HJK HOLISTIK JURNAL KESEHATAN
ISSN 1978-3337 (Print)
ISSN 2620-7478 (Online)
DOI: 10.33024
Nomor: 79/E/KPT/2023

INFORMASI ARTIKEL
Received: December, 22, 2025
Revised: December, 31, 2025
Available online: December, 31, 2025
at: https://e-jurnal.iphorr.com/index.php/hjk

Model nekrosis fibroblast terinduksi iskemia sebagai fondasi krusial untuk memahami dan mengatasi cedera vaskular pada jaringan kulit: Sebuah kajian pustaka

Kishanty Hardaningtyas[1]*, Himmi Marsiati[2], Nenden Sobarna[2], Dian Andriani Ratna Dewi[3]

[1]Prodi Magister Antipenuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani
[2]Universitas Yarsi
[3]Prodi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan
Korespondensi penulis: Kishanty Hardaningtyas. *Email: qzantee@gmail.com

Abstract

Background: Vascular injury in skin tissue represents a significant clinical challenge in aesthetic and regenerative medicine and is often manifested as ischemia-induced necrosis of human dermal fibroblasts (HDF). This condition is characterized by cell and tissue death resulting from impaired perfusion and may occur as a complication of dermal filler injections, trauma, or other pathological conditions. To accurately elucidate the underlying pathophysiological mechanisms and to evaluate regenerative therapeutic strategies, an in vitro model capable of replicating ischemia-induced necrosis is required.
Purpose: To review the literature related to the ischemia-induced fibroblast necrosis model as a crucial foundation for understanding and addressing vascular injury in skin tissue.
Method: Literature searches were conducted using PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar with relevant keywords.
Results: Indicate that HDF necrosis is commonly induced by exposure to hydrogen peroxide (H_2O_2), cobalt chloride ($CoCl_2$), and hypoxic culture conditions to simulate oxidative stress and ischemia. Model validation is typically performed using cell viability assays (MTT), lactate dehydrogenase (LDH) release, and morphological analysis.
Conclusion: Integrating hypoxia, nutrient deprivation, and oxidative stress in in vitro models offers a solid basis for studying ischemia-induced HDF necrosis and improving skin regenerative therapies, with standardized protocols boosting translational relevance.

Keywords: Fibroblast Necrosis Model; Ischemia; Skin Tissue; Vascular Injury.

Pendahuluan: Cedera vaskular pada jaringan kulit merupakan tantangan klinis penting dalam kedokteran estetik dan regeneratif, yang sering bermanifestasi sebagai nekrosis fibroblas dermal manusia (*Human Dermal Fibroblasts*/HDF) terinduksi iskemia. Kondisi ini ditandai oleh kematian sel dan jaringan akibat gangguan perfusi, dan dapat terjadi sebagai komplikasi injeksi dermal filler, trauma, maupun kondisi patologis lainnya. Untuk memahami mekanisme patofisiologis yang mendasari kondisi tersebut serta mengevaluasi potensi terapi regeneratif secara akurat, diperlukan model in vitro yang mampu mereplikasi kondisi nekrosis akibat iskemia.
Tujuan: Untuk menelaah literatur terkait model nekrosis fibroblast terinduksi iskemia sebagai fondasi krusial untuk memahami dan mengatasi cedera vaskular pada jaringan kulit.
Metode: Penelusuran literatur dilakukan menggunakan basis data PubMed, Scopus, Web of Science, dan Google Scholar dengan kata kunci yang relevan.
Hasil: Induksi nekrosis HDF umumnya dilakukan melalui paparan hidrogen peroksida (H_2O_2), kobalt klorida ($CoCl_2$), serta kondisi lingkungan hipoksia untuk mensimulasikan stres oksidatif dan iskemia. Validasi model

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i10.2136

dilakukan menggunakan uji viabilitas sel (MTT), pelepasan laktat dehidrogenase (LDH), dan analisis morfologi sel.

Simpulan: Integrasi hipoksia, deprivasi nutrisi, dan stres oksidatif dalam model in vitro memberikan dasar kuat untuk mempelajari nekrosis HDF terinduksi iskemia serta meningkatkan terapi regeneratif kulit, dengan protokol terstandarisasi yang memperkuat potensi translasi.

Kata Kunci: Cedera Vascular; Iskemia; Jaringan Kulit; Model Nekrosis Fibroblast.

PENDAHULUAN

Nekrosis jaringan kulit akibat gangguan vaskularisasi merupakan masalah klinis yang serius dan menantang, khususnya dalam bidang dermatologi, kedokteran estetik, dan kedokteran regeneratif. Kondisi ini terjadi ketika aliran darah ke jaringan kulit terganggu atau terhenti, sehingga menyebabkan penurunan suplai oksigen dan nutrisi yang esensial bagi kelangsungan hidup sel. Akibatnya, sel-sel kulit, terutama fibroblas dermal manusia (*Human Dermal Fibroblasts*, HDF) mengalami disfungsi metabolik, stres oksidatif, respons inflamasi, dan akhirnya kematian seluler dalam bentuk nekrosis maupun jalur kematian sel lainnya (King, Walker, Convery, & Davies, 2020).

Secara klinis, gangguan vaskular pada kulit paling sering dijumpai sebagai komplikasi pasca-prosedur estetik, terutama injeksi dermal filler berbasis asam hialuronat (*HA filler*). Oklusi vaskular yang terjadi akibat injeksi yang tidak tepat dapat memicu iskemia lokal, hipoksia jaringan, hingga nekrosis kulit, yang berpotensi menyebabkan jaringan parut permanen, deformitas estetika, bahkan komplikasi sistemik yang serius (King et al., 2020; Soares, 2022). Selain itu, nekrosis kulit juga dapat terjadi pada kondisi non-estetik, seperti trauma, luka tekan, penyakit vaskular kronis, diabetes melitus, serta gangguan inflamasi yang memengaruhi perfusi jaringan.

Dari sudut pandang patofisiologi, oklusi vaskular memicu rangkaian kejadian kompleks yang melibatkan hipoksia, deprivasi nutrisi, dan akumulasi spesies oksigen reaktif (*Reactive Oxygen Species*, ROS). Hipoksia mengganggu respirasi seluler dan produksi energi, sementara stres oksidatif menyebabkan kerusakan biomolekul penting seperti lipid membran, protein struktural, dan DNA. Aktivasi respons inflamasi lokal serta kegagalan mekanisme protektif sel semakin memperburuk kondisi ini, sehingga berkontribusi terhadap kematian fibroblas dermal dan kerusakan jaringan kulit secara progresif (King et al., 2020; Soares, 2022).

Fibroblas dermal manusia memainkan peran sentral dalam menjaga integritas struktural kulit melalui sintesis dan remodeling matriks ekstraseluler, khususnya kolagen tipe I dan III, serta berperan penting dalam proses penyembuhan luka dan regenerasi jaringan. Oleh karena itu, nekrosis fibroblas akibat iskemia tidak hanya berdampak pada viabilitas seluler, tetapi juga mengganggu homeostasis jaringan kulit dan kemampuan regeneratif jangka panjang. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme nekrosis fibroblas dermal menjadi krusial dalam pengembangan strategi pencegahan dan terapi regeneratif yang efektif.

Meskipun berbagai model in vitro telah digunakan untuk mempelajari cedera iskemik, pendekatan tersebut memiliki keterbatasan yang signifikan, termasuk kompleksitas biologis, variabilitas antarindividu, pertimbangan etika, serta keterbatasan dalam mengisolasi mekanisme seluler spesifik. Sebaliknya, model invitro menawarkan lingkungan yang lebih terkontrol, *reproducible*, dan efisien untuk mempelajari mekanisme molekuler nekrosis serta melakukan skrining awal agen terapi potensial (Alsharabasy & Pandit, 2021). Namun demikian, model in vitro yang tersedia saat ini masih menunjukkan variasi metodologis yang tinggi dan belum sepenuhnya merepresentasikan kondisi cedera vaskular kulit secara fisiologis.

Sebagian besar penelitian terdahulu berfokus pada satu aspek induksi iskemia saja, seperti hipoksia fisik, hipoksia kimia, atau stres oksidatif secara terpisah, tanpa mengintegrasikan deprivasi nutrisi dan dinamika iskemia yang secara simultan terjadi pada cedera vaskular klinis. Selain itu, banyak model yang lebih menitikberatkan pada apoptosis

Kishanty Hardaningtyas[1]*, Himmi Marsiati[2], Nenden Sobarna[2], Dian Andriani Ratna Dewi[3]

[1]Prodi Magister Antipenuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani
[2]Universitas Yarsi
[3]Prodi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan
Korespondensi penulis: Kishanty Hardaningtyas. *Email: qzantee@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i10.2136

atau fibrosis, sementara karakteristik nekrosis fibroblas dermal yang merupakan manifestasi utama cedera iskemik akut pada kulit belum dikaji secara sistematis. Ketidakkonsistenan dalam metode induksi, variasi konsentrasi agen hipoksia atau oksidatif, serta perbedaan parameter validasi juga menyulitkan perbandingan antar studi dan membatasi translasi temuan ke praktik klinis.

Berdasarkan kesenjangan tersebut, artikel ini bertujuan untuk mengkaji dan mengembangkan model nekrosis fibroblas dermal manusia in vitro yang terinduksi iskemia melalui kombinasi hipoksia, deprivasi nutrisi, dan stres oksidatif (Zhang, Lei, Meng, Liu, Li, Zhang, & Ji, 2021). Selain itu, artikel ini menelaah dan memvalidasi karakteristik seluler dan biokimiawi dari model nekrosis yang dikembangkan, termasuk perubahan viabilitas sel, pelepasan enzim sitotoksik, stres oksidatif, serta respons morfologis dan molekuler fibroblas (Ceciliani, Morales, De Matteis, Grandoni, Ferreira, Roccabianca, & Lecchi, 2021). Pendekatan integratif ini diharapkan mampu merepresentasikan kondisi cedera vaskular kulit secara lebih fisiologis dan relevan secara klinis.

Secara keseluruhan, artikel ini memberikan tiga kontribusi utama. Pertama, dari aspek ilmiah, artikel ini memperluas pemahaman mengenai mekanisme nekrosis fibroblas dermal manusia akibat iskemia dan stres oksidatif. Kedua, dari aspek klinis, model in vitro yang tervalidasi berpotensi menjadi alat yang efisien untuk skrining dan pengembangan terapi regeneratif baru bagi kondisi nekrotik kulit, sehingga dapat menurunkan risiko komplikasi dan morbiditas pasien (Alsharabasy & Pandit, 2021). Ketiga, dari aspek metodologis, artikel ini menawarkan kerangka dan protokol eksperimental yang lebih terstandarisasi untuk induksi serta karakterisasi nekrosis fibroblas in vitro yang relevan dengan gangguan vaskularisasi kulit, khususnya dalam konteks kedokteran estetik dan regeneratif.

METODE

Penelusuran literatur *review* dilakukan secara komprehensif dan sistematis mengikuti prinsip *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Basis data yang digunakan meliputi *PubMed, Scopus, Web of Science*, dan *Google Scholar*. Pencarian literatur dibatasi pada publikasi dalam kurun waktu lima tahun terakhir (2020–2025) untuk memastikan relevansi dan kebaruan data ilmiah. Kata kunci yang digunakan, baik secara tunggal maupun dalam kombinasi, meliputi: *"Fibroblas Dermal Manusia," "Necrosis," "in vitro ischemia model," "vascular skin injury," "skin regenerative therapy," "oxidative stress," "hypoxia," "wound healing,"* dan *"collagen."*

Proses identifikasi, penyaringan, dan seleksi artikel dilakukan secara bertahap. Seluruh artikel yang diperoleh dari masing-masing basis data dikompilasi, kemudian dilakukan penghapusan duplikasi. Selanjutnya, artikel yang tersisa diseleksi berdasarkan judul dan abstrak untuk menilai kesesuaian topik dengan fokus kajian. Artikel yang memenuhi kriteria awal kemudian ditinjau secara menyeluruh melalui pembacaan teks lengkap untuk memastikan kualitas metodologis dan relevansi ilmiah.

Kriteria inklusi dalam kajian ini meliputi artikel *peer-reviewed* yang membahas model in vitro atau *ex vivo* terkait nekrosis fibroblas dermal manusia, mekanisme iskemia dan stres oksidatif pada tingkat seluler, peran kolagen dalam cedera vaskular dan penyembuhan luka, serta evaluasi atau pengembangan terapi regeneratif kulit. Artikel yang dimasukkan harus menyediakan data eksperimental atau kajian mekanistik yang relevan dengan tujuan penelitian.

Sebaliknya, kriteria eksklusi mencakup artikel yang tidak berfokus pada model in vitro, studi yang secara eksklusif menggunakan model in vitro tanpa pembahasan mekanisme seluler yang relevan, artikel yang tidak membahas nekrosis atau iskemia fibroblas, serta publikasi di luar rentang waktu yang telah ditentukan. Alasan eksklusi pada tahap peninjauan teks lengkap dicatat secara sistematis dan dirangkum dalam diagram PRISMA.

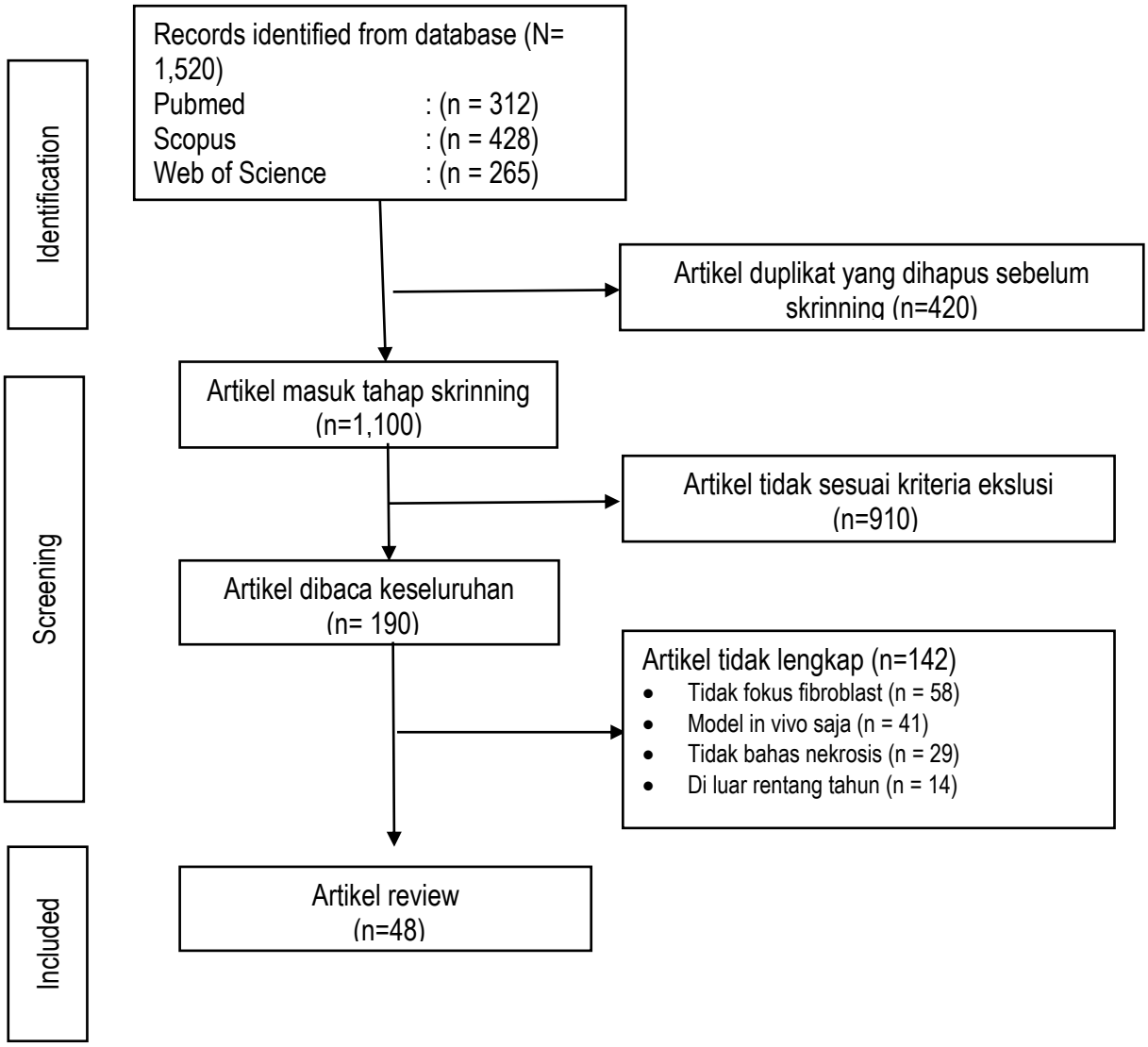
Artikel yang lolos tahap seleksi akhir kemudian dianalisis secara kualitatif. Data utama dari setiap artikel diekstraksi dan dipetakan berdasarkan jenis sel yang digunakan, metode induksi iskemia atau nekrosis (hipoksia fisik, hipoksia kimia, deprivasi nutrisi, stres oksidatif, atau kombinasi), parameter evaluasi seluler dan biokimiawi, serta relevansi terhadap cedera vaskular kulit dan terapi regeneratif.

Kishanty Hardaningtyas[1]*, Himmi Marsiati[2], Nenden Sobarna[2], Dian Andriani Ratna Dewi[3]

[1]Prodi Magister Antipenuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani
[2]Universitas Yarsi
[3]Prodi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan
Korespondensi penulis: Kishanty Hardaningtyas. *Email: qzantee@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i10.2136

HASIL



Gambar PRISMA *Flow* Diagram

Kishanty Hardaningtyas[1]*, Himmi Marsiati[2], Nenden Sobarna[2], Dian Andriani Ratna Dewi[3]

[1]Prodi Magister Antipenuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani
[2]Universitas Yarsi
[3]Prodi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan
Korespondensi penulis: Kishanty Hardaningtyas. *Email: qzantee@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i10.2136

Tabel Hasil Pemetaan Data Artikel

(Penulis)(Negera)	Jenis Sel	Metode Induksi Iskemia	Marker/Uji Evaluasi	Temuan Utama	Relevansi Model
(Caneparo at al., 2020) (Canada)	HDF	Hipoksia fisik (O_2 rendah)	MTT, morfologi	Hipoksia menurunkan viabilitas fibroblas dan memodulasi angiogenesis	Model hipoksia fisiologis
(Zhang et al., 2021) (China)	Fibroblas	Iskemia–reperfusi	LDH, inflamasi, pyroptosis	Iskemia memicu kematian fibroblas dan inflamasi	Relevan cedera vaskular
(Gao et al., 2021) (China)	Sel nukleus pulposus	$CoCl_2$	HIF-1α, ROS, viabilitas	$CoCl_2$ meniru hipoksia fisik secara molekuler	Model hipoksia kimia
(Caneparo et al., 2020) (Thailand)	HDF	H_2O_2	ROS, MTT	Stres oksidatif menginduksi kerusakan fibroblas	Model nekrosis oksidatif
(Kim et al., 2024) (Korea)	HDF	Stres oksidatif + kolagen rekombinan	Proliferasi, kolagen III	Kolagen III meningkatkan regenerasi HDF	Terapi regeneratif
(Hofmann et al., 2023) (Australia)	Model kulit 3D	Hipoksia & injury	Histologi, viabilitas	Model 3D lebih representatif dibanding 2D	Translasi klinis

Kishanty Hardaningtyas[1]*, Himmi Marsiati[2], Nenden Sobarna[2], Dian Andriani Ratna Dewi[3]

[1]Prodi Magister Antipenuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani
[2]Universitas Yarsi
[3]Prodi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan
Korespondensi penulis: Kishanty Hardaningtyas. *Email: qzantee@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i10.2136

PEMBAHASAN

Hasil ini menguraikan komponen utama dalam pengembangan model nekrosis fibroblas dermal manusia (*Human Dermal Fibroblasts*, HDF) in vitro yang terinduksi iskemia, meliputi hipoksia, deprivasi nutrisi, dan stres oksidatif, serta mekanisme molekuler yang mendasarinya. Nekrosis kulit merupakan kondisi patologis yang ditandai oleh kematian sel dan jaringan akibat gangguan perfusi, inflamasi, atau trauma lokal, dan secara klinis dapat muncul sebagai komplikasi pasca-injeksi dermal filler, prosedur laser ablasi, maupun tindakan bedah invasif yang memengaruhi vaskularisasi jaringan.

Dalam meniru nekrosis akibat gangguan vaskularisasi, seperti yang terjadi pada oklusi pembuluh darah pasca-injeksi HA filler. Model in vitro perlu mereplikasi kondisi iskemia dan hipoksia secara adekuat (Soares, 2022). Pendekatan yang paling umum adalah pengkulturan fibroblas dermal manusia dalam kondisi oksigen rendah dan/atau medium bebas serum (*serum starvation*) yang secara simultan mengurangi pasokan oksigen dan nutrisi (Caneparo, Baratange, Chabaud, & Bolduc, 2020; Tiwari, Sodhi, Sharma, Sharma, & Mukesh, 2024). Kondisi ini menyebabkan gangguan metabolisme seluler, penurunan produksi energi, serta aktivasi jalur stres yang berujung pada kerusakan dan kematian sel (Zhang et al., 2021).

Hipoksia memicu perubahan adaptif maupun patologis pada fibroblas, tergantung pada durasi dan tingkat keparahannya. Pada kondisi hipoksia akut dan berat, mekanisme adaptif sel menjadi tidak memadai, sehingga terjadi disfungsi mitokondria, akumulasi ROS, dan kegagalan mempertahankan integritas membran sel, yang berkontribusi terhadap nekrosis. Hipoksia kimia yang diinduksi oleh kobalt klorida ($CoCl_2$) merupakan pendekatan yang banyak digunakan untuk meniru respons hipoksia pada kondisi normoksia. $CoCl_2$ bekerja dengan menggantikan ion Fe^{2+} pada pusat aktif enzim *prolyl hydroxylase* (PHD), yaitu enzim yang bertanggung jawab terhadap degradasi faktor yang diinduksi hipoksia, HIF-1α, pada kondisi normoksia. Inhibisi PHD oleh $CoCl_2$ menyebabkan stabilisasi dan akumulasi HIF-1α, sehingga meniru respons seluler terhadap kekurangan oksigen (Knyazev, Maltseva, Raygorodskaya, & Shkurnikov, 2021; Kumon, Afify, Hassan, Ueno, Monzur, Nawara, & Seno, 2021; Muñoz-Sánchez & Chánez-Cárdenas, 2019; Schiavi, Runci, Maiorino, Naso, Barenys, Fritsche, & Ventura, 2022; Trivlidis, Aloufi, Al-Habeeb, Nair, Azuelos, Eidelman, & Baglole, 2021).

Selain jalur HIF-1α, $CoCl_2$ juga diketahui memengaruhi ekspresi gen terkait hipoksia melalui mekanisme independen HIF, termasuk jalur Nrf2 yang berperan dalam regulasi respons antioksidan (Schiavi at al., 2022). Model hipoksia yang diinduksi $CoCl_2$ memungkinkan karakterisasi respons hipoksia pada tingkat molekuler dan seluler (Kumon et al., 2021). Efeknya bersifat *dose-dependent*, di mana konsentrasi rendah hingga moderat dapat meniru hipoksia fisiologis, sedangkan paparan berlebihan justru meningkatkan stres oksidatif dan kematian sel (Gao, Liu, Hu, Li, Chang, Li, & Li, 2021).

$CoCl_2$ telah diaplikasikan pada berbagai jenis sel, termasuk sel punca kanker, sel pulposus nukleus, dan sel epitel amniotic (Di Mattia, Mauro, Delle Monache, Pulcini, Russo, Berardinelli, & Barboni, 2022; Gao et al., 2021; Kumon et al., 2021). Namun, penerapan spesifik $CoCl_2$ pada fibroblas dermal sebagai model nekrosis masih memerlukan validasi lebih lanjut, terutama untuk menentukan rentang konsentrasi yang relevan secara fisiologis dan tidak menimbulkan efek toksik non-spesifik (Muñoz-Sánchez & Chánez-Cárdenas, 2019). Selain itu, $CoCl_2$ juga dapat meningkatkan produksi ROS intraseluler, yang berperan penting dalam memperparah stres oksidatif dan kerusakan sel fibroblast (Jin, Wang, Xu, Xiao, Chen, Zhang, & Li, 2013; Komariah, Priscilla, Wahyudi, Trisfilha, & Nugroho, 2023).

Stres oksidatif merupakan komponen kunci dalam patofisiologi cedera iskemik dan nekrosis fibroblas dermal. Hidrogen peroksida (H_2O_2) adalah salah satu ROS yang paling banyak digunakan dalam model in vitro untuk menginduksi stres oksidatif karena kemampuannya menembus membran sel dan memengaruhi berbagai jalur pensinyalan (Chidawanyika & Supattapone, 2021; Lee, Won, Choi, Kim, Oh, Park, & Park, 2022). Pada konsentrasi tinggi, H_2O_2 menyebabkan oksidasi biomolekul penting seperti DNA, protein, dan lipid, yang berujung pada disfungsi seluler dan kematian

Kishanty Hardaningtyas[1]*, Himmi Marsiati[2], Nenden Sobarna[2], Dian Andriani Ratna Dewi[3]

[1]Prodi Magister Antipenuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani
[2]Universitas Yarsi
[3]Prodi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan
Korespondensi penulis: Kishanty Hardaningtyas. *Email: qzantee@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i10.2136

sel, termasuk nekrosis (Andrés, Pérez de la Lastra, Juan, Plou, & Pérez-Lebeña, 2022; Huang, Wu, Wen, Lin, & Chiang, 2018; Lee at al., 2022).

Pemilihan konsentrasi H_2O_2 menjadi aspek krusial dalam pengembangan model, karena paparan yang terlalu tinggi dapat menyebabkan kerusakan sel yang tidak spesifik dan tidak merepresentasikan kondisi patologis klinis (Komariah et al., 2023). Efek H_2O_2 pada fibroblas dermal umumnya dievaluasi melalui penurunan viabilitas sel (misalnya MTT assay*),* peningkatan produksi ROS intraseluler (misalnya menggunakan *CellROX Green Reagent*), serta perubahan morfologi sel yang khas, seperti sel menjadi lebih membulat dan kehilangan bentuk memanjang (Liu, Lin, Liao, Lin, Wang, Lee, & Hsu, 2024).

Model iskemia–reperfusi in vitro memberikan simulasi yang lebih kompleks terhadap cedera vaskular, dengan mengombinasikan fase deprivasi oksigen dan glukosa diikuti oleh fase reperfusi (Bryniarska-Kubiak, Kubiak, Trojan, Wesołowska, Lekka, & Basta-Kaim, 2023). Model ini relevan secara klinis, terutama untuk memahami kondisi oklusi vaskular sementara akibat injeksi filler, di mana aliran darah dapat pulih sebagian tetapi justru memicu kerusakan reperfusi.

Penelitian menunjukkan bahwa iskemia–reperfusi menghasilkan produksi ROS yang lebih tinggi dibandingkan iskemia saja, sehingga menyebabkan kerusakan sel yang lebih parah dan kompleks (Gao et al., 2021; Isaja, Mucci, Vera, Rodriguez-Varela, Marazita, Morris-Hanon, & Romorini, 2020). Pada fibroblas, kondisi ini dapat menghambat sintesis kolagen dan memperburuk gangguan matriks ekstraseluler, terutama apabila sistem pertahanan antioksidan sel, seperti *superoxide dismutase* (SOD), tidak memadai (Nainggolan, 2024). Guna merepresentasikan respons jaringan secara lebih akurat, termasuk interaksi antar sel dan struktur matriks ekstraseluler, model jaringan 3D telah menunjukkan keunggulan dibandingkan kultur sel 2D konvensional (Ahn, Cho, Park, Lee, Choi, Gao, & Kim, 2023; Hofmann, Fink, Pignet, Schwarz, Schellnegger, Nischwitz, & Kotzbeck, 2023). Model in vitro 3D mampu mereproduksi lingkungan mikro jaringan kulit manusia secara lebih fisiologis, sekaligus tetap mempertahankan kontrol eksperimental dan reproduktibilitas (Hwang, Choi, & Jang, 2021).

Sejumlah studi terdahulu menunjukkan bahwa nekrosis fibroblas dapat diinduksi melalui kondisi iskemia–reperfusi, dengan keterlibatan jalur nekroptosis yang sering dikaitkan dengan inflamasi dan (Liu, Lu, & Chen, 2022; Zhang et al., 2021). Kolagen, khususnya tipe I dan III, berperan esensial dalam integritas jaringan kulit dan proses penyembuhan luka (Singh, Rai, & Agrawal, 2023). Kolagen tipe III rekombinan telah terbukti menstimulasi proliferasi HDF dan meningkatkan biosintesis kolagen, menjadikannya kandidat penting dalam pengembangan terapi *regenerative* (Kim, Gi, Jeong, Han, Seo, Kim, & Kim, 2024; Rovero, Malgapo, Sparavigna, Beilin, Wong, & Lao, 2022).

Pengembangan model nekrosis fibroblas yang andal memerlukan validasi multiparametrik. Berbagai metode telah digunakan untuk mengkarakterisasi kematian sel, termasuk *Trypan Blue exclusion assay* (Beà, Valero, Irazoki, Lana, López-Lluch, Portero-Otín, & Sanchis, 2022); pengukuran pelepasan laktat dehidrogenase (LDH) sebagai indikator kerusakan membran sel (Lee, Bang, Byun, Chen, Jeung, Cho, & Cho, 2024); analisis morfologi sel menggunakan mikroskop fase kontras untuk membedakan apoptosis dan nekrosis (Costigan, Hollville, & Martin, 2023); serta pewarnaan *Annexin V/Propidium Iodide*untuk mengidentifikasi jenis kematian sel (Worsley, Veale, & Mayne, 2022).

Pendekatan validasi yang komprehensif ini memungkinkan karakterisasi yang lebih akurat terhadap tingkat dan mekanisme kematian sel yang terjadi, sehingga meningkatkan validitas dan reliabilitas model untuk penelitian lanjutan. Dengan demikian, integrasi hipoksia, deprivasi nutrisi, dan stres oksidatif dalam satu kerangka eksperimental memberikan dasar yang kuat bagi pengembangan model nekrosis fibroblas dermal manusia in vitro yang relevan secara klinis dan translasi.

Berbagai penelitian terdahulu telah mengkaji model in vitro maupun in vivo terkait nekrosis jaringan kulit serta pengembangan terapi regeneratif yang relevan. Studi-studi tersebut menunjukkan bahwa nekrosis fibroblas dapat diinduksi melalui kondisi iskemia–reperfusi, baik pada kardiomiosit

Kishanty Hardaningtyas[1]*, Himmi Marsiati[2], Nenden Sobarna[2], Dian Andriani Ratna Dewi[3]

[1]Prodi Magister Antipenuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani
[2]Universitas Yarsi
[3]Prodi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan
Korespondensi penulis: Kishanty Hardaningtyas. *Email: qzantee@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i10.2136

maupun fibroblas, dengan keterlibatan jalur nekroptosis yang sering dikaitkan dengan inflamasi persisten dan perkembangan fibrosis jaringan (Liu et al., 2022; Zhang et al., 2021). Temuan ini menegaskan bahwa kematian fibroblas bukan hanya merupakan peristiwa terminal, tetapi juga berperan aktif dalam dinamika patologis jaringan pasca-cedera vaskular.

Penelitian lain menyoroti peran kolagen sebagai komponen struktural utama jaringan ikat kulit, khususnya kolagen tipe I dan III, yang berperan penting dalam menjaga integritas jaringan serta proses penyembuhan luka (Singh et al., 2023). Kolagen tipe III rekombinan dilaporkan mampu menstimulasi proliferasi fibroblas dermal manusia dan meningkatkan biosintesis kolagen, sehingga mempercepat proses regenerasi jaringan kulit (Kim et al., 2024; Rovero et al., 2022). Berbagai pendekatan biomaterial berbasis kolagen telah dieksplorasi, menunjukkan potensi besar kolagen sebagai target maupun mediator dalam terapi regeneratif kulit.

Protokol induksi kondisi iskemia pada fibroblas dermal, seperti hipoksia dan deprivasi nutrisi, juga telah dikembangkan dalam berbagai model eksperimental. Beberapa studi menggunakan fibroblas dermal manusia yang dikultur dalam matriks kolagen untuk menciptakan model fibrosis atau cedera kulit in vitro, sehingga memungkinkan pengamatan respons seluler dalam lingkungan yang lebih menyerupai kondisi fisiologis (Alsharabasy & Pandit, 2021; Coentro, May, Prince, Zwaagstra, Ritvos, Järvinen, & Zeugolis, 2021). Pendekatan ini memperkuat argumen bahwa konteks matriks ekstraseluler sangat memengaruhi respons fibroblas terhadap stres iskemik.

Validasi model nekrosis fibroblas merupakan aspek metodologis yang krusial. Berbagai metode telah digunakan untuk mengkarakterisasi jenis dan tingkat kematian sel, termasuk *Trypan Blue exclusion assay* untuk menilai viabilitas sel (Beà et al., 2022); pengukuran pelepasan laktat dehidrogenase (LDH) sebagai indikator kerusakan membran sel (Lee at al., 2024); analisis morfologi sel menggunakan mikroskop fase kontras untuk membedakan apoptosis dan nekrosis (Costigan et al., 2023); serta pewarnaan *Annexin V/Propidium Iodide* untuk identifikasi jalur kematian sel (Worsley et al., 2022). Pendekatan multiparametrik ini meningkatkan keandalan interpretasi hasil dan meminimalkan bias akibat penggunaan satu metode tunggal.

Selain itu, fibroblas dermal manusia telah banyak digunakan dalam pengembangan model fibrosis kulit in vitro untuk mengevaluasi efek senyawa antifibrotik, termasuk melalui analisis ekspresi protein menggunakan teknik seperti *Western blotting* (Alsharabasy & Pandit, 2021). Model-model ini memungkinkan eksplorasi jalur pensinyalan yang mengatur respons fibroblas dalam kondisi patologis, serta memberikan wawasan mengenai mekanisme molekuler yang mendasari transisi dari cedera akut menuju fibrosis kronis (Alsharabasy & Pandit, 2021; Juhl, Bondesen, Hawkins, Karsdal, Bay-Jensen, Davies, & Siebuhr, 2020).

Secara keseluruhan, pengembangan model nekrosis fibroblas terinduksi iskemia in vitro merupakan langkah penting untuk memahami patofisiologi cedera vaskular kulit dan mengevaluasi potensi terapi regeneratif (Alsharabasy & Pandit, 2021; Buja, 2023). Kombinasi hipoksia, deprivasi nutrisi, dan stres oksidatif terbukti efektif dalam meniru kondisi iskemia–reperfusi yang kompleks (Beà et al., 2022; Schumacher, Curaj, Staudt, Simsekyilmaz, Kanzler, Boor, & Liehn, 2022; Zhang et al., 2021). Integrasi pendekatan ini, khususnya bila dikombinasikan dengan model 3D, memberikan gambaran yang lebih komprehensif dan relevan secara klinis. Selain itu, protokol induksi dan validasi yang terstandarisasi menjadi kunci untuk memastikan reproduktibilitas hasil dan meningkatkan nilai translasi model ke praktik klinis. Peran kolagen dalam menjaga integritas jaringan dan mendukung penyembuhan luka menegaskan bahwa setiap strategi terapi regeneratif harus mempertimbangkan dampaknya terhadap sintesis, remodeling, dan deposisi kolagen (Kim et al., 2024; Singh et al., 2023). Model in vitro yang tervalidasi dengan baik juga memungkinkan skrining dan optimasi terapi baru secara lebih efisien dan etis (Alsharabasy & Pandit, 2021).

SIMPULAN

Model nekrosis fibroblas dermal manusia terinduksi iskemia in vitro merupakan alat yang sangat berharga untuk memahami mekanisme cedera vaskular pada kulit dan mengembangkan pendekatan terapeutik yang

Kishanty Hardaningtyas[1]*, Himmi Marsiati[2], Nenden Sobarna[2], Dian Andriani Ratna Dewi[3]

[1]Prodi Magister Antipenuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani
[2]Universitas Yarsi
[3]Prodi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan
Korespondensi penulis: Kishanty Hardaningtyas. *Email: qzantee@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i10.2136

lebih efektif. Dengan mereplikasi kondisi hipoksia, deprivasi nutrisi, dan stres oksidatif, model ini memungkinkan evaluasi yang lebih akurat terhadap potensi terapi regeneratif serta respons seluler fibroblas terhadap cedera iskemik. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai peran kolagen dan mekanisme kematian sel akibat iskemia diharapkan dapat terus memandu pengembangan strategi inovatif untuk perbaikan dan regenerasi jaringan kulit. Validasi protokol induksi nekrosis yang ketat dan terstandarisasi akan memastikan keberlanjutan penggunaan model ini dalam penelitian lanjutan. Ke depan, eksplorasi lebih lanjut pada tingkat molekuler berpotensi mengungkap jalur pensinyalan kompleks yang mendasari nekrosis fibroblas, sehingga membuka peluang penemuan target terapeutik baru untuk pencegahan dan penanganan cedera vaskular kulit.

DAFTAR PUSTAKA

Ahn, M., Cho, W. W., Park, W., Lee, J. S., Choi, M. J., Gao, Q., & Kim, B. S. (2023). 3D biofabrication of diseased human skin models in vitro. *Biomaterials Research*, *27*(1), 80.

Alsharabasy, A. M., & Pandit, A. (2021). Protocol for in vitro skin fibrosis model to screen the biological effects of antifibrotic compounds. *STAR protocols*, *2*(1), 100387.

Andrés, C. M. C., Pérez de la Lastra, J. M., Juan, C. A., Plou, F. J., & Pérez-Lebeña, E. (2022). Chemistry of hydrogen peroxide formation and elimination in mammalian cells, and its role in various pathologies. *Stresses*, *2*(3), 256-274.

Beà, A., Valero, J. G., Irazoki, A., Lana, C., López-Lluch, G., Portero-Otín, M., & Sanchis, D. (2022). Cardiac fibroblasts display endurance to ischemia, high ROS control and elevated respiration regulated by the JAK2/STAT pathway. *The FEBS Journal*, *289*(9), 2540-2561.

Bryniarska-Kubiak, N., Kubiak, A., Trojan, E., Wesołowska, J., Lekka, M., & Basta-Kaim, A. (2023). Oxygen-glucose deprivation in organotypic hippocampal cultures leads to cytoskeleton rearrangement and immune activation: link to the potential pathomechanism of ischaemic stroke. *Cells*, *12*(11), 1465.

Buja, L. M. (2023). Pathobiology of myocardial ischemia and reperfusion injury: Models, modes, molecular mechanisms, modulation, and clinical applications. *Cardiology in Review*, *31*(5), 252-264.

Buranasudja, V., Muangnoi, C., Sanookpan, K., Halim, H., Sritularak, B., & Rojsitthisak, P. (2022). Eriodictyol attenuates H2O2-induced oxidative damage in human dermal fibroblasts through enhanced capacity of antioxidant machinery. *Nutrients*, *14*(12), 2553.

Caneparo, C., Baratange, C., Chabaud, S., & Bolduc, S. (2020). Conditioned medium produced by fibroblasts cultured in low oxygen pressure allows the formation of highly structured capillary-like networks in fibrin gels. *Scientific Reports*, *10*(1), 9291.

Ceciliani, F., Morales, G. Á., De Matteis, G., Grandoni, F., Ferreira, R. F., Roccabianca, P., & Lecchi, C. (2021). Methods in isolation and characterization of bovine monocytes and macrophages. *Methods*, *186*, 22-41.

Chidawanyika, T., & Supattapone, S. (2021). Hydrogen peroxide-induced cell death in mammalian cells. *Journal of cellular signaling*, *2*(3), 206.

Coentro, J. Q., May, U., Prince, S., Zwaagstra, J., Ritvos, O., Järvinen, T. A., & Zeugolis, D. I. (2021). Adapting the scar-in-a-jar to skin fibrosis and screening traditional and contemporary anti-fibrotic therapies. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *9*, 756399.

Costigan, A., Hollville, E., & Martin, S. J. (2023). Discriminating between apoptosis, necrosis, necroptosis, and ferroptosis by microscopy and flow cytometry. *Current protocols*, *3*(12), e951.

Di Mattia, M., Mauro, A., Delle Monache, S., Pulcini, F., Russo, V., Berardinelli, P., & Barboni, B. (2022). Hypoxia-mimetic CoCl2 agent enhances pro-angiogenic activities in ovine amniotic epithelial cells-derived conditioned medium. *Cells*, *11*(3), 461.

Kishanty Hardaningtyas[1]*, Himmi Marsiati[2], Nenden Sobarna[2], Dian Andriani Ratna Dewi[3]

[1]Prodi Magister Antipenuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani
[2]Universitas Yarsi
[3]Prodi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan
Korespondensi penulis: Kishanty Hardaningtyas. *Email: qzantee@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i10.2136

Gao, X. X., Liu, C. H., Hu, Z. L., Li, H. Y., Chang, X., Li, Y. Y., & Li, C. Q. (2021). The biological effect of cobalt chloride mimetic-hypoxia on nucleus pulposus cells and the comparability with physical hypoxia in vitro. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, *26*(10), 799-812.

Hofmann, E., Fink, J., Pignet, A. L., Schwarz, A., Schellnegger, M., Nischwitz, S. P., & Kotzbeck, P. (2023). Human in vitro skin models for wound healing and wound healing disorders. *Biomedicines*, *11*(4), 1056.

Huang, Y. H., Wu, P. Y., Wen, K. C., Lin, C. Y., & Chiang, H. M. (2018). Protective effects and mechanisms of Terminalia catappa L. methenolic extract on hydrogen-peroxide-induced oxidative stress in human skin fibroblasts. *BMC complementary and alternative medicine*, *18*(1), 266.

Hwang, D. G., Choi, Y. M., & Jang, J. (2021). 3D bioprinting-based vascularized tissue models mimicking tissue-specific architecture and pathophysiology for in vitro studies. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, *9*, 685507.

Isaja, L., Mucci, S., Vera, J., Rodriguez-Varela, M. S., Marazita, M., Morris-Hanon, O., & Romorini, L. (2020). Chemical hypoxia induces apoptosis of human pluripotent stem cells by a NOXA-mediated HIF-1α and HIF-2α independent mechanism. *Scientific Reports*, *10*(1), 20653.

Jin, W., Wang, J., Xu, S., Xiao, L., Chen, G., Zhang, W., & Li, J. (2013). Radioprotective effect on HepG2 cells of low concentrations of cobalt chloride: induction of hypoxia-inducible factor-1 alpha and clearance of reactive oxygen species. *Journal of radiation research*, *54*(2), 203-209.

Juhl, P., Bondesen, S., Hawkins, C. L., Karsdal, M. A., Bay-Jensen, A. C., Davies, M. J., & Siebuhr, A. S. (2020). Dermal fibroblasts have different extracellular matrix profiles induced by TGF-β, PDGF and IL-6 in a model for skin fibrosis. *Scientific reports*, *10*(1), 17300.

Kim, Y. U., Gi, H., Jeong, E. K., Han, S., Seo, W. Y., Kim, Y. J., & Kim, K. (2024). Development of a highly effective recombinant protein from human collagen type III Alpha 1 (COL3A1) to enhance human skin cell functionality. *BMB reports*, *57*(9), 424.

King, M., Walker, L., Convery, C., & Davies, E. (2020). Management of a vascular occlusion associated with cosmetic injections. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, *13*(1), E53.

Knyazev, E., Maltseva, D., Raygorodskaya, M., & Shkurnikov, M. (2021). HIF-dependent NFATC1 activation upregulates ITGA5 and PLAUR in intestinal epithelium in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Genetics*, *12*, 791640.

Komariah, K., Priscilla, C., Wahyudi, R., Trisfilha, P., & Nugroho, D. (2023). Penurunan Produksi Reactive Oxygen Species (ROS) Fibroblas dengan Nano Kitosan Kumbang Tanduk (Xylotrupes gideon). *Jurnal Pharmascience*, *10*(1), 165-174.

Kumon, K., Afify, S. M., Hassan, G., Ueno, S., Monzur, S., Nawara, H. M., & Seno, M. (2021). Differentiation of cancer stem cells into erythroblasts in the presence of CoCl2. *Scientific reports*, *11*(1), 23977.

Le, T. M., Morimoto, N., Ly, N. T. M., Mitsui, T., Notodihardjo, S. C., Munisso, M. C., & Kusumoto, K. (2020). Hydrostatic pressure can induce apoptosis of the skin. *Scientific reports*, *10*(1), 17594.

Lee, G. E., Bang, G., Byun, J., Chen, W., Jeung, D., Cho, H., & Cho, Y. Y. (2024). SPOP-mediated RIPK3 destabilization desensitizes LPS/sMAC/zVAD-induced necroptotic cell death. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *81*(1), 451.

Kishanty Hardaningtyas[1]*, Himmi Marsiati[2], Nenden Sobarna[2], Dian Andriani Ratna Dewi[3]

[1]Prodi Magister Antipenuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani
[2]Universitas Yarsi
[3]Prodi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan
Korespondensi penulis: Kishanty Hardaningtyas. *Email: qzantee@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i10.2136

Lee, S. H., Won, G. W., Choi, S. H., Kim, M. Y., Oh, C. H., Park, J. T., & Park, J. I. (2022). Antiaging effect of inotodiol on oxidative stress in human dermal fibroblasts. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *153*, 113311.

Liu, S. H., Lin, W. C., Liao, E. C., Lin, Y. F., Wang, C. S., Lee, S. Y., & Hsu, C. H. (2024). Aquaporin-8 promotes human dermal fibroblasts to counteract hydrogen peroxide-induced oxidative damage: A novel target for management of skin aging. *Open Life Sciences*, *19*(1), 20220828.

Liu, X., Lu, F., & Chen, X. (2022). Examination of the role of necroptotic damage-associated molecular patterns in tissue fibrosis. *Frontiers in Immunology*, *13*, 886374.

Muñoz-Sánchez, J., & Chánez-Cárdenas, M. E. (2019). The use of cobalt chloride as a chemical hypoxia model. *Journal of Applied Toxicology*, *39*(4), 556-570.

Nainggolan, H. (2024). *Pengaruh Pemberian Exosome Mesenchymal Stem Cells Terhadap Expresi sod dan Nrf2 (Studi Eksperimental in Vivo pada Tikus Wistar Jantan Yang Diinduksi Sinar UV-B)* (Master's thesis, Universitas Islam Sultan Agung (Indonesia)).

Rovero, P., Malgapo, D. M. H., Sparavigna, A., Beilin, G., Wong, V., & Lao, M. P. (2022). The clinical evidence-based paradigm of topical anti-aging skincare formulations enriched with bio-active peptide SA1-III (KP1) as collagen modulator: from bench to bedside. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2693-2703.

Schiavi, A., Runci, A., Maiorino, T., Naso, F. D., Barenys, M., Fritsche, E., & Ventura, N. (2022). Cobalt chloride has beneficial effects across species through a hormetic mechanism. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *10*, 986835.

Schumacher, D., Curaj, A., Staudt, M., Simsekyilmaz, S., Kanzler, I., Boor, P., & Liehn, E. A. (2022). Endogenous modulation of extracellular matrix collagen during scar formation after myocardial infarction. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(23), 14571.

Singh, D., Rai, V., & Agrawal, D. K. (2023). Regulation of collagen I and collagen III in tissue injury and regeneration. *Cardiology and cardiovascular medicine*, *7*(1), 5.

Soares, D. J. (2022). Bridging a century-old problem: the pathophysiology and molecular mechanisms of HA filler-induced vascular occlusion (FIVO)—implications for therapeutic interventions. *Molecules*, *27*(17), 5398.

Tiwari, M., Sodhi, M., Sharma, M., Sharma, V., & Mukesh, M. (2024). Hypoxia related genes modulate in similar fashion in skin fibroblast cells of yak (Bos grunniens) adapted to high altitude and native cows (Bos indicus) adapted to tropical climate during hypoxia stress. *International Journal of Biometeorology*, *68*(8), 1675-1687

Trivlidis, J., Aloufi, N., Al-Habeeb, F., Nair, P., Azuelos, I., Eidelman, D. H., & Baglole, C. J. (2021). HuR drives lung fibroblast differentiation but not metabolic reprogramming in response to TGF-β and hypoxia. *Respiratory Research*, *22*(1), 323.

Worsley, C. M., Veale, R. B., & Mayne, E. S. (2022). Inducing apoptosis using chemical treatment and acidic pH, and detecting it using the Annexin V flow cytometric assay. *Plos one*, *17*(6), e0270599.

Zhang, M., Lei, Y. S., Meng, X. W., Liu, H. Y., Li, L. G., Zhang, J., & Ji, F. H. (2021). Iguratimod alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting inflammatory response induced by cardiac fibroblast pyroptosis via COX2/NLRP3 signaling pathway. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *9*, 746317.

Kishanty Hardaningtyas[1]*, Himmi Marsiati[2], Nenden Sobarna[2], Dian Andriani Ratna Dewi[3]

[1]Prodi Magister Antipenuaan Kulit dan Estetika, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani
[2]Universitas Yarsi
[3]Prodi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Pertahanan
Korespondensi penulis: Kishanty Hardaningtyas. *Email: qzantee@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.33024/hjk.v19i10.2136