

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) telah menjadi masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat, termasuk di Indonesia yang menempati peringkat tinggi dalam jumlah penderita. Tahun 2017 tercatat bahwa diabetes melitus tipe 2 (DMT2) menjadi penyebab kematian dari 1 juta jiwa. Negara-negara Asia Tenggara, seperti Indonesia, Malaysia, Thailand, dan Vietnam, telah naik peringkat dalam dua dekade terakhir. *International Federation of Diabetes* (IDF) menyatakan bahwa prevalensi DMT2 secara global terdapat 463 juta orang pada usia 20-79 tahun menderita DMT2 pada tahun 2019 dan lebih dari 6,7 juta orang meninggal dunia akibat penyakit tersebut. Indonesia menduduki peringkat ke-7 di antara 10 negara dengan jumlah penderita DM tertinggi. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan tingginya jumlah penderita DM di Indonesia yaitu sebesar 8,4 juta pada tahun 2000 mengalami lonjakan sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Begitupula menurut *World Diabetes Association*, akan terjadi peningkatan prevalensi DM di Indonesia, yaitu 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (Situmeang *et al.*, 2019).

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit metabolik kronis yang disebabkan kadar glukosa dalam darah mengalami peningkatan melebihi kadar normal (kadar gula darah sewaktu ≤ 200 mg/dl, sedangkan kadar gula darah puasa ≤ 126 mg/dl) (Jasmani, 2016). Diabetes melitus

dibagi menjadi dua, yaitu diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Diabetes melitus tipe 2 merupakan bentuk yang paling umum dari DM dan dapat menyebabkan berbagai komplikasi yang menimbulkan risiko penurunan kualitas hidup serta beban ekonomi yang tinggi, sehingga menjadikannya penyakit kronis yang perlu mendapat penanganan serius (Soeatmadji *et al.*, 2023).

Salah satu komplikasi utama yang disebabkan oleh DMT2 adalah peradangan kronis pada hepar, yang mengakibatkan hepatosit secara bertahap berubah menjadi jaringan parut, sehingga menyebabkan penurunan fungsi hepar secara progresif (Rizzo *et al.*, 2023). Gangguan tersebut dikarenakan DMT2 merupakan penyakit inflamasi sistemik yang ditandai dengan resistensi insulin serta gangguan sekresi insulin oleh sel beta pankreas (Daryabor *et al.*, 2020). Hepar berperan dalam homeostasis glukosa melalui glikogenolisis serta metabolisme asam lemak yang pada kondisi normal hanya menyimpan sedikit trigliserida (Tanamas *et al.*, 2018; Alves-Bezerra *et al.*, 2017). Kondisi hiperglikemia kronis pada DMT2 menyebabkan akumulasi lemak berlebih dalam hepatosit, yang diklasifikasikan menjadi *microvesicular steatosis* dan *macrovesicular steatosis* (Bae *et al.*, 2024). Akumulasi lemak tersebut dapat menyebabkan kondisi sirosis, fibrosis, dan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) yang mampu berkembang menjadi *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH) jika tidak segera ditangani (Gîlcă-Blanariu *et al.*, 2023; Younossi *et al.*, 2021). Sekitar 30% pasien sirosis juga menderita DMT2, menunjukkan

hubungan erat antara inflamasi hepatoseluler dan disfungsi metabolik (Coman, 2021). Akumulasi lemak ini juga memicu peradangan kronis yang akhirnya meningkatkan produksi interleukin-6 (IL-6) oleh sel *Kupffer*, sehingga mengaktifkan jalur sinyal *Signaling Transducer and Activator of Transcription 3* (STAT3) (Li *et al.*, 2022). Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pleiotropik yang berperan penting dalam modulasi respons imun, dengan kemampuan untuk memediasi aktivitas pro-inflamasi maupun anti-inflamasi dalam berbagai proses fisiologis dan patologis pada manusia (Kaur *et al.*, 2020). Kemampuan yang dimiliki oleh IL-6 menjadi salah satu indikator utama dalam menilai tingkat kerusakan hepar akibat DMT2 karena perannya dalam inflamasi kronis dan fibrosis (Takahashi *et al.*, 2015).

Regenerasi hepatosit harus segera dilakukan agar tidak terjadi penundaan dalam penanganan kerusakannya. Hepatosit memiliki kapasitas regeneratif yang tinggi pada kondisi normal. Namun, hiperglikemia berkepanjangan pada DMT2 menghambat regenerasi melalui peningkatan stres oksidatif, aktivasi jalur inflamasi, dan penurunan ekspresi faktor pertumbuhan seperti *hepatocyte growth factor* (HGF), sehingga memperburuk kerusakan hepar. Terapi regeneratif menjadi perhatian utama dalam penanganan DMT2, terutama dengan meningkatnya populasi lanjut usia dan tingginya biaya perawatan kesehatan (Gonzales *et al.*, 2023). Salah satu pendekatan yang banyak mendapat perhatian adalah terapi berbasis sel punca (*stem cell*). Sel punca memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi

menjadi berbagai jenis sel serta berperan dalam regenerasi jaringan (Hoang *et al.*, 2022).

Mesenchymal stem cells (MSCs) merupakan jenis sel punca yang paling umum digunakan karena memiliki sifat regeneratif yang tinggi dan dapat bertindak sebagai imunomodulator (memodifikasi atau mengatur respons sistem imun) dalam perbaikan jaringan (Suparno *et al.*, 2022). Salah satu sumber yang digunakan untuk memperoleh MSCs adalah tali pusat (*umbilical cord*). Sel punca mesenkimal yang berasal dari tali pusat (*umbilical cord-mesenchymal stem cells* atau UC-MSCs) merupakan jenis MSCs yang diisolasi dari *Wharton's jelly*, yaitu zat gelatin yang terdapat dalam tali pusat. *Umbilical cord-mesenchymal stem cells* (UC-MSCs) memiliki tingkat imunogenisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan sumber MSCs lainnya, sehingga berisiko minimal dalam memicu respons imun. Selain itu, penggunaan UC-MSCs tidak menimbulkan permasalahan etika karena tali pusat umumnya dibuang setelah proses persalinan (Singh *et al.*, 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Mohamed *et al.* (2016) menunjukkan bahwa DMT2 dapat menyebabkan kerusakan hepatosit, yang ditandai dengan akumulasi lemak di hati (steatosis), peningkatan kadar IL-6, serta peradangan kronis yang berkontribusi terhadap fibrosis dan sirosis. Tsai *et al.* (2021) dalam penelitiannya juga menegaskan bahwa terapi hipoglikemik seperti metformin dan insulin hanya berfokus pada pengendalian kadar glukosa, tetapi tidak memperbaiki kerusakan jaringan yang sudah terjadi

pada hepar, sehingga diperlukan pendekatan terapi regeneratif yang lebih efektif. Strategi terapi alternatif yang digunakan seharusnya tidak hanya mengendalikan kadar glukosa, tetapi juga memperbaiki kerusakan jaringan secara langsung melalui mekanisme regeneratif.

Salah satu pendekatan regeneratif tersebut adalah pemanfaatan sekretom (kumpulan semua protein dan faktor bioaktif yang dilepaskan oleh suatu sel ke media sekitarnya) dari MSCs, khususnya yang berasal dari tali pusat (UC-MSCs), yang memiliki potensi dalam meregenerasi hepatosit dan mengurangi inflamasi. Penelitian yang dilakukan oleh Margiana *et al.* (2022) menyatakan bahwa MSCs dapat memperbaiki jaringan yang rusak dengan menekan stres oksidatif, mengurangi inflamasi, serta meningkatkan proliferasi hepatosit pada model hewan dengan kerusakan hati akibat DMT2. Sekretom UC-MSCs mengandung faktor pertumbuhan, sitokin anti-inflamasi, dan eksosom yang berperan dalam memodulasi mikro lingkungan jaringan, merangsang regenerasi sel, serta mengurangi inflamasi yang berkelanjutan. Berbagai studi telah meneliti potensi MSCs dalam regenerasi jaringan, efektivitas sekretom UC-MSCs dalam menekan IL-6 serta memperbaiki struktur histologis hepar pada model DMT2, meskipun masih belum banyak dieksplorasi. Oleh karena itu, penelitian ini dirancang untuk mengevaluasi efek terapeutik sekretom UC-MSCs dalam menurunkan IL-6 dan memperbaiki struktur histologis hepar pada model hewan DMT2, sehingga dapat menjadi dasar bagi pengembangan terapi regeneratif yang lebih efektif dalam menangani komplikasi hepar akibat DMT2.

1.2. Rumusan Masalah

- 1.2.1. Bagaimana pengaruh *secretome* dari *secretome umbilical cord-mesenchymal stem cells* (SUC-MSCs) terhadap kadar interleukin-6 (IL-6) sebagai indikator kerusakan hepatoseluler pada tikus model DMT2?
- 1.2.2. Bagaimana pengaruh *secretome umbilical cord-mesenchymal stem cells* (SUC-MSCs) terhadap struktur histopatologi hepar pada tikus model DMT2?

1.3. Tujuan Penelitian

- 1.3.1. Mengevaluasi kadar *Interleukin-6* (IL-6) sebagai indikator kerusakan hepatoseluler pada tikus DMT2 setelah pemberian *secretome umbilical cord-mesenchymal stem cells* (SUC-MSCs).
- 1.3.2. Menganalisis perbaikan histopatologi hepar pada tikus model DMT2 setelah induksi *secretome umbilical cord-mesenchymal stem cells* (SUC-MSCs).

1.4. Manfaat Penelitian

- 1.4.1. Menambah pengetahuan dalam bidang biologi kesehatan mengenai pengembangan terapi baru DMT2 dengan menggunakan *secretome umbilical cord-mesenchymal stem cells* (SUC-MSCs).
- 1.4.2. Mendorong pengembangan metode lebih mendalam tentang mekanisme kerja stem cell dalam mengurangi inflamasi dan kerusakan hepatoseluler.

1.4.3. Berkontribusi pada pengurangan risiko komplikasi hepar pada pasien DMT2 melalui penggunaan terapi *stem cells* yang efektif.