang baru melalui peningkatan potensi mineralisasi, yang ditandai dengan ekspresi TGF- β 1, peningkatan faktor angiogenik (VEGF-A dan angiopoietin-2), serta peningkatan ekspresi penanda osteoblastik dan kondrogenik seperti osterix, SOX-5, dan faktor VIII²⁷. Selain itu berdasarkan beberapa literatur pengaplikasian sekretom sel punca dari benih gigi M3 dalam bidang kedokteran gigi yaitu regenerasi pulpa dan perawatan endodontik; Sekretom terbukti dapat meningkatkan viabilitas dan proliferasi sel pulpa, merangsang diferensiasi odontoblastik, serta memicu mineralisasi dentin. Selain itu, sekretom juga dapat menetralkan sitotoksitas bahan restoratif seperti TEGDMA, sehingga memperbaiki hasil perawatan endodontik dan memperpanjang umur gigi yang telah dirawat.²² Penyembuhan jaringan periodontal; sekretom, khususnya EV dari DPSCs, mampu merangsang diferensiasi osteogenik dan mempercepat regenerasi tulang alveolar maupun ligamentum periodontal. Potensi ini membuka peluang baru dalam terapi periodontitis kronis dan regenerasi jaringan pendukung gigi yang rusak.²⁶ Terapi cedera saraf tulang belakang; studi eksperimental menunjukkan bahwa sekretom DPSCs kaya akan VEGF, yang

berperan mengurangi pyroptosis mikroglia melalui aktivasi jalur PI3K/AKT. Efek ini mendukung regenerasi akson, menurunkan pembentukan *glial scar*, serta mempercepat pemulihan fungsi neurologis setelah cedera medula spinal. Hal ini menjadikan sekretom kandidat terapi non-seluler untuk kondisi neurologis berat.²³ Penyakit neurodegeneratif; sekretom dari DPSCs dan SHED (stem cells gigi sulung) mengandung faktor neurotropik seperti NGF dan BDNF serta enzim neprilysin, yang mampu mendegradasi akumulasi β -amyloid. Mekanisme ini sangat relevan dengan patogenesis penyakit Alzheimer. Dengan efek neuroprotektif dan anti-apoptosis, sekretom dapat menjadi terapi tambahan untuk memperlambat progresivitas penyakit neurodegeneratif.²⁴ Penyembuhan luka dan aplikasi dermatologi: Sekretom DPSCs memiliki efek mempercepat penyembuhan luka. Pada model hewan dengan luka bakar superfisial, sekretom mempercepat re-epitelisasi, meningkatkan pembentukan fibroblas dan kolagen, serta memperbaiki angiogenesis. Efek anti-inflamasi yang dimilikinya juga mempercepat pemulihan jaringan kulit. Potensi ini membuat sekretom relevan untuk aplikasi dermatologi dan perawatan luka kronis.²⁵

Disimpulkan bahwa eksosom dan sekretom dari sel punca benih gigi M3 berpotensi besar sebagai terapi regeneratif berbasis *cell-free*. Keduanya mengandung faktor pertumbuhan, sitokin, protein bioaktif, dan materi genetik kecil yang mampu mendukung angiogenesis, imunomodulasi, osteogenesis, neuroproteksi, hingga penyembuhan luka. Dibandingkan terapi berbasis sel punca langsung, pendekatan ini lebih aman, praktis, mudah distandarisasi, serta minim risiko imunogenisitas dan tumorigenisitas. Namun, kendala utama tetap pada variasi metode isolasi, karakterisasi, serta keterbatasan penelitian klinis pada manusia. Dengan standarisasi prosedur dan uji klinis lebih lanjut, keduanya berpotensi kuat menjadi alternatif terapi regeneratif yang efektif di bidang kedokteran gigi dan kedokteran secara luas.

REFERENCES

1. Zhang W, Yelick PC. Tooth repair and regeneration: potential of dental stem cells. *Trends Mol Med*. 2021;27(5):501-11.
2. Qing L, Chen H, Tang J, Jia X. Exosomes and their microRNA cargo: new players in peripheral nerve regeneration. *Neurorehabil Neural Repair*. 2018;32(9):765-76.
3. Abdulmalek OAAY, Husain KH, AlKhalifa HKAA, Alturani MMAB, Butler AE, Moin ASM. Therapeutic applications of stem cell-derived exosomes. *Int J Molecular Sci* 2024; 25(3562): 1-35.
4. Ana ID, Barlian A, Hidajah AC, Wijaya CH, Notobroto HB, Kencana Wungu TD. Challenges and strategy in treatment with exosomes for cell-free-based tissue engineering in dentistry. *Future Sci OA*. 2021;7(10):FSO751.
5. Zou J, Xia H, Jiang Q, et al. Exosomes derived from odontogenic stem cells: Its role in the dentin-pulp complex. *Regen Ther*. 2023; 24: 135-146.
6. Gurunathan S, Kang MH, Jeyaraj M, Qasim M, Kim JH. Review of the isolation, characterization, biological function, and multifarious therapeutic approaches of exosomes. *Cells* 2019;8(4):307.
7. Li J, Wang J, Chen, Z. Emerging role of exosomes in cancer therapy: progress and challenges. *Molecular Cancer*. 2025; 24(13): 34
8. Bar JK, Lis-Nawara A, Grelewski PG. Dental pulp stem cell-derived secretome and its regenerative potential. *Int J Molecular Sci* 2021;22(12018): 1-39
9. Ning X, Liu R, Huang Y. Dental stem cell-derived exosomes: a review of their isolation, classification, functions, and mechanisms. *Stem Cells Int* 2024; 2024(2187392): 1-20.
10. Ahmad P, Estrin N, Farshidfar N, Zhang Y, Miron RJ, et al. Isolation methods of exosomes derived from dental stem cells. *Int J Oral Sci* 2025; 17(50): 1-18
11. Tan F, Li X, Wang Z, Li J, Shahzad K, Zheng J. Clinical applications of stem cell-derived exosomes. *Signal Transduction Targeted Ther* 2024; 9(17):1-31
12. Shi S, Ou X, Wang Q, Zhang L. Macrophage-derived extracellular vesicles: a novel therapeutic alternative for diabetic wound. *Int J Nanomed* 2025;20: 5763-77.
13. Qi L, Luo D-Z, Li H, Yan J, He W. Macrophage-driven exosomes regulate the progression of cardiovascular disease. *Front Pharmacol* 2025;16:1563800.
14. Liu G, Cao R, Liu Q, Li H, Yan P, Wang K, Tian R, et al. M2 macrophage-derived exosomes for osteonecrosis of femoral head treatment: modulating neutrophil extracellular traps formation and endothelial phenotype transition. *Bone Res*. 2025;13:42.
15. Monteiro A, Monteiro S, Silva NA. Secretome of polarized macrophages: potential for targeting inflammatory dynamics in spinal cord injury. *Neural Regen Res* 2025;20(11):3231-2.
16. Prado-Yupanqui JW, Ramírez-Orrego L, Cortez D, Vera-Ponce VJ, Chenet SM, Tejedo JR, et al. The hidden power of the secretome: therapeutic potential on wound healing and cell-free regenerative medicine—A systematic review. *Int J Mol Sci* 2025;26:5.
17. Brunello G. Exosomes derived from dental pulp stem cells show different angiogenic and osteogenic properties in relation to the age of the donor. *Stem Cell Res Ther* 2022; 13: 29
18. Da Silva K. The paradigm of stem cell secretome in tissue repair and translational challenges. *J Transl Med* 2025;23:112
19. Peng B, Wang L, Han G. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a potential cell-free therapy for orthodontic tooth stability management. *Stem Cell Res Ther* 2024;15:342
20. Inchingolo AM. Stem cells: present understanding and prospects for regenerative dentistry. *J Funct Biomater*. 2024;15:10
21. Ahmed Nel-M, Murakami M, Hirose Y, Nakashima M. Therapeutic potential of dental pulp stem cell secretome for Alzheimer's disease treatment: an *in vitro* study. *Stem Cells Int* 2016: 8102478.

Review

22. Al-Zer H, Apel C, Heiland M, Friedrich RE, Jung O. Dental pulp stem cells' secretome enhances pulp repair processes and compensates TEGDMA-induced cytotoxicity. *Clin Oral Investig*. 2015;19(9):1941-50.
23. Song JS, Park HS, Shin DM, Lee HJ, Kim JE, Kim K, et al. VEGF in dental pulp stem cell secretome reduces pyroptosis to promote functional recovery after spinal cord injury. *J Transl Med*. 2025;23:88.
24. Nakano M, Nagaishi K, Konari N, Saito Y, Chikenji T, Mizue Y, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve cognitive impairment in an Alzheimer's disease model by increasing neprilysin expression. *Stem Cell Res Ther* 2017;8(1):199.
25. Eweida A, Mekhemar M, Fawzy El-Sayed K. Dental pulp stem cell-derived secretome for wound healing applications. *Trop J Nat Prod Res* 2023;7(3):4849.
26. Bakkar M, Liu Y, Fang D. Extracellular vesicles from apoptotic dental pulp stem cells accelerate periodontal tissue regeneration. *BMC Oral Health* 2025; 25:6531
27. Diomedea F, Gugliandolo A, Scionti D, Merciaro I, Cavalcanti M, Mazzon E, et al. Effects of gingival stem cell conditioned biotherapy media in bone tissue recovery. *Int J Molecular Sci* 2018;19:2.
28. Nordin NS, Dasor MM, Arifin F, Berahim Z, Haron MH. The effect of the dental stem cell secretome on tissue regenerative: A systematic review. *Bio Med Press* 2022;9:1-2.
29. El Moshly S, Radwan IA, Rady D, Abbass MMS, El-Rashidy AA, Sadek KM, et al. Dental stem cell-derived secretome/conditioned medium: the future for regenerative therapeutic applications. *Stem Cells Int*. 2020: 7593402.