

# Efek Pemberian Sekretom, Eksosom Asal Sel Punca Mesenkimal Sumsum Tulang (SPM-ST), dan Kombinasinya pada Regenerasi Tendinopati Achilles Diabetes Tikus Sprague Dawley (SD): Kajian IL-6, TGF- $\beta$ , Col-1, VEGF, dan Skor Bonar = Effects of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (BM-MS) $\alpha$ derived Secretome, Exosome, and Combination in the Regeneration of Achilles Tendinopathy of Sprague Dawley (SD) Mice: Analysis of IL-6, TGF- $\beta$ , Col-1, VEGF, and Bonar Score

Ihsan Oesman, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920549232&lokasi=lokal>

---

## Abstrak

Pendahuluan: Efek hiperglikemik dan produk Advanced Glycation Endproduct (AGE) dari diabetes mellitus (DM) sering dikaitkan dengan komplikasi muskuloskeletal seperti neuropati perifer dan tendinopati Achilles pada regio pergelangan kaki. Hal ini beresiko menimbulkan efek lanjutan berupa perubahan struktur berjalan, kekakuan sendi hingga luka tukak telapak kaki. Tatalaksana tendinopati DM hingga saat ini terbatas pada pengurangan gejala lanjutan tanpa meningkatkan proses regenerasi tendon, sehingga dibutuhkan penelitian untuk menilai efek terapi dari sekretom dan eksosom SPM dalam hal perbaikan struktur tendon. Hal ini diwakili oleh penggunaan hewan coba tikus SD yang telah terinduksi menjadi tendinopati DM. Metode: Studi ini melibatkan fase studi pilot pertama, kedua, dan penelitian utama. Tikus SD diperoleh dan diberikan diet tinggi lemak (HFD) dan pemberian larutan fruktosa 55% selama delapan minggu. Diabetes diinduksi menggunakan injeksi streptozotocin (STZ) intraperitoneal berbagai dosis. Studi pilot pertama bertujuan untuk menentukan volume cairan yang dapat diinjeksikan ke area peritendon. Sementara itu, studi pilot kedua bertujuan untuk mengidentifikasi dosis STZ yang efektif. Dalam fase penelitian utama, tikus diabetes menerima injeksi lokal eksosom, sekretom, atau kombinasinya. Setelah perawatan, tikus dieutanasia, dan tendon Achilles dianalisis secara histopatologi dan imunohistokimia. Hasil dan Diskusi: Studi pilot pertama menyimpulkan bahwa 0,8 ml merupakan volume cairan optimal yang dapat diinjeksikan ke area peritendon. Sementara itu, studi pilot kedua menunjukkan bahwa setelah 8 minggu HFD, pemberian fruktosa, dan injeksi STZ, kelompok STZ 26 mg/kg memiliki kadar glukosa  $220,54 \pm 9,11$  mg/dL, dan kelompok STZ 30mg/kg memiliki  $213,88 \pm 8,99$  mg/dL dengan perbedaan paling signifikan dalam skor Bonar diamati di kelompok STZ 30mg/kg, hal ini menunjukkan keberhasilan induksi hewan coba. Pada penelitian utama setelah pemberian sekretom, eksosom, atau kombinasi, kadar TGF- $\beta$  dan IL-6 dan skor Bonar tidak menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok. Analisis pasca intervensi mengungkapkan perbedaan signifikan dalam kadar IL-6 dan Col-1, dimana pada kelompok perlakuan terdapat penurunan IL-6 yang signifikan pada hari ke-14 dan peningkatan Col-1 yang signifikan pada hari ke-21 dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi diet HFD, pemberian fruktosa, dan dosis injeksi STZ 30 mg/kg efektif menciptakan hewan model tendinopati DM. Skor Bonar yang tinggi pada kelompok STZ mengindikasikan kerusakan tendon signifikan. TGF- $\beta$  dan IL-6 tidak menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok, namun IL-6 meningkat pada hari ke-14 dan Col-1 pada hari ke-21 pada kelompok intervensi secara signifikan, menunjukkan potensi terapi eksosom dan sekretom pada penyembuhan tendon.

.....Introduction: The hyperglycemic effects and Advanced Glycation Endproduct (AGE) of diabetes mellitus (DM) are often associated with musculoskeletal complications such as peripheral neuropathy and Achilles tendinopathy in the region of the legs and ankles. It is one of the risks of developing advanced negative effects such as changes in walking structure, stiffness of the joints to ulcer wounds on the the ankle. The management of DM tendinopathy to date is limited to reducing advanced symptoms without enhancing tendon regeneration process, therefore, further research is needed to assess the therapeutic effects of MSC secretomes and exosomes in terms of tendon structure improvement. It is represented by the use of SD rats induced into DM tendinopathy.

Methods: This study involves two pilot study phases and the main research. SD mice were obtained and given a high-fat diet (HFD) and given 55% fructose solution foreign weeks. Diabetes is induced by injection of streptozotocin (STZ). The first phase of the pilot study aims to determine the volume of liquid injected into the peritendon area, and the second phase aims to identify an effective dose of STZ to induce DM. In the main study, diabetic mice received local injections of exosomes, secretomes, or a combination of them. After treatment, the rats were euthanazied, and the Achilles tendon was analysed histopathologically and immunohistochemically.

Results and Discussion: The first pilot study concluded that 0.8 ml was the optimal fluid volume that could be injected into the peritendon area. Meanwhile, the second pilot study showed that after 8 weeks of HFD, fructose administration, and injection of STZ, the STZ 26 mg/kg group had a glucose level of  $220.54 \pm 9.11$  mg/dL, and the STZ 30 mg/kg group had  $213.88 \pm 8.99$  mg/dL with the most significant difference in Bonar score was observed in the STZ 30mg/kg group, this indicates successful induction of experimental animals. In the main study after administering secretome, exosome, or a combination of the two, the levels of TGF- and IL-6 and the Bonar score did not show significant differences between groups. Post-intervention analysis revealed significant differences in IL-6 and Col-1 levels, in which the treatment group there was a significant decrease in IL-6 on day 14 and a significant increase in Col-1 on day 21 compared to the control group.

Conclusion: This study shows that a combination of HFD, fructose administration, and STZ 30mg/kg are effective in creating animal model for diabetic Achilles tendinopathy. A high Bonar score in the STZ group indicates significant tendon damage. TGF- and IL-6 did not show significant differences between the groups, but IL-6 increased on day 14 and Col-1 on day 21 in the intervention groups significantly, indicating the potential for exosome and secretome therapy on tendon healing.

Keyword: diabetic Achilles tendinopathy, Sprague Dawley rats, exosome and secretome combination, bone marrow mesenchymal stem cel