

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin. Resistensi insulin adalah kondisi ketika tubuh mengalami penurunan sensitivitas terhadap insulin (Azizah, 2024). Keadaan ini dapat menimbulkan berbagai komplikasi serius, seperti penyakit kardiovaskular, nefropati, dan neuropati (*American Diabetes Association, 2018*). Di Indonesia, berdasarkan laporan International Diabetes Federation (IDF) Atlas tahun 2021, sekitar 28,6 juta penduduk berusia 20–79 tahun menderita DMT2, dengan prevalensi mencapai 10,6% (*International Diabetes Federation, 2021*).

Komplikasi utama dari DMT2 umumnya melibatkan kerusakan jaringan luas yang dipicu oleh inflamasi kronis dan stres oksidatif. Hiperglikemia dan disfungsi mitokondria pada DMT2 meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species/ROS*), yang memperburuk kondisi stres oksidatif. Beban oksidatif ini mengganggu regulasi glukosa, memperburuk resistensi insulin, dan merusak fungsi sel β pankreas (Caturano *et al.*, 2023). Selain itu, DMT2 juga berkaitan dengan berbagai gangguan pada organ-organ vital yang dipicu oleh perubahan patologis dalam proses molekuler dan seluler.

Salah satu jalur molekuler yang turut berkontribusi pada progresivitas DMT2 adalah *Transforming Growth Factor-beta 1* (TGF- β 1), sebuah sitokin multifungsi yang berperan dalam proses regulasi pertumbuhan sel, diferensiasi, morfogenesis, serta apoptosis (Agung Putra & Soebandrio, 2019). Dalam kondisi hiperglikemia kronis, aktivasi jalur pensinyalan TGF- β 1 meningkat dan memicu respon fibrotik pada berbagai organ, termasuk pankreas. Fibrosis ini mengganggu arsitektur jaringan dan merusak fungsi sel β , yang berujung pada penurunan produksi insulin.

Pengobatan DMT2 saat ini umumnya melibatkan pemberian obat oral seperti metformin, sulfonilurea, dan thiazolidinedione, serta terapi insulin eksogen. Obat-obatan ini bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan

produksi glukosa hati, atau merangsang sekresi insulin dari sel β pankreas. Sementara itu, suntikan insulin digunakan untuk mengontrol kadar glukosa darah pada pasien dengan defisiensi insulin yang lebih berat. Namun, terapi konvensional ini memiliki keterbatasan, seperti risiko hipoglikemia, peningkatan berat badan, gangguan gastrointestinal, dan tidak mampu menghentikan progresivitas kerusakan sel β pankreas (Kanwal *et al.*, 2022).

Studi menunjukkan bahwa penghambatan pensinyalan TGF- β 1 terutama melalui pengurangan ekspresi Smad3 berkontribusi terhadap peningkatan kelangsungan hidup dan fungsi sel β , mengurangi tingkat apoptosis, serta memperbaiki resistensi insulin sistemik (Wang *et al.*, 2022; Lee *et al.*, 2021). TGF- β 1 juga berperan dalam aktivasi caspase-3 serta penghambatan replikasi sel β melalui peningkatan ekspresi INK4a, menjadikannya target yang strategis untuk intervensi terapeutik (Pantsulaia, 2006). Namun dalam kondisi tertentu, TGF- β 1 juga menunjukkan aktivitas protektif terhadap jaringan melalui mekanisme imunomodulator dan regulasi matriks ekstraseluler. Kontroversi ini menunjukkan perlunya kajian lebih lanjut terhadap manipulasi TGF- β 1 dalam konteks pengobatan DMT2.

Pendekatan terapi berbasis sel punca, khususnya *mesenchymal stem cells* (MSC), telah banyak dikaji karena sifat regeneratif, anti-inflamasi, dan imunomodulatornya. Namun, perhatian kini mulai bergeser ke produk sekresinya yang dikenal sebagai *secretome*, sebuah strategi terapi bebas sel (*cell-free therapy*) yang dinilai lebih aman, stabil, dan aplikatif.

Secretome MSC merupakan kumpulan biomolekul aktif terdiri dari sitokin, mikroRNA, enzim, faktor pertumbuhan, dan lipid bioaktif yang disekresikan MSC ke lingkungan sekitarnya dan berperan dalam mediasi efek parakrin (Ahangar *et al.*, 2020). Komponen-komponen tersebut terbukti mampu menurunkan ekspresi TGF- β 1 pada jaringan ginjal dan hati yang mengalami cedera akibat diabetes, serta menekan progresi fibrosis dan peradangan (Siregar *et al.*, 2020; Hou *et al.*, 2022). *Secretome* juga mengandung faktor pertumbuhan seperti VEGF, bFGF, IGF-1, dan HGF, yang merangsang proliferasi dan regenerasi sel β pankreas serta membantu pemulihan struktur dan fungsi pankreas (Han, 2022).

Berbeda dengan transplantasi MSC secara langsung, terapi berbasis *secretome* tidak menimbulkan risiko tumorigenik atau reaksi imun yang signifikan, serta lebih mudah disimpan dan distandarisasi. Hal ini menjadikan *secretome* sebagai kandidat kuat dalam pengembangan terapi regeneratif pada pasien DMT2.

Berdasarkan uraian tersebut, dapat disimpulkan bahwa DMT2 bukan hanya penyakit metabolik, tetapi juga melibatkan kompleksitas jalur molekuler seperti aktivasi TGF- β 1 yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan dan penurunan fungsi sel β pankreas. Sementara terapi konvensional masih memiliki berbagai keterbatasan, pendekatan baru berbasis *secretome* MSC menawarkan harapan sebagai strategi terapi bebas sel yang efektif dan aplikatif.

Widyaningsih *et al.* (2024) melaporkan bahwa *pemberian Secretome of umbilical cord mesenchymal stem cells* (UC-MSCs) pada tikus diabetes tidak hanya menurunkan kadar glukosa darah, tetapi juga memperbaiki morfologi pankreas dan menurunkan kadar IL-6 melalui peningkatan ekspresi makrofag M2 (CD163). Temuan ini sejalan dengan Al-Azzawi *et al.* (2020), yang menunjukkan bahwa *secretome* MSC mampu mencegah apoptosis sel β dan mengembalikan respons sel terhadap glukosa setelah terpapar sitokin proinflamasi. Secara keseluruhan, mekanisme kerja *secretome* yang melibatkan modulasi TGF- β 1 dan jalur regeneratif lainnya menjadikannya kandidat kuat untuk terapi regeneratif DMT2

Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami efek terapeutik dari pemberian *secretome* MSC terhadap ekspresi gen TGF- β 1 dan perubahan histologis pankreas pada hewan model DMT2. Temuan dari studi ini diharapkan dapat memperkaya wawasan mengenai potensi *secretome* sebagai terapi regeneratif dan menjadi landasan ilmiah bagi pengembangan terapi alternatif yang lebih efektif bagi penderita diabetes.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian *Secretome adipose Mesenchymal Stem Cells* terhadap ekspresi gen TGF- β 1 pada hewan model diabetes melitus tipe 2?
2. Bagaimana pengaruh pemberian *Secretome adipose Mesenchymal Stem Cells* terhadap gula darah, berat badan dan berat organ pankreas pada perbaikan histologi pankreas hewan model diabetes melitus tipe 2?

C. Tujuan Penelitian

1. Menganalisis pengaruh pemberian *Secretome adipose Mesenchymal Stem Cells* terhadap ekspresi gen TGF- β 1 pada hewan model diabetes melitus tipe 2
2. Menganalisis pengaruh pemberian *Secretome adipose Mesenchymal Stem Cells* terhadap gula darah, berat badan dan berat organ pankreas pada histologi pankreas hewan model diabetes melitus tipe 2

D. Hipotesis Penelitian

1. Pemberian *Secretome adipose Mesenchymal Stem Cells* pada hewan model diabetes melitus tipe 2 dapat berpengaruh terhadap ekspresi gen TGF- β 1
2. Pemberian *Secretome adipose Mesenchymal Stem Cells* pada hewan model diabetes melitus tipe 2 terhadap gula darah, berat badan dan berat organ pankreas dapat memperbaiki perubahan histologis pada pankreas

E. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memperluas pemahaman tentang bagaimana *Secretome adipose Mesenchymal Stem Cells* memodulasi faktor-faktor inflamasi dan memperbaiki kerusakan pankreas pada diabetes mellitus tipe 2. Jika terbukti efektif, MSC dapat menjadi terapi baru yang menjanjikan untuk memperbaiki fungsi pankreas dan kontrol glikemik pada pasien diabetes.