



IMPROVEMENT OF DIABETIC RAT MODEL WEIGHT AFTER ADMINISTERING MESENSIMAL STEM CELL CONDITIONED MEDIA (MT-SPM)

PERBAIKAN BERAT BADAN TIKUS MODEL DIABETES SETELAH PEMBERIAN MEDIA TERKONDISI SEL PUNCA MESENSIMAL (MT-SPM)

Ida Ayu Preharsini Kusuma

Program Studi Bioteknologi, Universitas Halu Oleo, Kendari, Sulawesi Tenggara, Indonesia

E-mail: preharsini.kusuma@uho.ac.id

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Correspondent:

**Ida Ayu Preharsini
Kusuma**
preharsini.kusuma@uho.ac.id

Key words:

*body weight, rat,
diabetes model, MT-SPM*

Website:

<https://idm.or.id/JSCR/index.php/JSCR>

page: 459 - 464

*This study aims to determine the effect of Mesenchymal Stem Cell Conditioned Medium (MSC-CM) on body weight improvement in type 2 DM rats *Rattus Norvegicus*, Sprague Dawley strain. Experimental animals were clustered into three groups. The first group as a control (-) that was without STZ and NA induction, the second group as a control (+) was induced by STZ 60 mg/kgBW plus NA 120 mg/kgBW, and the treatment group (P) was induced by STZ and NA then given MT-SPM 0.1 mL/200 g BW intraperitoneally (i.p) once every three days for 30 days. Based on the Independent T-test, a p-value <0.001 or p <0.05 was obtained, so it was concluded that there was a significant difference in body weight in each group. The results showed an increase in body weight in the treatment group (P) compared to the control group (+). Thus, the administration of MSC-CM can improve the condition of type 2 DM by increasing body weight in type 2 DM rat models..*

Copyright © 2023 JSCR. All rights reserved.

INFO ARTIKEL	ABSTRAK
Koresponden Ida Ayu Preharsini Kusuma <i>preharsini.kusuma@uho.ac.id</i> Kata kunci: <i>berat badan, tikus, model diabetes, MT-SPM</i> Website: https://idm.or.id/JSCR/index.php/JSCR hal: 459 - 464	Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh Media Terkondisi Sel Punca Mesensimal (MTSPM) terhadap perbaikan berat badan tikus model DM tipe 2 <i>Rattus Norvegicus</i> galur Sprague Dawley. Hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok pertama sebagai kontrol (-) yaitu tanpa induksi STZ dan NA, kelompok kedua sebagai kontrol (+) yang diinduksi STZ 60 mg/kgBB ditambah NA 120 mg/kgB dan kelompok perlakuan (P) diinduksi dengan STZ dan NA kemudian diberi terapi MT-SPM 0,1 mL/200 g BB secara intraperitoneal (i.p) tiap 3 hari sekali selama 30 hari. Berdasarkan uji Independent T-test, diperoleh nilai $p < 0,001$ atau $p < 0,05$ sehingga disimpulkan bahwa terdapat perbedaan berat badan yang signifikan pada pada tiap kelompok. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa terdapat peningkatan berat badan pada kelompok perlakuan (P) jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (+). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa pemberian MTSPM dapat memperbaiki kondisi DM tipe 2 melalui peningkatan berat badan pada tikus model DM tipe 2. <i>Copyright © 2023 JSCR. All rights reserved.</i>

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit yang disebabkan oleh gangguan pada metabolisme yang melibatkan peran organ endokrin. Diabetes melitus dapat terjadi karena pola hidup yang tidak seimbang maupun faktor genetik melalui interaksi antara gen dengan lingkungan. Hal tersebut dapat menjadi penyebab terjadinya gangguan metabolisme di dalam tubuh (Matveyenko & Vella, 2015). Berdasarkan American Diabetes Association (2015), diabetes melitus diklasifikasikan menjadi DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan tipe spesifik karena sebab lain. Pada DM tipe 2 dapat terjadi kerusakan aksi insulin, sekresi insulin atau keduanya. Diabetes melitus tipe 2 pada umumnya dikarenakan oleh kombinasi kerusakan sel β dan resistensi insulin pada jaringan target seperti hati, otot dan lemak. Pada kondisi resistensi insulin, terjadi penurunan efek insulin dalam menurunkan produksi glukosa hepatik dan dalam meningkatkan pengambilan glukosa pada jaringan sekeliling (Burén, 2002). Pada umumnya, pengobatan diabetes melitus menggunakan obat-obatan kimia. Hal ini dapat menyebabkan efek toksik bagi pasien diabetes karena adanya konsumsi obat-obatan kimia dengan durasi yang cukup panjang. Oleh sebab itu, diperlukan adanya pengembangan pengobatan diabetes ke arah regeneratif.

Pengembangan di bidang pengobatan regeneratif semakin meningkat mulai dari tahun 1950an hingga saat ini. Pengobatan regeneratif memiliki potensi yang baik, tidak hanya dari segi pelayanan kesehatan, namun juga dari segi ekonomi melalui terapi kuratif (Jacques & Suuronen, 2020). Pengobatan regeneratif adalah cabang dari pengobatan yang mengembangkan metode untuk menumbuhkan kembali, memperbaiki, dan mengganti sel, jaringan, dan organ yang mengalami kerusakan. Pengobatan regeneratif mulai dikembangkan untuk berbagai terapi. Pengobatan regeneratif meliputi penggunaan sel punca maupun *growth factor*. Sifat pluripoten

yang dimiliki sel punca berpotensi sebagai sumber pengobatan regeneratif (Xi & Bu, 2014). Menurut Pawitan (2014), terapi sel punca memiliki berbagai manfaat pada pengobatan penyakit degeneratif. Pada kultur sel punca mesensimal (SPM) diperoleh metabolit bioaktif yang disebut sebagai *conditioned-medium* atau media terkondisi yang merupakan *secretome* dari SPM (Timmers *et al.*, 2011). Media terkondisi SPM (MT-SPM) mengandung berbagai metabolit bioaktif seperti *growth factor* (GF) pro-angiogenik, sitokin, kemokin, dan *growth factor* lain berupa *bFGF*, *VEGF-A*, *IL-7*, *IL-12*, *FGF4*, *N-terminal propeptide of procollagen type I*, *GSTP-1*, *Human activin-B*, *Human ECD*, *Human OGP* dan *LIF* sebagai hasil sekresi kultur SPM (Laqif, 2015).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian MT-SPM terhadap perbaikan berat badan tikus model DM tipe 2 dalam pengembangan pengobatan regeneratif pada penyakit DM tipe 2.

METODE PENELITIAN

Media terkondisi sel punca mesensimal diperoleh dari penelitian sebelumnya (Laqif, 2015). Tikus jantan *Sprague Dawley* 27 ekor yang berumur 7-8 minggu dengan berat 150-200 g dibagi menjadi 3 kelompok masing-masing 9 ekor. Tikus diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari sebelum diberi perlakuan. Kelompok pertama sebagai kontrol (-) yaitu tanpa induksi STZ dan NA, kelompok kedua sebagai kontrol (+) yang diinduksi STZ 60 mg/kgBB ditambah NA 120 mg/kgB (Ghasemi *et al.*, 2014), dan kelompok perlakuan (P) diinduksi dengan STZ dan NA kemudian diberi terapi MT-SPM 0,1 mL/200 g BB secara *intraperitoneal* (i.p) tiap 3 hari sekali selama 30 hari. Pengambilan data berat badan setiap kelompok dilakukan setiap 3 hari sekali sampai pada hari ke-30.

Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *random sampling*. Teknik ini memiliki ciri setiap unsur dari keseluruhan populasi memiliki kesempatan yang sama untuk dipilih. Kriteria inklusi adalah *Rattus norvegicus* jantan, galur *Sprague-Dawley* usia 7-8 minggu dengan berat badan 150-200 gram. Kriteria eksklusi adalah tikus yang sakit atau pertumbuhannya tidak normal. Kriteria *drop out* adalah tikus yang mati. Besar sampel penelitian dihitung dengan rumus Federer. Penimbangan berat badan tikus dilakukan setiap 3 hari selama 30 hari.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengukuran berat badan tikus DM disajikan pada Tabel 1. Berat badan tikus pada tiap kelompok diuji dengan statistik parametrik *Independent T-test* dengan terlebih dahulu memenuhi syarat pengujian *Independent T-test* seperti: (a) data terdistribusi normal, yang dilihat dari nilai signifikansi (p) $> 0,05$, (b) tiap kelompok dinyatakan berbeda secara signifikan apabila nilai $p < 0,05$ dan juga sebaliknya. Pengujian normalitas berat badan tikus percobaan dilakukan dengan Uji *Shaphiro-Wilk* dan diperoleh nilai $p > 0,05$. Berdasarkan uji *Independent T-test*, diperoleh nilai $p < 0,001$ atau $p < 0,05$ sehingga disimpulkan bahwa terdapat perbedaan berat badan yang signifikan pada tiap kelompok.

Tabel 1. Berat Badan pada Tikus Model DM

Parameter	K(-)	K(+)	P	P value
Berat badan (g)	220,38 ± 4,440	112,25 ± 4,546	186,75 ± 6,394	> 0,001 ^a 0,001 ^b > 0,001 ^c

Keterangan:

Nilai yang tertera pada Tabel 1 adalah rata-rata ± S.E.M, n = 8, uji statistik dilakukan dengan *Independent Sample T-test*. Huruf a, b, dan c pada p (^{a,b,c}) menandakan nilai signifikansi dari uji statistik *Independent Sample T-test*:

a : nilai signifikansi antara kelompok K(-) dan K(+)

b : nilai signifikansi antara kelompok K(-) dan P

c : nilai signifikansi antara kelompok K(+) dan P

Tabel 1. menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada berat badan kelompok K(-), K(+), dan P. Berat badan K(-) meningkat pada hari terakhir, demikian pula dengan P. Penurunan berat badan pada K(+) dapat disebabkan oleh rendahnya aktivitas insulin yang dapat mempengaruhi metabolisme lemak. Kondisi aktivitas insulin yang rendah pada metabolisme lemak menyebabkan penurunan sintesis trigliserida dan peningkatan lipolisis sehingga terjadi perpindahan asam lemak dari simpanan trigliserida. Asam lemak dalam darah meningkat dan sebagian besar digunakan oleh sel sebagai sumber energi alternatif karena glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel. Dampak yang selanjutnya terjadi karena rendahnya aktivitas insulin adalah terjadinya metabolisme protein ke arah katabolisme protein.

Penguraian protein-protein otot menyebabkan otot skelet mengecil dan melemah sehingga terjadi penurunan berat badan (Sherwood, 2008; Andallu & Varadacharyulu, 2003; Yanardag *et al.*, 2005). Selain itu, terjadinya penurunan bobot badan pada K(+) juga dapat disebabkan ketidakmampuan dalam menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Kekurangan insulin menyebabkan glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel sehingga kebutuhan energi untuk tubuh diperoleh dari hasil lipolisis. Lemak di berbagai jaringan dimobilisasi dan didegradasi melalui proses beta oksidasi untuk menghasilkan energi. Kehilangan lemak menyebabkan bobot badan menurun (Suarsana *et al.*, 2010).

Pada kelompok P, peningkatan berat badan kemungkinan disebabkan oleh metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein telah membaik karena pengaruh komponen MT-SPM. Selain itu, perbaikan organ pada kelompok P juga berdampak pada peningkatan berat badan. Komponen MT-SPM terdiri dari berbagai metabolit dan juga *growth factor* yang dapat berperan dalam perbaikan kondisi sel beta pankreas dalam memproduksi insulin. Produksi insulin yang membaik, menyebabkan glukosa dalam darah dapat digunakan untuk metabolisme sehingga berat badan kelompok P mengalami perbaikan berat badan (Puspati *et al.*, 2013).

Berdasarkan Drago *et al.*, (2013), peran MTSPM dalam perbaikan berat badan tikus DM antara lain dikarenakan mengandung berbagai *growth factor* yang dapat mengatur secara autokrin atau parakrin serta merekayasa interaksi dengan lingkungan mikro sekitarnya.

SIMPULAN

Media Terkondisi Sel Punca Mesensimal (MT-SPM) dapat meningkatkan berat badan tikus model DM tipe 2 pada pengukuran hari ke-30.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. (2015). *Classification and Diagnosis of Diabetes*. Diabetes Care, 38(January), S8–S16. <https://doi.org/10.2337/dc15-S005>
- Andallu, B., & Varadacharyulu, N. C. (2003). *Antioxidant Role of Mulberry (Morus Indica L. Cv. Anantha) Leaves In Streptozotocin-Diabetic Rats*. Clinica Chimica Acta, 338(1–2), 3–10. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00322-X](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00322-X)
- Burén, J. (2002). *An Experimental Study in Fat Cells*. In Public Health (Issue 817). Sweden by Landstingstryckeriet.
- Drago, D., Cossetti, C., Iraci, N., Gaude, E., Musco, G., Bachi, A., & Pluchino, S. (2013). *The Stem Cell Secretome and Its Role in Brain Repair*. Biochimie, 95(12), 2271–2285. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.06.020>
- Ghasemi, A., Khalifi, S., & Jedi, S. (2014). *Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Rat Model of Type 2 Diabetes (Review)*. Acta Physiologica Hungarica, 101(4), 408–420. <https://doi.org/10.1556/APhysiol.101.2014.4.2>
- Jacques, E., & Suuronen, E. J. (2020). *The Progression of Regenerative Medicine and Its Impact on Therapy Translation*. Clinical and Translational Science, 13(3), 440–450. <https://doi.org/10.1111/cts.12736>
- Laqif, A. (2015). *Kajian Terapi Media Terkondisi Sel Punca Mesensimal (MT-SPM) Selaput Amnion pada Kasus Kegagalan Ovarium Prematur (Penelitian pada Hewan Coba Tikus Sprague-Dawley)*. Universitas Gadjah Mada.
- Matveyenko, A., & Vella, A. (2015). *Regenerative Medicine in Diabetes*. Mayo Clin Proc, 90(4), 546–554.
- Pawitan, J. A. (2014). *Prospect of Stem Cell Conditioned Medium in Regenerative Medicine*. BioMed Research International, 2014, 7–9. <https://doi.org/10.1155/2014/965849>
- Pusapati, N. K. S., Anthara, M. S., & Yudha, A. A. G. O. D. (2013). *Pertambahan Bobot Badan Tikus Diabetes Mellitus dengan Pemberian Ekstrak Etanol Buah Naga Daging Putih*. Indonesia Medicus Veterinus, 2(2), 225–234.
- Sherwood, L. (2008). *Human Physiology: From Cell to Systems*. Brooks Cole.
- Suarsana, I. N., Priosoeryanto, B. P., Wresdiyati, T., & Bintang, M. (2010). *Sintesis Glikogen Hati dan Otot pada Tikus Diabetes yang Diberi Ekstrak Tempe*. Jurnal Veteriner, 11(3), 190–195.
- Timmers, L., Lim, S. K., Hofer, I. E., Arslan, F., Lai, R. C., van Oorschot, A. A. M., Goumans, M. J., Strijder, C., Sze, S. K., Choo, A., Piek, J. J., Doevendans, P. A., Pasterkamp, G., & de Kleijn, D. P. V. (2011). *Human Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium Improves Cardiac Function Following Myocardial Infarction*. Stem Cell Research, 6(3), 206–214. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2011.01.001>
- Xi, Y., & Bu, S. (2014). *Stem Cells Therapy in Diabetes Mellitus*. Journal of Stem Cell Research & Therapy, 04(05). <https://doi.org/10.4172/2157-7633.1000199>

Yanardag, R., Ozsoy-Sacan, O., Bolkent, S., Orak, H., & Karabulut-Bulan, O. (2005). *Protective Effects of Metformin Treatment on The Liver Injury of Streptozotocin-Diabetic Rats*. Human and Experimental Toxicology, 24(3), 129-135. <https://doi.org/10.1191/0960327104ht507oa>