

Terapi Aseluler Berbasis Eksosom dan Sekretom Turunan dari Mesenchymal Stromal Cell (MSC) untuk Disfungsi Ereksi (Erectile Dysfunction/ED): Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis Studi Praktinis

Judul singkat: Terapi aseluler MSC untuk ED — Tinjauan Sistematis & Meta

Kata kunci: disfungsi ereksi; sel stroma mesenkimal; eksosom; vesikel ekstraseluler; sekretom; medium terkondisi; model hewan; rasio ICP/MAP

Abstrak

Latar Belakang: Produk aseluler yang diturunkan dari Mesenchymal stromal cell (MSC)—berupa eksosom/vesikel ekstraseluler kecil dan sekretom/medium terkondisi—berpotensi memulihkan fungsi ereksi melalui mekanisme parakrin. Pendekatan ini berpeluang mengatasi keterbatasan terapi sel utuh (whole-cell therapy), termasuk kendala viabilitas, penyimpanan, serta risiko keamanan. Dengan demikian, terapi aseluler (acellular therapy) dapat menjadi strategi alternatif yang lebih adaptif sebelum diterjemahkan ke konteks klinis.

Metode: Peninjauan dilakukan mengikuti pedoman PRISMA 2020 dan PRISMA-S. Studi yang memenuhi kriteria adalah model ED in-vivo yang membandingkan eksosom/sEVs atau sekretom/CM berbasis MSC terhadap kelompok kontrol (control), serta melaporkan luaran EF berbasis ICP dalam rentang 3–8 minggu pasca-intervensi. Studi yang menggunakan terapi sel utuh, produk aseluler non-MSC, mimetik EV (extracellular vesicle mimetics), penelitian in-vitro, abstrak konferensi (conference abstracts), tinjauan (reviews), atau tanpa luaran fungsional EF dikecualikan. Risiko bias (risk of bias) dinilai menggunakan instrumen SYRCLE. Untuk subset kuantitatif, ukuran efek dihitung menggunakan Hedges g, model random-effects (random-effects model), dengan estimasi varian menggunakan metode Hartung–Knapp, serta sub-kelompok yang telah ditetapkan sebelumnya (pre-specified subgroups).

Hasil: Sebanyak 90 rekaman (records) disaring, 25 naskah lengkap dievaluasi kelayakannya, dan 6 studi diikutsertakan ($k=6$). Satu laporan (report) tidak berhasil diambil (not retrieved), sementara 18 naskah dikecualikan beserta alasan spesifiknya (excluded with reasons). Perbandingan eksosom (exosomes) terhadap kontrol menunjukkan standardized mean difference/SMD sebesar 5,29 (95% CI 1,25–9,32; I^2 33,5%; τ^2 0,90; τ^2 0,90; $k=3$). Perbandingan sekretom (secretome) terhadap kontrol menghasilkan SMD 2,28 (95% CI 0,89–3,67; $k=1$). Seluruh ukuran efek (effect sizes) mengarah pada keunggulan terapi aseluler berbasis MSC (MSC-derived acellular therapy) dibanding kontrol.

Kesimpulan: Bukti praklinis mendukung efektivitas terapi aseluler yang diturunkan dari MSC untuk disfungsi ereksi. Standardisasi metrik dosis dan karakterisasi eksosom/CM yang merujuk pada pedoman MISEV (minimal information for extracellular vesicles/MISEV-based EV/CM characterization) diperlukan sebelum translasi klinis. Penerapan pengacakan yang ketat (rigorous randomization), pembutaan (blinding), dan pelaporan luaran fungsional EF yang konsisten harus diprioritaskan guna memperkuat validitas translasi.

REFERENSI

1. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2025 Oct 24];124(4):587–99. Available from: [/doi/pdf/10.1111/bju.14813](https://doi.org/10.1111/bju.14813)
2. Capogrosso P, Albersen M, Burnett AL, Cakir OO, Dehó F, Morgado LA, et al. Erectile Dysfunction: Update on Clinical Management. *Eur Urol* [Internet]. 2025 Oct 1 [cited 2025 Oct 24];88(4):388–99. Available from: <https://www.europeanurology.com/action/showFullText?pii=S0302283825002829>
3. Hua V, Roth B, Shumaker A, Bole R, Bajic P. What are options for my patients with erectile dysfunction who have an unsatisfactory response to PDE5 inhibitors? *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 Oct 24];91(11):667–70. Available from: <https://www.ccjm.org/content/91/11/667>
4. Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, Buzas EI, Blenkiron C, Bussolati B, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Oct 24];13(2):e12404. Available from: [/doi/pdf/10.1002/jev2.12404](https://doi.org/10.1002/jev2.12404)
5. Feng H, Peng W, Deng Z, Liu J, Wang T. Erectile dysfunction and exosome therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 9;14:1123383.
6. Patel AA, Shafie A, Mohamed AH, Ali SAJ, Tayeb FJ, Waggiallah HA, et al. The promise of mesenchymal stromal/stem cells in erectile dysfunction treatment: a review of current insights and future directions. *Stem Cell Research and Therapy* [Internet]. 2025 Dec 1 [cited 2025 Oct 24];16(1):1–18. Available from: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-025-04221-9>
7. Zhu Y, Jiang T, Yao C, Zhang J, Sun C, Chen S, et al. Effects of stem cell–derived exosome therapy on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Sex Med* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Oct 24];11(2). Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/sexmed/qfac019>
8. Feng H, Peng W, Deng Z, Liu J, Wang T. Erectile dysfunction and exosome therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2025 Oct 24];14:1123383. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10034068/>
9. Kim MY, Jo MS, Choi SG, Moon HW, Park J, Lee JY. Repeated Injections of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorate Erectile Dysfunction in a Cavernous Nerve Injury Rat Model. *World J Mens Health* [Internet]. 2024;42(4):787–96. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/38311373>
10. Zhang X, Zhang X, Yang M, Yang M, Chen X, Chen X, et al. Melatonin-pretreated mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate cavernous. *Stem Cell Res Ther*. 16(1):96.

11. Kim MY, Kim MY, Jo MS, Jo MS, Choi SG, Choi SG, et al. Repeated Injections of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Ameliorate Erectile. *World J Mens Health*. 42(4):787–96.
12. Matz EL, Thakker PU, Gu X, Terlecki RP, Dou L, Walker SJ, et al. Administration of secretome from human placental stem cell-conditioned media improves recovery of erectile function in the pelvic neurovascular injury model. *J Tissue Eng Regen Med* [Internet]. 2020;14(10):1394–402. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/32652851>
13. Song G, Hu P, Song J, Liu J, Ruan Y. Molecular pathogenesis and treatment of cavernous nerve injury-induced erectile dysfunction: A narrative review. *Front Physiol*. 2022 Oct 6;13:1029650.
14. Li H, Förstermann U, Xia N, Kuntic M, Münzel T, Daiber A. Pharmacological targeting of endothelial nitric oxide synthase dysfunction and nitric oxide replacement therapy. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2025 Sep 1 [cited 2025 Oct 24];237:455–72. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584925007580?utm_source=chatgpt.com
15. Casanova MR, Mota P, Vala H, Nóbrega C, Morais A da S, Silva CS, et al. Functional recovery of injured cavernous nerves achieved through endogenous nerve growth factor-containing bioactive fibrous membrane. *Acta Biomater* [Internet]. 2023 Sep 15 [cited 2025 Oct 24];168:416–28. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706123004002?utm_source=chatgpt.com
16. Zou H, Zhang X, Chen W, Tao Y, Li B, Liu H, et al. Vascular endothelium is the basic way for stem cells to treat erectile dysfunction: a bibliometric study. *Cell Death Discov* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Oct 24];9(1):1–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41420-023-01443-9>
17. Kaltsas A, Zikopoulos A, Dimitriadis F, Sheshi D, Politis M, Moustakli E, et al. Oxidative Stress and Erectile Dysfunction: Pathophysiology, Impacts, and Potential Treatments. *Current Issues in Molecular Biology* 2024, Vol 46, Pages 8807-8834 [Internet]. 2024 Aug 14 [cited 2025 Oct 24];46(8):8807–34. Available from: <https://www.mdpi.com/1467-3045/46/8/521/htm>

Kontribusi Penulis

Konseptualisasi: A; Metodologi: A, B; Screening: A, B; Kurasi data: A, B; Analisis formal: A; Visualisasi: A; Penulisan—draf awal: A; Penulisan—telaah & penyuntingan: A, B; Supervisi: B.

Pendanaan

Penelitian ini tidak menerima pendanaan eksternal.

Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan.

Ketersediaan Data

Buku kerja ekstraksi data (n/ rerata/SD), CSV hasil WebPlotDigitizer (v4.7), ekspor pencarian RIS/NBIB, berkas PRISMA, serta skrip R yang digunakan untuk meta-analysis akan disediakan atas permintaan yang wajar dan diunggah ke repositori daring setelah naskah diterima. Protokol tidak dipraregistrasi; metode ditetapkan a priori; PRISMA 2020; SYRCLE.

Suplemen

String Pencarian yang Digunakan

Platform: Europe PMC (EMBL-EBI)

((JUDUL:"erectile dysfunction" OR ABSTRAK:"erectile dysfunction" OR JUDUL:impotence OR ABSTRAK:impotence OR JUDUL:"cavernous nerve injury" OR ABSTRAK:"cavernous nerve injury" OR JUDUL:BCNI OR ABSTRAK:BCNI) AND (JUDUL:secretome OR ABSTRAK:secretome OR JUDUL:"conditioned media" OR ABSTRAK:"conditioned media" OR JUDUL:paracrine OR ABSTRAK:paracrine OR JUDUL:exosome* OR ABSTRAK:exosome* OR JUDUL:"extracellular vesicle*" OR ABSTRAK:"extracellular vesicle*" OR JUDUL:EVs OR ABSTRAK:EVs) AND (JUDUL:mesenchymal OR ABSTRAK:mesenchymal OR JUDUL:MSC OR ABSTRAK:MSC OR JUDUL:"stem cell*" OR ABSTRAK:"stem cell*" OR JUDUL:"stromal cell*" OR ABSTRAK:"stromal cell*"))

Sumber yang disertakan: MED (terindeks PubMed) ± PPR (preprint)

Batasan yang digunakan (bila ada): misalnya, LANG:eng, PUB_TYPE:"Journal Article"

Tanggal pencarian dijalankan: 2025-09-01

Ekspor: RIS (.ris)