

PENGARUH PEMBERIAN KRIM SEKRETOM3 TERHADAP EKSPRESI GEN *CARTILLAGES OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN* PADA TIKUS OSTEOARTHRITIS SECARA IN VIVO

Riki Meksiko^{1*}, Marlina², Rizki Rahmadian³

Program Studi Bioteknologi, Pascasarjana, Universitas Andalas, Padang, Indonesia¹

Departemen Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia²

Departemen Bank Jaringan, Rumah Sakit Umum Dr. M Djamil, Padang, Indonesia³

*Corresponding Author : rickymeksiko32@gmail.com

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis Pengaruh pemberian krim sekretom Terhadap Ekspresi Gen *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* Pada Tikus Osteoarthritis Secara In Vivo yang terdiri dari kelompok kontrol positif, dosis 5%, dosis 10% dan dosis 15% dengan menggunakan metode *realtime-pcr*. Penelitian ini menggunakan sel punca MSC dari jaringan adiposa yang diproses hingga fase keempat (P4) dan dibuat menjadi krim MSC-CM dengan emulgator Olivem® 1000. Model osteoarthritis dibuat pada tikus menggunakan Monosodium Iodoasetat (MIA), dan kerusakan sendi dianalisis secara histopatologi. Krim sekretom diterapkan pada tikus selama 2 minggu. Data dianalisis dengan uji Shapiro-Wilk, Levene, dan SPSS Ver 18 untuk mengevaluasi ekspresi gen COMP. Hasil penelitian ini melibatkan penggunaan sel punca MSC dari jaringan adiposa yang telah disubkultur untuk menyiapkan media kultur dan krim MSC-CM. Sel-sel yang telah memasuki fase keempat (P4) diproses dan disimpan untuk digunakan dalam pembuatan krim yang mengandung faktor pertumbuhan sel punca. Krim MSC-CM diformulasikan dengan emulgator Olivem® 1000 dan minyak jeruk untuk meningkatkan penetrasi dan stabilitas. Penelitian juga mengevaluasi efek krim pada tikus dengan osteoarthritis, mengamati peningkatan ekspresi gen Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) setelah pemberian krim. Hasil menunjukkan bahwa krim sekretom dapat meningkatkan ekspresi COMP dan menunjukkan potensi perbaikan tulang rawan, meskipun tidak signifikan secara statistik.

Kata kunci : *cartilage oligomeric matrix protein*, krim sekretom, tikus osteoarthritis

ABSTRACT

The aim of this study is to analyze the effect of secretome cream on the expression of *Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP)* gene in osteoarthritis rats in vivo. The study includes a positive control group, as well as groups receiving 5%, 10%, and 15% doses, using the *realtime-PCR* method. MSCs from adipose tissue, processed to the fourth phase (P4), were formulated into MSC-CM cream using Olivem® 1000 as an emulsifier. Osteoarthritis was induced in rats using Monosodium Iodoacetate (MIA), and joint damage was analyzed histopathologically. The secretome cream was applied to the rats for 2 weeks. Data were analyzed using Shapiro-Wilk and Levene tests, and SPSS Ver 18 to evaluate COMP gene expression. The study involved using subcultured MSCs to prepare culture media and MSC-CM cream. Cells in phase P4 were processed and stored for cream formulation containing stem cell growth factors. MSC-CM cream was formulated with Olivem® 1000 and orange oil to enhance penetration and stability. The study also assessed the cream's effects on osteoarthritis rats, observing an increase in COMP gene expression after cream application. Results indicate that the secretome cream can enhance COMP expression and show potential for cartilage repair, although not statistically significant.

Keywords : osteoarthritis rats, cartilage oligomeric matrix protein, secretome cream

PENDAHULUAN

Penyakit degenerasi pada sendi yang melibatkan kartilago, lapisan sendi, ligamen, dan tulang, sehingga menyebabkan nyeri dan kekakuan pada sendi (CDC, 2024). Osteoarthritis

didefinisikan sebagai kelainan sendi kronik yang disebabkan karena ketidakseimbangan sintesis dan degradasi pada sendi, matriks ekstraseluler, kondrosit serta tulang subkondral pada usia tua (Pratiwi, 2015). Salah satu terapi untuk Osteoarthritis yang digunakan adalah dengan terapi sel punca, didefinisikan sebagai sel yang mempunyai kemampuan membelah asimetri (*asymetric division*), yaitu bisa memperbaharui dirinya sendiri (*Self Renewel*) dan menghasilkan sel awal (progenitor) dan berdeferensiasi menjadi berbagai jenis sel dan akan sangat berguna untuk terapi sel dan rekayasa jaringan (*Tissue Engineering*) (Goldring & Otero, 2011).

Sel punca Mesenchymal mampu memproduksi protein dan sitokin untuk memperbaiki jaringan, zat imunomodulator yang dapat menekan inflamasi karena luka maupun karena penolakan oleh tubuh (Widhiastuti, 2020). Sel punca mesenchymal merupakan salah satu jenis sel punca yang terdapat pada sumsum tulang, darah tali pusat, *wharton jelly* dan jaringan adiposa (Putra, 2019). Selain penggunaan sel punca untuk pengobatan penyakit Osteoarthritis, penggunaan sekretom juga banyak digunakan untuk berbagai pengobatan penyakit (Rahmanu, 2023). Sekretom merupakan limbah atau medium tempat sel punca tumbuh tersebut yang biasanya dibuang, namun saat ini banyak peneliti menyatakan bahwa terdapat senyawa yang berperan penting dalam pengobatan yang disekresikan oleh sel yang tumbuh pada medium tersebut (Lubis et al., 2023). Sekretom mengandung protein, lemak, asam nukleat, *vesikel ekstraseluler* (EV) atau *mikro vesikel* (MVs) (Imaduddin, 2023).

Berdasarkan hal tersebut maka dikembangkanlah medium terkondisi atau sekretom sel punca (Anggraini, 2022). Beberapa bukti menunjukkan bahwa sinyal parakrin yang dikeluarkan oleh sel punca terlibat dalam sekresi berbagai macam *growth factor* yang berperan dalam angiogenesis dan sitokin anti inflamasi yang diharapkan mampu menekan dan mengimbangi sitokin inflamasi (Syarifah Fadhlira, 2020). Sekretom yang berasal dari sel punca mesenchymal mengandung faktor pertumbuhan seperti *Epidermal Growth factor* (EGF), *Fibroblast Growth factor* (FGF), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan Kolagen serta sitokin Anti inflamasi seperti IL-10 (Yuda et al., 2021). Studi terdahulu juga dilakukan terhadap sekretom dalam berbagai kondisi seperti yang dilakukan oleh (Gu et al., 2012) yaitu tentang pengembangan kondisi hipoksia untuk produksi gel dari *conditioned Medium* sel punca Mesenchymal asal jaringan Adiposa sebagai bahan topikal *wound-healing* pada penderita *Diabetic Foot Ulcer* (DFU), kemudian juga melakukan kajian kusus terhadap gel berbahan aktif *conditioned medium* sel punca mesenchymal asal jaringan lemak dalam penyembuhan luka kulit.

Ada banyak metode penggunaan sekretom ini untuk terapi, misalnya bisa di injeksikan langsung kedalam tubuh dan juga bisa diproses menjadi produk turunan lainnya seperti Gel dan Krim (Hanifa, 2023). Penggunaan sekretom secara injeksi dilakukan misalnya untuk terapi regenerasi kulit yang mengalami penuaan (Hernanda, 2019). Prosedur injeksi ini sangat sering dilakukan oleh tenaga medis dengan cara menusukan jarum suntik melalui permukaan kulit hingga sampai kelapisan otot, sehingga beberapa komplikasi dapat ditimbulkan misalnya rasa nyeri, pendarahan hingga terjadinya rasa trauma pada pasien yang pada akhirnya menyebabkan penundaan pemberian terapi pada pasien (Tambunan & Wulandari, 2014).

Oleh karena itu, pilihan penggunaan krim dapat mengurangi resiko trauma pada pasien dan komplikasi yang terjadi, sehingga memberikan rasa nyaman dan kemudahan kepada pasien yang menjalani terapi penyakit osteoarthritis. Oleh karena itu dengan adanya potensi sekretom MSC yang diperoleh dari jaringan adiposa dan juga untuk mengurangi resiko komplikasi penyakit serta trauma yang dapat ditimbulkan akibat penggunaan obat secara injeksi, maka tujuan penelitian untuk melakukan analisis terhadap sekretom yang dibuat dalam bentuk krim untuk pengobatan penyakit Osteoarthritis untuk menganalisis ekspresi gen *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* (Comp) pada hewan coba model Osteoarthritis.

METODE

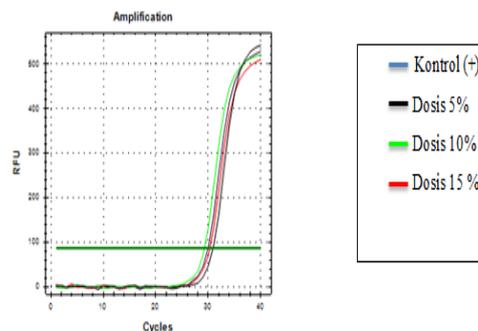
Penelitian ini menggunakan sel punca MSC dari jaringan adiposa yang telah terkarakterisasi dan disubkultur. Sel-sel yang mencapai fase hidup ketiga (P3) dibersihkan dari medium pertumbuhan dan dicuci dengan PBS steril sebelum dilakukan tripsinasi untuk melepaskan sel dari permukaan flask. Setelah proses tripsinasi, sel-sel dicek mikroskopis untuk memastikan pelepasan, diaktivasi dengan medium kultur, disentrifugasi, dan disuspensikan dalam medium kultur baru. Suspensi sel kemudian diinkubasi hingga memasuki fase keempat (P4). Setelah 2 hari, sel-sel pada fase P4 diperiksa mikroskopis dan media kultur diambil, disaring, dan disimpan. Krim MSC-CM dibuat menggunakan emulgator Olivem® 1000, yang memfasilitasi kestabilan emulsi dan meningkatkan kelembaban kulit.

Model osteoarthritis dibuat dengan induksi Monosodium Iodoasetat (MIA) pada tikus jantan yang telah diaklimatisasi, dengan pemberian ketamin sebelumnya. Kerusakan sendi pada tikus diobservasi secara histopatologi menggunakan pewarnaan Hematoksin Eosin (HE). Tikus kontrol menunjukkan jaringan sendi normal, sedangkan tikus dengan MIA menunjukkan kerusakan sendi, termasuk erosi dan destruksi permukaan sendi serta penurunan densitas chondroblast. Krim sekretom diterapkan pada tikus osteoarthritis selama 2 minggu dengan dosis 0,1 gram per area 2 cm di lutut. Analisis data melibatkan uji normalitas Shapiro-Wilk, homogenitas Levene, dan evaluasi rata-rata ekspresi gen COMP menggunakan SPSS Ver 18.

HASIL

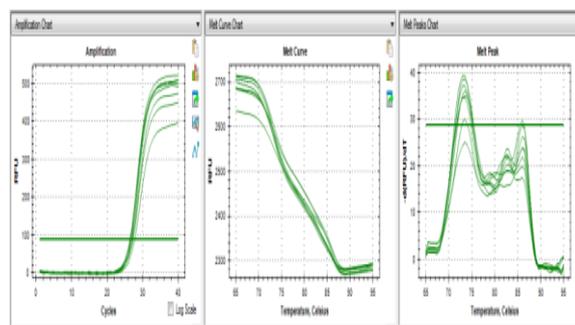
Analisis Molekuler Ekspresi dan COMP

Hasil uji ekspresi gen menggunakan real time PCR. Amplifikasi dilakukan pada cDNA Gen COMP menggunakan primer spesifik. Suhu optimum didapatkan dengan menggunakan metode gradient PCR, yaitu metode PCR menggunakan beberapa suhu annealing/penempelan.



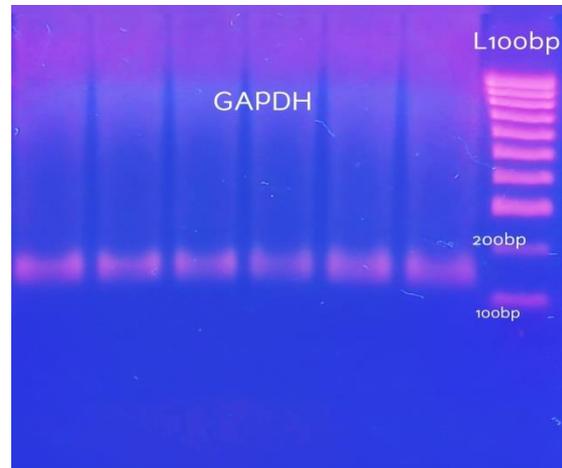
Gambar 1. Kurva Amplifikasi Ekspresi Gen COMP

Hasil optimasi suhu annealing 54°C - 65°C dapat dilihat pada gambar 2.



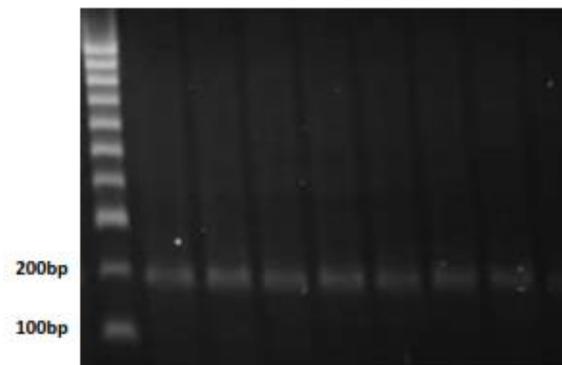
Gambar 2. Kurva Hasil RT-qPCR pada Sampel cDNA Gen COMP

Metode yang digunakan adalah Relative Quantitative PCR. Setiap primer menggunakan suhu annealing/penempelan dari hasil optimasi/gradient PCR. Reagent yang digunakan adalah SensiFAST SYBR NO ROX Kit dari Bioline. Untuk melihat ukuran hasil amplifikasi PCR dilakukan elektroforesis. Dari hasil elektroferogram terlihat ada ekspresi untuk GAPDH seperti gambar 3.



Gambar 3. Hasil Elektroferogram

Kemudian hasil pengukuran elektroforesis pada kelompok sampel perlakuan dan kontrol juga dilakukan untuk melihat ukuran hasil amplifikasi Gen COMP untuk konfirmasi aplikasi yang terbentuk seperti terlihat pada gambar 4.



Gambar 4. Hasil Amplifikasi Gen COMP

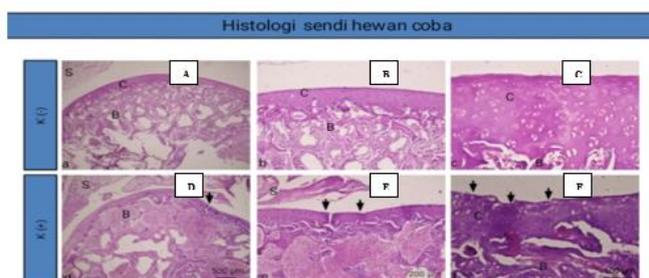
Berdasarkan hasil beberapa kali gradient PCR menggunakan beberapa kelompok sampel, diperoleh amplicon ekspresi Gen COMP 200bp untuk ekspresi Gen. Kemudian untuk mengkonfirmasi COMP 200 bp maka dilanjutkan dengan *Sequencing* Elektroferogram hasil *sequencing* dua arah masing-masing sampel diedit dan *dicontig* menggunakan aplikasi *BioEdit*. Dari hasil BLAST menunjukkan bahwa amplicon yang diduga gen COMP yang disekuensing memiliki kemiripan 100% dan nilai query cover 98% dengan gen COMP dari spesies *Rattus norvegicus* dan *Mus musculus*. Hasil BLAST dengan NCBI dapat dilihat pada tabel 1.

Pada tabel 1 dapat dilihat bahwa hasil BLAST menunjukkan identity/kemiripan rata-rata 97-100%. Hasil analisis ini adalah tingkat kemiripan (similarity) antara amplicon yang telah didapatkan dengan data yang ada di *genebank* dengan nilai bootsrap 1.000. Hasil ini juga membuktikan bahwa amplicon yang di duga sebagai gen COMP pada hasil RT-PCR terkonfirmasi benar adalah gen COMP.

Tabel 1. Hasil BLAST dengan NCBI

No	Spesies	Identity (%)	Query cover (%)	Akresi
1.	<i>Rattus rattus</i> cartilage oligomeric matrix protein (Comp)	100	98	XM_032918471.1
2.	<i>Rattus norvegicus</i> cartilage oligomeric matrix protein (Comp)	100	98	XNM_012834.2
3.	<i>R.norvegicus</i> mRNA for cartilage oligomeric matrix protein	100	98	X72914.1
4.	<i>Mus musculus</i> cartilage oligomeric matrix protein (Comp)	97	98	NM_016685.2

Hasil Histopatologi Jaringan Lutut Tikus Osteoarthritis

**Gambar 5. Jaringan Sendi Hewan**

Dari gambar 5 perubahan yang terjadi pada jaringan kartilago sendi lutut (C), tulang epifisel (B), dan sinovial (S) pada tikus. Panel atas menunjukkan kondisi kontrol normal, sementara panel bawah menunjukkan tikus yang diinduksi dengan Monosodium Iodoacetate (MIA). Pada tikus kontrol, permukaan sel sendi tetap utuh tanpa tanda-tanda erosi atau kerusakan yang signifikan. Jaringan ikat sinovial (S) dan infrapatellar fat pad di sekitar sel sendi terdiri dari jaringan ikat dan jaringan lemak tanpa tanda-tanda inflamasi yang signifikan. Tikus yang diinduksi dengan Monosodium Iodoacetate (MIA) menunjukkan tanda-tanda kerusakan pada sel sendi, dengan permukaan sel yang tidak teratur (\downarrow) dan tanda-tanda kerusakan hingga lapisan kalsifikasi (<50% keutuhan sel sendi) yang dinilai dengan skor 5 berdasarkan sistem penilaian OARSI. Terjadi penurunan densitas chondroblast dan penipisan lapisan tulang rawan. Pewarnaan menggunakan Hematoxylin Eosin. Perbesaran panel kiri adalah 40x, panel tengah 100x, dan panel kanan 400x.

Ekspresi Gen Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP)

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis ekspresi gen *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* (COMP) pada tikus yang mengalami osteoarthritis, adapun perlakuan yang diberikan adalah berupa krim sekretom dengan dosis 5%, 10% dan 15% yang diberikan selama 2 minggu pada tikus osteoarthritis. Hasil pengamatan dapat dilihat dari tabel 2.

Setelah dilakukan penelitian dengan pemberian krim sekretom pada tikus yang mengalami osteoarthritis selama 2 minggu, diperoleh nilai p value yaitu sebesar 0,226 yang berarti tidak ada pengaruh yang signifikan secara statistik terhadap ekspresi gen *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* pada setiap dosis perlakuan yang berbeda. Namun terjadi peningkatan ekspresi gen *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* pada tikus yang mendapatkan terapi krim sekretom jika dibandingkan dengan tikus yang tidak mendapatkan terapi krim sekretom. Namun pemberian krim sekretom dengan dosis 10% memberikan peningkatan ekspresi gen lebih baik jika dibandingkan dengan dosis lainnya. Pemberian krim sekretom dengan dosis 5%, 10% dan 15% belum memberikan pengaruh yang signifikan secara statistik, hal ini diduga karena intervensi

waktu pemberian yang dilakukan hanya selama 2 minggu, sehingga belum mencapai efek perbaikan secara maksimal dalam meregenerasi jaringan lutut untuk memperbaiki *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* pada tulang rawan.

Tabel 2. Ekpresi Gen *Cartilage Oligomeric Matrix Protein*

Kelompok	Mean	Ekpresi Gen COMP	
		Test Of Homogeneity of variances	P Value
Kontrol	1.10	0.099	0.226
Krim sekretom 5%	2.07		
Krim sekretom 10%	3.70		
Krim sekretom 15%	2.05		

*nilai $p > 0,05$ yang berarti tidak signifikan secara statistik.

PEMBAHASAN

Penyiapan Medium Terkondisi

Dalam penelitian ini, digunakan sel punca yang telah terkarakterisasi MSC dari jaringan adiposa. Sel punca yang digunakan adalah sel yang sudah di subkultur. Subkultur merupakan salah satu proses melipatgandakan sel dan dapat membulatkan sel lebih homogen serta memperlancar kinetika pertumbuhan sel, sehingga dapat meningkatkan potensi sel untuk mengobati penyakit degeneratif. Subkultur adalah proses mengembangbiakkan sel dengan cara melepaskan sel dari sel yang telah konfluen (flask telah tertutupi oleh sel) 80 – 90%, biasanya dengan menggunakan enzim proteolitik seperti tripsin, kemudian sel dibagi dan ditumbuhkan kembali pada media yang baru, sehingga sel memasuki fase hidup yang selanjutnya (Pradifta et al., 2021).

Media pertumbuhan yang digunakan pada proses isolasi dan subkultur adalah Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM). DMEM mengandung 4 mM L-glutamin, 4500 mg/L glukosa, 1 mM natrium piruvat, dan 1500 mg/L natrium bikarbonat. DMEM digunakan karena mengandung vitamin dan asam amino 4 kali lebih besar dan mengandung 2-4 kali lebih banyak glukosa serta terdapat tambahan insulin dan fenol red dibandingkan dengan media pertumbuhan lainnya seperti Minimum Essential Medium-Alpha (α MEM) dan Roswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI 1640) (Laqif, 2015).

Dalam penyiapan media kultur, ditambahkan zat tambahan lainnya seperti Fetal Bovine Serum (FBS), penisilin, dan streptomisin. DMEM saja tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan nutrisi sel selama masa kultur, sehingga ditambahkan FBS yang mengandung nutrisi, hormon, dan faktor pertumbuhan untuk membantu proliferasi dan diferensiasi sel. FBS merupakan suplemen yang paling umum ditambahkan ke dalam media kultur (Widowati et al., 2015). Konsentrasi FBS yang digunakan untuk mengkultur sel adalah 20% dari total media. Penisilin dan streptomisin berfungsi sebagai antibakteri dan antijamur dengan konsentrasi 0,1% (Aulia Prehandini & Saifudin, 2018).

Sel yang sudah konfluen masuk ke dalam fase hidup ketiga atau P3 dibuang media pertumbuhannya, lalu dicuci dengan PBS steril sebanyak dua kali. Proses tripsinasi dilakukan untuk melepaskan sel dari permukaan flask dengan cara menambahkan 1 ml tripsin-EDTA 0,5% ke dalam flask, lalu diinkubasi dalam inkubator CO₂ 5% suhu 37°C selama 5 menit, sehingga selnya dapat terlepas dari dasar flask. Lalu sel dicek dengan mikroskop invert untuk memastikan bahwa sel sudah benar-benar terlepas. Media kultur ditambahkan sebanyak 1 mL untuk menginaktivasi kerja tripsin, kemudian sel terseleksi dimasukkan ke dalam microtube, lalu disentrifugasi 2000 rpm selama 5 menit. Supernatan dibuang, lalu pelletnya diresuspensi

dengan 4 ml media kultur. Suspensi sel dimasukkan ke dalam flask T25 dan diinkubasi dalam inkubator dengan kadar CO₂ 5% suhu 37°C (Osugi et al., 2012). Setelah 2 hari, sel yang sudah masuk ke dalam fase hidup keempat atau P4 diamati menggunakan mikroskop invert. Apabila sudah konfluen, media kulturnya diambil lalu disaring dengan filter 0,22 µm untuk menghilangkan puing-puing sel yang tertinggal. Filtrat diambil dan disimpan pada suhu -20°C.

Formula Sediaan Krim

Sediaan krim merupakan opsi yang mudah diaplikasikan karena bentuknya yang padat, mampu melekat pada permukaan kulit dalam jangka waktu yang cukup lama, serta memberikan sensasi nyaman bagi pengguna. MSC-CM memiliki keunggulan dengan mengandung komposisi faktor pertumbuhan yang sama dengan sel punca-nya, sehingga lebih mudah diserap karena tidak memerlukan bahan pembawa untuk mempertahankan sel punca tetap hidup.

Untuk merumuskan MSC-CM menjadi bentuk sediaan krim, terdapat tantangan karena ukuran molekul rata-rata faktor pertumbuhan lebih dari 20 kDa, sedangkan ukuran molekul yang dapat menembus kulit maksimal adalah 500 Da. Oleh karena itu, peningkatan penetrasi yang dapat memfasilitasi MSC-CM melewati lapisan kulit agar dapat menghasilkan efek yang diharapkan diperlukan. Dalam formula dasarnya, peningkatan penetrasi yang digunakan adalah minyak jeruk. Limonen yang terkandung dalam minyak jeruk berperan sebagai peningkat penetrasi dan meningkatkan bioavailabilitas obat hingga 2,62 kali serta mempertahankan konsentrasi nifedipine hydrochloride pada kulit dalam keadaan stabil dalam jangka waktu yang lama. Limonen meningkatkan permeabilitas haloperidol 26,5 kali lipat dan mengurangi waktu terlambat haloperidol di bagian kulit pria dewasa. Limonen juga meningkatkan penetrasi dihidrotestosteron pada kulit tikus berbulu dibandingkan dengan asam oleat.

Sediaan krim MSC-CM dibuat menggunakan emulgator sorbitan olivate, cetearyl olivate (Olivelm® 1000). Olivelm® 1000 adalah emulgator dengan sistem self-emulsifying yang fungsional dari generasi baru, membentuk jaringan kristal cair dalam emulsi, dan memungkinkan formulasi emulsi lebih mudah dan stabil. Zat ini memiliki sifat yang baik dalam menjaga kelembaban kulit dan meningkatkan ketahanan bahan aktif terhadap air dan/atau keringat karena berasal dari minyak zaitun. Substansinya mirip dengan sebum manusia, sehingga dapat menjaga kelembaban kulit dan meningkatkan ketahanan bahan aktif terhadap air dan/atau keringat.

Ekspresi Gen *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* (COMP)

Peran *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* berperan dalam proses proliferasi kondrosit dan resistensi terhadap stres mekanik. *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* telah terbukti merangsang proliferasi dan kondrogenesis kondrosit. Proliferasi kondrosit terjadi melalui interaksi domain EGF dari COMP dengan *Granulin-Epithelin Precursor* (GEP). Selain itu, COMP juga berfungsi dalam resistensi terhadap stress mekanik. Suatu penelitian yang menggunakan tendon kuda menunjukkan bahwa COMP memainkan peran penting dalam integritas mekanik. COMP didapatkan lebih banyak dalam tendon yang menahan berat dibandingkan dengan tendon yang tidak dibebani. Hal ini menunjukkan bahwa COMP dapat meningkatkan kekuatan mekanik jaringan matriks ekstraseluler (Fatimah et al., 2016).

Kerusakan tulang rawan yang disebabkan oleh osteoarthritis ini selalu disertai dengan kondisi inflamasi, artinya bahwa pada kondisi osteoarthritis, maka akan terjadi peningkatan sitokin pro inflamasi terutama pada OA dan RA, namun dalam hal ini untuk memberikan efek perbaikan pada tulang rawan dalam meregenerasi hanya bisa dilakukan jika kondisi inflamasi yang terkontrol dengan baik, selama inflamasi masih terjadi yang disebabkan oleh Arthritis, maka jaringan tulang rawan akan semakin menipis, sehingga banyak protein penting untuk pembentukan tulang rawan yang terdegradasi dan menyebar di dalam darah melalui cairan

synovial, sehingga pembentukan jaringan baru akan terhambat. Dalam pengobatan osteoarthritis ini diperlukan kemampuan imunomodulasi untuk menekan faktor inflamasi terkait artritis seperti Interleukin-6 dan TNF-alfa, oleh karena itu dengan memulihkan lingkungan mikro dari inflamasi akan sangat baik untuk memberikan efek perbaikan dalam meregenerasi tulang rawan pada Arthritis (Wang et al., 2022).

Hal tersebut diatas sesuai dengan hasil penelitian yang sudah dilakukan ini bahwa terjadi peningkatan ekspresi gen interleukin-10 setelah pemberian krim sekretom pada dosis 10%, yang diasumsikan dapat menekan sitokin pro inflamasi, sehingga dengan terjadinya keseimbangan antara sitokin inflamasi dan pro inflamasi diharapkan dapat mengurangi rasa nyeri ataupun peradangan, sehingga krim sekretom yang mengandung senyawa hasil sekresi dari sel punca ini dapat bekerja secara parakrin untuk memberikan efek perbaikan atau regenerasi pada tulang rawan, hal ini ditandai dengan terjadinya peningkatan ekspresi Gen *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* setelah pemberian krim sekretom dosis 10% selama 2 minggu, meskipun tidak berpengaruh secara statistik, namun ekspresi Gen *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* sudah menunjukkan efek perbaikan dengan ditandai terjadinya peningkatan ekspresi Gen *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* pada tikus yang mendapatkan terapi krim sekretom jika dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan terapi krim sekretom.

KESIMPULAN

Pemberian krim sekretom terjadi peningkatan ekspresi Gen *Cartilage Oligomeric Matrix Protein*, namun masih belum memberikan pengaruh yang signifikan terhadap ekspresi gen *Cartilage Oligomeric Matrix* secara statistik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti ingin mengucapkan terima kasih yang tulus atas penelitian yang telah dilakukan. Analisis yang teliti terhadap pengaruh pemberian krim sekretom terhadap ekspresi gen *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* pada tikus osteoarthritis merupakan langkah penting dalam memahami kondisi tersebut secara lebih mendalam. Meskipun hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian krim sekretom tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap ekspresi gen *Cartilage Oligomeric Matrix Protein*, namun kontribusi penelitian ini tetaplah berharga. Informasi ini akan menjadi landasan bagi penelitian selanjutnya dalam upaya pengembangan terapi atau intervensi yang lebih efektif. Terima kasih atas dedikasi dan kerja keras yang telah dilakukan dalam menjalankan penelitian ini. Semoga temuan dan kesimpulan yang dihasilkan dapat memberikan arahan yang berharga bagi kemajuan ilmu pengetahuan di bidang ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggraini, E. (2022). Efek Pemberian Sekretom Pada Struktur Histologi Sendi Femorotibial Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus Albinus*) Terinduksi Osteoarthritis Dengan Monosodium Iodoasetat [Universitas Gadjah Mada]. <https://etd.repository.ugm.ac.id/penelitian/detail/213641>
- Aulia Prehandini, C., & Saifudin, A. (2018). Uji Sitotoksik Ekstrak Etanol, Fraksi Polar, Semi Polar, Dan Non Polar Akar Wangi (*Vetiveria Zizanioides* Linn) Terhadap Sel Mcf-7 [S1, Universitas Muhammadiyah Surakarta]. <https://doi.org/10/BAB%20III.pdf>
- CDC. (2024, June 10). Osteoarthritis. Arthritis. <https://www.cdc.gov/arthritis/osteoarthritis/index.html>

- Fatimah, F., Sugiyanto, S., Murniati, E., & Kurniawati, A. (2016). Akurasi Petanda Biokimia Comp Dan CTX-II Sebagai Prediktor Awal Osteoarthritis Genu. *Jurnal Riset Kesehatan*, 5(2), Article 2. <https://doi.org/10.31983/jrk.v5i2.1277>
- Goldring, M. B., & Otero, M. (2011). Inflammation in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 23(5), 471. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328349c2b1>
- Gu, J. J., Wang, X. W., Wu, H., Shao, J., Neal, A. T., Manfra, M. J., Gordon, R. G., & Ye, P. D. (2012). 20–80nm Channel length InGaAs gate-all-around nanowire MOSFETs with EOT=1.2nm and lowest SS=63mV/dec. 2012 International Electron Devices Meeting, 27.6.1-27.6.4. <https://doi.org/10.1109/IEDM.2012.6479117>
- Hanifa, I. (2023). Pengaruh Pemberian Sekretom Sel Punca Mesenkimal Hipoksia Terhadap Ekspresi Gen TNF- α Dan MCP 1 (Studi Eksperimental In vivo Pada Tikus Obesitas yang diinduksi Streptozotocin (STZ) [Masters, Universitas Islam Sultan Agung Semarang]. <https://repository.unissula.ac.id/31111/>
- Hernanda, P. Y. (2019). Pengaruh Lingkungan Mikro terhadap Perkembangan Jaringan Tumor/Kanker: Peran Sel Punca Mesenkimal. *eJournal Kedokteran Indonesia*, 7(1), 378755.
- Imaduddin, N. H. (2023). Gambaran Histologis Sendi Femorotibial Tikus Putih (*Rattus norvegicus albinus*) Terinduksi Osteoarthritis Yang Diterapi Sekretom Dengan Pewarnaan Periodic Acid Schiff (PAS) [Universitas Gadjah Mada]. <https://etd.repository.ugm.ac.id/penelitian/detail/226888>
- 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]. <https://etd.repository.ugm.ac.id/penelitian/detail/91373>
- Lubis, A., Hendriarto, A., Priosoeryanto, B. P., Dewi, T. I. T., Alaztha, Z., & Canintika, A. (2023). Efektivitas Injeksi Intra-Artikular Sekretom Sel Punca Jaringan Adiposa terhadap Regenerasi Tulang Rawan pada Osteoarthritis Sendi Lutut: Penelitian pada Domba. *eJournal Kedokteran Indonesia*, 109–109. <https://doi.org/10.23886/ejki.11.386.109>
- Osugi, M., Katagiri, W., Yoshimi, R., Inukai, T., Hibi, H., & Ueda, M. (2012). Conditioned Media from Mesenchymal Stem Cells Enhanced Bone Regeneration in Rat Calvarial Bone Defects. *Tissue Engineering Part A*, 18(13–14), 1479–1489. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2011.0325>
- Pradifta, R., Marlina, M., & Lucida, H. (2021). Analisis Protein Pada Medium Terkondisi Sel Punca Mesenkimal. *JURNAL MEDIA KESEHATAN*, 14(2), Article 2. <https://doi.org/10.33088/jmk.v14i2.720>
- Pratiwi, A. I. (2015). Diagnosis and treatment osteoarthritis. *Jurnal Majority*, 4(4).
- Putra, A. (2019). *Basic Molecular Stem Cell*. Unissula Press.
- Rahmanu, M. I. (2023). Potensi Terapi Sekretom Terhadap Sendi Lutut Osteoarthritis Dengan Hewan Model Tikus Putih (*Rattus norvegicus albinus*) [Universitas Gadjah Mada]. <https://etd.repository.ugm.ac.id/penelitian/detail/226665>
- Syarifah Fadhlira, H. (2020). Uji Conditioned Medium Synovial Membrane Mesenchymal Stem Cell (CM-SMMSC) Dan IGF-1 Terhadap Penyakit Osteoarthritis [Masters, UNIVERSITAS ANDALAS]. <http://scholar.unand.ac.id/57089/>
- Tambunan, E. H., & Wulandari, I. S. (2014). Penggunaan Teknik Z-Track dan Air-Lock untuk Menurunkan Rasa Nyeri Pada Teknik Menyuntik Intramuskuler. *Prosiding SNaPP: Sains, Teknologi*, 4(1), 215–222.
- Wang, Z., Le, H., Wang, Y., Liu, H., Li, Z., Yang, X., Wang, C., Ding, J., & Chen, X. (2022). Instructive cartilage regeneration modalities with advanced therapeutic implantations under abnormal conditions. *Bioactive Materials*, 11, 317–338. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.10.002>

- Widhiastuti, S. S. (2020). Aplikasi Media Terkondisi Sel Punca Mesensimal dalam Terapi Penyakit Degeneratif dan Penyembuhan Luka. *Biota : Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*, 48–60. <https://doi.org/10.24002/biota.v5i1.2963>
- Widowati, W., Wijaya, L., Murti, H., Widyastuti, H., Agustina, D., Laksmiawati, D. R., Fauziah, N., Sumitro, S. B., Widodo, M. A., & Bachtiar, I. (2015). Conditioned medium from normoxia (WJMScs-norCM) and hypoxia-treated WJMScs (WJMScs-hypoCM) in inhibiting cancer cell proliferation. *Biomarkers and Genomic Medicine*, 7(1), 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.bgm.2014.08.008>
- Yuda, P. E. S. K., Suwirtawati, N. P. D., & Dewi, N. L. K. A. A. (2021). Anti-inflammatory activity of the topical formulation of *Drymoglossum piloselloides* (L) Presl. Extract on mice. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 17(2), 137–144. <https://doi.org/10.20885/jif.vol17.iss2.art4>