

## Penelitian

## Kadar Malondialdehid Tikus Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Terapi Ekstrak Media Penumbuh Sel Punca Mesenkimal

(Levels of Malondialdehyde in Type 2 Diabetes Melitus Rats Induced Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Media)

Ida Fitriana<sup>1\*</sup>, Agustina Dwi Wijayanti<sup>1</sup>, Puspa Wikan Sari<sup>1</sup>, R Gagak Donny Satria<sup>1</sup>, Dwi Cahyo Budi Setiawan<sup>1</sup>, Yuda Heru Fibrianto<sup>2</sup>, Widagdo Sri Nugroho<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmakologi, <sup>2</sup>Departemen Fisiologi, <sup>3</sup>Departemen Kesehatan Masyarakat Veteriner, Fakultas kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada

E-mail : idafitriana.apt@gmail.com

Diterima 28 September 2016, Disetujui 6 Desember 2016

### ABSTRAK

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa ekstrak media penumbuh sel punca mesenkimal (EMP-SPM), tanpa sel punca itu sendiri, telah ditemukan terdapat berbagai faktor tropik hasil sekresi sel punca mesenkimal di dalam media kultur yang dapat meregenerasi jaringan yang rusak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran kadar malondialdehid (MDA) dalam plasma dan ginjal tikus diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dengan terapi EMPSPM. Dua puluh lima ekor tikus wistar digunakan dalam penelitian ini dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok DMT2 + 0,05 ml/kg BB EMPSPM (0,05); kelompok DMT2 + 0,1 ml/kg BB EMPSPM (0,1); kelompok DMT2 + 0,2 ml/kg BB EMPSPM (0,2), kelompok kontrol DMT2 (DMT2), dan kelompok sehat (KS). Induksi DMT2 dengan menggunakan streptozototin-nikotinamid (STZ-NA). Terapi mulai dilakukan pada hari ke 7 setelah kondisi DM tercapai, diberikan 4 kali dengan selang waktu 7 hari secara intraperitoneal. Data kadar glukosa darah dan MDA dianalisis secara statistik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa induksi DMT2 dengan STZ-NA dapat menaikkan kadar glukosa dan MDA dalam darah ( $P < 0,05$ ). Terapi 0,05; 0,1; dan 0,2 ml/kg BB EMPSPM menunjukkan dapat menurunkan kadar glukosa darah, kadar MDA plasma dan ginjal ( $P < 0,05$ ). Kadar 0,2 ml/kg BB EMPSPM menunjukkan aktifitas lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah dan MDA. Berdasarkan penelitian ini, EMPSPM dapat menurunkan kadar glukosa darah serta kadar MDA dalam darah dan ginjal tikus DMT2.

**Kata kunci:** EMPSPM, streptozototin, nikotinamid, diabetes mellitus tipe 2, malondialdehid

### ABSTRACT

Various studies show that Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Media (MSC-CM), without the stem cells themselves, has been found to contain various trophic factor secretion results in a mesenchymal stem cell culture medium that can regenerate damaged tissue. This study aims to describe the levels of malondialdehyde (MDA) in plasma and kidneys of type 2 diabetes mellitus rats (T2DM) with MSC-CM therapy. Twenty five male Wistar rats used in this study were divided into 5 groups: T2DM + 0.05 ml/kg BW MSC-CM (0.05); T2DM + 0.1 ml/kg BW MSC-CM (0.1); T2DM + 0.2 ml/kg BB MSC-CM (0.2); the control group with T2DM (DMT2), and healthy group (KS). Induction of T2DM by using streptozotocin-nicotinamide (STZ-NA). Treatment started on day 7 after the DM condition is reached, given 4 times with an interval of 7 days, intraperitoneally. The data blood glucose and MDA levels will be analyzed statistically. The results showed that the induction of T2DM with STZ-NA can increase glucose and MDA levels in the blood ( $P < 0.05$ ). Therapy 0.05; 0.1; and 0.2 ml/kg BW MSC-CM shown to reduce blood glucose levels, plasma MDA levels and kidney ( $P < 0.05$ ). Levels of 0.2 ml/kg MSC-CM showed better activity in lowering blood glucose and MDA levels. Based on this research, MSC-CM can lower blood glucose levels and MDA levels in the blood and kidneys of T2DM rats.

**Keywords:** MSC-CM, streptozotocin, nicotinamide, T2DM, malondialdehyde

## PENDAHULUAN

Prevalensi kasus diabetes mellitus (DM) di seluruh dunia diperkirakan akan terus meningkat mencapai 366 juta jiwa pada tahun 2030. Kasus DM tipe 2 diperkirakan 80-90% dari jumlah penderita DM (Chen et al., 2012; Szkudelski, 2012). Diabetes mellitus tipe 2 ditandai dengan adanya hiperglikemik yang dikarenakan adanya penurunan sekresi insulin yang dipicu oleh resistensi insulin (American Diabetes Association, 2015). Kondisi hiperglikemik juga dipacu oleh adanya peningkatan produksi radikal bebas atau spesies oksigen reaktif (ROS). Peningkatan aktivitas ROS dapat menyebabkan kerusakan berbagai jaringan (Tiwari et al., 2013). Salah satu kerusakan jaringan berupa kelainan mikrovaskuler pada jaringan ginjal. Streptozotisin merupakan salah satu agen diabetogenik yang mampu merusak sel pankreas dengan cara memproduksi ROS (Szkudelski, 2012).

Lipid merupakan target utama ROS. Salah satu produk dekomposisi dari oksidasi lipid adalah MDA, yang juga terbentuk melalui biosintesis prostaglandin, seperti endoperoksidase dari *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) (Tiwari et al., 2013; Tangvarasittichai et al., 2014). Peningkatan kadar MDA dipengaruhi oleh meningkatnya produksi ROS. Dengan begitu, MDA merupakan salah satu marker untuk mengetahui adanya stres oksidatif dalam sel. Malondialdehid dapat diamati melalui plasma, serum, dan berbagai jaringan seperti jaringan ginjal yang telah dilaporkan pada pasien diabetes (Tiwari et al., 2013).

Pada umumnya, pengobatan diabetes dengan menggunakan obat hipoglikemik secara oral atau terapi insulin. Terapi dengan obat hipoglikemik secara oral dapat menimbulkan efek yang kurang menguntungkan bagi pasien, sedangkan terapi insulin dapat menyebabkan fase hipoglikemik yang tidak terkontrol (Himawan et al., 2009, Vija et al., 2009). Ekstrak media penumbuh sel punca mesenkimal (EMPSPM) memiliki prospek yang menjanjikan dalam terapi regeneratif. Berbagai studi menjelaskan bahwa sel punca mampu mensekresi berbagai faktor tropik dalam media kultur. Produk atau faktor tersekresi tersebut dapat digunakan untuk memperbaiki jaringan atau organ yang mengalami kerusakan. Menurut Pawitan (2014), ekstrak media penumbuh sel punca mesenkimal merupakan serangkaian faktor atau molekul yang disekresikan oleh sel punca mesenkimal yang terkandung dalam media yang dikondisikan, tanpa sel punca itu sendiri. Berdasarkan kajian di atas, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak

media penumbuh sel punca mesenkimal terhadap aktivitas radikal bebas dari MDA di dalam plasma dan jaringan ginjal tikus yang diinduksi agen diabetogenik yaitu streptozotisin-nikotinamid (STZ-NA).

## BAHAN DAN METODE

Bahan diabetogenik menggunakan Streptozotisin (Nacalai) dan Nikotinamida (Sigma), serta pelarut dengan NaCl 0,9% (Widatra), asam sitrat dan natrium sitrat (Merck). Bahan untuk mengukur kadar MDA adalah *thricloroacetic acid* (Merck), *thio barbituric acid* (Sigma-Aldrich), *butylated hydroxytoluene* (Sigma-Aldrich), dan 1,1,3,3-tetraetoksipropana (Sigma-Aldrich). Ekstrak media penumbuh sel punca mesenkimal yang digunakan berasal dari sel punca mesenkimal tali pusat fetus manusia, yang diperoleh dari Rumah Sakit Ibu dan Anak (RSIA) Gladiol, Magelang, Jawa Tengah. Pengambilan tali pusat fetus tersebut telah mendapatkan persetujuan pasien sesuai dengan *informed consent*. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini sejumlah dua puluh lima tikus wistar (*Rattus Norvegicus*), jantan, umur 2-3 bulan, dengan berat 200-300 g diperoleh dari LPPT UGM, Yogyakarta digunakan dalam penelitian ini. Hewan coba diadaptasi selama 7 (tujuh) hari di Laboratorium *Practical Animal* Fakultas Kedokteran Hewan UGM. Tikus mendapatkan pakan dan air minum *ad libitum*. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik LPPT UGM nomor : 267/KEC-LPPT/V/ 2015.

### Induksi Diabetogenik

Dua puluh ekor tikus yang diinduksi DMT2 di puasakan semalam. Induksi diabetogenik dilakukan pada hari ke 8. Induksi DMT2 dalam penelitian ini menggunakan dosis tunggal 230 mg/kg BB nikotinamid (NA) dan 65 mg/kg BB streptozotisin (STZ) secara intraperitoneal. Nikotinamid dilarutkan dalam NaCl 0,9% dan STZ dilarutkan dalam 0,1 M bufer sitrat pH 4,5 yang baru dibuat. Interval waktu pemberian NA dan STZ adalah 15 menit. Waktu pengujian kadar glukosa darah dilakukan pada hari ke 15. Kadar gula darah hewan coba diabetes jika lebih dari 150 mg/dL (Szkudelski, 2012; Ghasemi et al., 2014).

### Perlakuan EMPSPM

Tikus dibagi menjadi lima kelompok, masing-masing terdiri dari lima ekor. Kelompok 0,05 adalah kelompok tikus mendapatkan perlakuan zat diabe-

togenik (STZ-NA) dan terapi 0,05 ml/kg BB EMP-SPM, kelompok 0,1 adalah kelompok tikus mendapatkan perlakuan zat diabetogenik (STZ-NA) dan terapi 0,1 ml/kg BB EMPSPM, kelompok 0,2 adalah kelompok tikus mendapatkan perlakuan zat diabetogenik (STZ-NA) dan terapi 0,2 ml/kg BB EMPSPM, kelompok kontrol DMT2 (tikus mendapatkan perlakuan zat diabetogenik (STZ-NA) dan NaCl 0,9%), dan kelompok kontrol sehat (KS) yaitu kelompok yang tidak mendapatkan perlakuan apapun. Terapi EMPSPM diberikan 4 kali dengan selang 7 hari, yaitu dilakukan pada hari ke 15, 22, 29, dan 36, diaplikasikan secara intraperitoneal.

#### *Pengambilan Sampel dan Penimbangan Berat Badan*

Sampel darah diambil setelah tikus dipuaskan semalam, melalui canthus infraorbitalis. Sampel darah dikoleksi pada hari ke 8, 4 jam sebelum injeksi STZ-NA; hari ke-15 sebelum injeksi EMPSPM; dan hari ke 43 sebelum dietanasi. Begitu juga untuk penimbangan berat badan tikus dilakukan dengan interval waktu yang sama. Sampel ginjal dikoleksi setelah tikus dietanasi dengan menggunakan 90 mg/kg BB ketamin-HCl dan 5 mg/kg BB xilazin. Pengambilan sampel ginjal dilakukan pada hari ke 43. Ginjal disimpan pada suhu  $-80^{\circ}\text{C}$  sampai analisis MDA dilakukan.

#### *Pengukuran Kadar Gula Darah dan Malondialdehid*

Sampel darah yang diperoleh disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Kemudian serum disimpan pada suhu  $-80^{\circ}\text{C}$  sampai analisis kadar glukosa darah dilakukan. Pengujian kadar glukosa darah tikus dari masing-masing kelompok menggunakan kit *Glucoses GOD FS* (DiaSys). Pengujian kadar MDA serum menggunakan metode *thiobarbituric acid* (TBA).

Jaringan ginjal dengan berat  $\pm 0,5$  g dari setiap kelompok yang telah dicairkan dilakukan pembuatan homogenat dengan sentrifus pada 4000 rpm selama 10 menit. Homogenat sebanyak 0,5 ml digunakan untuk pengukuran kadar MDA dengan metode TBA. Panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer UV-Vis sebesar 532 nm digunakan dalam pengukuran kadar MDA homogenat jaringan ginjal dan serum darah (Capeyron *et al.*, 2002; Marbut *et al.*, 2009).

#### *Analisa Hasil*

Data yang diperoleh yaitu data perubahan berat badan, kadar glukosa dan MDA darah serta kadar MDA ginjal. Data tersebut dianalisis secara statistik dengan menggunakan program SPSS versi 16 (SPSS, Chicago, IL).

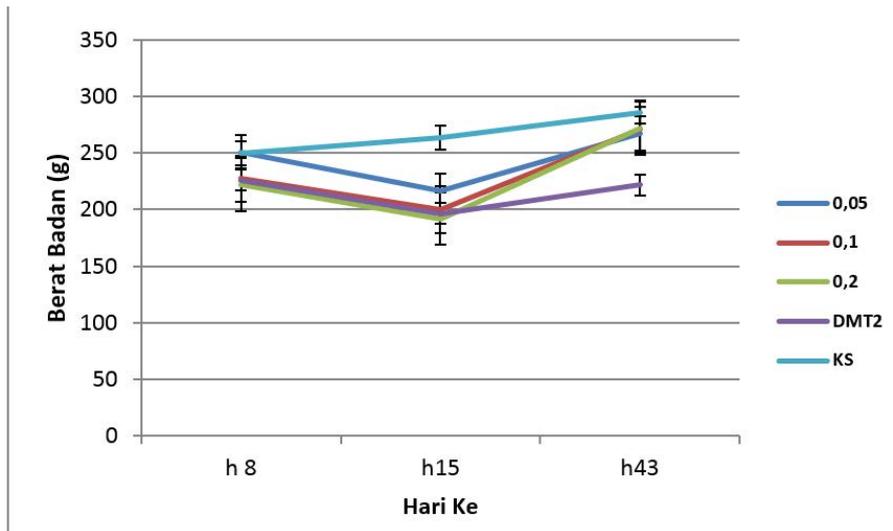
## HASIL

#### *Perubahan Berat Badan Hewan Coba*

Gambar 1 dapat diketahui hasil pengamatan berat badan (BB) pada kelompok 0,05; 0,1; 0,2; DMT2; dan KS pada hari ke-8 ditemukan tidak berbeda secara signifikan ( $P>0,05$ ), sehingga BB hewan coba dianggap memiliki kondisi yang sama. Berat badan kelompok 0,05; 0,1; 0,2; DMT2 dan KS pada hari ke-8 berturut-turut adalah  $251,00 \pm 19,11$ ;  $227,30 \pm 9,24$ ; dan  $222,37 \pm 13,19$ ;  $226,00 \pm 14,98$ ; dan  $250,00 \pm 3,03$  gram. Pada hari ke-15, ditemukan adanya perbedaan berat badan secara signifikan ( $P<0,05$ ) pada kelompok 0,05; 0,1; 0,2; dan DMT2 (berturut-turut  $216,74 \pm 14,82$ ;  $199,7 \pm 9,08$ ;  $192,00 \pm 5,76$ ; dan  $196,70 \pm 28,49$  gram) lebih kecil dibandingkan dengan KS ( $264,00 \pm 13,33$  gram). Pada hari ke 43, berat badan kelompok 0,05; 0,1; dan 0,2 berbeda signifikan dengan DMT2 ( $P<0,05$ ). Berat badan di hari ke 43, pada kelompok 0,05; 0,1; dan 0,2 (berturut-turut  $267,30 \pm 2,27$ ;  $270,72 \pm 6,53$ ; dan  $272,34 \pm 6,99$  gram) lebih besar dibandingkan dengan kelompok DMT2 ( $222,03 \pm 10,10$  gram) ( $P<0,05$ ), hal tersebut sesuai dengan Gambar 2. Berat badan kelompok DMT2 berbeda signifikan dengan kelompok normal ( $286,32 \pm 6,42$  gram).

#### *Profil Kadar Glukosa Darah*

Pola perubahan kadar glukosa darah dapat teramati dalam Gambar 3. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa pada hari ke-8, kadar glukosa darah kelompok 0,05; 0,1; 0,2; DMT2 dan KS tidak berbeda signifikan ( $P>0,05$ ), sehingga kadar glukosa darah semua kelompok dianggap memiliki nilai yang sama. Pada hari ke-15, kadar glukosa darah kelompok 0,05; 0,1; 0,2; dan DMT2 (berturut-turut  $275,11 \pm 2,86$ ;  $260,99 \pm 5,95$ ;  $265,65 \pm 8,39$  dan  $259,24 \pm 5,21$  mg/dL) lebih tinggi dan berbeda signifikan dibandingkan dengan KS ( $72,05 \pm 4,56$  mg/dL) ( $P<0,05$ ). Hari ke 43, kadar glukosa darah paska terapi EMP-SPM pada kelompok 0,05; 0,1; dan 0,2 (berturut-

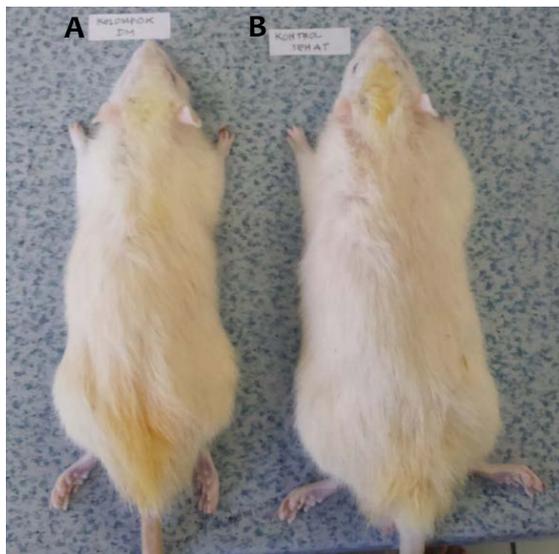


Gambar 1 Pola perubahan berat badan tikus (gram) selama perlakuan pada kelompok 0,05; 0,1; 0,2; DMT2, dan KS. Nilai = mean  $\pm$  standar deviasi

turut  $142,07 \pm 5,62$ ;  $122,56 \pm 5,90$ ;  $103,49 \pm 3,15$  mg/dL) lebih kecil dan berbeda signifikan dibandingkan dengan DMT2 ( $251,38 \pm 1,70$  mg/dL) ( $P < 0,05$ ). Kadar glukosa darah kelompok 0,05; 0,1; 0,2; dan DMT2 juga berbeda signifikan dengan KS adalah  $74,67 \pm 3,47$  mg/dL ( $P < 0,05$ ).

#### Profil Kadar MDA Plasma dan Ginjal

Profil kadar MDA dalam plasma dapat teramati sesuai dengan Gambar 4. Hasil studi menunjukkan

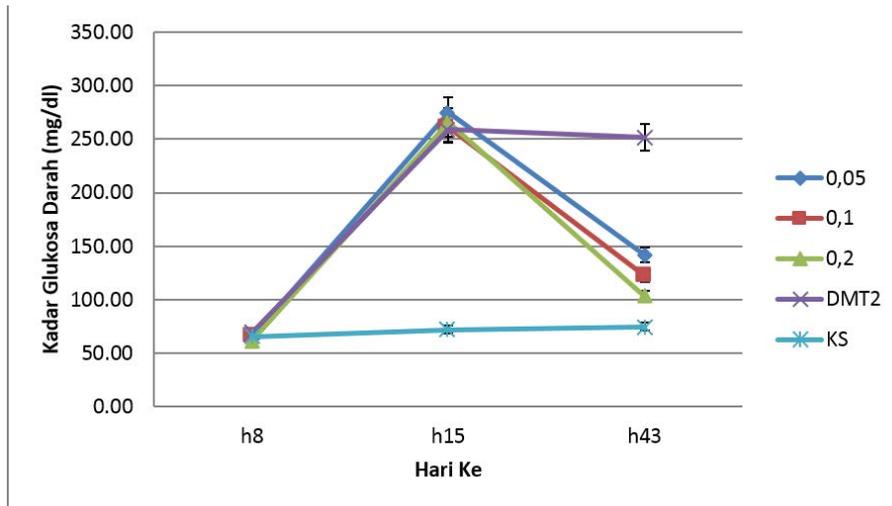


Gambar 2 Gambaran perbedaan badan badan tikus diabetes dengan induksi streptozotocin dan nikotinamid kelompok DMT2 (A) dan tikus sehat atau KS (B) pada hari ke 43

bahwa pada hari ke-8, kadar MDA plasma kelompok 0,05; 0,1; 0,2; DMT2 dan KS tidak berbeda signifikan ( $P > 0,05$ ), sehingga semua kelompok dianggap memiliki nilai kadar MDA plasma yang sama. Pada hari ke-15, kadar glukosa darah kelompok 0,05; 0,1; 0,2; dan DMT2 (berturut-turut  $7,18 \pm 0,25$ ;  $6,24 \pm 0,33$ ;  $6,30 \pm 0,39$  dan  $6,87 \pm 0,19$  mmol/mL) lebih tinggi dan berbeda signifikan dibandingkan dengan KS ( $2,27 \pm 0,37$  mmol/mL) ( $P < 0,05$ ). Hari ke 43, kadar MDA plasma pascaterapi EMPSPM pada kelompok 0,05; 0,1; dan 0,2 (berturut-turut  $6,29 \pm 0,22$ ;  $3,90 \pm 0,12$ ;  $2,28 \pm 0,16$  mmol/mL) lebih kecil dan berbeda signifikan dibandingkan dengan DMT2 ( $6,96 \pm 0,17$  mmol/mL) ( $P < 0,05$ ). Kadar MDA plasma kelompok 0,05; 0,1; dan DMT2 juga berbeda signifikan dengan KS adalah  $2,37 \pm 0,34$  mmol/mL ( $P < 0,05$ ). Gambar 5 menunjukkan kadar MDA dalam organ ginjal pada hari ke 43 pascaterapi EMPSPM dengan dosis 0,05; 0,1; dan 0,2 (berturut-turut  $6,96 \pm 0,16$ ;  $4,44 \pm 0,11$ ;  $4,14 \pm 0,17$  mmol/g) memiliki nilai yang lebih kecil dan berbeda signifikan dengan DMT2 ( $9,07 \pm 0,07$  mmol/g) ( $P < 0,05$ ). Kadar MDA ginjal pada kelompok 0,05; 0,1; 0,2; dan DMT2 berbeda signifikan dengan KS ( $2,88 \pm 0,06$  mmol/g) ( $P < 0,05$ ).

## PEMBAHASAN

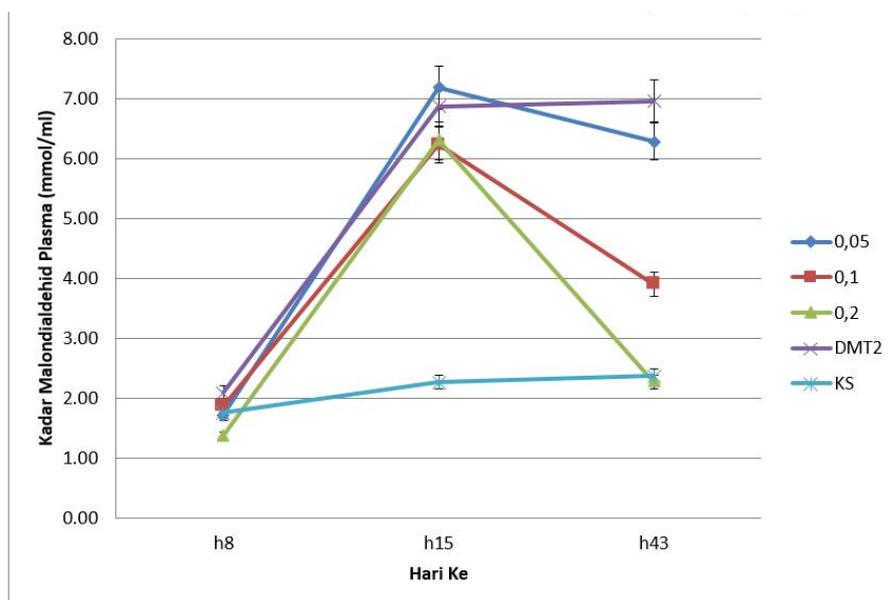
Pengamatan berat badan (BB) pada kelompok 0,05; 0,1; 0,2; DMT2; dan KS pada hari ke-8 ditemukan tidak berbeda secara signifikan, sehingga dianggap hewan coba memiliki kondisi BB yang sama. Studi menunjukkan bahwa paska induksi DMT2 dengan STZ-NA menunjukkan BB hewan coba kelompok 0,05; 0,1; 0,2; dan DMT2 lebih kecil



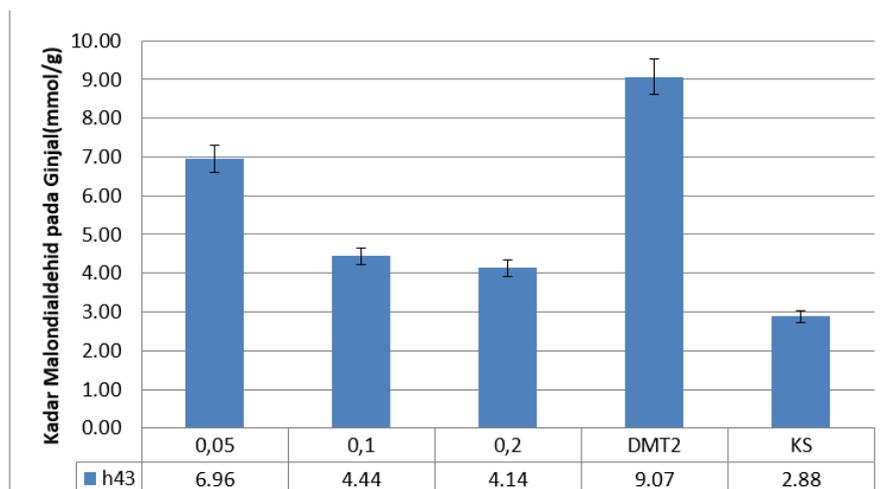
Gambar 3 Profil perubahan kadar glukosa darah (mg/dL) pada kelompok 0,05; 0,1; 0,2; DMT2, dan KS. Nilai = mean  $\pm$  standar deviasi

dibandingkan dengan kelompok normal (Gambar 1). Hal tersebut sesuai pendapat Carvalho *et al.*, (2003), senyawa diabetogenik berpengaruh terhadap BB hewan coba. Penurunan BB terjadi karena kehilangan massa tubuh (Szkudelski, 2001; Lenzen, 2008). Dengan berkurangnya insulin, tubuh akan merespon untuk menghasilkan energi dengan melakukan glikogenolisis, glukoneogenesis, dan lipolisis. Penghancuran protein dan lemak tubuh

tersebut mengakibatkan penurunan berat badan hewan coba pada kelompok 0,05; 0,1; 0,2; dan DMT2 yang dapat teramati pada hari ke-13. Bollini *et al.* (2013) menerangkan bahwa EMPSPM mengandung berbagai faktor parakrin baik sekretom maupun eksosom yang mampu meregenerasi dan memperbaiki jaringan yang rusak. Kemampuan meregenerasi jaringan yang rusak tersebut, tentunya akan memperbaiki BB hewan coba. Hal tersebut



Gambar 4 Profil kadar malondialdehid plasma (mg/dL) pada kelompok 0,05; 0,1; 0,2; DMT2, dan KS. Grafik memperlihatkan kadar malondialdehid plasma pada kelompok 0,05; 0,1; 0,2; DMT2; dan KS tidak berbeda signifikan di hari ke-8. Setelah induksi STZ-NA pada hari ke-15, kadar malondialdehid plasma pada kelompok 0,05; 0,1; 0,2; dan DMT2 memiliki nilai yang lebih besar dan berbeda secara signifikan terhadap kelompok KS ( $P < 0,05$ ). Terapi EMPSPM pada kelompok 0,05; 0,1; dan 0,2 menurunkan kadar malondialdehid plasma menjadi lebih kecil dan berbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok DMT2 di hari ke 43 ( $P < 0,05$ ). Nilai = mean  $\pm$  standar deviasi



Gambar 5 Profil Kadar Malondialdehid pada Ginjal Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2 pada hari ke 43. Grafik menunjukkan bahwa kadar MDA dalam organ ginjal pada hari ke 43 pascaterapi EMPSPM dengan dosis 0,05; 0,1; dan 0,2 memiliki nilai yang lebih kecil dan berbeda signifikan dengan kontrol DMT2 ( $P < 0,05$ ). Kadar MDA ginjal pada kelompok 0,05; 0,1; 0,2; dan DMT2 berbeda signifikan dengan KS ( $P < 0,05$ )

sesuai dengan Gambar 1, kelompok 0,05; 0,1; dan 0,2 memiliki BB yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok DMT2 dihari ke 34. Proses perbaikan berat badan oleh kelompok 0,2 lebih progresif dibandingkan kelompok 0,05; 0,1 dan DMT2.

Streptozotisin dapat menyebabkan kematian sel  $\beta$  pankreas melalui proses alkilasi DNA, meningkatkan produksi stres oksidatif dan nitrit oksida (NO). Efek protektif NA terhadap STZ dengan cara menghambat aksi *poly ADP-ribose polymerase-1* (PARP-1) dan scavenger radikal bebas dan NO. Jadi, model tikus DMT2 dengan induksi STZ-NA didasarkan atas efek protektif NA terhadap efek  $\beta$ -sitotoksik STZ, sehingga model ini memiliki beberapa keuntungan diantara terjadinya 40% pengurangan sel  $\beta$  pankreas dan hiperglikemia yang stabil. Tikus dikategorikan diabetes jika lebih dari tiga hari setelah induksi diabetogenik STZ-NA, kadar glukosa darah melebihi 150 mg/dL (Ghasemi et al., 2014). Hal tersebut sesuai dengan kondisi pengamatan pada hari ke-15, kadar glukosa tikus dengan induksi STZ-NA pada kelompok 0,05; 0,1; 0,2; dan DMT2 lebih dari 200 mg/dL, sedangkan kadar glukosa kelompok KS masih dalam rentang nilai normal. Peningkatan kadar glukosa berkaitan dengan berkurangnya produksi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas, sehingga peran insulin sebagai transporter glukosa ke dalam sel juga berkurang. Berkurangnya peran insulin tersebut, berdampak tingginya kadar glukosa dalam sirkulasi.

EMPSPM mengandung berbagai sitokin yang mampu berfungsi sebagai agen regeneratif, diferensiasi, *signaling*, dan berbagai efek terapi.

Kandungan sitokin dalam EMPSPM seperti interleukin-1 reseptor antagonis (IL-1Ra), mempunyai efek sitokin anti inflamasi dan dapat berperan sebagai antioksidan dengan cara menekan produksi ROS oleh STZ (Konala et al., 2016). Hal tersebut dapat terlihat dalam Gambar 3 pada hari ke 43, EMPSPM dapat menekan aksi STZ, sehingga kelompok 0,05; 0,1; dan 0,2 dapat memperbaiki secara fungsional sel  $\beta$  pankreas dengan cara menurunkan kadar glukosa darah pasca-kondisi DMT2 lebih cepat dibandingkan dengan kelompok DMT2. Berdasarkan hasil studi, diketahui kelompok 0,2 memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah lebih baik dibandingkan dengan kelompok lain.

Bukti dalam studi eksperimental dan klinis menunjukkan bahwa radikal bebas terutama spesies oksigen reaktif (ROS) memainkan peran utama dalam patogenesis DMT2. Kondisi hiperglikemia mendorong terbentuknya ROS dari berbagai jaringan dengan proses autooksidasi. Streptozotisin merusak sel  $\beta$  pankreas dengan cara pembentukan radikal bebas (Szkudelski, 2012). Radikal bebas yang terbentuk dapat merusak membran sel menjadi lipid peroksida atau MDA. Peningkatan kadar MDA plasma juga teramati pada hari ke-15. Nilai kadar MDA plasma yang lebih tinggi pada kelompok 0,05; 0,1; 0,2 dan DMT2 dibandingkan dengan kadar MDA plasma kelompok KS. Hal ini menunjukkan, paparan STZ-NA meningkatkan lipid peroksidase dan meningkatkan kadar MDA plasma.

Merurut Pawitan (2014), EMPSPM mengandung berbagai macam molekul tersekreteri diantaranya

vascular endothelial derived growth factor (VEGF), insulin growth factor (IGF), interleukin-1 reseptor antagonis (IL-1Ra). Berbagai penelitian menerangkan keterlibatan IL-1ra sebagai sitokin antiinflamasi dalam menurunkan aktivitas stres oksidatif dalam pasien DMT2 dengan cara memblok stimulasi dan produksi glukolipotoksik yang diinduksi oleh IL-1 (Akash et al., 2012). Hal tersebut sesuai dengan hasil Gambar 4 dan 5 menunjukkan bahwa pada hari ke 43 pemberian terapi EMPSPM dapat menurunkan kadar MDA plasma dan ginjal pada kelompok 0,05; 0,1; dan 0,2. Dosis 0,2 ml/kg BB EMPSPM memiliki aktifitas yang lebih baik dalam menurunkan kadar MDA plasma dan ginjal. Penurunan kadar MDA plasma dan ginjal menunjukkan bahwa kandungan EMPSPM dapat menangkal radikal bebas baik dalam darah maupun organ.

Berdasarkan penelitian ini induksi STZ-NA dapat menurunkan BB, menaikkan kadar glukosa darah serta kadar MDA plasma dan ginjal. Pemberian terapi 0,2 ml/kg BB EMPSPM memiliki aktivitas yang lebih baik menurunkan kadar glukosa darah, kadar MDA plasma dan ginjal.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian merupakan bagian dari biaya riset No: 112/LPPM/2015 dan hibah penelitian bagian Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada No: 1782/J01.1.22/HK4/2015.

“Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan pihak-pihak terkait dalam penelitian ini.”

#### DAFTAR PUSTAKA

- Akash MSH, Shen Q, Rehman K, Chen S. 2012. Interleukin-1 reseptor antagonis : a new therapy for type 2 diabetes mellitus. *J Pharmaceutical Science* 101: 1647-1658
- American Diabetes Association. 2015. Standards of medical care in diabetes-2015. *Diabetes Care* 38: 1-94
- Bollini S, Gentili C, Tasso R, Cancedda R. 2013. The regenerative role of the fetal and adult stem cell secretome. *Journal of Clinical Medicine* 307-309
- Capeyron MFM, Julie C, Eric B, Jean P, Jean MR, Piere B, Claude LL, Benard D. 2002. A diet cholesterol and deficient in vitamin E induces lipid peroxidation but does not enhance antioxidant enzyme expression in rat liver. *Journal of Nutrition Biochemical* 13: 296-301.
- Carpenter JW. 2013. *Exotic Animal Formulary Fourth Edition*. Elsevier Inc. Missouri.
- Carvalho EN, Carvalho NAS, Ferreira LM. 2003. Experimental model of induction of diabetes mellitus in rats. *Acta Cirurgica Brasileira* 8
- Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. 2012. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. *Nature Review Endocrinologi* 8 :228-236
- Ghasemi A, Khalifi S, Jedi S. 2014. Streptozotocin-nicotinamide-induced rat model of type 2 diabetes (review). *Acta Physica Hungarica* 101: 408-420
- Himawan IW, Pulungan AB, Tridjaja B, Batubara JRL. 2009. Komplikasi jangka pendek dan jangka panjang diabetes mellitus tipe 1. *Sari Pediatri* 10: 367-372
- Konala VBR, Mamidi MK, Bhonde R, Das AK, Pochampally R, Pal R. 2015. The current landscape of mesenchymal stromal cell secretome: A new paradigm for cell-free regeneration. *Cytotherapy* 18: 13-24
- Lenzen, S. 2008. The mechanisms of alloxan and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 51: 216-226
- Marbut MM, Majeed BM, Rahim SM, Yusuf MN. 2009. Estimation of malondialdehyde as oxidative factor and glutathione as early detectors of hypertensive pregnant women. *Tikrit Medical Journal* 15: 63-69
- Pawitan JA. 2014. Prospect of stem cell conditioned medium in regenerative medicine. *BioMed Research International Volume* 2014: 965849, p1-14.
- Szkudelski T. 2012. Streptozotocin- nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Experimetal Biology and Medicine* 237:481-490
- Szkudelski T. 2001. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cell of the Rat Pancreas. *Physiology Research* 50: 534 -546
- Tangvarasittichai S, Poosub P, Tangvarasittichai O, Sirigulsatein V. 2014. Serum level of malondialdehyde in type 2 diabetes mellitus Thai subjects. *Siriraj Medicine Journal* 61: 20-23
- Tiwari BK, Pandey KB, Abidi AB, Rizvi SI. 2013. Marker oxidative stress during diabetes mellitus. *Journal of biomarkers Volume* 2013: 378790, p1-8.

Vija L, Farge D, Gautier JF, Vexiau P, Dumitrache C, Bourgarit A, Verracchia F, Larghero J. 2009. Mesenchymal stem cells: stem cell therapy perspectives for type 1 diabetes. *Diabetes and Metabolism* 35: 85-93