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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Efek Imunomodulator *Mesenchymal Stem Cells* melalui Regulasi NF-κB, IL-6, dan TNF-α pada Penyakit Inflamasi: Telaah Kritis *Systematic Review* dan *Meta-Analysis*

Immunomodulatory Effects of Mesenchymal Stem Cells through Regulation of NF-κB, IL-6, and TNF-α in Inflammatory Diseases: A Critical Systematic Review and Meta-Analysis

Muhammad Raihan Abhenda Putera[1], Amos Christofel Banjarnahor[2] Aubrey Darlene Patmonoputri[3], Bayu Pamungkas[4], Christina Desy Natalia Batuara[5], Feby Ingnesia Tamara Purba[6], Galaxy Gen Mahananda Putra Anang[7], Jevira Clarina Optatus[8], Arif Rachman[9*], Arfiyanti[10], Nadia Permatasari[11], Elitha Sundari Pulungan[12]

[1,2,3,4,5,6,7,8]*Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan Republik Indonesia, Bogor, Indonesia.*
[9]*Departemen Biologi Sel dan Biomolekuler, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan Republik Indonesia, Bogor, Indonesia.*
[10]*Departemen Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan Republik Indonesia, Bogor, Indonesia.*
[11,12]*Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan Republik Indonesia, Bogor, Indonesia.*

[1]raihanabhendaalfatih@gmail.com, [9]arif.rachman@idu.ac.id*, [10]Arfiyanti.ui@gmail.com, [12]elithasundaripulungan@gmail.com

Abstract

Chronic inflammation driven by the NF-κB, TNF-α, and IL-6 pathways underlies many diseases, including chronic kidney disease (CKD). Mesenchymal stem cells (MSCs) are immunomodulatory and are therefore widely studied as therapies, but clinical trial results do not always align with preclinical data. This study aims to critically review one systematic review and meta-analysis (SR/MA) on the effects of MSCs on IL-6, TNF-α, and NF-κB in CKD and to assess their application in clinical practice. Critical reviews were conducted using the PICO framework, search adequacy audit, AMSTAR 2, ROBIS, heterogeneity and publication bias assessment, large effect interpretation and confidence intervals, GRADE, and applicability checks. The SR/MA reviewed included 52 studies (49 animal studies and 3 randomized clinical trials on 86 patients). In animals, MSC significantly reduced IL-6 and TNF-α, but with very high heterogeneity (I^2 95–98%) and very low certainty of evidence. In patients, TNF-α, serum creatinine, and glomerular filtration rate did not change significantly; only the urinary albumin–creatinine ratio improved. Effects on NF-κB were only studied in three animal studies and were not significant. Confidence in these SR/MA is moderate according to AMSTAR 2 (or low if prospective protocol criteria are strictly assessed), with a high risk of bias in the synthesis domain according to ROBIS. Human outcomes are greatly influenced by a single clinical trial with significant effects. In conclusion, the immunomodulatory mechanism of MSC makes biological sense, but clinical evidence is insufficient for routine recommendations for CKD; a larger randomized clinical trial with standardized MSC products is needed.

Keywords: *Mesenchymal Stem Cells, NF-κB, IL-6, TNF-α, Critical Review*

Abstrak

Inflamasi kronis yang digerakkan oleh jalur NF-κB, TNF-α, dan IL-6 mendasari banyak penyakit, termasuk penyakit ginjal kronis (PGK). *Mesenchymal stem cells* (MSC) bersifat imunomodulator sehingga banyak diteliti sebagai terapi, tetapi hasil uji klinisnya tidak selalu sejalan dengan data praklinis. Penelitian ini bertujuan menelaah secara kritis satu *systematic review* dan meta-analisis (SR/MA) tentang efek MSC terhadap IL-6, TNF-α, dan NF-κB pada PGK serta menilai penerapannya dalam praktik klinis. Telaah kritis dilakukan dengan kerangka PICO, audit kecukupan pencarian, AMSTAR 2, ROBIS, penilaian heterogenitas dan bias publikasi,

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

interpretasi besar efek dan interval kepercayaan, GRADE, serta pemeriksaan *applicability*. SR/MA yang ditelaah memuat 52 studi (49 studi hewan dan 3 uji klinis acak pada 86 pasien). Pada hewan, MSC menurunkan IL-6 dan TNF-α secara bermakna, tetapi dengan heterogenitas sangat tinggi (I^2 95–98%) dan kepastian bukti sangat rendah. Pada pasien, TNF-α, kreatinin serum, dan laju filtrasi glomerulus tidak berubah bermakna; hanya rasio albumin–kreatinin urin yang membaik. Efek terhadap NF-κB hanya diteliti pada tiga studi hewan dan tidak bermakna. Keyakinan terhadap SR/MA tersebut sedang menurut AMSTAR 2 (atau rendah bila kriteria protokol prospektif dinilai ketat), dengan risiko bias tinggi pada domain sintesis menurut ROBIS. Hasil pada manusia sangat dipengaruhi satu uji klinis dengan efek besar. Kesimpulannya, mekanisme imunomodulator MSC masuk akal secara biologis, tetapi bukti klinis belum cukup untuk rekomendasi rutin pada PGK; diperlukan uji klinis acak yang lebih besar dengan produk MSC terstandar.

Kata Kunci: *Mesenchymal Stem Cells*, NF-κB, IL-6, TNF-α, Telaah Kritis

Penulis Korespondensi: Arif Rachman

I. PENDAHULUAN

Inflamasi adalah respons protektif, tetapi bila menetap ia menjadi penggerak kerusakan jaringan. Pada penyakit ginjal kronis (PGK), peradangan yang berkepanjangan meningkatkan TNF-α, IL-6, dan spesies oksigen reaktif sehingga membentuk lingkungan profibrotik yang mempercepat progresi penyakit (Pura *et al.*, 2025). Terapi standar seperti penghambat ACE dan penyekat reseptor angiotensin belum mampu menghentikan progresi, sehingga terapi baru terus dicari.

Mesenchymal stem cells (MSC) adalah sel punca multipoten yang dapat diisolasi dari sumsum tulang, jaringan adiposa, tali pusat, dan sumber lain. Menurut kriteria minimal International Society for Cellular Therapy, MSC melekat pada plastik, mengekspresikan CD105, CD73, dan CD90, tidak mengekspresikan penanda hematopoietik, serta mampu berdiferensiasi menjadi osteoblas, adiposit, dan kondroblas *in vitro* (Dominici *et al.*, 2006). Selain regeneratif, MSC memodulasi sel imun bawaan dan adaptif.

Evidence-based medicine (EBM) mengintegrasikan bukti penelitian terbaik, keahlian klinis, serta nilai dan preferensi pasien (Sackett *et al.*, 1996). Karena itu, pertanyaan penting bukan hanya apakah mekanisme MSC masuk akal secara biologis, tetapi seberapa yakin kita terhadap bukti klinisnya dan apakah bukti itu berlaku pada pasien kita. Pura *et al.* (2025) menyebut hasil uji klinis MSC pada PGK bervariasi: sebagian melaporkan perbaikan fungsi ginjal, sebagian tidak.

Artikel ini bertujuan (1) menguraikan peran NF-κB, IL-6, dan TNF-α serta cara MSC memodulasinya; (2) menelaah secara kritis satu SR/MA yang menilai efek MSC terhadap penanda inflamasi pada PGK; dan (3) menilai kepastian bukti serta kesesuaiannya untuk keputusan klinis.

Jalur NF-κB. Pada jalur kanonik, stimulus seperti TNF-α, IL-1β, atau lipopolisakarida mengaktifkan kompleks IκB kinase (IKK-α, IKK-β, NEMO). Kompleks ini memfosforilasi IκBα sehingga terdegradasi di proteasom, dan dimer NF-κB (terutama p65/p50) berpindah ke inti sel untuk mengaktifkan transkripsi gen proinflamasi, termasuk *TNF*, *IL6*, dan *IL1B*. Karena TNF-α sendiri mengaktifkan NF-κB, terbentuk lingkaran umpan balik positif yang mempertahankan peradangan (Liu *et al.*, 2017).

TNF-α dan IL-6. TNF-α bekerja melalui reseptor TNFR1 dan TNFR2 serta mengaktifkan NF-κB dan jalur MAPK (Liu *et al.*, 2017). IL-6 bekerja melalui reseptor membran (jalur klasik) dan reseptor terlarut (*trans-signaling*) dengan gp130 dan jalur JAK/STAT3, serta memengaruhi respons sel T, termasuk sel Th17 yang

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

memperberat inflamasi jaringan (Hunter and Jones, 2015). Keduanya juga lazim dipakai sebagai biomarker respons terapi pada uji klinis, misalnya IL-6 pada pneumonia COVID-19 (Liu *et al.*, 2023).

Mekanisme imunomodulasi MSC. Imunomodulasi MSC bergantung pada lingkungan inflamasi. TNF-α mengaktifkan TNFR1 pada MSC dan memicu NF-κB, dan pembungkaman IKK-β atau reseptor TNF melemahkan kapasitas imunosupresif MSC (Li *et al.*, 2023). MSC teraktivasi melepaskan mediator larut seperti prostaglandin E2, indoleamine 2,3-dioxygenase, TSG-6, IL-10, dan TGF-β, baik langsung maupun lewat vesikel ekstraseluler. Mediator ini menekan sel T efektor dan sel B, mendorong sel T regulator, menghambat sel NK dan sel dendritik, serta menggeser makrofag dari M1 ke M2 (Chen *et al.*, 2024). Hasil akhirnya adalah turunnya TNF-α dan IL-6 serta berkurangnya aktivitas NF-κB di jaringan target.

Lingkungan inflamasi yang berkepanjangan juga dapat mengubah sifat MSC; Li *et al.* (2023) merangkum studi *in vitro* yang menunjukkan bahwa paparan campuran TNF-α, IFN-γ, dan IL-6 selama beberapa hari menurunkan kapasitas proliferasi MSC adiposa. Artinya, efektivitas MSC dapat berbeda menurut fase dan intensitas penyakit.

II. METODE

Jurnal yang ditelaah adalah SR/MA berjudul *Mesenchymal Stem Cells as Anti-Inflammatory Agents in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis* (Pura *et al.*, Cells 2025;14(17):1313). Jurnal ini dipilih karena (1) merupakan SR/MA terbaru yang secara eksplisit melaporkan IL-6, TNF-α, dan NF-κB sebagai luaran, sesuai topik kelompok; (2) memisahkan analisis studi hewan dan RCT manusia sehingga kesenjangan praklinis–klinis dapat dinilai; dan (3) melaporkan GRADE dan analisis sekuensial uji (TSA).

Telaah mengikuti alur materi kuliah EBM: perumusan pertanyaan klinis dengan PICO; audit kecukupan pencarian dan kepatuhan pelaporan PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021); penilaian metodologi review dengan AMSTAR 2 (Shea *et al.*, 2017) dan risiko bias review dengan ROBIS (Whiting *et al.*, 2016), yang berbeda tujuannya: AMSTAR 2 menilai kepercayaan terhadap metodologi SR, sedangkan ROBIS menilai risiko bias dalam proses review; penilaian risiko bias studi primer (RoB 2 untuk RCT, Sterne *et al.*, 2019, dan SYRCLE untuk studi hewan, Hooijmans *et al.*, 2014, sebagaimana dilaporkan penulis SR); penilaian heterogenitas, bias publikasi, dan analisis sensitivitas; pembacaan besar efek dan interval kepercayaan serta pembedaan signifikansi statistik dan klinis; kepastian bukti dengan GRADE (Guyatt *et al.*, 2008; Schünemann *et al.*, 2024); dan *applicability* bagi pasien. Penilaian terhadap Pura *et al.* (2025) dilakukan atas naskah utama dan materi suplemennya (Tabel S1–S2 dan Gambar S1–S13), yang dibaca lengkap.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil

Tabel 1. Kerangka PICO SR/MA Pura *et al.* (2025)

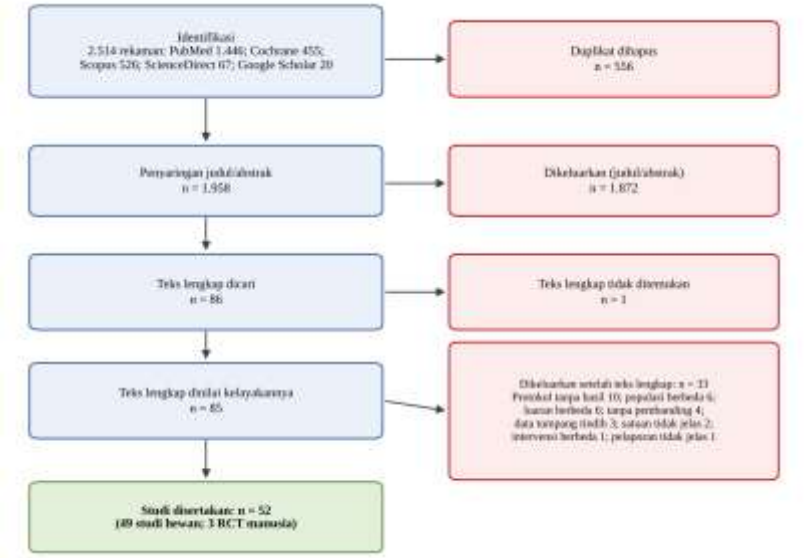
Unsur	Isi
P (*Population*)	Dewasa (≥18 tahun) dengan PGK etiologi apa pun dan hewan model PGK (induksi bedah, kimia, atau genetik)
I (*Intervention*)	MSC dari sumber apa pun (sumsum tulang, tali pusat, adiposa, amnion, dll.) atau produk turunannya (eksosom/vesikel ekstraseluler)
C (*Comparison*)	Kelompok pembanding (plasebo, salin, atau tanpa intervensi)
O (*Outcome*)	Penanda inflamasi (IL-6, TNF-α, TGF-β, NF-κB), penanda cedera tubulus (KIM-1), dan fungsi ginjal (kreatinin, BUN, GFR, proteinuria/albuminuria, PCR, ACR)

Pertanyaan klinis: pada pasien PGK, apakah terapi MSC dibandingkan kontrol menurunkan penanda inflamasi dan memperbaiki fungsi ginjal?

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Pencarian awal menghasilkan 2.514 rekaman (Gambar 1); 556 duplikat dihapus, 1.872 rekaman dikeluarkan pada penyaringan judul/abstrak, dan 86 artikel diambil untuk dibaca lengkap (satu tidak dapat diperoleh). Dari 85 artikel, 33 dikeluarkan dengan alasan tercatat (mis. protokol tanpa hasil, tanpa kelompok pembanding, luaran berbeda), sehingga 52 studi dimasukkan: 49 studi hewan (41 tikus, 4 mencit, 2 monyet rhesus, 1 *treeshrew*, 1 kelinci) dan 3 RCT manusia. RCT manusia melibatkan total 86 partisipan (dua pada nefropati diabetik, satu pada PGK etiologi apa pun), dengan pemberian intravena (satu RCT juga intra-arteri) dan lama tindak lanjut 12 hingga 72 minggu.



Gambar 1. Alur seleksi studi pada SR/MA yang ditelaah (digambar ulang dari Pura *et al.*, 2025)

Tabel 2. Hasil utama dan kepastian bukti menurut penulis SR (GRADE)

Luaran	Populasi (studi; jumlah)	Efek gabungan (95% CI)	I^2	Kepastian GRADE (penulis SR)
IL-6 serum	Hewan (7; 54 vs 54)	MD −155,80 pg/mL (−249,10 s.d. −62,51)	98%	Sangat rendah
TNF-α serum	Hewan (9; 66 vs 523‡)	MD −35,53 pg/mL (−52,75 s.d. −18,30)	95%	Tidak ada dalam tabel GRADE
TNF-α serum	Manusia (2 RCT; 30 vs 40)	MD −0,74 pg/mL (−2,20 s.d. 0,73); $p = 0,32$	91%	Rendah
NF-κB	Hewan (3; 28 vs 28)	MD −0,55 (−1,12 s.d. 0,01); $p = 0,06$	96%	Tidak dinilai
TGF-β (mRNA ginjal)	Hewan (7; 49 vs 50)	MD −3,63 (−5,54 s.d. −1,72)	98%	Sangat rendah
Kreatinin serum	Manusia (3 RCT; 42 vs 44)	MD −0,59 mg/dL (−1,92 s.d. 0,74); $p = 0,39$	99%	Rendah
GFR	Manusia (3 RCT; 42 vs 44)	SMD 1,76 (−0,61 s.d. 4,14); $p = 0,15$	94%	Rendah
ACR urin	Manusia (2 RCT; 30 vs 40)	MD −63,59 mg/g (−106,20 s.d. −20,99)	30%†	Tinggi

Sumber: Pura *et al.* (2025), bagian Hasil dan Tabel 4 pada SR. MD = *mean difference*; SMD = *standardized mean difference*. †I^2 dari analisis SMD ACR (30%). ‡Jumlah kontrol TNF-α hewan (523) tertulis pada Gambar 2B akibat entri 468 pada satu studi dan diduga salah input (seharusnya sekitar 65).

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Tabel 3. Audit pencarian literatur

Indikator	Temuan pada SR	Penilaian
Cakupan basis data	PubMed (1.446 rekaman), Cochrane CENTRAL (455), Scopus (526), ScienceDirect (67), ditambah Google Scholar (20) sebagai literatur abu-abu	Memadai (≥ 2–3 basis data); tidak memakai Embase; literatur abu-abu hanya 20 rekaman
Strategi pencarian	Tiga blok konsep (penyakit ginjal, MSC, luaran/inflamasi); PubMed dan Cochrane memakai MeSH + kata kunci bebas, sedangkan Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar hanya kata kunci bebas (Tabel S1)	MeSH dipakai di basis data yang memilikinya; namun strategi tidak seragam antar basis data (lihat catatan di bawah tabel)
Batasan pencarian	Bahasa Inggris; pencarian PubMed, Scopus, dan ScienceDirect pada 7 September 2024, Google Scholar 10 September 2024, Cochrane 8 Agustus 2025	Pembatasan bahasa dapat melewatkan studi (risiko bias seleksi)
Sumber tambahan	Daftar pustaka studi terpilih ditelusuri manual; Google Scholar	Registri uji klinis tidak dicari
Replikasi dan transparansi	String lengkap tiap basis data beserta tanggal dan jumlah hasil ada di Tabel S1; diagram PRISMA 2020 disajikan	Dapat direplikasi, tetapi ada ketidakkonsistenan tanggal dan jumlah (lihat catatan)
Seleksi oleh dua reviewer	Judul/abstrak disaring independen oleh dua penulis; perbedaan diselesaikan dengan penulis ketiga	Baik; tahap teks lengkap tidak dijelaskan serinci itu

Kriteria audit mengacu pada materi kuliah EBM tentang audit kecukupan pencarian literatur.

Catatan tentang strategi pencarian (Tabel S1): *pertama*, pertanyaan tentang MeSH terjawab: PubMed dan Cochrane memakai MeSH dan kata kunci bebas, sedangkan Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar hanya kata kunci bebas, yang wajar karena basis data itu tidak memiliki MeSH. *Kedua*, strategi tidak seragam: PubMed, Cochrane, dan Scopus memuat tiga blok konsep termasuk blok luaran dengan istilah ambigu seperti "PCR" (juga berarti polymerase chain reaction) dan "safety", sedangkan ScienceDirect dan Google Scholar hanya dua blok, dan Google Scholar memakai *allintitle* sehingga hanya menghasilkan 20 rekaman. Blok luaran yang luas menurunkan presisi, sedangkan pembatasan judul menurunkan sensitivitas. *Ketiga*, kata kunci bebas untuk MSC tidak memuat "mesenchymal stromal cell(s)" maupun "exosome/extracellular vesicle", padahal banyak studi yang dimasukkan memakai istilah stromal dan sejumlah studi meneliti eksosom; di PubMed dan Cochrane istilah MeSH menutup sebagian celah ini, tetapi tidak di Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. *Keempat*, pencarian Cochrane tercatat dilakukan pada 8 Agustus 2025, hampir setahun setelah basis data lain dan setelah naskah diterima untuk ditinjau (8 Juli 2025), dengan filter tanggal yang ambigu, dan menghasilkan 496 rekaman pada Tabel S1 sedangkan diagram PRISMA mencatat 455. Ketiga celah ini (strategi tidak seragam, istilah yang kurang, dan Cochrane yang tidak konsisten) kecil satu per satu, tetapi bersama-sama menunjukkan pencarian yang kurang terstandar, sehingga risiko studi relevan terlewat tidak dapat diabaikan.

Tabel S2 memuat 33 studi yang dikeluarkan beserta alasan per studi, sehingga transparansi eksklusi baik. Dua hal patut dicatat. Beberapa studi hewan dikeluarkan karena satuan ukur tidak dinyatakan (Sedeak 2021 dan Ezquer 2009) atau dilaporkan dalam satuan berbeda (Kheradmand 2020), semuanya menurut Tabel S2 Pura *et al.* (2025), dan upaya menghubungi penulis tidak dilaporkan, sehingga data mungkin hilang bukan karena tidak relevan. Selain itu, Tabel S2 menunjukkan sedikitnya delapan protokol uji klinis MSC pada penyakit ginjal tanpa hasil dan satu uji yang ditarik, yang menandakan bukti manusia masih berkembang dan SR ini cepat usang. Jumlah ini (sembilan) juga selisih satu dari sepuluh protokol tanpa hasil yang disebut pada teks utama.

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

AMSTAR 2 terdiri atas 16 butir dengan tujuh domain kritis (butir 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15; ditandai [K]). Tingkat keyakinan ditentukan oleh jumlah kelemahan kritis dan nonkritis, bukan oleh skor total.

Tabel 4. Penilaian AMSTAR 2 terhadap Pura *et al.* (2025)

No	Butir	Penilaian	Dasar penilaian
1	Komponen PICO	Ya	Populasi, intervensi, pembanding, dan luaran tercantum pada pertanyaan dan kriteria kelayakan
2	Protokol sebelum review [K]	Ya sebagian	Terdaftar di PROSPERO (CRD42024587614) pada 16 September 2024, setelah seluruh pencarian (7–10 September 2024 menurut Tabel S1); tidak ada bukti protokol mendahului pencarian dan penyimpangan dari protokol tidak dijelaskan. Dinilai "Ya sebagian" secara longgar
3	Alasan pemilihan desain	Ya	Alasan memasukkan studi hewan dan RCT dijelaskan (RCT manusia sedikit)
4	Pencarian komprehensif [K]	Ya sebagian	Dua basis data atau lebih dengan strategi dilaporkan; tanpa registri uji klinis atau konsultasi pakar; dibatasi bahasa Inggris; strategi tidak seragam antar basis data, Google Scholar hanya allintitle (20 rekaman), tanpa istilah "stromal" dan "exosome" (Tabel S1)
5	Seleksi oleh dua reviewer	Ya	Penyaringan judul/abstrak independen oleh dua penulis
6	Ekstraksi oleh dua reviewer	Ya	Empat penulis mengekstraksi independen; perbedaan diselesaikan penulis kelima
7	Daftar studi dieksklusi [K]	Ya	33 studi dikeluarkan pada tahap teks lengkap; Tabel S2 memuat judul dan alasan eksklusi per studi
8	Deskripsi studi terpilih	Ya	Tabel 1 dan 2 pada SR memuat model, sumber sel, intervensi, pembanding, sampel, dan lama tindak lanjut
9	Teknik risiko bias [K]	Ya	RoB 2 untuk RCT dan SYRCLE untuk studi hewan, oleh tiga penilai independen
10	Sumber dana studi primer	Tidak	Pendanaan studi primer tidak dilaporkan pada tabel karakteristik
11	Metode meta-analisis [K]	Ya	*Random-effects*, hewan dan manusia dianalisis terpisah, subkelompok prespesifik, I^2 dilaporkan, TSA pada RCT. Catatan: data grafik didigitalisasi dan SD diestimasi; TSA tampak memakai asumsi yang tidak selaras dengan MA utama (lihat Pembahasan); NF-κB digabungkan dengan MD tanpa satuan yang dinyatakan padahal pengukuran berupa densitas/ekspresi relatif, sehingga SMD lebih tepat
12	Dampak risiko bias pada sintesis	Tidak	Tidak ada analisis sensitivitas yang mengeluarkan studi berisiko bias tinggi, baik di teks utama maupun di Gambar S1–S13
13	Risiko bias dalam interpretasi [K]	Ya sebagian	Diskusi mengakui lemahnya randomisasi dan *blinding* studi hewan; namun GRADE menilai risiko bias IL-6 hewan "tidak serius" padahal Tabel 3 SR menunjukkan banyak domain tidak jelas atau tinggi
14	Penjelasan heterogenitas	Ya	I^2 dilaporkan (sampai 98%); penyebab dieksplorasi (jenis induksi PGK, produk MSC, lama tindak lanjut)
15	Bias publikasi [K]	Ya	*Funnel plot* dan uji Egger untuk kreatinin dan BUN (> 10 studi); tidak untuk IL-6/TNF-α karena studi < 10

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

16	Konflik kepentingan	Ya	Tidak ada konflik kepentingan; pendanaan dinyatakan

Penilaian berdasarkan naskah utama dan suplemen oleh satu penilai; idealnya dikonfirmasi oleh dua anggota kelompok secara independen.

Kesimpulan AMSTAR 2: tidak ada butir kritis yang dinilai "Tidak", dan terdapat dua kelemahan nonkritis (butir 10 dan 12). Menurut tabel tingkat keyakinan AMSTAR 2 pada materi kuliah, kondisi ini sesuai dengan keyakinan sedang. Namun butir 2 patut dicermati: Tabel S1 mencatat seluruh pencarian pada 7–10 September 2024, sedangkan protokol baru didaftarkan pada 16 September 2024, sehingga tidak ada bukti bahwa protokol mendahului review. Penilaian "Ya sebagian" di sini bersifat longgar; penilai yang ketat dapat menilainya "Tidak", dan karena butir ini kritis, keyakinan akan turun menjadi rendah.

Tabel 5. Penilaian ROBIS terhadap Pura *et al.* (2025)

Domain	Risiko bias	Alasan
1. Kriteria kelayakan	Rendah	Kriteria populasi, intervensi, pembanding, dan jenis studi jelas dan dibenarkan
2. Identifikasi dan seleksi studi	Tidak jelas	Empat basis data, literatur abu-abu, MeSH di PubMed dan Cochrane, dan seleksi independen; namun tanpa Embase dan registri uji klinis, hanya bahasa Inggris, strategi tidak seragam antar basis data, Google Scholar hanya allintitle, tanpa istilah "stromal" dan "exosome", serta tanggal dan jumlah Cochrane tidak konsisten
3. Pengumpulan data dan appraisal	Tidak jelas	Ekstraksi dan penilaian risiko bias independen dengan alat yang tepat; namun sebagian data diambil dengan digitalisasi grafik dan SD diestimasi, serta label gambar tidak konsisten (teks menyebut Figure S1 untuk RoB 2, padahal Figure S1 adalah TSA TNF-α dan RoB 2 ada pada Gambar 8 naskah utama). Gambar 2B menampilkan n kontrol 468 pada Xia 2021a (dikutip dalam Pura *et al.*, 2025) (total kontrol 523 vs MSC 66) yang tampak sebagai kesalahan input, dan teks menyebut tindak lanjut RCT "72, 18, dan 48 minggu" padahal Tabel 2 SR mencantumkan 12 minggu untuk Packham
4. Sintesis dan temuan	Tinggi	$I^2 > 90\%$ pada banyak analisis; tidak ada analisis sensitivitas risiko bias; GRADE tidak konsisten (risiko bias "tidak serius" untuk IL-6 hewan; BUN tertulis 3 studi pada Tabel 4 SR padahal teks menyebut 33 studi hewan); TSA GFR menyatakan efek kokoh (ukuran informasi yang dibutuhkan hanya 41 pasien) padahal MA *random-effects* tidak bermakna (CI melewati nol; $p = 0{,}15$); produk sel dan vesikel ekstraseluler digabung pada RCT manusia
Keseluruhan (fase 3)	Tinggi pada domain 4	Kekhawatiran terutama pada sintesis; kesimpulan akhir penulis (bukti pada pasien belum konklusif) tidak melebih-lebihkan data

Pada 49 studi hewan (SYRCLE), banyak domain dinilai tidak jelas atau berisiko tinggi, terutama penyembunyian alokasi, penempatan acak, dan *blinding*; lebih dari separuh studi tidak melaporkan *blinding* dan hanya sedikit yang memakai penilaian luaran acak. Pada tiga RCT (RoB 2), dua berisiko bias rendah dan satu berisiko tinggi karena data luaran yang hilang akibat atrisi selama pandemi COVID-19 (Pura *et al.*, 2025). Dengan demikian, efek besar pada studi hewan sebagian dapat berasal dari bias pelaksanaan dan penilaian.

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

2. Pembahasan

Mekanisme imunomodulasi MSC melalui NF-κB, TNF-α, dan IL-6 dirangkum pada Tabel 6. Temuan SR/MA yang ditelaah sejalan dengan mekanisme ini pada tingkat hewan (IL-6 dan TNF-α menurun), tetapi tidak pada manusia (TNF-α tidak berubah bermakna) dan efek terhadap NF-κB sendiri belum terbukti (p = 0,06). Dengan demikian, kaitan mekanistik tersebut pada manusia masih bersifat hipotesis.

Tabel 6. Target molekuler dan efek imunomodulator MSC

Target	Mekanisme MSC	Konsekuensi
NF-κB	Diaktifkan pada MSC oleh TNF-α (*licensing*); mediator MSC (mis. TSG-6, PGE2) menekan aktivasi NF-κB pada sel imun target	Transkripsi gen proinflamasi menurun
TNF-α	Sekresi mediator parakrin dan vesikel ekstraseluler; polarisasi makrofag M1 ke M2	Kadar TNF-α jaringan/serum menurun
IL-6	Supresi sel imun penghasil IL-6; pergeseran keseimbangan Th17/Treg	Kadar IL-6 menurun; diferensiasi Th17 berkurang
Sel imun	Peningkatan Treg; penghambatan sel T efektor, sel B, sel NK, dan maturasi sel dendritik	Toleransi imun meningkat

Disusun penulis dari Li *et al.* (2023) dan Chen *et al.* (2024).

Heterogenitas sangat tinggi: I^2 98% untuk IL-6, 95% untuk TNF-α hewan, 91% untuk TNF-α manusia, dan 99% untuk kreatinin pada RCT manusia (kategori > 75% pada materi kuliah). Model *random-effects* tepat digunakan, dan subkelompok menurut jenis induksi PGK serta produk MSC menurunkan heterogenitas, tetapi sifatnya eksploratif. Heterogenitas yang begitu besar berarti angka gabungan lebih tepat dibaca sebagai arah efek, bukan sebagai estimasi titik yang dapat diandalkan.

Pada hasil manusia, heterogenitas hampir seluruhnya berasal dari satu RCT. Nassar *et al.* (2016, dikutip dalam Pura *et al.*, 2025; 40 pasien; vesikel ekstraseluler MSC tali pusat yang diberikan intra-arteri dan intravena) melaporkan efek besar dengan CI sangat sempit pada TNF-α (MD −1,43; CI −1,60 s.d. −1,26), kreatinin (MD −1,74; CI −1,86 s.d. −1,63), dan GFR (SMD 4,37; CI 3,18 s.d. 5,55). Dua RCT lain, yang memakai produk sel, tidak menunjukkan efek: Packham *et al.* (2018, dikutip dalam Pura *et al.*, 2025) dengan TNF-α MD 0,07 (CI −0,77 s.d. 0,91) dan kreatinin MD 0,05, serta Perico *et al.* (2023, dikutip dalam Pura *et al.*, 2025) dengan kreatinin MD −0,05 (Gambar 2C, 4B, dan 6B). Jadi estimasi gabungan manusia pada dasarnya adalah kontras antara satu RCT positif berproduk vesikel dan dua RCT negatif berproduk sel. Menggabungkan produk yang berbeda ini patut dipertanyakan, dan I^2 91–99% mencerminkan perbedaan tersebut, bukan sekadar variasi acak. CI yang sangat sempit pada Nassar juga meminta kehati-hatian karena SD yang kecil pada 40 pasien dapat membesarkan bobot dan presisi semu.

Trial sequential analysis (TSA). Untuk TNF-α dan kreatinin, TSA menunjukkan bukti belum konklusif (Gambar S1 dan S3). Namun untuk GFR dan ACR, TSA dinyatakan konklusif, dan kedua klaim ini perlu dikritisi. Pada GFR (Gambar S9), ukuran informasi yang dibutuhkan tercatat hanya 41 pasien, dan kurva Z berakhir pada sekitar −4, padahal MA *random-effects* pada teks utama menunjukkan hasil tidak bermakna (SMD 1,76; CI −0,61 s.d. 4,14; p = 0,15, setara Z sekitar 1,45). Selisih sebesar itu menunjukkan TSA dijalankan dengan asumsi yang tidak selaras dengan model utama, dan ukuran informasi sekecil itu mencerminkan asumsi efek yang sangat besar yang tampaknya diambil dari RCT Nassar. Pada ACR (Gambar S12), ukuran informasi yang dibutuhkan hanya 65 pasien dan terlampaui oleh 70 pasien yang tersedia, dengan kurva Z sekitar 2,9. Dengan demikian, "mencapai ukuran informasi" pada kedua kasus ini lebih berupa konsekuensi aritmetika dari asumsi efek besar dan sampel kecil daripada bukti kokoh. TSA

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

mengendalikan kesalahan tipe I akibat pengujian berulang, tetapi tidak memperbaiki risiko bias, heterogenitas klinis, atau jumlah *trial* yang sangat sedikit.

Bias publikasi hanya dinilai untuk kreatinin dan BUN karena syarat lebih dari 10 studi. *Funnel plot* kreatinin asimetris dengan uji Egger bermakna ($p = 0{,}0003$), yang menandakan efek studi kecil dan kemungkinan *missing evidence*; *funnel plot* BUN simetris ($p = 0{,}9424$). Untuk IL-6, TNF-α, dan NF-κB, bias publikasi tidak dapat dinilai. Analisis sensitivitas (misalnya *leave-one-out* atau eksklusi studi berisiko bias tinggi) tidak dilaporkan pada teks utama. Pada studi hewan, penurunan kreatinin hilang pada tindak lanjut lebih dari 12 minggu (MD −0,06; 95% CI −0,17 s.d. 0,05), dan seluruh RCT manusia memang berlangsung lebih dari 12 minggu; ini menunjukkan efek yang mungkin tidak bertahan.

Cara membaca *forest plot* pada jurnal ini mengikuti aturan untuk luaran kontinu: garis tanpa efek berada pada nol, dan efek bermakna bila CI tidak melewati nol. Menurut aturan itu, IL-6 dan TNF-α pada hewan bermakna, sedangkan pada manusia TNF-α (CI −2,20 s.d. 0,73), kreatinin (CI −1,92 s.d. 0,74), dan GFR (CI −0,61 s.d. 4,14) melewati nol sehingga tidak ada bukti efek yang jelas. CI pada hasil manusia sangat lebar, artinya estimasi tidak presisi, sejalan dengan ukuran sampel yang kecil (total 30–44 pasien per kelompok perbandingan). Untuk NF-κB, CI nyaris menyentuh nol (−1,12 s.d. 0,01; $p = 0{,}06$) dan hanya berasal dari tiga studi hewan, sehingga efek MSC terhadap NF-κB sendiri belum terbukti. Penulis SR juga mengingatkan bahwa NF-κB dan TGF-β adalah penanda tidak langsung dari fibrosis dan stres oksidatif.

Satu-satunya luaran manusia yang bermakna adalah ACR urin (MD −63,59 mg/g; CI −106,20 s.d. −20,99) dengan kepastian GRADE tinggi. Hasil ini bermakna secara statistik, tetapi kebermaknaan klinisnya belum dapat dinyatakan: SR tidak membahas batas minimal perbedaan bermakna klinis (MCID) dan hasil ini hanya bersumber dari dua RCT dengan 70 pasien. Sebagai pembanding klinis, pedoman KDIGO 2024 menstratifikasi risiko PGK menurut kategori albuminuria: A1 (< 30 mg/g), A2 (30–300 mg/g), dan A3 (> 300 mg/g), dan menganjurkan penghambat ACE atau ARB pada A3 serta pada A2 dengan diabetes (KDIGO CKD Work Group, 2024). Dengan kerangka ini, penurunan 63,59 mg/g bermakna secara klinis hanya bila dilihat terhadap ACR awal: pada pasien kategori A2 penurunan sebesar itu merupakan bagian besar dari rentang kategori, sedangkan pada pasien kategori A3 dengan ACR ratusan hingga ribuan mg/g, ia belum tentu menurunkan pasien ke kategori risiko lebih rendah. SR tidak melaporkan ACR awal pada teks yang ditelaah, sehingga perbandingan ini tidak dapat dituntaskan. Perlu ditegaskan pula bahwa kategori KDIGO adalah alat stratifikasi risiko, bukan MCID untuk perubahan ACR, dan penurunan ACR belum membuktikan pencegahan progresi menuju gagal ginjal. Karena semua luaran adalah variabel kontinu, ukuran efek absolut seperti ARR dan NNT tidak dapat dihitung dari SR ini. Selain itu, seluruh luaran manusia adalah luaran pengganti; SR tidak menganalisis luaran yang penting bagi pasien seperti gagal ginjal tahap akhir, dialisis, atau mortalitas.

Penulis SR menyusun tabel *Summary of Findings* (Tabel 2 di atas). Kepastian bukti sangat rendah untuk IL-6, TGF-β, dan BUN pada hewan (inkonsistensi sangat serius dan, untuk IL-6, ketidakpresisian sangat serius), rendah untuk TNF-α, kreatinin, dan GFR pada manusia, serta tinggi hanya untuk ACR. Penilaian ini wajar untuk sebagian besar luaran, tetapi ada tiga hal yang perlu dikritisi. *Pertama*, risiko bias pada luaran hewan dinilai "tidak serius", padahal banyak studi primer berisiko bias tidak jelas atau tinggi. *Kedua*, kepastian "tinggi" untuk ACR bertumpu pada hanya dua RCT dan 70 pasien; jumlah sekecil itu patut dipertanyakan apakah layak mendapat kepastian tertinggi. *Ketiga*, studi hewan secara langsung memiliki masalah *indirectness* bagi pertanyaan klinis pada manusia, yang tidak diperhitungkan.

Tabel 7. *Checklist applicability*

Aspek	Penilaian
Pasien serupa?	RCT manusia mencakup pasien nefropati diabetik tipe 2 (usia 40–85 tahun, eGFR 20–55 mL/menit/1,73 m²) dan satu RCT PGK etiologi apa pun (usia 26–44 tahun, eGFR 15–60). Hasil tidak otomatis berlaku pada PGK dengan etiologi, usia, atau stadium lain

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Intervensi tersedia?	Produk yang diuji berbeda-beda (mis. ORBCEL-M, rexlemestrocel-L, vesikel ekstraseluler MSC tali pusat) dengan dosis dan frekuensi berbeda. Penggunaannya memerlukan fasilitas pengolahan sel dan izin regulator; belum menjadi terapi standar PGK
Luaran relevan?	Luaran manusia berupa penanda pengganti (sitokin, kreatinin, GFR, ACR); luaran penting seperti dialisis atau mortalitas tidak dianalisis; tindak lanjut maksimal 72 minggu
Baseline risk mirip?	Manfaat absolut bergantung pada risiko awal (mis. ACR dan eGFR awal) yang tidak dapat disimpulkan dari SR ini
Manfaat vs risiko	SR tidak menganalisis efek samping atau luaran keselamatan, sehingga keseimbangan manfaat dan bahaya tidak dapat dinilai
Nilai dan preferensi pasien	Perlu didiskusikan bila terapi diberikan dalam kerangka uji klinis, termasuk biaya, beban prosedur, dan ketidakpastian manfaat

Kerangka *checklist* mengacu pada materi kuliah EBM tentang *applicability* dan kesiapan implementasi.

Bukti terbaik yang tersedia menunjukkan bahwa MSC menurunkan IL-6 dan TNF-α pada hewan, tetapi kepastiannya sangat rendah, sedangkan pada pasien PGK efek terhadap TNF-α, kreatinin, dan GFR tidak terbukti dan keamanan tidak dinilai. Karena itu, MSC belum layak direkomendasikan sebagai terapi rutin PGK. Sejalan dengan penulis SR, MSC sebaiknya dipandang sebagai terapi tambahan yang masih diteliti dalam uji klinis, bukan pengganti perawatan standar. Bukti kepastian tinggi pun perlu diuji kesesuaiannya (*applicability*) sebelum diterapkan; pada kasus ini, kepastian tinggi hanya untuk ACR dan itu pun terbatas.

Untuk menilai apakah temuan pada PGK konsisten dengan penyakit inflamasi lain, beberapa SR/MA lain dirangkum secara singkat pada Tabel 8. Teks utama Yang *et al.* (2026) dan Pan *et al.* (2025) dibaca lengkap sehingga butir kunci metodologinya dibandingkan pada Tabel 9; Liu *et al.* (2023) dan Zeng *et al.* (2025) hanya dirangkum dari abstrak.

Tabel 8. SR/MA pendukung (tidak ditelaah mendalam)

SR/MA	Populasi / studi	Temuan utama
UC-MSC pada pneumonia COVID-19 (Liu *et al.*, 2023)	7 RCT, seluruhnya MSC tali pusat	Tidak ada efek bermakna terhadap IL-6 (n = 185; MD −0,75; 95% CI −7,76 s.d. 6,27; I^2 = 0%)
MSC-sEV pada cedera hati terkait sepsis (Pan *et al.*, 2025)	10 studi hewan pengerat (TNF-α: 11 perbandingan, 111 hewan)	TNF-α turun (SMD −5,23; CI −7,05 s.d. −3,41; I^2 78,7%) dan IL-6 turun (SMD −5,00; CI −7,36 s.d. −2,64; I^2 69%; 5 studi). Uji Egger bermakna untuk TNF-α (p < 0,001)
MSC pada *cystitis* interstisial/BPS (Yang *et al.*, 2026)	18 studi tikus (27 perbandingan); 78% memakai sel asal manusia	TNF-α turun (SMD −2,82; CI −4,08 s.d. −1,55; I^2 78%; 7 studi) dan IL-6 turun (SMD −1,69; CI −2,45 s.d. −0,93; I^2 0%; 3 studi); mast cell, fibrosis, dan apoptosis juga turun
MSC pada penyakit autoimun/reumatik, MA RCT (Zeng *et al.*, 2025)	42 RCT (2.183 partisipan): RA, OA, SLE, IBD, MS, dll.	Nyeri OA membaik (MSC sumsum tulang SMD −0,95; CI −1,55 s.d. −0,36); RA dan sindrom Sjögren mungkin membaik

Pola serupa tampak: studi hewan menunjukkan efek besar pada IL-6 dan TNF-α, sedangkan efek pada manusia lebih kecil atau tidak bermakna. Pada penyakit autoimun/reumatik, MA RCT Zeng *et al.* (2025) mencakup 42 RCT dengan 2.183 partisipan.

Tabel 9. Perbandingan butir kunci metodologi tiga SR/MA yang dibaca lengkap

Butir	Pura *et al.* (2025), PGK	Yang *et al.* (2026), IC/BPS	Pan *et al.* (2025), sepsis
Protokol terdaftar	PROSPERO, 16 Sep 2024 (setelah seluruh pencarian, 7–10 Sep 2024)	PROSPERO CRD420251151132, didaftarkan sebelum pencarian	PROSPERO CRD420251184561; waktu pendaftaran tidak dinyatakan
Pencarian	Empat basis data + Google Scholar; MeSH + kata kunci bebas di PubMed dan Cochrane; bahasa Inggris saja	PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane; MeSH + kata kunci bebas; bahasa Inggris saja	Lima basis data (termasuk Embase dan Scopus); tanpa batas bahasa dan tanggal

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Seleksi/ekstraksi independen	Ya	Ya (dua penilai, penilai ketiga menengahi)	Ya (dua penilai)
Risiko bias studi primer	SYRCLE (hewan), RoB 2 (RCT)	SYRCLE	SYRCLE dan pedoman NIH
Analisis sensitivitas	Tidak ada (teks maupun suplemen)	*Leave-one-out*	*Leave-one-out*
Bias publikasi	Funnel + Egger (kreatinin, BUN)	*Funnel plot* visual; asimetri ringan	Egger + funnel; bermakna untuk ALT, AST, TNF-α, kelangsungan hidup; *trim-and-fill* tidak mengubah hasil
Kepastian bukti	GRADE (Tabel 4 SR)	Kualitatif, dinilai "sedang"; GRADE formal tidak dilakukan	Tidak dilaporkan
Pendanaan dan konflik kepentingan	Dinyatakan	Dinyatakan	Dinyatakan

Berdasarkan teks utama; suplemen Pura *et al.* dibaca, sedangkan suplemen Yang *et al.* dan Pan *et al.* tidak.

Dari perbandingan ini, Pura *et al.* unggul karena memakai GRADE dan memisahkan studi hewan dari RCT manusia, tetapi tertinggal pada analisis sensitivitas dan jelas mendaftarkan protokol setelah pencarian. Yang *et al.* lebih kuat pada pendaftaran prospektif dan sensitivitas, tetapi menilai kepastian bukti hewan sebagai "sedang" tanpa GRADE formal, padahal sebagian besar domain risiko bias studinya tidak jelas dan *funnel plot* menunjukkan asimetri ringan; penilaian itu tampak terlalu optimistis. Pan *et al.* menunjukkan efek sangat besar (SMD sekitar −5, dengan efek tunggal sampai sekitar −21 pada Song 2017, dikutip dalam Pan *et al.*, 2025) bersama bukti bias publikasi, tanpa penilaian kepastian bukti. Ketiganya konsisten dalam satu hal: efek pada hewan besar, sedangkan klaim klinis tidak dapat ditarik darinya.

Konsistensi pola di atas menunjukkan bahwa kesenjangan praklinis–klinis bukan kebetulan pada satu penyakit. Beberapa penjelasan yang masuk akal, sebagian didukung data Pura *et al.* (2025) dan sebagian merupakan analisis penulis, adalah sebagai berikut.

Model yang homogen dan sederhana. Studi hewan memakai galur yang seragam dan satu pemicu cedera yang terdefinisi (streptozotocin, obstruksi ureter, adriamisin, nefrektomi 5/6), tanpa komorbiditas dan polifarmasi. PGK pada manusia bersifat multifaktorial, kronis, dan umumnya disertai diabetes, hipertensi, serta terapi latar. Pada RCT yang ditelaah, misalnya, pasien sudah mendapat penghambat ACE/ARB dosis maksimal yang dapat ditoleransi, sehingga ruang perbaikan tambahan menjadi lebih sempit.

Waktu intervensi dan lama pengamatan. MSC pada banyak studi hewan diberikan segera setelah induksi cedera (misalnya satu minggu setelah adriamisin) dan diamati 2–12 minggu, ketika penyakit masih relatif dini dan reversibel. Pada pasien, penyakit sudah mapan. Pura *et al.* juga menemukan bahwa penurunan kreatinin pada hewan hilang pada tindak lanjut lebih dari 12 minggu, padahal semua RCT manusia berlangsung lebih dari 12 minggu.

Model akut dan sel xenogenik. Pada SR *cystitis*, 78% studi memakai sel asal manusia pada tikus dan model dominan berupa cedera kimia akut (asam klorida, siklofosfamid). Penulisnya mengakui model tersebut meniru inflamasi akut atau subakut dan tidak dapat meniru perjalanan IC/BPS manusia yang kronis dan multifaktorial, serta bahwa pembersihan imun xenogenik dapat meredam efek sel donor (Yang *et al.*, 2026).

Perbedaan spesies dan produk sel. Banyak studi hewan memakai MSC manusia pada hewan pengerat, dengan dosis per hewan yang tidak mudah diterjemahkan ke dosis per kilogram pada manusia. Produk pada RCT manusia juga berbeda satu sama lain (sumsum tulang, tali pusat, vesikel ekstraseluler), dengan dosis dan rute berbeda.

Bias dan efek studi kecil. Studi hewan umumnya kecil dan banyak yang tidak melaporkan randomisasi atau *blinding*, dan bias publikasi terdeteksi pada kreatinin (Egger $p = 0{,}0003$) serta pada TNF-α pada SR sepsis (Egger $p < 0{,}001$). Kombinasi keduanya cenderung membesar-besarkan efek pada hewan.

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Daya statistik dan luaran. Sitokin mudah bergeser pada model hewan yang terkendali, sedangkan RCT manusia kecil, heterogen, dan menurut TSA belum mencapai ukuran informasi yang dibutuhkan untuk TNF-α dan kreatinin, sehingga efek yang sebenarnya mungkin saja ada tetapi tidak terdeteksi.

Implikasinya, hasil praklinis lebih tepat dipakai untuk membangkitkan hipotesis dan merancang RCT, bukan untuk memprediksi manfaat klinis.

Telaah ini memiliki beberapa keterbatasan. *Pertama*, suplemen Yang *et al.* (2026) dan Pan *et al.* (2025) tidak dibaca, sehingga strategi pencarian kedua SR itu hanya dinilai dari teks utama. Suplemen Pura *et al.* (2025) dibaca lengkap, tetapi gambar suplemen berupa plot TSA hanya dibaca pada gambar dan legendanya, tanpa data mentah untuk menghitung ulang. *Kedua*, penilaian AMSTAR 2 dan ROBIS dilakukan oleh satu penilai berdasarkan naskah utama dan suplemen, sedangkan praktik yang baik menuntut dua penilai independen. *Ketiga*, penilaian GRADE tidak diturunkan ulang; yang dipakai adalah penilaian penulis SR disertai kritik. *Keempat*, pada subbagian "Bukti pendukung dari SR/MA lain" hanya butir kunci metodologi Yang *et al.* dan Pan *et al.* yang dibandingkan dari teks utama (tanpa AMSTAR 2 lengkap dan tanpa suplemen), sedangkan Liu *et al.* dan Zeng *et al.* hanya dirangkum dari abstrak. *Kelima*, telaah ini terbatas pada satu SR/MA tentang PGK, sehingga generalisasi ke penyakit inflamasi lain harus berhati-hati.

IV. KESIMPULAN

MSC memengaruhi inflamasi melalui interaksi dengan jalur NF-κB serta penekanan TNF-α dan IL-6, dan hal ini didukung bukti praklinis. SR/MA Pura *et al.* (2025) memiliki keyakinan metodologis sedang menurut AMSTAR 2 (atau rendah bila kriteria protokol prospektif dinilai ketat), tetapi berisiko bias tinggi pada domain sintesis menurut ROBIS. Pada manusia, efek terhadap TNF-α, kreatinin, dan GFR tidak terbukti, efek terhadap NF-κB belum terbukti, hanya ACR yang membaik, dan keamanan tidak dinilai. Kepastian bukti secara keseluruhan rendah hingga sangat rendah. Mekanisme yang masuk akal belum sama dengan manfaat klinis yang terbukti. MSC belum dapat direkomendasikan sebagai terapi rutin PGK; diperlukan RCT yang lebih besar dengan produk MSC terstandar, luaran yang penting bagi pasien, tindak lanjut panjang, dan pelaporan keamanan.

DAFTAR PUSTAKA

Chen, B. *et al.* (2024) 'Recent advances in the role of mesenchymal stem cells as modulators in autoinflammatory diseases', *Frontiers in Immunology*, 15, p. 1525380. doi: 10.3389/fimmu.2024.1525380.

Dominici, M. *et al.* (2006) 'Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement', *Cytotherapy*, 8(4), pp. 315–317. doi: 10.1080/14653240600855905.

Guyatt, G. H. *et al.* (2008) 'GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations', *BMJ*, 336(7650), pp. 924–926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.

Hooijmans, C. R. *et al.* (2014) 'SYRCLE's risk of bias tool for animal studies', *BMC Medical Research Methodology*, 14, p. 43. doi: 10.1186/1471-2288-14-43.

Hunter, C. A. and Jones, S. A. (2015) 'IL-6 as a keystone cytokine in health and disease', *Nature Immunology*, 16(5), pp. 448–457. doi: 10.1038/ni.3153.

KDIGO CKD Work Group (2024) 'KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease', *Kidney International*, 105(4S), pp. S117–S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.

Li, W. *et al.* (2023) 'The role of TNF-α in the fate regulation and functional reprogramming of mesenchymal stem cells in an inflammatory microenvironment', *Frontiers in Immunology*, 14, p. 1074863. doi: 10.3389/fimmu.2023.1074863.

Liu, Q. *et al.* (2023) 'Efficacy and safety of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for COVID-19 pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials', *Stem Cell Research & Therapy*, 14, p. 118. doi: 10.1186/s13287-023-03286-8.

Liu, T. *et al.* (2017) 'NF-κB signaling in inflammation', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2, p. 17023. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23.

Page, M. J. *et al.* (2021) 'The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews', *BMJ*, 372, p. n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Pan, Y. *et al.* (2025) 'Mesenchymal stem cell–derived small extracellular vesicles (sEVs) as a therapy for sepsis-related liver injury: evidence from a systematic review and meta-analysis', *Frontiers in Pharmacology*, 16, p. 1707784. doi: 10.3389/fphar.2025.1707784.

Pura, L. *et al.* (2025) 'Mesenchymal stem cells as anti-inflammatory agents in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis', *Cells*, 14(17), p. 1313. doi: 10.3390/cells14171313.

Sackett, D. L. *et al.* (1996) 'Evidence based medicine: what it is and what it isn't', *BMJ*, 312(7023), pp. 71–72. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71.

Schünemann, H. J. *et al.* (2024) 'Chapter 14: Completing "Summary of findings" tables and grading the certainty of the evidence', in Higgins, J. P. T. *et al.* (eds) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 6.5. Cochrane. Available at: https://www.cochrane.org/handbook.

Shea, B. J. *et al.* (2017) 'AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both', *BMJ*, 358, p. j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

Sterne, J. A. C. *et al.* (2019) 'RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials', *BMJ*, 366, p. l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.

Whiting, P. *et al.* (2016) 'ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed', *Journal of Clinical Epidemiology*, 69, pp. 225–234. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005.

Yang, T. *et al.* (2026) 'Efficacy of stem cell therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies', *Stem Cells International*, 2026, p. 4556842. doi: 10.1155/sci/4556842.

Zeng, L. *et al.* (2025) 'Efficacy and safety of mesenchymal stromal cell transplantation in the treatment of autoimmune and rheumatic immune diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials', *Stem Cell Research & Therapy*, 16(1). doi: 10.1186/s13287-025-04184-x.