

DOI: <http://dx.doi.org/10.33846/sf14nk112>

Pengaruh Pemberian *Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly* Terhadap Kadar Malondialdehid Tikus Wistar Hiperglikemia

Nadhira Isza Qushoyyi

S1 Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia; nadhiraiszaq@gmail.com
(koresponden)

Endrinaldi Endrinaldi

Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia; endrinaldi1959@gmail.com

Miftah Irramah

Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia; miftahirramah@rocketmail.com

Husnil Kadri

Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia; husnilkadri@med.unand.ac.id

Aswiyanti Asri

Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia;
aswiyanti.asri@gmail.com

Rhamani Welan

Bagian Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia; rahmaniwelan@gmail.com

Husna Yetti

Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Andalas,
Padang, Indonesia; husnayetti@med.unand.ac.id

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by hyperglycemia, which causes damage to tissues and organs through the process of oxidative stress. Malondialdehyde (MDA) as a biomarker of oxidative stress has a significant increase in hyperglycemia. Stem cell therapy can be an option for diabetes mellitus such as Wharton's jelly mesenchymal stem cells. This study aimed to determine the effect of MSC-WJ administration on serum MDA levels of hyperglycemic Wistar rats. This experimental study applied a post-test only design with a control group. The sample consisted of 21 male Wistar rats divided into 3 groups, including the negative control group (K-), namely the group that was only given a standard feed diet, the positive control group (K+), namely the group that was injected with alloxan with a dose of 0.2 ml intraperitoneally, and the treatment group (P), which was the alloxan-induced group, and was given MSC-WJ at a dose of 3 million cells intravenously in the rat tails. In all three groups, blood was taken from the retro orbital plexus to measure serum MDA levels with the TBARS test. The results of the analysis showed that the mean serum MDA levels of the K-, K+, and P groups were 1.83 nmol/ml, 2.97 nmol/ml, and 1.73 nmol/ml, respectively. The results of the comparison test showed a value of $p = 0.000$. It was concluded that there was a significant difference in serum MDA levels between the three groups, which indicated that MSC-WJ administration could reduce alloxan-induced hyperglycemia Wistar rats serum MDA levels.

Keywords: hyperglycemia; malondialdehyde; Wharton's jelly mesenchymal stem cells

ABSTRAK

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia, yang menyebabkan kerusakan jaringan dan organ melalui proses stress oksidatif. Malondialdehid (MDA) sebagai biomarker stress oksidatif mengalami peningkatan signifikan pada hiperglikemia. Terapi *stem cell* dapat menjadi pilihan untuk diabetes mellitus seperti *mesenchymal stem cell wharton's jelly*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian MSC-WJ terhadap kadar MDA serum tikus wistar hiperglikemia. Penelitian eksperimental ini menerapkan rancangan *post-test only with control group*. Sampel adalah 21 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 3 kelompok, di antaranya kelompok kontrol negatif (K-) yaitu kelompok yang hanya diberi diet pakan standar, kelompok kontrol positif (K+) yaitu kelompok yang diinjeksi aloksan dengan dosis 0,2 ml secara intraperitoneal, dan kelompok perlakuan (P) yaitu kelompok yang diinduksi aloksan, serta diberi MSC-WJ dengan dosis 3 juta sel secara intravena pada ekor tikus. Pada ketiga kelompok dilakukan pengambilan darah dari pleksus retro orbitalis untuk pengukuran kadar MDA serum dengan tes TBARS. Hasil analisis menunjukkan kadar rerata MDA serum kelompok K-, K+, dan P secara berturut-turut adalah 1,83 nmol/ml, 2,97 nmol/ml, dan 1,73 nmol/ml. Hasil uji perbandingan menunjukkan nilai $p = 0,000$. Disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar MDA serum yang bermakna di antara ketiga kelompok, yang menunjukkan bahwa pemberian MSC-WJ dapat menurunkan kadar MDA serum tikus wistar hiperglikemia yang diinduksi aloksan.

Kata kunci: hiperglikemia; malondialdehid; *mesenchymal stem cell wharton's jelly*

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolik kronis yang disebabkan oleh ketidakmampuan pankreas menghasilkan insulin dan atau ketidakmampuan tubuh menggunakan insulin yang ada secara efektif.⁽¹⁾ Gangguan sekresi insulin atau gangguan respons sel terhadap insulin menyebabkan terjadinya hiperglikemia, yaitu peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal.⁽²⁾ DM kini menjadi salah satu ancaman kesehatan secara global yang jumlah kasusnya terus mengalami peningkatan selama 3 dekade terakhir.^{(3),(4)} Menurut *International Diabetes Federation*, pada tahun 2021, orang dewasa berusia 20-79 tahun yang menderita

DM adalah sebanyak 537 juta orang. Jumlah ini diprediksi akan terus meningkat pada tahun 2030 menjadi 643 juta orang dan pada tahun 2045 menjadi 783 juta orang.

Di dunia, Indonesia merupakan negara peringkat ke-5 tertinggi jumlah orang dewasa yang menderita DM dan diperkirakan Indonesia akan terus naik peringkat hingga tahun 2045.⁽⁵⁾ Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar 2018, prevalensi DM di Indonesia pada penduduk usia ≥ 15 tahun berdasarkan pemeriksaan glukosa darah adalah 10.9%.⁽⁶⁾ Prevalensi DM berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk Provinsi Sumatera Barat usia ≥ 15 tahun adalah 1.64% dengan prevalensi Kota Padang sebesar 2.47%.⁽⁷⁾

Hiperglikemia adalah indikator klinis DM.⁽¹⁾ Hiperglikemia kronis pada DM berkaitan dengan kerusakan sistem organ tubuh, seperti gangguan pada ginjal, mata, saraf, dan pembuluh darah.⁽⁸⁾ Hiperglikemia dapat menyebabkan kerusakan pada organ dan jaringan tersebut melalui proses stress oksidatif.⁽⁹⁾ Stress oksidatif adalah ketidakseimbangan antara pro-oksidan dan antioksidan dimana pro-oksidan lebih tinggi daripada antioksidan.⁽¹⁰⁾ Stress oksidatif pada hiperglikemia disebabkan oleh produksi ROS sebagai agen pro-oksidan meningkat, sedangkan aktivitas dari antioksidan menurun.⁽¹¹⁾ Peningkatan jumlah ROS akan menyerang asam lemak tak jenuh tinggi pada membran sel sehingga menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid.⁽¹²⁾ Hasil akhir utama dari peroksidasi lipid adalah MDA, yaitu suatu aldehid yang sangat reaktif.⁽¹³⁾ Terdapat peningkatan kadar MDA serum pada hiperglikemia, peningkatan kadar MDA serum ini dapat menjadi biomarker utama stress oksidatif.⁽¹⁴⁾

Tatalaksana DM terdiri atas tatalaksana farmakologi dan non farmakologi. Intervensi farmakologis adalah berupa obat anti hiperglikemia yang diberikan secara oral maupun suntikan.⁽³⁾ Obat anti hiperglikemia ini memiliki berbagai regimen yang bersifat sangat individual. Manajemen terapi juga sangat bergantung pada kontrol glukosa darah mandiri karena obat anti hiperglikemia ini memiliki efek samping yang penting untuk diperhatikan, seperti hipoglikemia yang dapat menyebabkan kerusakan otak menetap hingga kematian.^{(15),(16)} Terapi non-farmakologis untuk penanganan hiperglikemia pada DM salah satu contohnya adalah transplantasi sel pulau pankreas. Namun terapi ini tidak bisa dilakukan secara luas pada pasien DM karena keterbatasan donor, kejadian penolakan cangkok, dan trauma akibat operasi maka.⁽¹⁷⁾ Hal tersebut menjadikan DM sebagai salah satu penyakit kronik belum mempunyai pengobatan definitif yang efektif hingga saat ini. Penatalaksanaan DM yang tersedia hanya terbatas untuk mengurangi gejala klinis dan memperlambat progresifitas penyakit serta komplikasi jangka panjang.⁽¹¹⁾ Oleh karena itu, kondisi ini mendorong kepada pencarian terapi definitif yang dapat memperbaiki kerusakan sel beta pankreas. Terapi *stem cell* adalah alternatif terapi berbasis sel yang bisa dijadikan pilihan sebagai terapi DM karena kemampuannya untuk memperbaiki kerusakan sel beta pankreas yang terjadi pada pasien DM.⁽¹⁸⁾

MSC dapat diperoleh dari beberapa sumber, seperti lemak, *bone marrow*, dan *wharton's jelly*. MSC yang digunakan dalam penelitian ini adalah *mesenchymal stem cell wharton's jelly*. MSC-WJ adalah *stem cell* yang berasal dari jaringan ikat mukosa tali pusat yang terletak di antara epitel amnion dan pembuluh darah pusat.⁽¹⁹⁾ MSC-WJ memiliki banyak keunggulan dibandingkan dengan sumber MSC lainnya, diantaranya yaitu MSC-WJ memiliki potensi regenerasi, diferensiasi dan proliferasi yang lebih tinggi, memiliki kemampuan imunomodulasi, serta pengumpulannya yang aman karena tidak menimbulkan masalah hukum dan etika.⁽²⁰⁾

Penelitian mengenai terapi *stem cell* mengalami perkembangan pesat di berbagai belahan dunia, termasuk di Indonesia. *Stem cell* adalah sel yang memiliki kemampuan untuk beregenerasi dan berdiferensiasi menjadi berbagai sel, seperti sel saraf, darah, dan tulang rawan serta tipe sel lainnya.^(21,22) Terdapat beberapa sumber dari *stem cell*, salah satunya adalah *mesenchymal stem cell*. MSC dapat memperbaiki kerusakan sel beta pankreas dan menyekresikan insulin secara berkelanjutan untuk memberikan respons terhadap kadar glukosa darah yang tinggi.⁽²³⁾ Beberapa penelitian telah banyak dilakukan mengenai MSC, diantaranya penelitian yang dilakukan oleh Kono dkk. (2014), bahwa terjadi peningkatan kadar insulin pada tikus diabetes yang diinjeksikan *adipose derived mesenchymal stem cells* (AD-MSC).⁽²⁴⁾ Penelitian lain juga dilakukan oleh Gao, *et al.* (2014), bahwa pemberian *bone marrow derived mesenchymal stem cells* (BM-MSC) menyebabkan peningkatan jumlah sel beta pankreas pada tikus model diabetes.⁽²⁵⁾ Hipotesis penelitian ini adalah terdapat pengaruh pemberian MSC-WJ dalam menurunkan kadar MDA serum tikus wistar model hiperglikemia yang diinduksi aloksan.

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *true experimental* dengan rancangan *post-test only with control group*. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Sampel yang digunakan yaitu tikus putih (*Rattus novergicus*) jantan galur wistar berumur 2-3 bulan dengan berat badan 200-300 gram. Besar sampel berjumlah 7 ekor tikus untuk setiap kelompok sebanyak 3 kelompok sehingga total jumlah tikus yang dibutuhkan adalah 21 ekor.

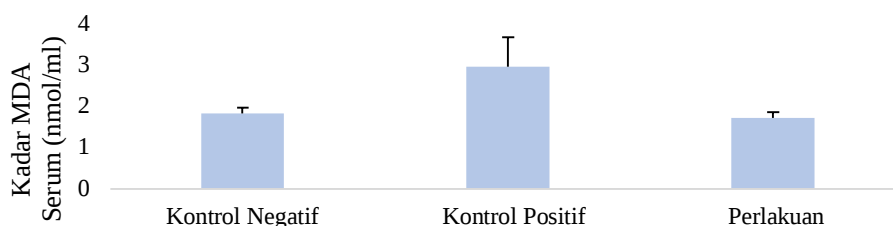
Tikus diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari dan dibagi menjadi 3 kelompok secara acak, yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kelompok kontrol positif (K+), dan kelompok perlakuan (P). Kelompok K+ hanya diberi diet pakan standar dan tidak diberi aloksan maupun MSC-WJ. Kelompok K+ dan kelompok P diberi diet pakan standar dan diinjeksi aloksan dengan dosis 0,2 ml secara intraperitoneal lalu dibiarkan selama 7 hari. Pada hari ke-7, kelompok P diinjeksi MSC-WJ dengan dosis 3 juta sel secara intravena pada ekor tikus. Sebelum diinjeksi, tikus dianestesi dengan 0,1 ml xylazine 10% secara intraperitoneal. Pada hari ke-30 setelah diberi MSC-WJ pada kelompok P, maka dilakukan pengambilan darah dari pleksus retro orbitalis untuk pengukuran kadar MDA serum tikus ketiga kelompok. Kadar MDA serum diukur dengan tes TBARS menggunakan metode spektrofotometri. Data yang diperoleh dianalisis dengan uji One Way ANOVA dan Post Hoc Bonferroni. Penelitian ini telah mendapatkan izin etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor 837/UN.16.2/KEP-FK/2022.

HASIL

Tabel 1. Rerata kadar MDA serum

Kelompok	Rerata kadar MDA serum (nmol/ml) - SD	Nilai p dari ANOVA
Kontrol negatif	1,83 - 0,15	0,000
Kontrol positif	2,97 - 0,73	
Perlakuan	1,73 - 0,14	

Berdasarkan tabel 1 diketahui bahwa kadar rerata MDA serum tikus terendah terdapat pada kelompok perlakuan dan kadar rerata MDA serum tertinggi terdapat pada kelompok kontrol positif. Data kadar rerata MDA serum tikus dianalisis secara statistik meliputi uji normalitas, uji homogenitas, uji *One Way ANOVA*, dan uji *Post Hoc Bonferroni*. Hasil uji normalitas dan homogenitas menunjukkan bahwa nilai $p > 0,05$. Hasil analisis statistik ANOVA menunjukkan nilai signifikansi 0,000, maka terdapat perbedaan kadar MDA serum tikus yang bermakna antara ketiga kelompok data penelitian. Untuk mengetahui perbedaan yang bermakna pada masing-masing kelompok maka dilakukan uji *Post Hoc Bonferroni*. Hasil analisis tersebut dapat dilihat pada gambar 1 yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif serta antara kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan.



Gambar 1. Hasil Uji *Post Hoc Bonferroni*, * $p < 0,05$ dibandingkan kelompok kontrol positif

PEMBAHASAN

Berdasarkan gambar 1 terlihat bahwa terdapat peningkatan kadar rerata MDA serum tikus pada kelompok yang diinduksi aloksan tetapi tidak diberi terapi MSC-WJ yaitu kelompok kontrol positif (K+). Data ini menunjukkan bahwa pemberian aloksan pada tikus bermakna secara statistik meningkatkan kadar rerata MDA serum tikus. Hasil tersebut linier dengan penelitian yang dilakukan oleh Paula dkk. (2017), bahwa terjadi peningkatan kadar MDA pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan daripada tikus yang tidak diabetes.⁽²⁶⁾ Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian oleh Kusmiati dkk. (2019), bahwa aloksan menginduksi hiperglikemia pada tikus dengan menyebabkan stress oksidatif di sel beta pankreas. Stress oksidatif terjadi karena peningkatan pembentukan ROS dan penurunan sistem pertahanan antioksidan. Pembentukan ROS yang diinduksi aloksan terjadi karena aloksan direduksi oleh glutathione membentuk asam dialurat yang kemudian mengalami re-oksidasi sehingga membentuk suatu siklus redoks. Terjadi pembentukan ROS seperti radikal superoksida dan radikal hidroksil dari siklus tersebut. Radikal hidroksil yang terbentuk dapat mengalami dismutase menjadi hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida yang menumpuk karena siklus yang berkelanjutan tersebut kemudian bereaksi dengan Fe^{3+} melalui reaksi fenton membentuk suatu radikal hidroksil yang sangat reaktif. Peningkatan jumlah ROS yang diinduksi aloksan ini selanjutnya menyebabkan terjadinya proses peroksidasi lipid sehingga meningkatkan kadar MDA serum tikus.^(27,28)

Gambar 1 juga menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar rerata MDA serum tikus pada kelompok perlakuan (P) yaitu kelompok tikus yang diinduksi aloksan dan diberi terapi MSC-WJ. Data tersebut menginterpretasikan bahwa terapi MSC-WJ pada tikus hiperglikemia bermakna secara statistik dalam menurunkan kadar rerata MDA serum tikus. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yousef dkk. (2021), bahwa pemberian MSC sebagai terapi tikus diabetes menyebabkan penurunan kadar MDA serum.⁽²⁹⁾ Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ezquer dkk. (2015), bahwa pemberian MSC dapat menyebabkan penurunan peroksidasi lipid sehingga menurunkan kadar MDA serum tikus. Hal ini terjadi karena MSC dapat memperbaiki kondisi stress oksidatif melalui mekanisme enzimatik, yaitu MSC mengurangi produksi ROS yang berlebihan dan meningkatkan aktivitas antioksidan seperti katalase dan SOD.⁽³⁰⁾

MSC-WJ juga bisa memberikan efek terapi pada tikus diabetes melalui beberapa mekanisme lain. MSC-WJ memiliki kemampuan untuk menyekresikan sitokin parakrin agar dapat menciptakan lingkungan yang tepat untuk perbaikan sel beta pankreas yang mengalami kerusakan. Selain memperbaiki kerusakan sel, MSC-WJ juga dapat mengganti sel-sel yang rusak dengan cara berdiferensiasi menjadi IPCs. Hal ini linier dengan penelitian oleh Som dkk. (2018), bahwa terdapat regenerasi pankreas yang signifikan pada tikus diabetes yang diterapi dengan MSC-WJ. Efek yang dihasilkan oleh MSC-WJ ini didukung oleh kemampuan imunoregulasi dari MSC-WJ yang menyebabkan pergeseran ekspresi dan sekresi sitokin pro-inflamasi ke sitokin anti-inflamasi sehingga mengembalikan keseimbangan inflamasi pada pankreas tikus diabetes.^{(29),(31),(32)}

Pemberian MSC-WJ terbukti menurunkan kadar MDA serum tikus hiperglikemia sebagai marker stress oksidatif. Hal ini terlihat dari perbedaan pada kadar MDA serum tikus hiperglikemia yang diterapi dengan MSC-WJ dan tikus yang tidak diterapi dengan MSC-WJ. Aloksan mampu menginduksi hiperglikemia melalui proses stress oksidatif pada tikus. Stress oksidatif dapat terjadi pada sel beta pankreas karena aloksan memicu pembentukan ROS yang berlebihan.⁽³³⁾ ROS memiliki sifat yang reaktif dan tidak stabil sehingga dapat menyerang banyak makromolekul termasuk PUFA yang dapat menyebabkan peroksidasi lipid.⁽³⁴⁾ Peroksidasi lipid memiliki produk akhir utama berupa suatu aldehid reaktif yang disebut dengan MDA. MDA adalah salah satu biomarker

stress oksidatif karena dihasilkan melalui proses peroksidasi lipid yang disebabkan oleh serangan ROS. Dengan demikian, jika terjadi peningkatan kadar MDA serum maka dapat diinterpretasikan bahwa juga terjadi peningkatan stress oksidatif.^{(35),(36)} Penelitian ini menggunakan MSC-WJ untuk mencegah terjadinya stress oksidatif tersebut. Hal ini disebabkan oleh MSC-WJ yang memiliki kemampuan mengurangi stress oksidatif dengan menurunkan jumlah ROS dan meningkatkan pertahanan antioksidan. Selain itu, MSC-WJ juga dapat menjadi terapi pada tikus diabetes dengan kemampuan reparasi dan regenerasi sel beta pankreas, diferensiasi menjadi IPCs, serta imunoregulasi.^(30,31)

Penelitian ini telah dilaksanakan berdasarkan prosedur yang seharusnya. Namun masih didapatkan keterbatasan dalam penelitian seperti peneliti tidak menilai data perbedaan kadar MDA serum pada kelompok tikus hiperglikemia yang diterapi MSC-WJ dengan dosis dan interval waktu pemberian yang berbeda.

KESIMPULAN

Terdapat pengaruh pemberian MSC-WJ dalam menurunkan kadar MDA serum tikus wistar model hiperglikemia yang diinduksi aloksan.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation (IDF). IDF diabetes atlas. IDF; 2019.
2. Mouri Mi, Badireddy M. Hyperglycemia. StatPearls; 2022.
3. Perkeni. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes mellitus tipe-2 dewasa di Indonesia 2021. Jakarta: Perkeni; 2021.
4. WHO. Global report on diabetes. Geneva: WHO; 2016.
5. International Diabetes Federation (IDF). IDF diabetes atlas. IDF; 2021.
6. Kemenkes RI. Hasil utama Riskesdas 2018. Jakarta: Kemenkes RI. 2018.
7. Kemenkes RI. Laporan Provinsi Sumatera Barat Riskesdas 2018. Jakarta: Kemenkes RI; 2018.
8. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology. Philadelphia: Elsevier; 2018.
9. Marcovecchio ML. Complications of acute and chronic hyperglycemia. Rev Diabetes. 2017;13(1):1–5.
10. Ullah A, Khan A, Khan I. Diabetes mellitus and oxidative stress. Saudi Pharm J. 2016;24(5):547–53.
11. Dehnoo MG, Khoei HA, Lorigoini Z, Kopaei MR. Oxidative stress and antioxidants in diabetes mellitus. Asian Pac J Trop Med. 2020;13(10):431–8.
12. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, dkk. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:14.
13. Ito F, Sono Y, Ito T. Measurement and clinical significance of lipid peroxidation as a biomarker of oxidative stress: oxidative stress in diabetes, atherosclerosis, and chronic inflammation. MDPI. 2019;8:28.
14. Tiwari BK, Pandey KB, Abidi AB, Rizvi SI. Markers of oxidative stress during diabetes mellitus. J Chem Inf Model. 2016;27(1):449–55.
15. Perkeni. Pedoman terapi insulin pada pasien diabetes mellitus 2019. Jakarta: Perkeni; 2019.
16. UKK Endokrinologi Anak dan Remaja. Pengelolaan diabetes mellitus tipe-1. IDAI. 2015;3:129.
17. Lee KO, Gan SU, Calne RY. Stem cell therapy for diabetes. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2012;16:227–30.
18. Memon B, Abdelalim EM. Stem cell therapy for diabetes: beta cells versus pancreatic progenitors. Cells. 2020;9(2):1–19.
19. Marino L, Castaldi MA, Rosamilio R, Ragni E, Vitolo R, Fulgione C, dkk. Mesenchymal stem cells from the Wharton's jelly of the human umbilical cord: biological properties and therapeutic potential. Int J Stem Cells. 2019;12(2):218–26.
20. Kim DW, Staples M, Shinozuka K, Pantcheva P, Kang SD, Borlongan C V. Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: phenotypic characterization and optimizing their therapeutic potential for clinical applications. Int J Mol Sci. gambaran histologi pada ginjal tikus putih. Student J. 2013;1(2):222–8.
21. Pawitan JA, Pratama G, Jusuf AA, Liem IK, Dilogo IH, Indrani DJ, et al. Aspek Biologi Pemrosesan dan Aplikasi klinis sel punca mesenkimal. Jakarta: FK UI; 2018.
22. Rahim F, Arjmand B, Shirbandi K, Payab M, Larijani B. Stem cell therapy for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of metabolomics-based risks and benefits. Stem Cell Investig. 2018;5:12.
23. El-Badri N, Ghoneim MA. Mesenchymal stem cell therapy in diabetes mellitus: progress and challenges. J Nucleic Acids. 2013;2013:7.
24. Kono TM, Sims EK, Moss DR, Yamamoto W, Ahn G, Diamond J, dkk. Human adipose-derived stromal stem cells protect against STZ-induced hyperglycemia: analysis of hASC-derived paracrine effectors. Stem Cells. 2014;32(7):1831–42.
25. Gao X, Song L, Shen K, Wang H, Qian M, Niu W, dkk. Bone marrow mesenchymal stem cells promote the repair of islets from diabetic mice through paracrine actions. Mol Cell Endocrinol. 2014;388:41–50.
26. Paula PC, Sousa DOB, Oliveira JTA, Carvalho AFU, Alves BGT, Pereira ML, dkk. A protein isolate from moringa oleifera leaves has hypoglycemic and antioxidant effects in alloxan-induced diabetic mice. Molecules. 2017;22(2).
27. Lucchesi AN, de Freitas NT, Cassettari LL, Marques SFG, Spadella CT. Diabetes mellitus triggers oxidative stress in the liver of alloxan-treated rats: a mechanism for diabetic chronic liver disease. Acta Cir Bras. 2013;28(7):508.
28. Caesarianto W, Afiati F, Hutabarat R. Effect lutein of marigold flower (Tagetes erecta L.) on decreasing

- glucose and malondialdehyde levels in alloxan-induced blood mice. *ICOBAS*. 2019;070009.
29. Yousef HN, Sakr SM, Sabry SA. Mesenchymal stem cells ameliorate hyperglycemia in type 1 diabetic developing male rats. *Stem Cells Int*. 2021;2022.
 30. Ezquer F, Giraud-Billoud M, Carpio D, Cabezas F, Conget P, Ezquer M. Proregenerative microenvironment triggered by donor mesenchymal stem cells preserves renal function and structure in mice with severe diabetes mellitus. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
 31. Tsai PJ, Wang HS, Lin GJ, Chou SC, Chu TH, Chuan WT, dkk. Undifferentiated wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation induces insulin-producing cell differentiation and suppression of t-cell-mediated autoimmunity in nonobese diabetic mice. *Cell Transplant*. 2015;24(8):1555–70.
 32. Som C, Venkataramana NK. Evaluation of efficacy and regenerative potential of wharton's jelly and bone marrow derived mesenchymal stem cells in diabetic rats. *J Pre-Clinical Clin Res*. 2018;12(1):22–5.
 33. Rohilla A, Ali S. Alloxan induced diabetes: mechanisms and effects. *Int J Res Pharm Biomed Sci*. 2012;3(2):819–23.
 34. Suryadinata RV. Effect of free radicals on inflammatory process in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Amerta Nutr*. 2018;2(4):317–24.
 35. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2- nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:32.
 36. Yustika AR, Aulannia'am, Prasetyawan S. Kadar malondialdehid (MDA) dan gambaran histologi pada ginjal tikus putih. *Student J*. 2013;1(2):222–8.