

Efek *Secretome* Sel Punca Mesenkimal Terhadap Ekspresi Interleukin 17 Dan *Tumor Necrosis Factor Alpha*

Evi Liliek Wulandari^{1*}, Arief Nurudhin², Arifin², Zainal Arifin Adnan²

1.Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret
2.SMF Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Korespondensi : evililiek@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan : *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) adalah penyakit inflamasi autoimun kronis yang belum jelas penyebabnya dengan gambaran klinis dan tampilan perjalanan penyakit beragam. Sitokin seperti IL-17 dan TNF α sangat terkait dengan pathogenesis SLE. Sel punca mensekresikan sejumlah protein (*secretome*) termasuk *growth factor*, kemokin, sitokin, metabolit dan lipid bioaktif yang mengatur secara autokrin atau parakrin sambil merekayasa interaksi dengan lingkungan mikro sekitarnya. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh *secretome* sel punca mesenkimal terhadap ekspresi Interleukin 17 (IL-17) dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) pada mencit model lupus.

Metode Penelitian : Penelitian merupakan penelitian eksperimental dengan metode *post test only control group design* dengan randomisasi, sampel 21 mencit Balb/c betina, dibagi menjadi kelompok kontrol (injeksi NaCl 0,9% 0,5ml intraperitoneal), pristan (injeksi pristan 0,5ml intraperitoneal) dan pristan+*secretome* (injeksi pristan 0,5ml + *secretome* 0,45 ml intraperitoneal). Dilakukan pemeriksaan ekspresi IL-17 dan TNF- α jaringan ginjal ketiga kelompok. Analisa statistik menggunakan SPSS 22 *for windows*. Uji beda rerata antara kelompok menggunakan uji F Anova bila distribusi data normal dan bila signifikan akan dilanjutkan dengan LSD *Post Hoc Test*. P bermakna jika $p < 0,05$.

Hasil Penelitian : Hasil penelitian menunjukkan didapatkan hasil bermakna antara kelompok kontrol, pristan dan pristan+*secretome* baik pada kadar IL-17 (kontrol $6,9 \pm 1,95$; pristan $9,9 \pm 2,27$; pristan+*secretome* $6,1 \pm 1,95$; $p = 0,016$), dan TNF- α (kontrol $6,9 \pm 1,95$; pristan $11,7 \pm 3,40$; pristan+*secretome* $7,9 \pm 2,03$; $p = 0,005$).

Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian *secretome* sel punca mesenkimal berpengaruh menurunkan ekspresi IL-17 dan TNF- α pada mencit model lupus.

Kata kunci: *secretome*; interleukin 17; *tumor necrosis factor alpha*; lupus

ABSTRACT

Introduction : *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) is a chronic autoimmune inflammatory disease of unknown cause with diversity of clinical manifestations. Certain cytokines such as IL-17 and TNF α are strongly associated with SLE pathogenesis. Stem cells secrete proteins (*secretome*) including growth factors, chemokines, cytokines, metabolites, and bioactive lipids that regulate autocrine or paracrine while engineering interactions with the surrounding microenvironment. This study aims to determine the effect of mesenchymal stem cell *secretome* on the expression of IL-17 and TNF α in the lupus mice model.

Methods : This study is an experimental study with a post-test only control method randomized group design, a sample of 21 male Balb/c mice, divided into groups control (0.9% 0.5 ml intraperitoneal NaCl injection), pristan (0.5 ml pristan injection intraperitoneal), and pristan+*secretome* (injection of pristan 0.5 ml + *secretome* 0.45 ml intraperitoneal). The kidney tissue expression of IL-17 and TNF- α from all groups is examined. Statistical analysis using SPSS 22 *for windows*. The mean difference test between

groups used the ANOVA F test when the data distribution is normal and significant it will be followed by the LSD Post Hoc Test. P is significant if $p < 0.05$.

Results: *The results showed that there were significant results between groups control, pristan and pristan + secretome both IL-17 (control $6,9 \pm 1,95$; pristan $9,9 \pm 2,27$; pristan+secretome $6,1 \pm 1,95$; $p=0,016$) and TNF- α (control $6,9 \pm 1,95$; pristan $11,7 \pm 3,40$; pristan+secretome $7,9 \pm 2,03$; $p=0,005$).*

Conclusions : *This study shows that the administration of mesenchymal stem cell secretome reduces IL-17 and TNF- α expression in the lupus mice model.*

Keywords: *secretome; IL-17; TNF- α ; lupus*

PENDAHULUAN

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) adalah penyakit inflamasi autoimun kronis yang ditandai dengan keterlibatan organ multipel dan produksi yang berlebihan dari autoantibodi dengan proses patofisiologi kompleks melibatkan genetik, lingkungan dan kemungkinan infeksi^{1, 2, 3, 4}.

Manifestasi klinis SLE luas, meliputi keterlibatan kulit dan mukosa, sendi, darah, jantung, paru, ginjal, susunan saraf pusat dan sistem imun. Untuk penegakkan diagnosis diperlukan 4 kriteria dari 11 kriteria. Manifestasi klinis tersebut mayoritas terjadi pada wanita usia reproduksi. Keadaan ini menyebabkan pentingnya meneliti berbagai macam sarana diagnostik dan terapi yang semakin berkembang^{5, 6}.

Etiopatologi SLE melibatkan interaksi kompleks dan multifaktorial antara variasi genetik dan faktor lingkungan⁴. Komponen utama dari sistem imun *innate* dan humoral mempengaruhi penyakit dan melibatkan organ dan jaringan dengan berbagai cara berbeda¹.

Sitokin tertentu seperti IL-6, IL-10, IL-17, BLYs, IFN type 1, dan TNF α terkait dengan patogenesis SLE^{7, 8}. Angka kematian karena SLE bervariasi dari 6,8% hingga 20% dengan *survival rate* pada tahun 5, 10 dan 15 berturut-turut adalah 96%, 93%, dan 76%. Angka kematian pasien SLE 5 kali lipat lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Hal ini terkait dengan penyakit infeksi pada tahun-tahun awal dan dalam jangka panjang terkait penyakit vaskuler aterosklerosis⁹.

Sitokin berperan penting dalam patogenesis SLE, keseimbangannya menentukan aktifitas penyakit. Frekuensi dari sel T memproduksi IL-17 meningkat pada darah perifer pasien SLE, dan produksi IL-17 abnormal pada pasien SLE. Kadar IL-17 meningkat pada SLE dewasa dan berhubungan dengan aktivitas penyakit^{10, 11}.

TNF- α merupakan sitokin pleiotrofik yang diproduksi oleh banyak tipe sel, termasuk makrofag, monosit, limfosit, keratinosit, dan fibroblas, dalam respon terhadap inflamasi, infeksi, luka, dan tantangan lingkungan lainnya. TNF- α bukan hanya sitokin proinflamasi yang kuat tetapi juga memainkan peran penting dalam aktivasi dan migrasi leukosit, demam, respon fase akut, proliferasi sel, diferensiasi, dan apoptosis. TNF- α merupakan sitokin proinflamasi dan immunoregulator^{7, 12}. Pada SLE, TNF- α memiliki dua aksi yang berbeda. Pertama, TNF- α dapat menjadi mediator immunosupresif dari sintesa autoantibodi. Kedua, TNF- α sebagai faktor proinflamasi yang secara akut dilepaskan ke jaringan lokal^{8, 13}. Pada kebanyakan penelitian, TNF- α ditemukan meningkat tajam dan menjadi bioaktif dalam serum pasien SLE aktif, dan kadar TNF- α berhubungan dengan aktivitas penyakit SLE¹².

Sel punca mesenkimal dewasa merupakan sel multipoten yang dapat berdiferensiasi menjadi beberapa tipe sel mesenkimal khusus tahap akhir seperti osteoblas, kondrosit, adiposit, tenosit, dan lain-lain¹⁴. Sel punca mesenkimal memiliki efek immunomodulasi yang berpengaruh pada sel

limfosit T dan B, *natural killer* dan *antigen presenting cells* (APC). Sel punca mesenkimal bersifat hipoimmunogenik karena sedikit mengekspresikan *Major Histocompatibility* (MHC) kelas I dan tidak mengekspresikan MHC kelas II atau molekul ko-stimulasi (CD40, CD40L, CD80 atau CD86), sehingga penggunaan alogenik tidak memerlukan pencocokan dengan *Host Leukocyte Antigen/HLAs*¹⁵. Sel punca mesenkimal sangat potensial dalam terapi regeneratif¹⁶.

Sel punca mensekresikan sejumlah protein (*secretome*) termasuk faktor pertumbuhan, kemokin, sitokin, metabolit dan lipid bioaktif yang mengatur secara autokrin atau parakrin serta merekayasa interaksi dengan lingkungan mikro sekitarnya¹⁷. Berbagai aktivitas sel punca mesenkimal terbukti berasal dari produk yang disekresikan oleh sel punca mesenkimal tersebut¹⁸. Penelitian Song (2014) pada tikus model kandung kemih hiperaktif menunjukkan efek parakrin sel punca mesenkimal. Penelitian Yang (2008) menyebutkan efek *secretome* sel punca mesenkimal pada tikus model *spinal cord injury*. Penelitian Sun (2010) dan Liang (2010) menunjukkan perbaikan pada pasien SLE berat refrakter¹⁷.

Terapi SLE yang efektif dengan efek samping ringan dibandingkan dengan terapi glukokortikoid dan sitotoksik hingga saat ini masih dibutuhkan. Penelitian untuk mencari strategi terapi baru dengan efektivitas lebih tinggi dan komorbiditas lebih rendah terus dilakukan¹⁹. Berdasarkan penelitian sebelumnya diketahui banyak manfaat *secretome* sel punca mesenkimal. Hingga saat ini belum ada penelitian yang menggunakan *secretome* sel punca mesenkimal pada SLE sehingga peneliti ingin meneliti pengaruh *secretome* sel punca mesenkimal pada kultur medium terkondisi hipoksia terhadap ekspresi IL-17 dan TNF- α pada mencit model lupus dengan induksi pristan.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian eksperimental dengan metode *post test only control group design*. Tempat pemeliharaan dan induksi hewan dilakukan di unit pemeliharaan hewan coba Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Pemeriksaan imunohistokimia dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

Mencit betina sub spesies *Mus musculus* galur Balb/C umur 3-4 bulan yang berasal dari satu induk, berat badan 20–30 gram, diperoleh dari Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gajah Mada. Sampel mencit Balb/c betina usia 3-4 bulan berat badan 20-30 gram diambil sebanyak 21 ekor secara acak dengan metode *simple random sampling* kemudian dibagi menjadi tiga kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok pristan dengan injeksi pristan 0,5 ml intraperitoneal, dan kelompok pristan + *secretome* yang diberi injeksi intraperitoneal pristan 0,5 ml dan *secretome* sel punca mesenkimal 0,45 ml. Perlakuan pada hewan coba dilakukan sesuai dengan *ethical clearance*.

Ekspresi IL-17 dan TNF- α didapatkan dari preparat imunohistokimia sampel ginjal mencit secara kuantitatif, dimana jumlah area positif pewarnaan dan intensitas pewarnaannya pada lima lapang pandang dihitung rata-ratanya.

Data disajikan dalam bentuk *mean \pm SD* kemudian dianalisis menggunakan *SPSS 22 for windows* dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Untuk mengetahui beda rata-rata antara kelompok kontrol, pristan dan *secretome* sel punca mesenkimal, digunakan uji F Anova bila distribusi data normal dan bila signifikan akan dilanjutkan dengan *LSD Post Hoc Test*. Sedangkan bila datanya tidak normal digunakan uji

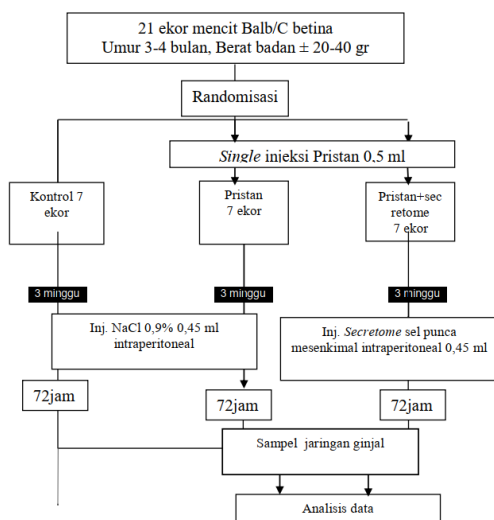
KruskalWallis yang akan dilanjutkan dengan *Mann whitney*.

Kelaikan etik penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi/Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

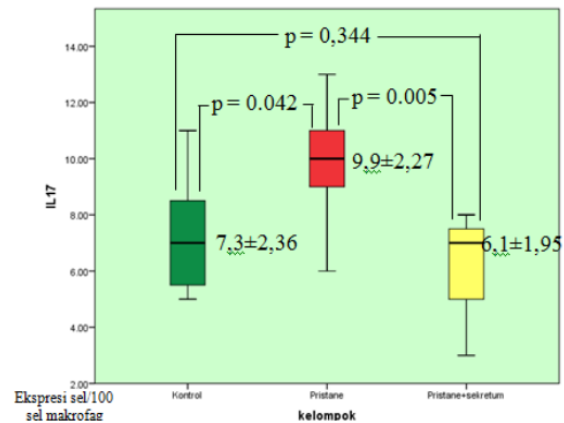
HASIL

Variabel penelitian yang diteliti pada penelitian ini yaitu IL-17 dan TNF- α bersifat kuantitatif dengan skala data rasio. Deskripsi variabel ekspresi IL-17 dan TNF- α yang bersifat kuantitatif dibatasi pengungkapan nilai statistik rata-rata dan standar deviasi. Pengujian normalitas data variabel ekspresi IL-17 pada kelompok kontrol dan kelompok terapi berdistribusi normal, sedangkan pada kelompok perlakuan berdistribusi tidak normal. Sementara untuk data variabel ekspresi TNF- α untuk kelompok kontrol berdistribusi normal, sedangkan pada kelompok perlakuan dan kelompok terapi berdistribusi tidak normal. Identifikasi normalitas data secara keseluruhan untuk masing-masing variabel (tidak per kelompok) baik ekspresi IL-17 maupun ekspresi TNF- α berdistribusi normal.

Deskripsi obyek penelitian berdasarkan nilai rata-rata dan standar deviasi serta hasil pengujian normalitas data atas variabel ekspresi IL-17 adalah sebagai berikut:

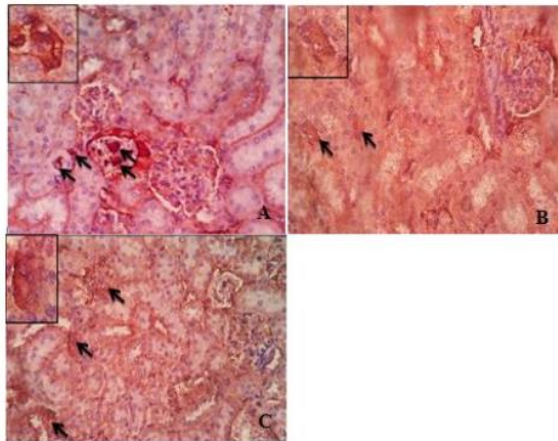


Gambar 1. Alur penelitian



Gambar 2. Perbandingan Nilai Rata-rata Ekspresi IL-17 (ekspresi sel/100 sel makrofag) antar Kelompok Sampel

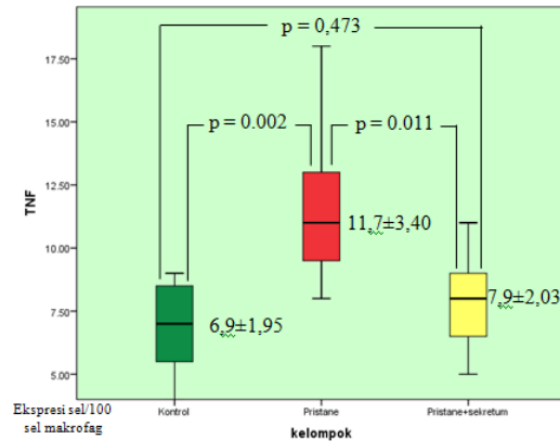
Hasil analisis beda 2 rata-rata sampel independen menggunakan penelusuran *Post Hoc Test* dengan *LSD* diatas menunjukkan bahwa uji terhadap variabel IL-17 antara kelompok kontrol dan pristan signifikan pada derajat signifikansi sebesar 0.042 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pada mencit kelompok pristan rata-rata variabel IL-17 meningkat secara statistik signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Setelah diberikan terapi *secretome* maka rata-rata variabel IL-17 lebih rendah dibandingkan pada kelompok pristan dengan tingkat signifikansi sebesar 0.005 ($p < 0,05$). Penurunan rata-rata kadar IL-17 akibat terapi *secretome* mendekati kelompok kontrol dengan derajat signifikansi sebesar 0,245 ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian *secretome* mampu menurunkan kadar IL-17 hingga menyamai kadar IL-17 kelompok kontrol.



Gambar 3. Gambar Imunohistokimia Ekspresi IL-17 dalam perbesaran 400x. A. Kelompok kontrol, B. Kelompok pristane, C. Kelompok pristane+*secretome*.

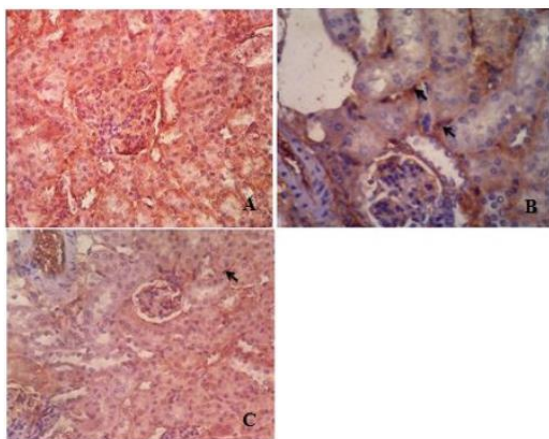
Kemudian dilakukan uji variasi atau beda k rata-rata berdasarkan kelompok sampel untuk variabel ekspresi TNF- α . Distribusi data variabel ekspresi TNF- α semua berdistribusi normal dan homogen, maka pengujian variasi atau beda 3 rata-rata itu menggunakan ANOVA atau uji F. Hasil analisis variasi atau beda 3 rata-rata ekspresi TNF- α menunjukkan bahwa perbedaan 3 rata-rata variabel ekspresi TNF- α tersebut menghasilkan nilai F hitung = 7.076 dengan tingkat signifikansi sebesar 0.005 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan beda rata-rata variabel ekspresi TNF- α pada kelompok kontrol, pristane, dan pristane+*secretome* benar-benar berbeda secara statistik signifikan. Jika dibandingkan dengan rata-rata ekspresi TNF- α pada kelompok kontrol, kelompok pristane memiliki kecenderungan rata-rata ekspresi TNF- α lebih tinggi, kemudian rata-rata kelompok pristane+*secretome* memiliki rata-rata lebih rendah. Ini menunjukkan ekspresi TNF- α dapat ditekan dengan pemberian *secretome*.

Perbedaan rata-rata ekspresi TNF- α antar kelompok sampel itu dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 4. Perbandingan Nilai Rata-rata Ekspresi TNF- α (ekspresi sel/100 sel makrofag) antar Kelompok Sampel ($P=0.005$).

Hasil analisis beda 2 rata-rata sampel independen menggunakan penelusuran *Post Hoc Test* dengan LSD diatas menunjukkan bahwa uji terhadap variabel ekspresi TNF- α antara kelompok kontrol dan pristane signifikan pada derajat signifikansi sebesar 0.002 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pada mencit kelompok pristane rata-rata ekspresi TNF- α meningkat secara statistik signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Setelah diberikan terapi *secretome* maka rata-rata variabel ekspresi TNF- α menurun dibandingkan pada kelompok pristane dengan tingkat signifikansi sebesar 0.011 ($p < 0,05$). Penurunan rata-rata kadar TNF- α akibat terapi *secretome* mendekati kelompok kontrol dengan derajat signifikansi sebesar 0.473 ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian *secretome* mampu menurunkan kadar TNF- α hingga menyamai kadar TNF- α kelompok kontrol.



Gambar 5. Gambar Imunohistokimia Ekspresi TNF- α dalam perbesaran 400x. A. Kelompok kontrol, B. Kelompok pristane, C. Kelompok pristane+secretome.

PEMBAHASAN

Pemberian *secretome* sel punca mesenkimal akan menurunkan ekspresi IL-17 dan TNF- α pada mencit model lupus yang sebelumnya telah diinduksi menggunakan pristane. Hal ini dapat dilihat dari ekspresi IL-17 dan TNF- α yang lebih rendah pada kelompok pristane+*secretome* dibandingkan dengan kelompok pristane. Penelitian ini menggunakan sampel mencit yang diinduksi dengan pristane.

Penelitian ini menggunakan sampel mencit karena adanya gen *susceptible* pada mencit dan manusia²⁰. SLE yang terjadi pada mencit sangat mirip dengan yang terjadi pada manusia dalam hal produksi autoantibodi dan keterlibatan penyakit ginjal. Mencit betina lebih mudah menderita SLE. Salah satu cara menginduksi mencit *strain* normal menjadi lupus adalah dengan injeksi pristane (minyak hidrokarbon) dosis tunggal yang menyebabkan mencit memberikan gambaran klinis seperti pada manusia penderita SLE. Gambaran klinis tersebut adalah artritis, serositis, nefritis, vaskulitis, antigen anti smith, anti dsDNA, anti ribosomal P, dan *anti small nuclear ribonucleoprotein*^{20, 21}. Injeksi pristane intraperitoneal pada mencit normal memicu timbulnya sindrom autoimun seperti lupus. Pristane dengan dosis tunggal 0,5 ml

intraperitoneal menginduksi apoptosis *in vitro* dan *in vivo* pada sel-sel limfoid kavum peritoneal yang menjadi inti autoantigen²².

Interleukin-17 (IL-17) merupakan sitokin proinflamasi yang kuat yang diproduksi oleh limfosit T yang teraktivasi. Frekuensi dari sel T memproduksi IL-17 meningkat pada darah perifer pasien SLE, dan produksi IL-17 abnormal pada pasien SLE. Kadar IL-17 meningkat pada SLE dewasa dan berhubungan dengan aktivitas penyakit^{10, 11}.

TNF- α merupakan sitokin proinflamasi dan imunoregulator¹². Pada SLE, TNF- α memiliki dua aksi yang berbeda. Pertama, TNF- α dapat menjadi mediator immunosupresif dari sintesa autoantibodi. Kedua, TNF- α sebagai faktor proinflamasi yang secara akut dilepaskan ke jaringan lokal¹³.

Pada penelitian menggunakan biomarker IL-17 dan TNF- α sebagai penanda aktivitas inflamasi pada lupus. Kedua sitokin proinflamasi tersebut meningkat pada lupus. Pada penelitian ini ekspresi IL-17 dan TNF- α meningkat pada kelompok pristane atau kelompok mencit model lupus. Hal ini sesuai dengan teori sebelumnya yang mengatakan bahwa IL-17 dan TNF- α pada SLE meningkat.

Secretome merupakan protein yang disekresi oleh sel punca. *Secretome* mengandung *growth factor*, kemokin, sitokin, metabolit dan lipid bioaktif yang mengatur secara autokrin atau parakrin sambil merekayasa interaksi dengan lingkungan mikro sekitarnya¹⁷. Pada penelitian ini *secretome* diperoleh dari sel punca mesenkimal cairan amnion manusia yang dikondisikan hipoksia (O₂ 1-2%). Kondisi hipoksia akan meningkatkan produksi faktor pertumbuhan dan molekul-molekul anti inflamasi, antara lain FGF, VEGF, IGF, HGF, dan menurunkan proliferasi sel T¹⁸. Pemberian secara sistemik akan menimbulkan efek jauh atau efek lokal (parakrin) meliputi angiogenesis, diferensiasi dan pertumbuhan sel, hambatan fibrosis dan hambatan apoptosis. Efek imunomodulasi yaitu : supresi sel T dan sel B, diferensiasi sel

T, inhibisi sel NK, inhibisi maturasi sel dendritic¹⁵. VEGF bekerja sebagai anti apoptosis. HGF bekerja sebagai imunomodulator, antiinflamasi dan melindungi dari apoptosis¹⁸. Pada SLE terjadi gangguan pembersihan sel-sel apoptosis dan kompleks imun, hilangnya toleransi imun, meningkatnya beban antigenik, bantuan sel T yang berlebihan, gangguan supresi sel B dan peralihan respon imun dari Th1 ke Th2 menyebabkan hiperaktivitas sel B sehingga muncul autoantibodi patogenik⁴.

Secretome meningkatkan sel Treg dan menginduksi penurunan Th17 secara signifikan, sehingga *secretome* akan meningkatkan rasio sel Treg/Th17. Th17 menurun kadarnya menyebabkan penurunan TNF- α ²³. Sun *et al.* dan Liang *et al.*, mengungkapkan bahwa pada lupus manusia transplantasi baik sel punca mesenkimal dari sumsum tulang belakang baik allogenik atau autologous juga meningkatkan sel Treg, mengisyaratkan bahwa ini merupakan salah satu mekanisme dari *secretome* sel punca mesenkimal memperbaiki penyakit^{24,25}.

Penelitian sebelumnya oleh Sun *et al.* berupa penelitian pemberian sel punca mesenkimal pada pasien lupus aktif dan nefritis lupus yang tidak respon terhadap terapi siklosporin iv dan prednison oral (≥ 20 mg/hari). Pada penelitian ini skor SLEDAI dan proteinuria membaik secara signifikan pada follow up bulan pertama, keenam dan ke dua belas. Kadar sel CD4+ meningkat dan terapi diturunkan dan ditunda^{24,25}.

Liang *et al.* meneliti pemberian sel punca mesenkimal dari sumsum tulang pada pasien lupus yang gagal dalam terapi *mycophenolate mophetil* oral (1-2 gr/hari selama 3 bulan) dengan skor SLEDAI yang tinggi walaupun menggunakan terapi glukokortikoid dan imunosupresan. Proteinuria menurun secara signifikan satu minggu setelah terapi sel punca mesenkimal dengan penurunan antibodi anti-dsDNA yang signifikan pada satu bulan dan tiga bulan paska terapi^{23,25}.

Penelitian akan efek *secretome* pada lupus belum pernah diteliti sebelumnya. Akan tetapi terdapat beberapa penelitian akan efek *secretome* terhadap keadaan lainnya. Hoetzenecker *et al.* meneliti efek *secretome* sel punca mesenkimal terhadap miokarditis yang disebabkan oleh autoimun pada mencit. Mencit yang telah diinduksi menjadi miokarditis autoimun kemudian diinjeksikan *secretome* secara intraperitoneal pada waktu yang berbeda (hari ke 0, 7, dan 14). Terjadi penurunan kadar IL-1, TGF- β , IL-6, serta gambaran histologis yang membaik dibandingkan kelompok kontrol²⁶.

Chang *et al.* meneliti efek *secretome* sel punca mesenkimal yang didapat dalam kondisi normoksia dan hipoksia terhadap tikus model cedera otak. Didapatkan hasil cedera otak pada tikus dengan terapi *secretome* hipoksia lebih baik dibandingkan dengan *secretome* normoksia²⁷.

Wang *et al* melaporkan pemberian *secretome* sel punca embrionik pada mencit model AKI melindungi proteinuria serta menurunkan kadar BUN dan creatinin serum¹⁶.

Secara keseluruhan manfaat dari penelitian ini adalah pemberian *secretome* sel punca mesenkimal akan berpengaruh menurunkan ekspresi IL-17 dan TNF- α pada mencit model lupus. Hal ini dapat dilihat dari pemberian *secretome* sel punca mesenkimal 0,45 ml intraperitoneal dosis tunggal berpengaruh menurunkan ekspresi IL-17 dan TNF- α secara statistik bermakna signifikan ketika dibandingkan dengan kelompok pristan. Sehingga dapat dipertimbangkan penggunaan *secretome* sebagai terapi SLE potensial. Bukti manfaat *secretome* sebagai terapi alternatif pada lupus yang refrakter terhadap terapi imunosupresan yang menghasilkan perbaikan klinis dan penurunan anti dsDNA²³.

Penelitian ini memiliki keterbatasan dalam sitokin yang diperiksa terbatas pada IL-17 dan TNF- α , mengingat SLE tidak hanya dipengaruhi oleh kedua sitokin tersebut. Selain

itu penelitian ini masih diujikan ke mencit model lupus, sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk melihat efek *secretome* sel punca mesenkimal terhadap manusia.

KESIMPULAN

Pemberian *secretome* sel punca mesenkimal menurunkan ekspresi IL-17 dan TNF- α pada mencit model lupus.

Saran untuk dilakukan penelitian lebih lanjut akan efek *secretome* sel punca mesenkimal pada manusia dengan SLE dan dibandingkan dengan terapi SLE lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mocarzel LOC, Lanzieri PG, Montes RA, Gismondi RAOC, Mesquita CT. Systemic Lupus Erythematosus: Review of Cardiovascular Aspects. *International Journal of Cardiovascular Science* 2015;28(3): 251-261.
2. Comte BH, Karampetsou MP, Tsokos GC. T cells as a therapeutic target in SLE. *Journal Lupus* 2015;24:351-363.
3. Chen J, Wu M, Wang J, Li X. Immunoregulation of NKT Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Immunology Research* 2015;20673:1-8.
4. Suarjana IN. Imunopatogenesis Lupus Eritematosus Sistemik. Dalam : Simadibrata M, Syam AF, Setiati S, Setyohadi B, Alwi I (edt). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III*. Edisi VI. Interna Publishing FK UI, Jakarta. 2014 : 3331-3345.
5. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Clinical Manifestations, And Diagnosis. Dalam : Cervera R, Espinosa G, D'Cruz D (edt). *Eular Textbook of Rheumatic Disease*. 2012: 476-505.
6. Tsokos GC. Mechanism of Disease Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine* 2011; 365(22):2110-2121.
7. Hahn BH. The Pathogenesis of SLE. Dalam: Wallace DJ, Hahn BH (EDT). *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. Eighth Edition. Saunders: Philadelphia. 2013: 25-35.
8. Yap DYH dan Lai KN. Cytokines and Their Roles in Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus: From Basics to Recent Advances. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010:1-10.
9. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia Untuk Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2011.
10. Pelicari KO, Postal M, Sinicato NA, Peres FA, Fernandes PT, Marini R, et al. Serum interleukin-17 levels are associated with nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clinics* 2015;70(5):313-317.
11. Vincent FB, Northcott M, Hoi A, Mackay F, Morand EF. Clinical associations of serum interleukin-17 in systemic lupus erythematosus clinical associations of serum interleukin-17 in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research & Therapy* 2013;15:R97.
12. Zhu LJ, Yang X, Yu XQ. Anti-TNF- α Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010:1-7.
13. Hirankarn N, Avihingsanon Y, Wongpiyabovorn J. Genetic susceptibility to SLE is associated with TNF-alpha gene polymorphism -863, but not -308 and -238, in Thai population. *International Journal of Immunogenetics* 2007;34:425-430.
14. Meirelles LDS, Fontes AM, Covas DT, Caplan AI. Mechanism Involved in the Therapeutic Properties of Mesenchymal Stem Cells. *Cytokine Growth Factor Review* 2009; 20: 419-427.
15. Carrion FA, Figueroa FE. Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: Is the Cure for Connective Tissue Disease Within Connective Tissue?. *Stem Cell Research & Therapy* 2011;2(23):1-8.
16. Wang Y, Bakota E, Chang BHJ, Entman M, Hartgerink JD, Danesh FR. Peptide Nanofibers Preconditioned with Stem Cell Secretome Are Renoprotective. *Journal of The American Society Nephrology*, 2011; 22: 704-717.
17. Drago D, Cossetti C, Iraci N, Gaude E, Musco G, Bachi A, Pluchino S. The Stem Cell Secretome and It's Role in Brain Repair. *Biochimie*, 2013;95: 2271-2285.
18. Madrigal M, Rao KS, Riordan NH. A Review of Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cell Secretions and Induction of Secretory Modification by Different Culture Methods. *Journal of Translational Medicine*, 2014;12(260):1-14.
19. Musai M. Terapi Lupus Eritematosus Sistemik dengan Penghambatan Kostimulasi Sel T.

- Majalah Kedokteran Indonesia, 2010;60(10): 1-6.
20. Rottman JB dan Willis CR. Mouse Models of Systemic Lupus Erythematosus Reveal a Complex Pathogenesis. *Veterinary Pathology*, 2010; 47(4): 664- 676.
 21. Reeves WH, Lee PY, Weinstein JS, Satoh M, Lu L. Induction of Autoimmunity by Pristane and Other Naturally Occurring Hydrocarbons. *Trends in Immunology*, 2009;30(9): 455–464.
 22. Calvani N, Caricchio R, Tucci M, Sobel E, Silvestris P, Tartaglia P, Richards HB. Induction of Apoptosis by the Hydrocarbon Oil Pristane: Implications for Pristane-Induced Lupus. *The Journal of Immunology*, 2007;2005(175): 4777-4782.
 23. Figueroa FE, Carrión F, Villanueva S, Khoury M. Mesenchymal Stem Cell treatment for autoimmune diseases: a critical review. *Biological Research*, 2012;2012(5):269-277.
 24. Sun L, Wang D, Liang J, Zhang H, Feng X, Wang H. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Severe and Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 2010;62(8): 2467-2475.
 25. Liang J, Zhang H, Hua B, Wang H, Lu L, Shi S, et al. Allogenic Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Refractory Systemic Lupus Erythematosus: A Pilot Clinical Study. *Annals of the Rheumatic Disease*, 2010;2010(69): 1423-1429.
 26. Hoetzenecker K, Zimmermann M, Hoetzenecker W, Schweiger T, Kollmann D, Mildner M, et al. Mononuclear cell secretome protects from experimental autoimmune myocarditis. *European Heart Journal*, 2013;2013(10):1-11.
 27. Chang CP, Chio CC, Cheong CU, Chao CM, Cheng BC, Lin M. Hypoxic preconditioning enhances the therapeutic potential of the secretome from cultured human mesenchymal stem cells in experimental traumatic brain injury. *Clinical Science*, 2013;2013(124): 165–176.