

EFEK TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK TERHADAP JUMLAH NEUTROFIL PADA TIKUS WISTAR MODEL NEFROPATI DIABETIK YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN

Noel Eloy Fariyanto Kartosinggih¹, Moh. Fathi Ilmawan², Titut Hamanik³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Hangtuah, Kota Surabaya, Provinsi Jawa Timur, Indonesia

²Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Hangtuah, Kota Surabaya, Provinsi Jawa Timur, Indonesia

³Departemen Hiperbarik, Fakultas Kedokteran Universitas Hangtuah, Kota Surabaya, Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Korespondensi : mfathiilmawan@gmail.com Telp/Hp 08123261301

Naskah Masuk 26 Januari 2023, Revisi 17 September 2024, Layak Terbit 31 Mei 2025

Abstrak

Tujuan penelitian : Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai oleh tingginya kadar glukosa dalam tubuh yang menimbulkan berbagai komplikasi, salah satunya adalah nefropati diabetik yang menjadi penyebab utama kasus penyakit gagal ginjal kronis di Indonesia. Tujuan eksperimen ini untuk mengetahui adanya penurunan jumlah neutrofil pasca terapi hiperbarik pada tikus wistar dalam kondisi nefropati diabetik.

Metode: Metode penelitian ini menggunakan metode *post test only control group design* yang terdiri dari tiga kelompok sampel, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok kontrol positif, dan kelompok perlakuan. Kelompok kontrol negatif terdiri dari tikus sehat, kelompok kontrol positif terdiri dari tikus model ND yang diinduksi dengan streptozotocin 75 mg/kg, sedangkan kelompok perlakuan terdiri dari tikus model ND dengan pemberian TOHB. Pada ketiga kelompok ini dilakukan pengambilan serum inflamasi IL-1 β dan darah pada hari keempat belas untuk mengetahui kadar IL-1 β dan jumlah neutrofil di setiap kelompoknya.

Hasil: Terdapat penurunan signifikan pada jumlah neutrofil ($p < 0,001$) pada ginjal Tikus Wistar model nefropati diabetik setelah Terapi Oksigen Hiperbarik (TOHB).

Kesimpulan: Terapi oksigen hiperbarik memberikan pengaruh terhadap jumlah neutrofil.

Kata Kunci: Nefropati diabetik, Hiperbarik, Neutrofil, Streptozotocin.

Abstract

Study aims : Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by an increase in glucose levels in the body which causes various complications, one of which is diabetic nephropathy which is the main cause of chronic failure cases in Indonesia. The purpose of this experimental research is to determine the decrease in the number of neutrophils after hyperbaric therapy in wistar rats in diabetic nephropathy.

Method: This research method used a posttest only control group design method which consisted of three sample groups, namely the negative control group, the positive control group, and the treatment group. The negative control group consisted of healthy rats, the positive control group consisted of ND model rats induced with 75 mg/kg streptozotocin, while the treatment group consisted of ND model rats treated with TOHB. In these three groups, IL-1 β inflammatory serum and blood were collected on the fourteenth day to determine IL-1 β levels and number of neutrophils in each group.

Result: *There was a significant decrease in number of neutrophils ($p < 0,001$) in the kidneys of Wistar rats of the diabetic nephropathy model after Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT)*

Conclusion: *Hyperbaric oxygen therapy has an effect on the number of neutrophils.*

Key Word: *Diabetic nephropathy, Hyperbaric, Neutrophil, Streptozotocin.*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit yang mengalami peningkatan prevalensi di dunia. Tahun 2019, WHO memperkirakan akan terjadi peningkatan kasus diabetes melitus sebanyak 380 juta jiwa pada tahun 2025. Tahun 2003, data Badan Pusat Statistik Indonesia memperkirakan jumlah penduduk yang menunjukkan adanya prevalensi DM sebanyak 14,7% berusia diatas 20 sebanyak 133 juta jiwa di kawasan perkotaan dan 7,2% pada kawasan pedesaan. Diperkirakan pada tahun 2030 akan ada 28 juta pasien dengan DM di kawasan perkotaan dan 13,9 juta di kawasan pedesaan. Berdasarkan laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2018, menunjukkan bahwa adanya peningkatan angka prevalensi DM menjadi 8,5% (PERKENI, 2021).

Nefropati diabetik (ND) merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular dari penyakit diabetes melitus kronis yang menjadi penyebab utama gagal ginjal stadium akhir. Diperkirakan sekitar 20-40% pasien pengidap diabetes melitus akan mengalami nefropati diabetik. Nefropati diabetik ditemukan pada pasien diabetes melitus ketika terjadi peningkatan kadar kreatinin dalam urin, albuminuria persisten sekitar 30-199 mg/ 24 jam yang menjadi tanda awal dari nefropati diabetik serta kadar albuminuria persisten yang dapat berubah menjadi ≥ 300 mg/ 24 jam sebagai tanda dari gagal ginjal kronis stadium akhir. Diagnosis nefropati diabetik

dapat ditegakkan dengan pemeriksaan klinis *urinary albumin to creatinine ratio* (UACR) dengan menggunakan sampel urin acak yang ditandai dengan adanya albuminuria dan/atau penurunan *glomerulus filtration rate* (PERKENI, 2021).

Nefropati diabetik ditandai dengan adanya peningkatan ekskresi albumin urin dan inflamasi. Jumlah sel darah putih berperan sebagai indikator penanda inflamasi seperti stroke, infark miokard akut dan gagal jantung (Khandare *et al.*, 2017). Dalam kasus nefropati diabetik, peningkatan *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dapat menyebabkan disfungsi dan inflamasi endotel ginjal (Jaaban *et al.*, 2021). Tanda-tanda inflamasi dianggap sebagai mekanisme sebelum terjadinya Nefropati Diabetik (ND). Selain itu, penyakit ND dapat menyebabkan kerusakan jaringan ginjal yang dimediasi oleh sitokin proinflamasi (prostaglandin, IFN- γ , IL-1, dan IL-6).

Hingga saat ini belum terdapat metode penanganan yang memuaskan terhadap kasus penyakit nefropati diabetik (ND). Hal ini mendorong pencarian metode yang dapat mengatasi kasus penyakit nefropati diabetik (ND), salah satunya adalah terapi oksigen hiperbarik (TOHB). Terapi oksigen hiperbarik (TOHB) merupakan salah satu terapi dengan cara pasien akan dimasukkan kedalam suatu ruangan dan menghirup oksigen bertekanan tinggi (100%) pada ruangan hiperbarik (*hyperbaric chamber*). Perkembangan teknologi dibidang medis

berupa terapi oksigen hiperbarik dinilai mampu menangani perbaikan jaringan

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui mekanisme perbaikan nefropati diabetik pada tikus wistar yang diinduksi streptozotocin dengan terapi

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *true experimental tipe randomized post test only control group design* yang dilaksanakan pada bulan Agustus 2022 hingga Oktober 2022 di Laboratorium Biokimia dan Hiperbarik Fakultas Kedokteran Hang Tuah Surabaya. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hangtuah Surabaya.

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi kandang tikus berukuran 7.6 x 11.6 x 4.8 inci; tempat makan dan minum hewan coba; timbangan hewan coba; alat ukur glukosa darah (glucometer); alat penahan badan tikus; spuit 1ml, 3ml, 5ml ; kertas lakmus; pinset *chirurgis*; pinset anatomis; pisau bedah; gunting bedah; Kapas; povidone iodine; ruangan oksigen hiperbarik; dan buku dan alat tulis. Sedangkan bahan penelitian yang digunakan meliputi 27 Tikus Wistar jantan berusia 2 bulan ; ruangan oksigen hiperbarik FK UHT; oksigen 100% ; streptozotocin (STZ) ; reagen ELISA IL-1 β (BT LAB); sampel darah ; dan mikroskop.

Penelitian ini dimulai dengan membagi sampel tikus menjadi 3 (tiga) kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-) yang terdiri dari tikus sehat, kelompok kontrol positif (K+) terdiri dari tikus model Nefropati diabetik (ND), dan kelompok perlakuan (P) yang terdiri dari tikus model

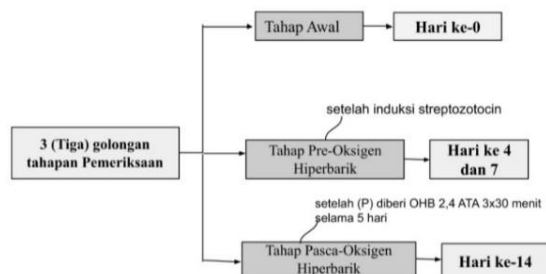
yang rusak pada penyakit ND.

hiperbarik 2,4 ATA untuk membuktikan bahwa terapi oksigen hiperbarik mampu menurunkan jumlah neutrofil pada tikus wistar yang mengalami nefropati diabetik.

ND yang diberi Terapi Oksigen Hiperbarik (TOHB). Pengambilan sampel tikus menggunakan teknik *simple random sampling*. Setelah membagi kelompok sampel tikus , maka dilakukan adaptasi terhadap tikus selama 7 hari yang dilakukan di laboratorium biokimia fakultas kedokteran Universitas Hangtuah Surabaya dan dilakukan penimbangan berat badan hewan coba menggunakan timbangan digital. Sebelum melakukan injeksi pada hewan coba , dilakukan pembuatan injeksi STZ dengan mencampurkan serbuk STZ sebanyak 15 mg/200 g berat badan tikus dengan larutan buffer asam sitrat hingga 0,1 ml kemudian hewan coba berupa tikus diinduksi streptozotocin (STZ) 75 mg/kg secara intraperitoneal lalu membiarkan selama 4 (empat) hari tikus mengkonsumsi dekstroza. Pada hari keempat , dilakukan pemeriksaan glukosa darah menggunakan glucometer , pengecekan pH urin , dan pengecekan pemeriksaan urin lengkap dengan metode *immunoturbidimetric assay*.

Pemberian terapi oksigen hiperbarik (TOHB) dilakukan pada hari ke-7 (tujuh) setelah sampel tikus terdiagnosis ND. Terapi diberikan selama 5 (lima) hari berturut-turut dengan tekanan 2,4 ATA selama 3 x 30 menit dengan interval 5 menit. Setelah pemberian TOHB, dilakukan pengambilan sampel darah tikus sebanyak 5 ml. Pada pengambilan sampel darah, tikus akan di anastesi dengan menggunakan ketamin secara IM dan dilakukan pembedahan untuk pengambilan

darah pada jantung tikus untuk memperoleh hasil pemeriksaan terhadap jumlah neutrofil tikus. Prosedur penelitian



Gambar 1. Skema Tahapan Pemeriksaan

Data hasil pemeriksaan pada penelitian berupa data perbandingan jumlah neutrofil sebelum dan sesudah diberi TOHB. Data tersebut kemudian dilakukan analisa berdasarkan masing-masing kelompok. Data dianalisis dengan *statistical product* untuk mengetahui perbedaan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan (P). Selain itu , dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Jika data hasil uji *Shapiro-Wilk* diperoleh normal maka dilakukan homogenitas dengan uji *levene*. Jika dari kedua uji analisa dinyatakan normal dan homogen , maka dilakukan uji parametrik *Independent T-test*. Apabila hasil uji normalitas dan normalitas menunjukkan hasil berlawanan , maka dilakukan uji non-parametrik *Mann-Whitney U*. Pada penelitian ini , variabel terikat menggunakan skala numerik. Kedua uji tersebut memiliki nilai data signifikan yaitu $p < 0.05$. Uji homogenitas menggunakan Saphiro-Wilk dipengaruhi oleh pertimbangan jumlah sampel tikus wistar yang digunakan pada percobaan yaitu berkisar < 50 , dengan data spesifik berjumlah 27 ekor Tikus Wistar.

ini mengikuti jalur etik hewan sebagai persyaratan etik pada Tikus Wistar.

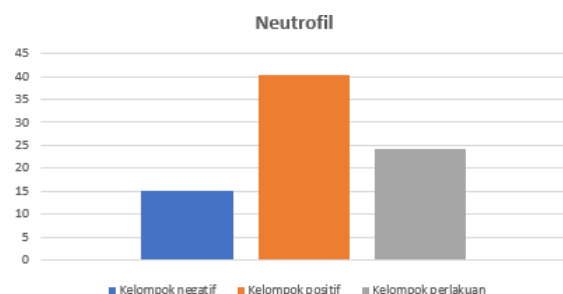
HASIL PENELITIAN

Hasil Pemeriksaan Neutrofil Pasca TOHB

Data hasil pemeriksaan neutrofil yang dilakukan pasca terapi oksigen hiperbarik (TOHB) ditunjukkan dengan data nilai rerata dan standar deviasi yang diperoleh dari 3 (tiga) kelompok tikus percobaan yang disajikan dalam bentuk tabel serta diagram (*mean*)

Tabel 1. Tabel Jumlah Neutrofil Tiap Kelompok Percobaan

Kelompok	Mean $\pm$ std deviation
K-	15,06 $\pm$ 1,84
K+	40,33 $\pm$ 1,59
P	24,32 $\pm$ 1,83



Gambar 2. Diagram Perbandingan Neutrofil Tiap Kelompok Percobaan

Berdasarkan hasil data yang diperoleh (Tabel 1 dan Gambar 2) menunjukkan data hasil pemeriksaan perbandingan kadar neutrofil pada tiap kelompok percobaan diperoleh hasil rata-rata kadar neutrofil kelompok negatif (K-) pada tahap awal yaitu $15,06 \pm 1,84$ jika dibandingkan dengan kelompok positif (K+) pada tahap pre-oksigen hiperbarik menunjukkan

kelompok hewan coba. Pada kelompok kelompok tikus model nefropati diabetik yang tidak diberi terapi oksigen hiperbarik memiliki rata-rata neutrofil $40,33 \times 10^9/L$. Sementara itu pada kelompok tikus yang diberi terapi oksigen hiperbarik menunjukkan adanya penurunan kadar neutrofil pada angka $24,32 \times 10^9/L$. Dengan demikian kelompok tikus yang diberi oksigen hiperbarik menunjukkan adanya perbaikan ginjal terhadap inflamasi yang ditunjukkan pada kadar neutrofil.

Sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Verma *et al* pada tahun 2015 (Verma et al., 2015), hal ini menunjukkan bahwa pemberian terapi oksigen hiperbarik pada tekanan 2,4 ATA dengan durasi 30x3 menit selama 5 hari terbukti memiliki efek yang menguntungkan terhadap perbaikan ginjal pada Tikus Wistar model nefropati diabetik dengan cara mencegah kondisi hipoksia jaringan ginjal pada keadaan diabetes serta menurunkan ROS agar tidak meningkatkan mediator inflamasi. Setelah mendapat terapi oksigen hiperbarik pada tekanan 2,4 ATA dengan durasi 30x3 menit selama 5 hari berturut-turut terjadi perbaikan fungsi dan inflamasi ginjal tikus model nefropati diabetik yang ditandai dengan penurunan jumlah neutrofil. Selain itu, terdapat beberapa uji pemeriksaan lainnya yang kemungkinan mempengaruhi efek dari adanya Nefropati Diabetik (ND) diantaranya adalah pemeriksaan kadar glukosa, kreatinin urin, protein urin

Dalam uji kadar glukosa yang digunakan sebagai syarat utama penyakit nefropati diabetik didapatkan bahwa kelompok tikus model nefropati diabetik yang tidak diberi terapi oksigen hiperbarik memiliki rata-rata glukosa 416,22 mg/dl.

Sedangkan kelompok tikus model nefropati diabetik yang diberi terapi oksigen hiperbarik memiliki rata-rata glukosa 360,56 mg/dl. Berdasarkan angka yang didapat, menunjukkan bahwa kelompok tikus model nefropati diabetik yang diberi terapi oksigen hiperbarik terjadi penurunan rata-rata kadar glukosa dengan selisih 55,66 mg/dl.

Pada pengujian kadar kreatinin urin yang merupakan salah satu tanda yang muncul pada kerusakan ginjal pada kelompok tikus yang tidak diberi terapi oksigen hiperbarik menunjukkan peningkatan yang sangat signifikan yaitu sekitar 26,84 mg/dl jika dibandingkan dengan kelompok tikus sehat dengan rata-rata 45,43 mg/dl. Akan tetapi, pada kelompok tikus yang diberi terapi oksigen hiperbarik maka kadar kreatinin urin akan menurun dengan nilai rata-rata 31,02 mg/dl.

Hasil uji protein urin sebagai penanda adanya kerusakan fungsi ginjal akibat komplikasi dari nefropati diabetik pada kelompok tikus yang tidak diberi terapi oksigen hiperbarik yang dibandingkan dengan kelompok tikus yang diberi terapi oksigen hiperbarik memiliki perbedaan rerata dalam kadar protein urinnnya. Pada kelompok yang tidak diberi terapi oksigen hiperbarik memiliki rerata kadar protein urin sebesar 23,53 g/dl, sedangkan pada kelompok yang diberi terapi oksigen hiperbarik memiliki rerata kadar protein sebesar 15,08 g/dl. Hal ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar protein urin yang signifikan dan terjadi perbaikan fungsi ginjal.

Dalam penelitian ini, terapi oksigen hiperbarik memiliki resiko yang mungkin dapat terjadi pada saat proses penelitian

sedang berlangsung, yaitu tikus yang akan menjadi objek penelitian akan mati yang disebabkan karena kerusakan organ ginjal serta adanya hipoksia yang parah dan keterlambatan dalam pemberian terapi oksigen hiperbarik.

KESIMPULAN

Terapi oksigen hiperbarik terbukti secara signifikan dapat menurunkan jumlah neutrofil pada tikus wistar jantan model nefropati diabetik.

SARAN

Berdasarkan hasil dan data dari penelitian eksperimental ini, maka terdapat saran yang disampaikan untuk penelitian lebih lanjut:

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk melihat perkembangan dan perbaikan fungsi ginjal tikus wistar model nefropati diabetik setelah diberi terapi oksigen hiperbarik
2. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk melihat efek samping dari pemberian terapi oksigen hiperbarik jika diberikan dalam jangka waktu lama
3. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan pemberian nutrisi adekuat tambahan pada tikus wistar model nefropati diabetik yang sudah diberi terapi oksigen hiperbarik untuk membandingkan proses percepatan perbaikan fungsi ginjal.

UCAPAN TERIMAKASIH

Saya mengucapkan terimakasih yang tidak terhingga kepada Rektor , Dekan, Para Wakil Dekan, serta Para Dosen pembimbing yang sudah senantiasa memberikan kesempatan membimbing dan memfasilitasi penelitian ini sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan tepat waktu. Selain itu , Saya mengucapkan terimakasih kepada rekan teman saya yang senantiasa mendampingi serta mendukung saya dalam melakukan penelitian dan penyusunan laporan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2020. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Diabetes Mellitus Tipe 2 Dewasa*. Jakarta.
- World Health Organization. 2019. *Classification of Diabetes Mellitus 2019*
- PERKENI. 2021. *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*
- Hou, Y., Wang, Q., Han, B., Chen, Y., Qiao, X., & Wang, L. (2021). CD36 promotes NLRP3 inflammasome activation via the mtROS pathway in renal tubular epithelial cells of diabetic kidneys. *Cell Death & Disease*, 12(6). <https://doi.org/10.1038/S41419-021-03813-6>
- Jaaban, M., Zetoune, A. B., Hesenow, S., & Hessenow, R. (2021). Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as novel risk markers for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Heliyon*, 7(7). <https://doi.org/10.1016/J.HELİYON.2021.E07564>
- Catrina, S.-B., & Zheng, X. (2021). Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia*, 64(4), 709–716. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05380-z>
- Johnston, Benjamin R, Austin Y Ha, Bielinsky Brea, and Paul Y Liu. (2016). *The Mechanism of*

- Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Chronic Wounds and Diabetic Foot Ulcers.*
- Furman, B. L. (2021). Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current Protocols*, 1(4). <https://doi.org/10.1002/cpz1.78>.
- Gundala, N. K. V., Naidu, V. G. M., & Das, U. N. (2018). Amelioration of streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus in Wistar rats by arachidonic acid. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 496(1), 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.007>
- American College of Clinical Pharmacy. 2013. *Pharmacotherapy Review Program for Advance Clinical Pharmacy Practice and Impaired Glucose Tolerance* in Indonesia
- Khandare, S., Chittawar, S., Nahar, N., Dubey, T., & Qureshi, Z. (2017). Study of neutrophil-lymphocyte ratio as novel marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 21(3), 387. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_476_16
- Wibowo A. 2015. Oksigen Hiperbarik: Terapi Percepatan Penyembuhan Luka. *Juke Unila*, 124-128.
- Ozougwu, J.C., Obimba, K.C., Belonwu, C.D., & Unakalamba, C.B. 2013. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*. vol. 4(4): 6-14.
- Umanath, K., & Lewis, J. B. (2018). Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, 71(6). <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026>
- Petrie, J. R., Guzik, T. J. and Touyz, R. M. (2018) 'Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms', *Canadian Journal of Cardiology*.
- Ruth, A. and Sulistianingsih (2018) 'Review: Terapi Herbal Sebagai Alternatif Pengobatan Dislipidemia', *Farmaka*, 6(1).
- Mahfudzoh, B. S., Yunus, M. and Ratih, S. P. (2019) 'Hubungan Antara Faktor Risiko Diabetes Melitus yang Dapat Diubah Dengan Kejadian DM Tipe 2 di Puskesmas Janti Kota Malang', *Sport Science and Health*, 1(1).
- Kemenkes RI (2018) 'Cegah, Cegah, dan Cegah : Suara Dunia Perangi Diabetes (Online)', Cegah, Cegah, dan Cegah : Suara Dunia Perangi Diabetes (Online). Available at: www.depkes.go.id.
- Prasetyani, D. and Sodikin (2017) 'Analisis Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Diabetes Melitus (Dm) Tipe 2', Analisis Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Diabetes Miletus Tipe 2, 10(2).
- Arlenia, D. (2019). 'Gaya Hidup Pralansia Diabetes di Desa Banyuraden Wilayah Kerja Puskesmas Gamping II Sleman Yogyakarta'. Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan
- IDF (2019) 'IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019', International Diabetes Federation. Ninth Edit, pp. 1–147.
- Moon, Joon Ho et al. (2017) 'Increased risk of metabolic disorders in healthy young adults with family history of diabetes: from the Korea National Health and Nutrition Survey', *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 9(1). doi: 10.1186/s13098-017-0210-8
- Skyler, J. S. et al. (2017) 'Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis', *Diabetes*. doi: 10.2337/db16-0806.
- Agus, R. P. (2019) 'Mekanisme Resistensi Insulin Terkait Obesitas', *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 8(2), pp. 354–358
- Pratama, A., Chasani, S., & Santoso, S. (2013). KORELASI LAMA DIABETES MELITUS TERHADAP KEJADIAN NEFROPATI DIABETIK : STUDI KASUS DI RUMAH SAKIT DOKTER KARIADI SEMARANG. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*.
- Kaneko, N., Kurata, M., Yamamoto, T., Morikawa, S., & Masumoto, J. (2019). The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflammation and Regeneration*, 39(1). <https://doi.org/10.1186/S41232-019-0101-5>
- Jiang, L., Zhou, J., Zhang, L., Du, Y., Jiang, M., Xie, L., Ma, Z., & Chen, F. (2021). The

- association between serum interleukin-1 beta and heparin sulphate in diabetic nephropathy patients. *Glycoconjugate Journal*, 38(6), 697–707. <https://doi.org/10.1007/S10719-021-10035-7>
- Liew, P. X., & Kubes, P. (2019). The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiological Reviews*, 99(2), 1223–1248. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00012.2018>
- Prasetyani, D. and Sodikin (2017) 'Analisis Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Diabetes Melitus (Dm) Tipe 2', Analisis Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Diabetes Miletus Tipe 2, 10(2).
- Chai, L., Cai, K., Wang, K., & Luo, Q. (2021). Relationship between blood neutrophil-lymphocyte ratio and renal tubular atrophy/interstitial fibrosis in IgA nephropathy patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35(6). <https://doi.org/10.1002/jcla.23774>
- Rosyanti, L. et al. (2019) 'Mekanisme yang Terlibat dalam Terapi Oksigen Hiperbarik: theoretical review hyperbaric oxygen therapy/HBOT', *Health Information : Jurnal Penelitian*, 11(2). 11(2). doi: 10.36990/hijp.v11i2.144.
- Memar, M. Y. et al. (2019) 'Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections', *Biomedicine and Pharmacotherapy*. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.142.
- Sánchez, E. C. (2019) 'Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury and its management with hyperbaric oxygen (HBO): a review', *Journal of Emergency and Critical Care Medicine*, 3. doi: 10.21037/jeccm.2019.04.03.
- Bennett, M. H. & Mitchell, S. J., 2019. Emerging indications for hyperbaric oxygen. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 32(6), pp. 792-798.
- Marcinkowska, A. B., Mankowska, N. D., Kot, J. & Winklewski, P. J., 2021. Impact of Hyperbaric Oxygen Therapy on Cognitive Functions: a Systematic Review. *Neuropsychology Review*.
- Lam, G., Fontaine, R., Ross, F. L. & Chius, E. S., 2017. Hyperbaric Oxygen Therapy: Exploring the Clinical Evidence CM. *Advances in Skin and Wound Care*, 30(4), pp. 181-190.
- Kirby, J. P. et al., 2019. Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019 Review. *Missouri medicine*, 116(3), pp. 176-179
- Mathieu, D., Marroni, A. & Kot, J., 2017. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and nonaccepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving and Hyperbaric Medicine*, 47(1), pp. 24-31.
- Luc, K. et al. (2019) 'Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes', *Journal of Physiology and Pharmacology*. doi: 10.26402/jpp.2019.6.01.
- Kahraman, C. and Yaman, Hü. (2021) 'Hyperbaric oxygen therapy affects insulin sensitivity/resistance by increasing adiponectin, resistin, and plasminogen activator inhibitor-I in rats', *Turkish Journal of Medical Sciences*.
- Amudi, T., Pandelaki, K. and Palar, S. (2021) 'Hubungan antara hs-CRP, Adiponektin, Fetuin A terhadap Resistensi Insulin pada Pria Dewasa Muda dengan Obesitas Sentral', *e-Clinic*, 9(1). doi: 10.35790/ecl.v9i1.32476.
- Benkő, R., Miklós, Z., Ágoston, V. A., Ihonvien, K., Répás, C., Csépanyi-Kömi, R., Kerék, M., Béres, N. J., & Horváth, E. M. (2019). Hyperbaric oxygen therapy dampens inflammatory cytokine production and does not worsen the cardiac function and oxidative state of diabetic rats. *Antioxidants*, 8(12). doi: 10.3390/antiox8120607.
- Guadalupe Cardenas Ureña, K., César Ramírez Nava, J., Guillermo Márquez Celedonio, F., Israel Salas Nolasco, O., Villegas Domínguez, J. E., Montero-Ruiz, O., & Nohemí Crespo-Cortés, C. (2020). Clinical efficacy of adjuvant therapy with hyperbaric oxygen in diabetic nephropathy. *Undersea and Hyperbaric Medicine*, 415–430.
- Dias, P. C., Limirio, P. H. J. O., Linhares, C. R. B., Bergamini, M. L., Rocha, F. S., Morais, R. B. de, Balbi, A. P. C., Hiraki, K. R. N., & Dechichi, P. (2018). Hyperbaric Oxygen therapy effects on bone regeneration in Type 1 diabetes mellitus in rats.

- Connective Tissue Research, 59(6), 574–580.
- Verma, R., Chopra, A., Giardina, C., Sabbisetti, V., Smyth, J. A., Hightower, L. E., & Perdrizet, G. A. (2015). Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) suppresses biomarkers of cell stress and kidney injury in diabetic mice. *Cell Stress and Chaperones*, 20(3), 495–505.
<https://doi.org/10.1007/s12192-015-0574-3>
- Herrero-Cervera A, Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol*. 2022 Feb;19(2):177-191. doi: 10.1038/s41423-021-00832-3. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35039631; PMCID: PMC8803838

