

ARTIKEL PENELITIAN

Pengaruh Pemberian *Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly* Terhadap Aktivitas Enzim Katalase pada Tikus Wistar Model Hiperglikemia

Dhea Amaliya Ramadhani¹, Endrinaldi², Biomechy Oktomalia Putri³, Rauza Sukma Rita⁴, Liganda Endo Mahata⁵, Dian Pertiwi⁶

1. Program Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2. Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 3. Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 4. Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 5. Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 6. Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Korespondensi: Dhea Amaliya Ramadhani, dheeamaliya01@gmail.com, 081270559908

Abstrak

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* (MSC-WJ) terhadap aktivitas enzim katalase pada tikus wistar model hiperglikemia. **Metode:** Penelitian ini menggunakan 21 ekor tikus galur wistar jantan berumur 2-3 bulan dengan berat badan 200-300 gram sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Tikus dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), dan perlakuan (P). Kelompok K- hanya diberikan makan dan minum tanpa diberikan perlakuan. Kelompok K+ diinjeksi aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 100 mg/kgBB sehingga tikus menjadi hiperglikemia. Kelompok P diberikan injeksi aloksan dan dibiarkan selama seminggu, selanjutnya diberikan MSC-WJ 3×10^6 sel melalui vena ekor dan dibiarkan selama empat minggu. Setelah empat minggu, semua kelompok diambil darahnya untuk dilakukan pemeriksaan enzim katalase. **Hasil:** Rerata aktivitas enzim katalase pada kelompok K-, K+, dan P berturut-turut yaitu $4,22 \pm 0,27$ unit/mg, $2,39 \pm 0,19$ unit/mg, dan $3,93 \pm 0,45$ unit/mg. **Kesimpulan:** Hal ini menunjukkan bahwa pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* (MSC-WJ) berpengaruh terhadap peningkatan aktivitas enzim katalase serum tikus wistar model hiperglikemia.

Kata kunci: Hiperglikemia; Enzim katalase; *Mesenchymal stem cell Wharton's Jelly*

Abstract

Objective: To determine the effect of *Wharton's Jelly* (MSC-WJ) *mesenchymal stem cells* on the activity of the catalase enzyme in hyperglycemic Wistar rats. **Methods:** This study used 21 male Wistar rats aged 2-3 months with a body weight of 200-300 grams according to the inclusion and exclusion criteria. Mice were divided into 3 groups: negative control (K-), positive control (K+), and treatment (P). Group K- was only given food and drink without being given treatment. The K+ group was injected intraperitoneally with alloxan at a dose of 100 mg/kg BW so that the rats became hyperglycemic. Group P was given an alloxan injection and left for a week, then given MSC-WJ 3×10^6 cells through the tail vein and left for four weeks. After four weeks, all groups had their blood taken to examine the catalase enzyme. **Result:** Mean of catalase activity enzyme in the K-, K+, and P groups were 4.22 ± 0.27 units/mg, 2.39 ± 0.19 units/mg, and 3.93 ± 0.45 units /mg, respectively. **Conclusion:** This shows that the administration of *mesenchymal stem cells Wharton's Jelly* (MSC-WJ) has an effect on increasing the serum catalase enzyme activity of Wistar rats with hyperglycemia models.

Keywords: Hyperglycemia; Catalase enzyme; *Mesenchymal stem cell Wharton's Jelly*

PENDAHULUAN

Hiperglikemia adalah kondisi ketika kadar glukosa dalam darah berada di atas normal. Hiperglikemia disebabkan karena gangguan pada insulin, diantaranya insulin yang terlalu sedikit diproduksi oleh tubuh ataupun karena resistensi insulin. Insulin diproduksi oleh pankreas. Insulin merupakan hormon yang berfungsi untuk mengubah glukosa di dalam darah menjadi energi ataupun disimpan sebagai cadangan energi oleh tubuh.¹ Hiperglikemia merupakan salah satu ciri dari diabetes melitus (DM). Hiperglikemia akan membuat sel menjadi rentan mengalami nekroptosis, apoptosis, dan nekrosis.² Dalam kurun waktu lama, hiperglikemia bisa mengakibatkan kerusakan organ tubuh dan menimbulkan komplikasi seperti penyakit jantung, kerusakan saraf, kerusakan ginjal, amputasi pada tungkai bawah, dan gangguan pada mata.¹

Menurut *World Health Organization* (WHO), diabetes merupakan salah satu penyakit tidak menular yang mengakibatkan kematian pada rentang usia 30 hingga 69 tahun sesudah penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit respirasi. Sebanyak 1,5 juta penduduk meninggal akibat diabetes melitus.³ Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2021, sekitar 537 juta penduduk (10,5%) usia 20 hingga 79 tahun di dunia mengalami DM. Angka ini diprediksi akan meningkat setiap tahunnya. Pada tahun 2030, IDF memprediksi sekitar 643 juta penduduk (11,3%) mengalami DM, dan pada tahun 2045 mencapai angka 783 juta penduduk (12,2%) pada rentang usia yang sama.¹

Indonesia berada pada peringkat kelima dari sepuluh negara dengan prevalensi diabetes melitus terbanyak, yaitu 19,5 juta penduduk usia 20 hingga 79 tahun, dan pada tahun 2045 diprediksi menjadi 28,6 juta

penduduk.¹ Berdasarkan data Risesdas 2018, sebesar 2% penduduk Indonesia usia diatas 14 tahun menderita DM berdasarkan diagnosis dokter dan 8,5% berdasarkan hasil pemeriksaan darah. Data kasus DM tersebut mengalami peningkatan dibandingkan dengan data tahun 2013. Tahun 2013, kasus DM berdasarkan pemeriksaan dokter hanya sekitar 1,5% dan berdasarkan pemeriksaan darah sekitar 6,9%.⁴ Provinsi Sumatera Barat memiliki prevalensi DM yang didiagnosis oleh dokter sebesar 1,6% pada usia ≥ 15 tahun berdasarkan data Risesdas 2018.⁵

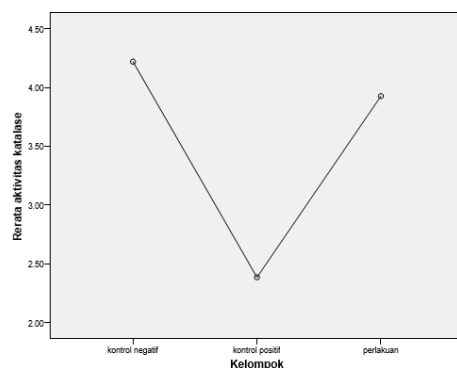
Hiperglikemia timbul akibat adanya kerusakan pada sel beta pankreas.¹ Kondisi ini akan memicu terbentuknya stres oksidatif.⁶ Stres oksidatif merupakan keadaan ketika terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan, bisa karena produksi radikal bebas yang berlebihan, antioksidan yang sedikit, ataupun keduanya. Selain dari produksi radikal bebas yang meningkat, stres oksidatif juga bisa terbentuk akibat dari kerusakan jaringan, kematian sel, stres metabolik yang berkelanjutan, dan faktor-faktor seperti hiperglikemia, obesitas, pertambahan usia, serta makanan tidak sehat yang dikonsumsi.⁷

Hiperglikemia yang berlangsung lama akan mengakibatkan jumlah radikal bebas semakin banyak di dalam tubuh.⁶ Radikal bebas adalah produk sampingan metabolisme yang memuat satu atau lebih elektron tidak berpasangan yang bersifat reaktif, berumur singkat, dan tidak stabil. Radikal bebas ada berbagai macam, diantaranya *reactive oxygen species* (ROS), *reactive nitrogen species* (RNS), dan *reactive chlorine species* (RCS). Hidroksil (OH), superoksida (O_2^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan asam hidroklorida (HOCl) merupakan contoh dari ROS.⁸

Kerusakan akibat radikal bebas dapat dicegah dengan membentuk sistem pertahanan berupa antioksidan.⁹ Antioksidan

dapat menetralkan tubuh dari radikal bebas, salah satunya dengan menyeimbangkan ROS. Antioksidan ada 2 jenis, yaitu enzimatis dan non enzimatis. Antioksidan enzimatis misalnya seperti *catalase* (CAT), glutathione peroksidase (GPx), dan superoksida dismutase (SOD). Sedangkan antioksidan non enzimatis contohnya yaitu vitamin, glutathione, dan ikatan ion logam.⁸

Katalase merupakan satu diantara beberapa jenis antioksidan yang akan menetralkan radikal bebas yang terbentuk selama hiperglikemia.⁶ Katalase akan mengubah H_2O_2 menjadi H_2O dan O_2 .¹⁰ Enzim ini berperan penting melindungi sel dari kerusakan akibat stres oksidatif dan mencegah terbentuknya radikal bebas.⁹ Aktivitas enzim katalase akan meningkat seiring dengan jumlah radikal bebas yang meningkat. Akan tetapi, jika antioksidan ini sudah tidak mampu lagi menetralkan radikal bebas karena jumlahnya yang terus meningkat maka aktivitas enzim ini akan berkurang dan berpotensi menimbulkan kerusakan sel.¹¹



Gambar 1. Grafik perbandingan rerata aktivitas enzim katalase antar kelompok.

Pengobatan dan pengontrolan terhadap penyakit diabetes masih menjadi tantangan hingga saat ini walaupun obat antidiabetik sudah ada. Diabetes tidak bisa sembuh, tetapi hanya bisa dikontrol. Selain dengan obat-obatan antidiabetik, pengontrolan kadar glukosa darah bisa

dilakukan dengan penerapan gaya hidup sehat. Tata laksana tersebut diperlukan agar progresivitas dan komplikasi dari penyakit dapat dicegah. Obat antidiabetes hanya berfungsi sebagai pengontrol gula darah, tetapi tidak bisa menyembuhkan penyakit. Selain itu, efek yang ditimbulkan dari pengobatan juga ada seperti hipoglikemia, kenaikan berat badan, muntah, diare, dan infeksi saluran kemih. Oleh karena itu, diperlukan terapi yang lebih aman dan efektif untuk menangani kondisi hiperglikemia. Salah satu yang berpotensi dalam penatalaksanaan kondisi ini adalah *stem cell* karena kemampuannya melakukan regenerasi dan sebagai imunomodulator.¹²

Salah satu jenis *stem cell* yang paling banyak digunakan saat ini yaitu *mesenchymal stem cell* (MSC). MSC dipilih karena kemampuannya dalam memperbaharui diri, berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel atau multipoten, homing atau mencapai tempat terjadinya inflamasi dan kerusakan jaringan, imunomodulator, mengurangi toksisitas, dan antigenisitas yang rendah.¹²⁻¹⁴ Risiko terjadinya tumor pada MSC juga minimal.¹³ Alasan ini juga mendukung MSC sebagai media terapi gen.¹⁴ Selain itu, kultur dan ekspansi in vitro mudah dilakukan pada MSC. MSC juga banyak tersedia dan mudah diisolasi dari berbagai jaringan seperti sumsum tulang, jaringan adiposa, tali pusar, plasenta, dan pulpa gigi.¹²⁻¹⁴

Jenis *stem cell* yang digunakan pada penelitian ini ialah *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* (MSC-WJ). *Mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* (MSC-WJ) memiliki beberapa keuntungan diantaranya mudah dalam melakukan isolasi, banyak ditemukan karena merupakan limbah medis yang dibuang saat kelahiran, tidak invasif, serta tidak ada masalah etik saat digunakan. Mekanisme kerja dari MSC-WJ terhadap diabetes dikaitkan dengan beberapa sifat biologis antara lain

homing, mengatur fungsi imun, menyekresikan molekul bioaktif, berdiferensiasi menjadi berbagai sel, dan sebagai media untuk terapi gen. Hal tersebut membuat MSC-WJ mampu memperbaiki kerusakan dari sel terutama di pankreas sehingga kadar glukosa darah dapat menurun, ROS menurun, dan aktivitas katalase menjadi meningkat.¹⁴

Mesenchymal Stem Cell telah digunakan baik kepada hewan maupun manusia sebagai percobaan klinis terhadap terapi diabetes.¹² Penelitian yang dilakukan oleh Hu dkk. tahun 2016 pada 61 pasien usia 18-60 tahun yang didiagnosis diabetes melitus tipe 2 menurut kriteria *American Diabetes Association* (ADA), MSC-WJ yang diberikan melalui infus intravena menunjukkan bahwa pemberian MSC-WJ dapat memperbaiki hiperglikemia, meningkatkan fungsi dari sel *islet*, dan mengurangi komplikasi diabetes. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa tidak ada efek samping yang serius ditemukan selama pemberian MSC-WJ.¹⁵ *Mesenchymal stem cell* juga berpengaruh terhadap antioksidan yaitu katalase. Penelitian Patrizia Burra dkk. tahun 2012 menjelaskan bahwa pada tikus yang mengalami *acute liver injury* setelah diberikan CCl₄, terdapat penurunan aktivitas katalase di hepar tikus. Saat tikus tersebut diberikan MSC-WJ aktivitas katalase mengalami peningkatan.¹⁶

Penelitian terkait *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap aktivitas enzim katalase pada tikus model hiperglikemia belum banyak dilakukan. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap aktivitas enzim katalase pada tikus model hiperglikemia.

METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi

Universitas Andalas dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Jenis penelitian yang digunakan adalah *true experimental* dengan rancangan *the post test only control group design*. Populasi penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar jantan yang diperoleh dari Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Sampel yang dipakai adalah tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar jantan yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 200-300 gram. Jumlah sampel minimal tiap kelompok hewan coba berdasarkan kriteria *World Health Organization* (WHO) adalah 5 ekor tikus. Untuk mencegah terjadinya *drop out* selama penelitian karena tikus sakit atau mati, maka dilakukan koreksi besar sampel dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$n' = \frac{n}{1 - f}$$

Besar sampel tiap kelompok perlakuan berdasarkan koreksi di atas adalah minimal 6 ekor tikus. Namun, untuk menghindari kemungkinan adanya kriteria eksklusi, peneliti mengambil sebanyak 7 ekor tikus tiap kelompok. Penelitian ini terdiri dari 3 kelompok sampel yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, dan kelompok perlakuan. Oleh karena itu, jumlah total tikus yang dibutuhkan adalah sebanyak 21 ekor tikus. Tikus yang diambil sebagai sampel dalam penelitian adalah tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar jantan yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 200-300 gram, dan mengalami hiperglikemia. Jika tikus tampak sakit yang ditandai dengan tidak bergerak aktif dan tidak mau makan, atau jika tikus mati selama penelitian, maka tikus tersebut tidak diambil sebagai sampel. Adapun pengambilan sampel dilakukan secara acak (*simple random sampling*).

Pada penelitian ini, tikus dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol

negatif (K-), kontrol positif (K+), dan perlakuan (P). Kelompok kontrol negatif (K-) hanya diberikan makan dan minum tanpa diberikan perlakuan. Kelompok kontrol positif (K+) diinjeksi aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 100 mg/kgBB sehingga tikus menjadi hiperglikemia. Kelompok perlakuan (P) diberikan injeksi aloksan dan dibiarkan selama seminggu, selanjutnya diberikan MSC-WJ 3×10^6 sel melalui vena ekor dan dibiarkan selama empat minggu. Setelah empat minggu, semua kelompok diambil darahnya untuk dilakukan pemeriksaan enzim katalase. Data dianalisis menggunakan uji *One Way Anova* setelah memenuhi syarat, yaitu data terdistribusi normal dan varian antar kelompok sama. Penelitian ini telah mendapatkan izin etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengukuran rerata aktivitas enzim katalase antar kelompok dapat dilihat pada grafik berikut:

Kondisi hiperglikemia pada tikus diketahui setelah pengukuran kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah tikus sebelum pemberian MSC-WJ dapat dilihat pada tabel 1 berikut:

Tabel 1. Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Sebelum Pemberian MSC-WJ

Kelompok	Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus (mg/dl) $\pm$ SD
Kontrol Negatif	63,86 $\pm$ 7,43
Kontrol Positif	421,29 $\pm$ 48,72
Perlakuan	412,71 $\pm$ 54,41

Tabel 1 memperlihatkan bahwa rerata kadar glukosa darah tikus pada kelompok kontrol negatif sebesar 63,86 mg/dl. Nilai ini berada pada rentang normal kadar glukosa darah tikus. Rerata kadar glukosa darah tikus kelompok kontrol positif sebesar 421,29 mg/dl. Nilai tersebut sudah menunjukkan kondisi hiperglikemia pada tikus karena kadar

glukosa darah sudah ≥ 200 mg/dl. Kadar glukosa darah tikus kelompok perlakuan juga sudah berada pada kondisi hiperglikemia, yaitu sebesar 412,71 mg/dl. Oleh karena itu, tikus pada kelompok perlakuan selanjutnya dapat diberikan MSC-WJ karena tikus sudah mengalami hiperglikemia.

Hasil rerata aktivitas enzim katalase pada tikus wistar model hiperglikemia setelah diterapi *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* dapat dilihat pada tabel 2 berikut ini:

Tabel 2. Rerata Aktivitas Enzim Katalase Serum Tikus

Kelompok	Rerata Aktivitas Enzim Katalase (Unit/mg) $\pm$ SD	P Value
Kontrol Negatif	4,22 $\pm$ 0,27	0,001
Kontrol Positif	2,39 $\pm$ 0,19	
Perlakuan	3,93 $\pm$ 0,45	

Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata aktivitas enzim katalase pada kelompok tikus hiperglikemia yang tidak diberikan *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* (kontrol positif) lebih rendah dibandingkan dengan rerata aktivitas enzim katalase pada kelompok tikus hiperglikemia yang diterapi dengan *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* (perlakuan) dan kelompok tikus yang tidak diberikan perlakuan (kontrol negatif).

Penurunan aktivitas enzim katalase diakibatkan oleh pemberian aloksan secara intraperitoneal pada tikus. Aloksan menyebabkan degradasi dari sel beta pankreas sehingga akan berpengaruh terhadap kualitas dan kuantitas dari insulin yang dihasilkan. Aloksan akan menghambat sekresi insulin dan membentuk *reactive oxygen species* (ROS) akibat proses reduksi dan re-oksidasi secara terus menerus aloksan dengan asam dialurat sehingga menghasilkan senyawa radikal yaitu superoksida dan hidroksil.¹⁷ Jumlah ROS yang berlebihan membuat sel beta pankreas mengalami nekrosis sehingga menimbulkan

diabetes.¹⁸ Kerusakan sel beta pankreas akan menimbulkan penurunan aktivitas katalase. Aktivitas enzim katalase menurun karena enzim katalase menguraikan hidrogen peroksida (H_2O_2) menjadi air (H_2O) dan oksigen (O_2) sehingga jumlah ROS yang terbentuk dapat berkurang.¹⁷ Hal ini sejalan dengan penelitian Ighodaro dkk. pada tahun 2018 yang menerangkan bahwa terdapat penurunan kadar enzim katalase setelah pemberian aloksan pada tikus.¹⁹

Hasil rerata aktivitas enzim katalase serum tikus yang diberikan aloksan dan MSC-WJ 3×10^6 sel lebih tinggi dibandingkan dengan tikus yang hanya diberikan aloksan saja. Peningkatan tersebut dapat dilihat dari rerata kelompok kontrol positif dibandingkan dengan kelompok perlakuan yaitu 2,39 unit/mg menjadi 3,93 unit/mg (**Tabel 2**). Hal ini disebabkan karena *mesenchymal stem cell* bersifat memperbaiki kerusakan jaringan (homing) serta mampu berdiferensiasi menjadi berbagai sel salah satunya IPCs sehingga sekresi insulin dapat ditingkatkan. *Mesenchymal stem cell* juga berfungsi sebagai imunomodulator sehingga kerusakan sel *islet* dapat menurun akibat regulasi dari sistem imun.²⁰ Penelitian yang dilakukan oleh El Tantawy dkk. pada tahun 2014 menyatakan bahwa *stem cell* mampu meregenerasi dan berdiferensiasi menjadi sel penghasil insulin fungsional yang akan mengendalikan hiperglikemia, hiperlipidemia, dan stress oksidatif. Sifat *stem cell* tersebut tidak hanya dapat membantu dalam penyembuhan, tetapi juga pada pencegahan komplikasi diabetes terkait dengan stress oksidatif.²¹

Data hasil pengukuran aktivitas enzim katalase dianalisis menggunakan uji normalitas yaitu uji *Saphiro-Wilk*. Uji normalitas mendapatkan hasil $p > 0,05$ sehingga data terdistribusi normal. Setelah itu dilakukan uji homogenitas untuk mengetahui varian data. Hasil uji homogenitas menunjukkan bahwa

nilai signifikansi 0,231 ($p > 0,05$) sehingga dikatakan data bersifat homogen. Data tersebut selanjutnya dianalisis menggunakan uji *One Way Anova* setelah memenuhi syarat, yaitu data terdistribusi normal dan varian data antar kelompok sama.

Analisis *One Way Anova* mendapatkan hasil $p = 0,001$. Jadi, dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan aktivitas enzim katalase yang bermakna antar kelompok. Selanjutnya, untuk mengetahui adanya perbedaan yang signifikan di tiap kelompok maka dilakukan uji *Post-Hoc Least Significant Difference* (LSD) (**Tabel 3**).

Tabel 3. Hasil Uji *Post-Hoc Least Significant Difference* (LSD) Aktivitas Enzim Katalase

Kelompok	K (-)	K (+)	P
K (-)	-	0,001	0,106
K (+)	0,001	-	0,001
P	0,106	0,001	-

Tabel 3 menunjukkan bahwa terdapat dua kelompok yang memiliki perbedaan yang signifikan, yaitu antara kelompok kontrol negatif (K-) dengan kelompok kontrol positif (K+) dan kelompok kontrol positif (K+) dengan kelompok perlakuan (P).

SIMPULAN

Pemberian *Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly* dapat meningkatkan aktivitas enzim katalase serum tikus wistar model hiperglikemia.

DUKUNGAN FINANSIAL (jika ada)

Tidak ada

UCAPAN TERIMA KASIH (jika ada)

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN (jika ada)

Penelitian ini telah dilakukan dengan sebaik mungkin dan sesuai prosedur yang ada, namun tentu masih terdapat keterbatasan penelitian.

Keterbatasan penelitian ini adalah pemberian dosis *Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly* pada tikus hanya menggunakan satu dosis dengan satu kali pemberian sehingga tidak bisa melihat dan membandingkan efek terapi yang lebih bagus dan optimal. Selain itu, penelitian ini hanya menilai aktivitas enzim katalase sementara parameter lain terkait hiperglikemia cukup banyak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Magliano DJ, Boyko EJ, Balkau B, Barengo N, Barr E, Basit A, et al. IDF diabetes atlas 10th edition. 2021. Available from: www.diabetesatlas.org
2. Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Dos Anjos PMF, Nogueira-Machado JA. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications review-Article. Cell Death Dis. 2018 Feb 1;9(2).
3. World Health Organization. Noncommunicable Diseases. 2021 Apr 13.
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil utama riskesdas 2018. 2018.
5. Sukarma W. Laporan nasional riskesdas 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018.
6. Suarsana IN, Utama IH, Kardenia IM. Immunohistochemical expression of insulin and glucagon, superoxide dismutase and catalase activity in pancreas in hyperglycaemia condition. Asian J Biochem. 2016;11(4-5):177-85.
7. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. Free Radical Biology and Medicine. 2011;50:567-75.
8. Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. Frontiers of Medicine. Higher Education Press Limited Company. 2020;14:583-600.
9. Saxena S, Jamil K. Oxidative stress and expression level of catalase, glutathione s tranferase enzyme in type 2 diabetes patients. Int J Sci Eng Res. 2014;5(8):1127-31.
10. Zainuri M, Wanandi SI, Litbangkes B, Ri K. Aktivitas spesifik manganese superoxide dismutase (mnsod) dan katalase pada hati tikus yang diinduksi hipoksia sistemik: hubungannya dengan kerusakan oksidatif. Media Litbang Kesehatan. 2012;22.
11. Zuraida, Yerizel E, Anas E. Pengaruh pemberian ekstrak rosella (*hibiscus sabdariffa* linn) terhadap kadar malondialdehid dan aktivitas katalase tikus yang terpapar karbon tetraklorida. J Kesehat Andalas. 2015;4(3):795-802.
12. Rifai L, Saleh FA. Conventional and alternative mesenchymal stem cell therapies for the treatment of diabetes. In: Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer. 2021:97-106.
13. Pan G, Mu Y, Hou L, Liu J. Examining the therapeutic potential of various stem cell sources for differentiation into insulin-producing cells to treat

- diabetes. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019 Feb 1;80(1):47–53.
14. Kamal MM, Kassem DH. Therapeutic potential of wharton's jelly mesenchymal stem cells for diabetes: achievements and challenges. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A. 2020;8.
15. Hu J, Wang Y, Gong H, Yu C, Guo C, Wang F, et al. Long term effect and safety of wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on type 2 diabetes. *Exp Ther Med*. 2016 Sep 1;12(3):1857–66.
16. Burra P, Arcidiacono D, Bizzaro D, Chioato T, Di Liddo R, Banerjee A, et al. Systemic administration of a novel human umbilical cord mesenchymal stem cells population accelerates the resolution of acute liver injury. *BMC Gastroenterol*. 2012;12(1):1.
17. Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Med*. 2017;53(6):365–74.
18. Al-Awar A, Kupai K, Veszelka M, Szucs G, Attieh Z, Murlasits Z, et al. Experimental diabetes mellitus in different animal models. *J Diabetes Res*. 2016.
19. Ighodaro OM, Adeosun AM, Asejeje FO, Soetan GO, Kassim OO. Time course effects of 5,5-dihydroxyl pyrimidine-2,4,6-trione (alloxan) as a diabetogenic agent in animal model. *Alexandria J Med*. 2018 Dec 1;54(4):705–10.
20. Wang H, Qiu X, Ni P, Qiu X, Lin X, Wu W, et al. Immunological characteristics of human umbilical cord mesenchymal stem cells and the therapeutic effects of their transplantation on hyperglycemia in diabetic rats. *Int J Mol Med*. 2014;33(2):263–70.
21. El-Tantawy WH, Haleem ENA Al. Therapeutic effects of stem cell on hyperglycemia, hyperlipidemia, and oxidative stress in alloxan-treated rats. *Mol Cell Biochem*. 2014;391(1–2):193–200.