

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Pengaruh Sinyal VEGF dan HIF-1α terhadap Efektivitas *Mesenchymal Stem Cells* dalam Penyembuhan Luka Diabetes.

The Effect of VEGF and HIF-1α Signals on the Effectiveness of Mesenchymal Stem Cells in Diabetic Wound Healing.

Hanifa Zahra[1], Andreas Siahaan[1], Eka Anastasya[1], Livia Fathiyah[1], Maharani Dwi[1], Toffelino Silaen[1], Windi Pauang[1], Wyanet Abisha[1], Arif Rachman[2], Arfiyanti[2], Nadia Permatasari[3], Elitha Sundari Pulungan[3]

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

hanifahzahra121@gmail.com*

Abstract

Background: Diabetic wounds heal poorly because hypoxia signalling and angiogenesis mediated by hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) and vascular endothelial growth factor (VEGF) are impaired. Mesenchymal stem cells (MSCs) may restore these processes through paracrine activity, yet the contribution of both pathways to MSC efficacy has not been systematically summarised. Objective: To analyse the influence of HIF-1α and VEGF signalling on the effectiveness of MSCs in diabetic wound healing. Methods: A systematic literature review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guideline using a PICO framework. PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect were searched for articles in English and Indonesian published between 2021 and 2026. Data were synthesised narratively because heterogeneity in cell sources, hypoxia protocols, and outcomes precluded meta-analysis. Results: Of 136 records identified, seven studies met the inclusion criteria, and three preclinical studies with verifiable data were analysed. Hypoxic preconditioning (1–2% O_2) of MSCs, particularly adipose-derived stem cells (ADSCs), accelerated wound closure and enhanced neovascularisation in diabetic animal models. VEGF secretion by hypoxic MSCs increased approximately 20-fold at 48 hours and 53-fold at 96 hours compared with normoxic MSCs. On day 9, wound closure in the hypoxic MSC group reached 69.93%, exceeding that of the control group (54.06%; $p < 0.01$), although it did not differ significantly from normoxic MSCs on day 15. Causal involvement of HIF-1α was supported by the circ-Gcap14/miR-18a-5p/HIF-1α/VEGF axis and the mTOR/HIF-1α pathway, which restored ADSC metabolism under hyperglycaemic conditions. Conclusion: Hypoxic preconditioning is associated with enhanced MSC efficacy that is partly mediated by HIF-1α/VEGF signalling. As all evidence remains preclinical, standardised clinical trials are required before application in patients.

Keywords: *Diabetic wound, Mesenchymal stem cells, HIF-1α, VEGF, Hypoxic preconditioning*

Abstrak

Latar belakang: Luka diabetes sulit sembuh akibat terganggunya respons terhadap hipoksia dan angiogenesis yang diperantarai oleh Hypoxia-Inducible Factor-1α (HIF-1α) dan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Mesenchymal Stem Cells (MSC) berpotensi memperbaiki proses tersebut melalui aktivitas parakrin, tetapi peran kedua jalur ini terhadap efektivitas MSC belum dirangkum secara sistematis. Tujuan: Menganalisis pengaruh sinyal HIF-1α dan VEGF terhadap efektivitas MSC dalam penyembuhan luka diabetes. Metode: Tinjauan pustaka sistematis disusun berdasarkan pedoman PRISMA 2020 dengan kerangka PICO. Penelusuran dilakukan pada PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect untuk artikel berbahasa Indonesia dan Inggris yang terbit pada 2021–

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

2026. Data disintesis secara naratif karena heterogenitas sumber sel, protokol hipoksia, dan luaran tidak memungkinkan meta-analisis. Hasil: Dari 136 rekaman, tujuh studi memenuhi kriteria inklusi dan tiga studi praklinis dengan data yang dapat diverifikasi dianalisis. Prakondisi hipoksia (1–2% O_2) pada MSC, terutama adipose-derived stem cells (ADSC), mempercepat penutupan luka dan meningkatkan neovaskularisasi pada model hewan diabetes. Sekresi VEGF oleh MSC hipoksia meningkat sekitar 20 kali lipat setelah 48 jam dan 53 kali lipat setelah 96 jam dibandingkan dengan MSC normoksia. Pada hari ke-9, penutupan luka kelompok MSC hipoksia mencapai 69,93%, lebih tinggi daripada kontrol (54,06%; $p < 0,01$), tetapi tidak berbeda bermakna dengan MSC normoksia pada hari ke-15. Keterlibatan HIF-1α didukung secara kausal melalui sumbu circ-Gcap14/miR-18a-5p/HIF-1α/VEGF dan jalur mTOR/HIF-1α yang memulihkan metabolisme ADSC dalam kondisi hiperglikemia. Kesimpulan: Prakondisi hipoksia berasosiasi dengan peningkatan efektivitas MSC yang sebagian dimediasi oleh jalur HIF-1α/VEGF. Seluruh bukti masih bersifat praklinis, sehingga uji klinis yang terstandar diperlukan sebelum diterapkan pada pasien.

Kata Kunci: Luka diabetes, Mesenchymal stem cells, HIF-1α, VEGF, Prakondisi hipoksia

I. PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi, salah satunya adalah luka yang sulit sembuh, terutama pada ekstremitas bawah. Kondisi hiperglikemia yang berlangsung dalam jangka panjang dapat menyebabkan gangguan fungsi pembuluh darah, neuropati, peningkatan stres oksidatif, dan respons inflamasi yang berkepanjangan. Faktor-faktor tersebut berkontribusi terhadap terganggunya proses penyembuhan luka, sehingga luka pada pasien diabetes berisiko menjadi kronis, mengalami infeksi, dan berujung pada komplikasi serius seperti amputasi. Oleh karena itu, pemahaman mengenai mekanisme penyembuhan luka diabetes dan upaya penanganannya menjadi penting sebagai bagian dari peningkatan pengetahuan dan kesadaran kesehatan (Chen et al., 2024).

Pada kondisi normal, jaringan yang mengalami kerusakan akan mengaktifkan respons terhadap hipoksia melalui *Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha* (HIF-1α). Molekul ini berperan dalam mengatur ekspresi gen yang membantu sel beradaptasi terhadap kondisi rendah oksigen, termasuk gen yang berperan dalam pembentukan pembuluh darah baru. Salah satu faktor yang diatur melalui mekanisme tersebut adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), yang berperan dalam merangsang proliferasi dan migrasi sel endotel serta mendukung angiogenesis. Proses pembentukan pembuluh darah baru diperlukan untuk meningkatkan suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan yang mengalami kerusakan. Namun, pada kondisi diabetes, mekanisme respons hipoksia dan angiogenesis dapat terganggu sehingga proses regenerasi jaringan menjadi kurang optimal (Botusan et al., 2008; Xu et al., 2020).

Salah satu pendekatan yang berkembang dalam bidang kedokteran regeneratif adalah penggunaan *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs). MSC memiliki potensi dalam perbaikan jaringan melalui kemampuannya menghasilkan berbagai mediator biologis dan faktor parakrin yang berperan dalam memodulasi inflamasi, mendukung viabilitas sel, merangsang angiogenesis, serta membantu regenerasi jaringan. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi HIF-1α pada MSC dapat meningkatkan kemampuan sel untuk bertahan dalam kondisi hipoksia dan hiperglikemia serta memperkuat sekresi faktor angiogenik, termasuk VEGF. Selain itu, prakondisi hipoksia pada MSC juga dilaporkan berpotensi meningkatkan efektivitas terapi dalam mempercepat penyembuhan luka diabetes melalui regulasi jalur molekuler yang berkaitan dengan angiogenesis (Xu et al., 2020; Wang et al., 2021).

Kajian ini diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai peran VEGF dan HIF-1α dalam mendukung penyembuhan luka diabetes melalui terapi MSC. Pembahasan disusun dengan menguraikan mekanisme yang terlibat serta perkembangan penelitian terkait terapi regeneratif, sehingga dapat membantu

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

pembaca memahami bagaimana MSC berpotensi memperbaiki proses penyembuhan luka pada kondisi diabetes. Selain itu, kajian ini diharapkan dapat menambah wawasan mahasiswa kedokteran, tenaga kesehatan, akademisi, dan peneliti mengenai perkembangan terapi berbasis *stem cell*, serta menjadi referensi untuk penelitian lebih lanjut dalam penanganan luka diabetes.

II. METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan *Systematic Literature Review* (SLR) dengan sintesis naratif deskriptif berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020. Metode ini dilakukan melalui identifikasi, pengumpulan, seleksi, dan analisis artikel ilmiah yang relevan mengenai pengaruh sinyal *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha* (HIF-1α) terhadap efektivitas *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) dalam penyembuhan luka diabetes. Artikel yang dianalisis mencakup pembahasan mengenai regulasi HIF-1α, ekspresi VEGF, proses angiogenesis, aktivitas parakrin MSC, serta perbaikan jaringan pada kondisi luka diabetes.

Pertanyaan review dirumuskan menggunakan kerangka PICO. *Population* (P) adalah individu atau model hewan dengan diabetes. *Intervention* (I) adalah pemberian MSC dan produk turunannya, termasuk eksosom, *extracellular vesicles* (EV), dan sekretom, dengan fokus pada regulasi sinyal HIF-1α dan VEGF. *Comparison* (C) adalah kelompok kontrol tanpa pemberian MSC, kelompok dengan pemberian MSC tanpa modifikasi, kelompok dengan MSC dengan prakondisi hipoksia, atau kelompok dengan manipulasi jalur molekuler HIF-1α dan VEGF. *Outcome* (O) adalah peningkatan angiogenesis, peningkatan ekspresi VEGF, regulasi HIF-1α, percepatan penutupan luka, dan perbaikan jaringan pada luka diabetes.

Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data PubMed, PubMed Central (PMC), Scopus, Google Scholar, dan GARUDA. Artikel yang digunakan merupakan publikasi dalam rentang tahun 2021–2026 dengan bahasa Indonesia dan Inggris. Kata kunci yang digunakan meliputi "diabetic wound", "diabetic foot ulcer", "mesenchymal stem cells", "mesenchymal stromal cells", "HIF-1α", "hypoxia-inducible factor-1 alpha", "VEGF", "vascular endothelial growth factor", "angiogenesis", "hypoxic preconditioning", "extracellular vesicles", "exosomes", dan "secretome". Kombinasi kata kunci dilakukan menggunakan operator Boolean AND dan OR untuk memperoleh artikel yang sesuai dengan fokus penelitian.

Tabel 1. Kerangka PICO

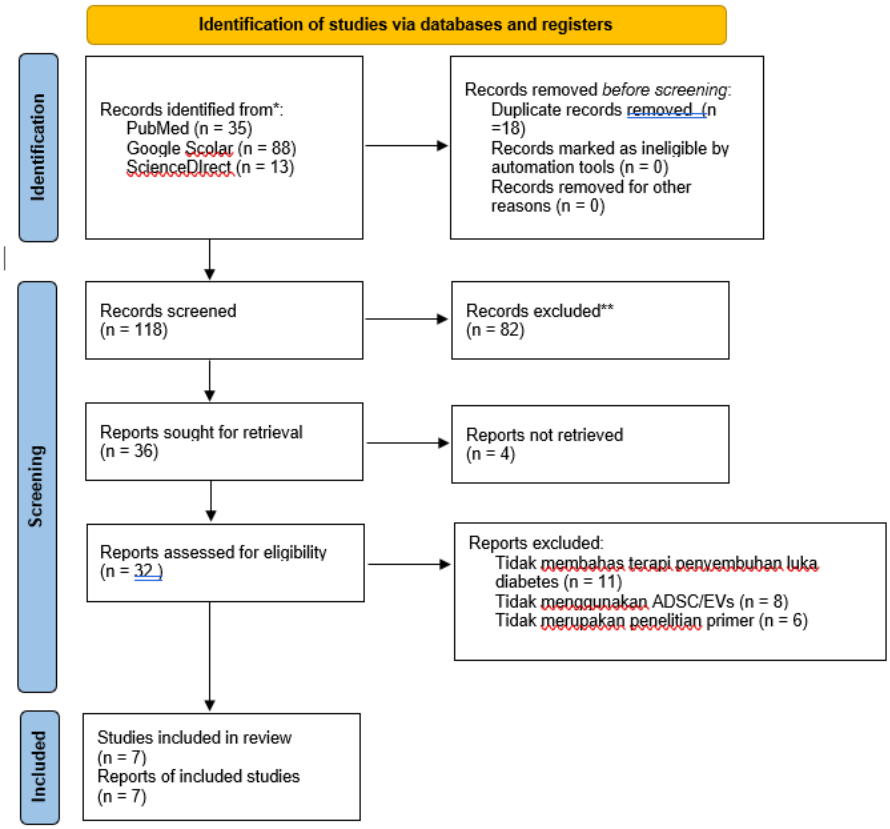
Komponen	Rumusan
P (*Population*)	Model hewan atau individu dengan luka akibat diabetes.
I (*Intervention*)	Pemberian MSC dan produk turunannya, seperti eksosom, EV, dan sekretom, merupakan intervensi yang memodulasi jalur HIF-1α dan VEGF.
C (*Comparison*)	Kelompok kontrol tanpa intervensi, MSC tanpa prakondisi, atau kelompok pembanding dengan perlakuan yang berbeda.
O (*Outcome*)	Ekspresi HIF-1α dan VEGF, angiogenesis, penutupan luka, dan perbaikan jaringan.

Proses seleksi artikel dilakukan berdasarkan empat tahapan PRISMA 2020, yaitu identifikasi, penyaringan, penilaian kelayakan, dan inklusi. Penelusuran literatur dilakukan melalui tiga basis data, yaitu PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect. Hasil pencarian awal memperoleh sebanyak 136 artikel, yang terdiri atas 35 artikel dari PubMed, 88 artikel dari Google Scholar, dan 13 artikel dari ScienceDirect. Setelah penghapusan 18 artikel duplikat, sebanyak 118 artikel disaring berdasarkan judul dan abstrak. Pada tahap ini, sebanyak 82 artikel dikeluarkan karena tidak sesuai dengan fokus penelitian.

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Selanjutnya, sebanyak 36 artikel diperiksa untuk memperoleh teks lengkapnya. Sebanyak 4 artikel tidak berhasil diperoleh, sehingga 32 artikel dinilai kelayakannya berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Berdasarkan pemeriksaan teks lengkap, sebanyak 25 artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi penelitian. Pada tahap akhir, sebanyak 7 artikel dimasukkan dalam tinjauan sistematis untuk dianalisis lebih lanjut. Proses seleksi artikel secara lengkap disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. PRISMA 2020 flow diagram of study selection for the systematic literature review on the effects of VEGF and HIF-1α signaling on mesenchymal stem cell effectiveness in diabetic wound healing.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil

Berdasarkan data penelusuran literatur yang dilaporkan kelompok, pencarian melalui PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect menghasilkan 136 rekaman, masing-masing sebanyak 35, 88, dan 13. Setelah 18 duplikat dihapus, 118 rekaman disaring berdasarkan judul dan abstrak. Sebanyak 82 rekaman dikeluarkan sehingga 36 laporan ditelusuri untuk memperoleh teks lengkap. Empat laporan tidak dapat diperoleh dan 32 laporan diperiksa kelayakannya.

Pada tahap pemeriksaan teks lengkap, 25 laporan dikeluarkan, terdiri atas 11 laporan yang tidak membahas terapi penyembuhan luka diabetes, 8 laporan yang tidak menggunakan MSC/ADSC atau produk

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

turunannya, dan 6 laporan yang bukan merupakan penelitian primer. Dengan demikian, sebanyak tujuh penelitian dinyatakan masuk tahap inklusi menurut diagram PRISMA 2020 pada Gambar 1. Angka ini merupakan data alur seleksi sebagaimana dicantumkan dalam dokumen kelompok dan belum dapat diaudit tanpa daftar rekaman serta lembar skrining individual.

Dari tujuh studi yang dilaporkan memenuhi kriteria inklusi, tiga artikel penelitian primer dapat dicocokkan dengan daftar pustaka dan diperiksa langsung terhadap publikasi aslinya, yaitu Wang et al. (2021), Zhuang et al. (2023), dan Ren et al. (2026). Ketiganya merupakan eksperimen praklinis yang melibatkan MSC atau adipose-derived stem cells (ADSC), uji seluler, serta model hewan dengan luka diabetes. Identitas dan data ekstraksi dari empat studi lainnya belum tercantum dalam dokumen, sehingga temuan mereka belum dapat dilaporkan sebagai hasil yang terverifikasi.

Tabel 2. Karakteristik dan temuan utama penelitian primer yang teridentifikasi

Peneliti (tahun)	Model, intervensi, dan pembanding	Temuan utama
Wang et al. (2021)	Mencit diabetes BALB/c dan ADSC; prakondisi hipoksia 2% O_2 versus ADSC tanpa prakondisi; overekspresi/pembungkaman circ-Gcap14.	Penutupan luka pada hari ke-7 dan ke-14; CD31; ekspresi HIF-1α, VEGF, dan circ-Gcap14.
Zhuang et al. (2023)	Tikus Sprague–Dawley diabetes (n = 5/kelompok); MSC tali pusat manusia, hipoksia 1% O_2 versus MSC normoksia dan kontrol pelarut.	Luas dan penutupan luka hingga hari ke-15; histologi epidermis; sekresi VEGF.
Ren et al. (2026)	Mencit diabetes (n = 12 per kelompok; n = 6 per titik akhir histologi); ADSC hipoksia 1% O_2 selama 24 jam dibandingkan dengan ADSC biasa dan ADSC hipoksia + AZD8055; siRNA HIF-1α diuji in vitro.	Penutupan luka; regenerasi epitel; kolagen; CD31; proliferasi, migrasi, apoptosis, metabolisme dan mediator parakrin ADSC.

Berdasarkan desain tersebut, intervensi dan pengukuran hasil antarstudi tidak sepenuhnya seragam. Penelitian Wang et al. (2021) terutama menilai pengaturan circ-Gcap14/miR-18a-5p/HIF-1α/VEGF; Zhuang et al. (2023) menilai efek hipoksia pada MSC dan sekresi VEGF; sedangkan Ren et al. (2026) mengevaluasi peran mTOR/HIF-1α serta pemrograman ulang metabolisme pada ADSC.

Pada penelitian Wang et al. (2021), prakondisi hipoksia ADSC mempercepat penutupan luka pada mencit diabetes dibandingkan dengan ADSC tanpa prakondisi. Penutupan luka dinilai pada hari ke-0, ke-7, dan ke-14. Pewarnaan imunohistokimia CD31 menunjukkan peningkatan pembentukan pembuluh darah pada kelompok prakondisi hipoksia, sedangkan RT-qPCR dan western blot menunjukkan peningkatan ekspresi HIF-1α dan VEGF pada jaringan di sekitar luka. Overekspresi circ-Gcap14 meningkatkan efek terapeutik, sedangkan pembungkamannya mengurangi efek tersebut.

Pada penelitian Zhuang et al. (2023), pada hari ke-9, rerata luas luka kelompok kontrol, MSC normoksia, dan MSC hipoksia masing-masing sebesar 1,97 cm^2, 2,09 cm^2, dan 1,31 cm^2. Persentase penutupan luka pada kelompok tersebut secara berurutan adalah 54,06% ± 4,20%, 52,71% ± 12,96%, dan 69,93% ± 5,93%. MSC hipoksia menunjukkan penutupan luka yang lebih besar dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,01$). Pada hari ke-15, kelompok MSC hipoksia mencapai penutupan luka sebesar 92,29%, tetapi perbedaan antara MSC hipoksia dan MSC normoksia tidak signifikan secara statistik.

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

Tabel 3. Luaran kuantitatif penyembuhan luka pada Zhuang et al. (2023)

Parameter	Kontrol	MSC normoksia	MSC hipoksia
Luas luka hari ke-9 (cm^2)	1,97	2,09	1,31
Penutupan luka hari ke-9 (%)	54,06 ± 4,20	52,71 ± 12,96	69,93 ± 5,93
Penutupan luka hari ke-15 (%)	Tidak dirinci	Tidak dirinci	92,29
Skor regenerasi epidermis hari ke-15	0,0	0,0	0,6

Keterangan: Pada hari ke-9 terdapat perbedaan signifikan antara MSC hipoksia dan kontrol ($p < 0,01$); skor regenerasi epidermis pada kelompok hipoksia lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,05$). Perbandingan MSC hipoksia dengan MSC normoksia pada hari ke-15 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Jumlah hewan yang dilaporkan untuk pengukuran luka adalah n = 5 per kelompok.

Secara histopatologis, Zhuang et al. (2023) menemukan peningkatan skor regenerasi epidermis pada kelompok MSC hipoksia dibandingkan dengan kelompok kontrol, tetapi beberapa parameter histologi lainnya tidak berbeda secara signifikan. Selama penelitian, kelompok terapi MSC juga tidak menunjukkan perbedaan kadar glukosa darah yang signifikan antarkelompok pada waktu pengamatan yang dilaporkan.

Ren et al. (2026) melaporkan bahwa ADSC dengan prakondisi hipoksia meningkatkan kecepatan penutupan luka diabetes dan kualitas regenerasi dibandingkan dengan ADSC tanpa prakondisi. Pemeriksaan histologi pada hari ke-14 dan ke-28 menunjukkan perbaikan re-epitelisasi, deposisi kolagen, serta neovaskularisasi yang ditandai dengan CD31, disertai penurunan respons inflamasi. Kelompok yang menerima inhibitor mTOR AZD8055 bersama ADSC hipoksia menunjukkan penurunan manfaat tersebut, termasuk penyembuhan yang lebih lambat, berkurangnya deposisi kolagen, dan berkurangnya pembentukan pembuluh darah.

Wang et al. (2021) menemukan peningkatan circ-Gcap14 pada ADSC yang diprakondisikan dengan oksigen 2%. Manipulasi ekspresi circ-Gcap14 menunjukkan perubahan searah pada HIF-1α, VEGF, penanda CD31, dan penutupan luka. Uji luciferase mendukung keterkaitan regulasi antara circ-Gcap14, miR-18a-5p, dan HIF-1α. Temuan ini memberikan dukungan eksperimental terhadap keterlibatan jalur circ-Gcap14/miR-18a-5p/HIF-1α/VEGF dalam perbaikan luka pada diabetes.

Pada studi Zhuang et al. (2023), produksi VEGF oleh MSC hipoksia meningkat sekitar 20 kali lipat dibandingkan dengan MSC normoksia setelah 48 jam dan sekitar 53 kali lipat setelah 96 jam pada kadar oksigen 1%. Pengujian kultur sel menunjukkan bahwa hipoksia tidak menghasilkan peningkatan yang signifikan pada beberapa parameter proliferasi dan migrasi MSC; perbedaan ketahanan hidup sel yang diamati juga tidak signifikan. Studi ini tidak menguji HIF-1α melalui manipulasi molekuler sebagai mediator kausal utama, sehingga peningkatan VEGF tidak dapat langsung diatribusikan kepada HIF-1α berdasarkan eksperimen tersebut.

Ren et al. (2026) mengamati bahwa kadar glukosa yang tinggi menurunkan aktivitas glikolisis dan mengganggu respirasi mitokondria pada ADSC. Prakondisi hipoksia 1% O_2 selama 24 jam meningkatkan kapasitas glikolisis dan memperbaiki parameter metabolisme mitokondria, disertai pemulihan ekspresi HIF-1α dan fosforilasi mTOR. Inhibisi mTOR oleh AZD8055 maupun pembungkaman HIF-1α melalui siRNA mengurangi manfaat hipoksia terhadap fungsi dan metabolisme sel. Studi tersebut juga mengevaluasi ekspresi VEGF sebagai salah satu mediator parakrin, tetapi tidak memberikan estimasi tunggal yang dapat langsung digabungkan dengan hasil sekresi VEGF pada Zhuang et al. (2023).

Tabel 4. Matriks sintesis hasil dari tiga penelitian yang dapat diverifikasi

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Domain luaran	Wang 2021	Zhuang 2023	Ren 2026
Penutupan luka	Percepatan pada mencit diabetes	Lebih tinggi vs kontrol hari ke-9; vs normoksia hari ke-15 tidak signifikan	Percepatan vs ADSC biasa; berkurang dengan AZD8055
Angiogenesis / regenerasi	CD31 meningkat	Regenerasi epidermis meningkat vs kontrol; hasil histologi lain bervariasi	CD31 dan kolagen meningkat; berkurang setelah inhibisi mTOR
VEGF	Ekspresi mRNA/protein meningkat	Sekresi sekitar 20× (48 jam) dan 53× (96 jam) vs normoksia	Ekspresi VEGF dievaluasi sebagai luaran parakrin
HIF-1α / mekanisme	Sumbu circ-Gcap14/miR-18a-5p/HIF-1α/VEGF didukung oleh manipulasi molekuler	HIF-1α bukan mediator yang diuji secara kausal	Jalur mTOR/HIF-1α didukung oleh inhibisi mTOR dan siRNA HIF-1α in vitro

Sintesis naratif terhadap tiga penelitian yang datanya dapat diperiksa menunjukkan bahwa prakondisi hipoksia pada MSC/ADSC berkaitan dengan peningkatan kapasitas perbaikan luka pada model hewan diabetes. Dua studi memberikan bukti manipulasi molekuler untuk keterlibatan HIF-1α atau jalur di atasnya, sedangkan studi ketiga mengukur peningkatan sekresi VEGF dan luaran penyembuhan luka tanpa menguji HIF-1α secara kausal. Besaran dan kebermaknaan efek berbeda tergantung pada pembanding dan waktu pengamatan; tidak semua parameter yang diukur menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Tidak dilakukan meta-analisis karena terdapat heterogenitas pada sumber sel, konsentrasi dan lama prakondisi hipoksia, model hewan, kelompok pembanding, serta definisi dan waktu pengukuran luaran. Keempat studi yang belum memiliki identitas dan hasil ekstraksi juga belum dapat dimasukkan dalam sintesis temuan. Seluruh bukti yang diverifikasi dalam naskah ini berasal dari eksperimen praklinis, sehingga efektivitas dan keamanan pada pasien manusia dengan luka diabetes belum dapat ditetapkan.

2. Pembahasan

Kajian ini menunjukkan bahwa prakondisi hipoksia pada *Mesenchymal Stem Cells* (MSC), khususnya *adipose-derived stem cells* (ADSC), secara konsisten berasosiasi dengan peningkatan respons parakrin proangiogenik dan percepatan penyembuhan luka pada model hewan diabetes. Tiga penelitian primer yang dapat diverifikasi, yaitu Wang et al. (2021), Zhuang et al. (2023), dan Ren et al. (2026), menunjukkan arah temuan yang sejalan meskipun menggunakan sumber sel, tingkat oksigen, spesies hewan, dan parameter luaran yang berbeda-beda. Kesesuaian arah temuan tersebut memperkuat gagasan bahwa hipoksia terkendali dapat berfungsi sebagai stimulus yang meningkatkan kapasitas terapeutik MSC, bukan sekadar kondisi yang merugikan sel.

Temuan kuantitatif Zhuang et al. (2023) memberikan gambaran yang paling konkret. Pada hari ke-9, penutupan luka pada kelompok MSC hipoksia mencapai 69,93% ± 5,93%, lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (54,06% ± 4,20%; $p < 0,01$). Menariknya, kelompok MSC normoksia (52,71% ± 12,96%) tidak menunjukkan keunggulan numerik dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini mengindikasikan bahwa pemberian MSC tanpa modifikasi belum tentu memberikan manfaat yang memadai pada lingkungan luka diabetes dan bahwa prakondisi hipoksia berperan sebagai faktor pembeda. Namun, pada hari ke-15, perbedaan antara MSC hipoksia (penutupan luka 92,29%) dan MSC normoksia tidak lagi signifikan

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

secara statistik. Dengan demikian, manfaat prakondisi hipoksia tampak lebih menonjol pada fase awal hingga pertengahan penyembuhan, yaitu fase ketika kebutuhan akan pembentukan pembuluh darah baru dan suplai oksigen paling besar.

Pada kondisi diabetes, hiperglikemia kronis dan stres oksidatif mengganggu stabilitas dan aktivitas HIF-1α, sehingga respons adaptif jaringan terhadap hipoksia, termasuk ekspresi VEGF dan angiogenesis, menjadi kurang optimal (Botusan et al., 2008; Xu et al., 2020). Temuan dalam kajian ini mendukung pandangan tersebut dari sisi terapi. Prakondisi hipoksia pada MSC tampak "mengaktifkan kembali" jalur HIF-1α/VEGF pada sel yang akan ditransplantasikan sehingga sel tersebut membawa kapasitas proangiogenik yang lebih besar ke lingkungan luka yang defisien.

Tiga penelitian yang dianalisis menyoroti tiga lapisan mekanisme yang saling melengkapi. Pertama, Wang et al. (2021) menunjukkan regulasi pada tingkat molekuler melalui sumbu circ-Gcap14/miR-18a-5p/HIF-1α/VEGF. Peningkatan circ-Gcap14 pada ADSC hipoksia diikuti oleh peningkatan HIF-1α dan VEGF serta perbaikan angiogenesis yang ditandai dengan peningkatan CD31, sedangkan pembungkaman circ-Gcap14 menurunkan parameter-parameter tersebut. Kedua, Zhuang et al. (2023) menunjukkan keluaran parakrin secara langsung, yaitu sekresi VEGF oleh MSC hipoksia sekitar 20 kali lipat dibandingkan dengan MSC normoksia setelah 48 jam dan sekitar 53 kali lipat setelah 96 jam pada oksigen 1%. Ketiga, Ren et al. (2026) menunjukkan dimensi metabolik: glukosa tinggi menurunkan glikolisis dan mengganggu fungsi mitokondria ADSC, sedangkan prakondisi hipoksia memulihkan kapasitas tersebut melalui jalur mTOR/HIF-1α. Pembungkaman HIF-1α atau penghambatan mTOR mengurangi manfaat prakondisi tersebut.

Jika ketiganya dibaca bersama, HIF-1α tampak tidak hanya berperan sebagai pemicu ekspresi VEGF, tetapi juga sebagai pengatur adaptasi metabolik yang menjaga kelangsungan hidup dan fungsi MSC dalam lingkungan hiperglikemik. Kelangsungan fungsi sel ini penting karena efek terapeutik MSC sangat bergantung pada kemampuannya untuk bertahan dan menghasilkan mediator parakrin di dalam luka. Temuan ini sejalan dengan Xu et al. (2020) yang melaporkan bahwa peningkatan ekspresi HIF-1α pada ADSC memperkuat fungsi parakrin dan ketahanan sel dalam kondisi glukosa tinggi dan oksigen rendah.

Perlu dicatat bahwa kekuatan bukti kausal untuk HIF-1α berbeda antarstudi. Wang et al. (2021) dan Ren et al. (2026) menggunakan manipulasi molekuler (pembungkaman circ-Gcap14, siRNA HIF-1α, dan inhibitor mTOR) sehingga mendukung hubungan sebab-akibat, sedangkan pada Zhuang et al. (2023) HIF-1α tidak dievaluasi sebagai mediator kausal utama dan peningkatan VEGF diukur sebagai luaran parakrin langsung. Oleh karena itu, peran HIF-1α sebagai penghubung antara hipoksia dan peningkatan VEGF pada seluruh model belum dapat digeneralisasi.

Sejumlah faktor dapat menjelaskan variasi hasil antarpenelitian. Tingkat oksigen untuk prakondisi berbeda (2% pada Wang et al., 2021 dan 1% pada Zhuang et al., 2023 serta Ren et al., 2026), demikian pula durasi paparan hipoksia, yang berkisar antara 24 hingga 96 jam. Sumber sel juga beragam, yaitu ADSC pada dua penelitian dan MSC tali pusat manusia pada penelitian lainnya, padahal profil sekretom MSC dapat berbeda tergantung pada jaringan asalnya. Selain itu, spesies hewan (mencit dan tikus), kelompok pembanding, serta waktu pengamatan tidak seragam. Zhuang et al. (2023) juga melaporkan simpangan baku yang relatif besar pada kelompok MSC normoksia, yang menunjukkan variabilitas respons yang cukup tinggi pada model hewan. Heterogenitas tersebut menjadi alasan utama mengapa estimasi efek gabungan tidak dapat dihitung dan mengapa kajian ini menggunakan sintesis naratif.

Dari sisi ilmiah, temuan kajian ini mengarahkan pengembangan terapi MSC pada strategi peningkatan kualitas sel sebelum transplantasi, misalnya melalui prakondisi hipoksia atau modulasi jalur HIF-1α, VEGF, dan mTOR, dibandingkan dengan hanya meningkatkan jumlah sel yang diberikan. Pendekatan ini relevan karena lingkungan luka diabetes yang hiperglikemik dan iskemik dapat menurunkan kelangsungan hidup serta fungsi MSC yang ditransplantasikan.

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

Dari sisi klinis, penanganan standar luka kaki diabetes, seperti pengendalian infeksi, pengurangan beban tekanan, dan perbaikan perfusi, tetap menjadi dasar tata laksana (Chen et al., 2024). Terapi berbasis MSC pada tahap ini lebih tepat dipandang sebagai pendekatan eksperimental yang berpotensi menjadi terapi tambahan, bukan sebagai pengganti penanganan standar. Seluruh bukti dalam kajian ini berasal dari penelitian praklinis dan tidak ada data hasil terapi pada pasien manusia yang dapat ditarik dari artikel yang dianalisis, sehingga manfaat klinisnya belum dapat disimpulkan.

Kajian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, jumlah penelitian primer yang dapat diverifikasi sangat terbatas (tiga artikel), dan satu artikel yang dinyatakan diinklusi belum dapat diekstraksi datanya sehingga tidak dibahas. Kedua, seluruh penelitian merupakan studi praklinis pada hewan, sehingga ekstrapolasi ke manusia perlu dilakukan dengan hati-hati. Ketiga, heterogenitas sumber sel, kondisi hipoksia, model hewan, dan luaran menghambat analisis kuantitatif yang terpadu. Keempat, penilaian risiko bias dan kualitas metodologis antarstudi belum dilakukan secara formal. Kelima, pencarian dibatasi pada artikel berbahasa Indonesia dan Inggris sehingga bias publikasi tidak dapat dihilangkan.

Penelitian selanjutnya disarankan untuk membandingkan secara langsung protokol prakondisi hipoksia (kadar oksigen dan durasi) dalam satu model yang sama, mengevaluasi peran kausal HIF-1α dan VEGF pada berbagai sumber MSC, memantau keamanan jangka panjang, serta melakukan uji klinis awal yang terstandar sebelum terapi ini dapat dipertimbangkan untuk diterapkan pada pasien dengan luka diabetes.

IV. KESIMPULAN

Sintesis naratif terhadap studi praklinis yang dianalisis menunjukkan bahwa prakondisi hipoksia pada MSC, khususnya ADSC, berasosiasi dengan peningkatan respons parakrin proangiogenik dan percepatan penutupan luka pada model hewan diabetes. Peran HIF-1α dan VEGF didukung secara kausal oleh studi yang memanipulasi sumbu circ-Gcap14/miR-18a-5p/HIF-1α/VEGF dan jalur mTOR/HIF-1α, sedangkan pada studi lainnya hanya peningkatan sekresi VEGF yang terukur. Pada salah satu penelitian, keunggulan MSC hipoksia terhadap kontrol tampak pada hari ke-9, tetapi tidak berbeda bermakna dengan MSC normoksia pada hari ke-15, sementara MSC tanpa prakondisi secara numerik tidak menunjukkan keunggulan dibandingkan kontrol. Seluruh bukti berasal dari studi hewan yang heterogen dan belum dinilai risiko biasnya, sehingga belum dapat digeneralisasi ke praktik klinis. Penelitian selanjutnya perlu membandingkan protokol prakondisi hipoksia dalam satu model yang sama, menguji peran kausal HIF-1α dan VEGF pada berbagai sumber MSC, serta memantau keamanan jangka panjang sebelum uji klinis awal dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

Botusan, I.R. et al. (2008). 'Stabilization of HIF-1α is critical to improve wound healing in diabetic mice', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, pp. 19426–19431. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.0803733105

Chen, P. et al. (2024). 'Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update)', *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 40, e3644. DOI: https://doi.org/10.1002/dmrr.3644

Ren, H. et al. (2026). 'Hypoxic preconditioning drives metabolic reprogramming to increase the therapeutic efficacy of adipose mesenchymal stem cells in diabetic wounds', *Journal of Translational Medicine*. DOI: https://doi.org/10.1186/s12967-026-08351-3

Wang, Z. et al. (2021). 'Hypoxic pretreatment of adipose-derived stem cells accelerates diabetic wound healing via circ-Gcap14 and HIF-1α/VEGF mediated angiopoiesis', *International Journal of Stem Cells*, 14, pp. 447–454.

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

Barongko
Jurnal Ilmu Kesehatan

DOI: https://doi.org/10.15283/ijsc21050

Xu, J. et al. (2020). 'HIF1α overexpression enhances diabetic wound closure in high glucose and low oxygen conditions by promoting adipose-derived stem cell paracrine function and survival', *Stem Cell Research & Therapy*, 11, 148.
DOI: https://doi.org/10.1186/s13287-020-01654-2

Zhuang, S.J. et al. (2023). 'Hypoxic mesenchymal stem cells promote diabetic wound healing in rats by increasing VEGF secretion', *Biomedical and Environmental Sciences*, 36, pp. 756–759.
DOI: https://doi.org/10.3967/bes2023.100