

PENGARUH PEMBERIAN TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID DAN KREATININ PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) MODEL NEFROPATI DIABETIK DENGAN INDUKSI STREPTOZOTOCIN

Muhammad Rasyid Ridho¹, Moh. Fathi Ilmawan² Irmawati M. Dikman³
Stefanus Djoni Husodo⁴

Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah

Kota Surabaya, Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Korespondensi mrridho1234@gmail.com Telp/ HP 08557639196

Naskah Masuk 31 Januari 2023, Revisi 12 Desember 2025, Layak Terbit 31 Mei 2026

Abstrak

Latar Belakang : Diabetes melitus adalah kumpulan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia persisten yang disebabkan oleh gangguan produksi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Penyakit ini masih banyak menjadi masalah pada sebagian besar masyarakat. Diabetes melitus yang terjadi secara kronis sangat berisiko untuk terjadi komplikasi salah satunya yaitu nefropati diabetik. Nefropati diabetik juga menjadi penyebab utama terjadinya gagal ginjal kronis di Indonesia. Pada nefropati diabetik, ginjal mengalami proses inflamasi yang ditandai dengan meningkatnya kadar malondialdehid (MDA) dalam serum ataupun jaringan. Penyakit ini juga digambarkan dengan adanya penurunan fungsi ginjal sehingga terjadi peningkatan kadar kreatinin yang dapat diukur pada serum darah. Pemberian terapi oksigen hiperbarik diketahui mampu menjadi terapi *adjuvant* untuk memperbaiki fungsi ginjal dengan menurunkan kadar MDA dan kreatinin dengan menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) model nefropati diabetik yang diinduksi streptozotocin.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi oksigen hiperbarik terhadap kadar MDA dan kreatinin pada tikus model nefropati diabetik yang diinduksi streptozotocin.

Metode : Penelitian eksperimen ini menggunakan post test only control group design. Objek penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) model nefropati diabetik yang diinduksi dengan streptozotocin. Terdapat tiga pembagian kelompok sampel, kelompok normal sebagai kontrol negatif (K-), kelompok nefropati diabetik tanpa terapi OHB sebagai kontrol positif (K+), kelompok nefropati diabetik dengan terapi OHB sebagai kelompok perlakuan (Kp).

Hasil : Terdapat perbaikan signifikan pada tikus model nefropati diabetik pasca pemberian terapi OHB 2,4 ATA selama 5 hari, berupa penurunan kadar MDA ($p=0.002$) dan kreatinin ($p=0.005$) pada kelompok nefropati diabetik dengan TOHB (Kp) dibandingkan dengan kelompok nefropati diabetik tanpa TOHB (K+).

Kesimpulan : Pemberian terapi OHB 2,4 ATA selama 5 hari dapat memperbaiki kondisi ginjal pada tikus model nefropati diabetes yang diinduksi streptozotocin melalui penurunan kadar MDA dan kreatinin.

Kata kunci : Nefropati Diabetik, TOHB, MDA, Kreatinin, Streptozotocin.

Abstract

Background ; Diabetes Mellitus is a collection of metabolic diseases characterized by persistent hyperglycemia caused by impaired insulin production, insulin action, or both. This disease is still a problem for most people. Diabetes mellitus that occurs chronically is very risky for complications, one of which is diabetic nephropathy. Diabetic nephropathy is also the leading cause of chronic kidney failure in Indonesia. In diabetic nephropathy, the kidneys undergo an inflammatory process characterized by increased levels of malondialdehyde (MDA) in serum or tissue. This disease is also described by a decrease in kidney function resulting in an increase in creatinine levels that can be measured in the

blood serum.

Objective : Hyperbaric oxygen therapy is known to be an adjuvant therapy to improve kidney function by lowering MDA and creatinine levels using white rats (*Rattus norvegicus*) model of streptozotocin-induced diabetic nephropathy.

Methods : This study aimed to determine the effect of hyperbaric oxygen therapy on MDA and creatinine levels in streptozotocin-induced diabetic nephropathy model mice. This experimental study used post test only control group design. The object of this study was a white rat (*Rattus norvegicus*) model of diabetic nephropathy induced with streptozotocin. There are three divisions of sample groups, normal group as negative control (K-), diabetic nephropathy group without OHB therapy as positive control (K+), diabetic nephropathy group with OHB therapy as treatment group (Kp).

Results : There were significant improvements in diabetic nephropathy model mice after OHB 2,4 ATA therapy for 5 days, in the form of reduced levels of MDA ($p=0.002$) and creatinine ($p=0.005$) in the diabetic nephropathy group with TOHB (Kp) compared to the diabetic nephropathy group without TOHB (K+).

Conclusion : The administration of OHB 2,4 ATA therapy for 5 days can improve the condition of the kidneys in mice model streptozotocin-induced diabetic nephropathy through a decrease in MDA and creatinine levels.

Keyword: Diabetic Nephropathy, TOHB, MDA, Creatinine, Streptozotocin

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan kumpulan penyakit metabolik dengan hiperglikemia persisten yang disebabkan oleh gangguan produksi insulin, kerja insulin, atau keduanya [1]. Diabetes merupakan penyakit heterogen yang diklasifikasikan sebagai diabetes melitus tipe 1, tipe 2, diabetes gestasional dan jenis diabetes tertentu karena penyebab lain. Secara historis, perbedaan dari diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2 sebagian besar didasarkan pada presentasi klinis, seperti usia saat mulai sakit, ketosis dan ketergantungan insulin. Diabetes melitus tipe 1, prevalensi terseringnya terjadi pada masa anak-anak dan dewasa awal, disebabkan oleh penghancuran autoimun sel beta oleh sel T, ketergantungan insulin absolut, dan kebutuhan akan pemberian insulin. Diabetes melitus tipe 2, yang paling banyak menyerang orang dewasa, disebabkan oleh resistensi insulin dan insufisiensi insulin relatif [2].

Beberapa organ, termasuk mata, saraf, kaki, arteri darah, ginjal dan jantung, rentan terhadap cedera, kerusakan dan kegagalan karena diabetes kronis. Masalah mikrovaskular, termasuk retinopati, neuropati dan nefropati telah dikaitkan dengan diabetes yang berkepanjangan. Salah satu konsekuensi mikrovaskular diabetes adalah nefropati diabetik, komplikasi diabetes melitus tipe 2 yang paling umum ditandai dengan proteinuria persisten dan penurunan progresif fungsi ginjal yang mengindikasikan adanya kerusakan pada glomerulus sebagai penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir yang terkait dengan risiko morbiditas dan mortalitas yang signifikan secara global [3]. Setelah 10 tahun diagnosis diabetes melitus tipe 2, sekitar 40% individu diabetes mengalami komplikasi nefropati diabetik ini [4].

Diabetes melitus yang terjadi secara berkepanjangan menyebabkan hiperglikemia sehingga terjadi berbagai

modifikasi proses biokimia. Peningkatan stres oksidatif terjadi pada diabetes sebagai akibat dari peningkatan generasi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan gangguan sistem pertahanan antioksidan [5]. Stres oksidatif mengakibatkan terbentuknya peroksidasi lipid di membran sel endotel glomerulus sehingga merusak fungsi filtrasi dari glomerulus. Kadar ureum dan kreatinin serum yang meningkat merupakan dampak dari hal ini. Kedua parameter ini biasa digunakan untuk menilai fungsi normal dari ginjal. Nefropati diabetik juga menimbulkan perubahan kelainan struktur histologi ginjal [6].

Perubahan signifikan pada membran sel dapat dilihat sebagai akibat dari peroksidasi lipid yang diinduksi radikal bebas, yang terlibat dalam pengembangan berbagai macam penyakit kardiovaskular [7]. Tes malondialdehid (MDA) merupakan prosedur peroksidasi lipid yang paling sering digunakan karena kemudahannya untuk menentukan tingkat stres oksidatif. Tes malondialdehid biasanya dilakukan dengan cara penggunaan prosedur invasif seperti pengambilan sampel darah [5].

Injeksi insulin dan pemberian obat anti diabetes (OAD) merupakan pengobatan yang umum diberikan pada sebagian besar pasien diabetes melitus. Selain pengobatan diatas juga terdapat terapi alternatif untuk mencegah dan mengobati dari komplikasi kerusakan jaringan pada pasien diabetes melitus yaitu terapi oksigen hiperbarik (TOHB). TOHB

merupakan pengobatan yang umum digunakan untuk cedera jaringan lunak dan tampaknya menjadi metode yang efisien untuk mempercepat penyembuhan luka pada pasien diabetes. TOHB mengembalikan saturasi oksigen plasma dan oksigenasi jaringan ke tingkat normal, bahkan pada lesi ulserasi. TOHB jug memobilisasi sel punca, seperti sel progenitor endotel, dan karenanya dapat bertindak sebagai bantuan revaskularisasi [7].

METODE

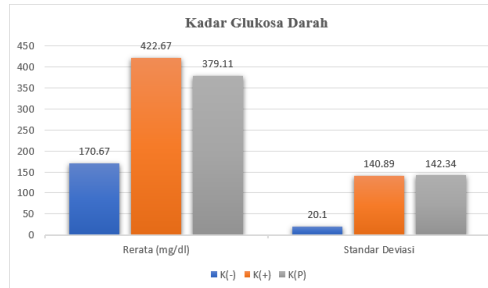
Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* tipe *randomized post test only control group design*. Penelitian ini diawali dengan membagi tikus menjadi 3 kelompok. Semua kelompok dilakukan adaptasi terlebih dahulu selama 7 hari. Kelompok K- hanya diberi diet standar hingga hari ke 21, kelompok K+ pada hari ke 8 diinduksi dengan STZ dosis 75 mg/kgBB, kelompok Kp pada hari ke 8 juga diinduksi dengan STZ dosis 75 mg/kgBB pada hari ke 16 dilakukan TOHB 2,4 ATA 100% oksigen 3x30 menit dengan interval 2x5 menit menghirup udara biasa. Pada hari ke 21 semua kelompok dilakukan pengukuran MDA dan kreatinin, pada semua kelompok juga dilakukan pengukuran glukosa darah dan proteinuria sebagai kriteria untuk mengetahui apakah hewan coba sedang mengalami nefropati diabetik.

HASIL

Hasil Pemeriksaan Glukosa Darah

Nilai glukosa darah untuk kelompok yang diberi pakan standar, kelompok yang diberi dengan induksi

streptozotocin dosis 75 mg/kgBB, 100% oksigen 3x30 menit dengan interval 2x5 menit menghirup udara dan induksi streptozotocin dosis 75 mg/kgBB dapat dilihat pada gambar dibawah ini.

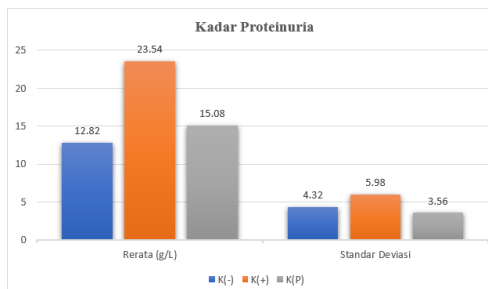


Gambar 1. Rerata dan Standar Deviasi Kadar Glukosa Darah

Rerata kadar glukosa darah tertinggi pada kelompok yang diinduksi streptozotocin 75 mg/kgBB dengan nilai 422.67 mg/dl dan kadar terendah pada kelompok yang hanya diberi pakan standar dengan nilai 170.67 mg/dl.

Hasil Pemeriksaan proteinuria

Nilai proteinuria untuk kelompok yang diberi pakan standar, kelompok yang diberi dengan induksi streptozotocin dosis 75 mg/kgBB, kelompok yang diberi TOHB 2,4 ATA 100% oksigen 3x30 menit dengan interval 2x5 menit menghirup udara dan induksi streptozotocin dosis 75 mg/kgBB dapat dilihat pada gambar dibawah ini.

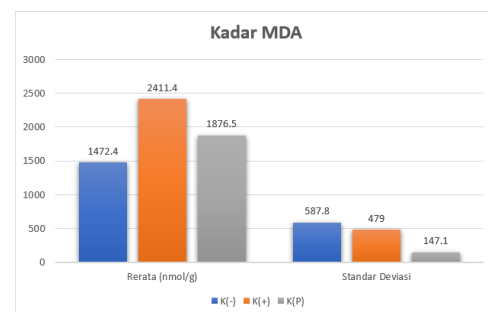


Gambar 2. Rerata dan Standar Deviasi Kadar Proteinuria
Rerata kadar proteinuria

kelompok yang diberi TOHB 2,4 ATA tertinggi pada kelompok yang diinduksi streptozotocin 75 mg/kgBB dengan nilai 23.54 g/L dan kadar terendah pada kelompok yang hanya diberi pakan standar dengan nilai 12.82 g/L.

Hasil Pemeriksaan Malondialdehid

Nilai malondialdehid untuk kelompok yang diberi pakan standar, kelompok yang diberi dengan induksi streptozotocin dosis 75 mg/kgBB, kelompok yang diberi TOHB 2,4 ATA 100% oksigen 3x30 menit dengan interval 2x5 menit menghirup udara dan induksi streptozotocin dosis 75 mg/kgBB dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 3. Rerata dan Standar Deviasi Kadar MDA

Rerata kadar malondialdehid tertinggi pada kelompok yang diinduksi streptozotocin 75 mg/kgBB dengan nilai 2411.4 nmol/g dan kadar terendah pada kelompok yang hanya diberi pakan standar dengan nilai 1472.4 nmol/g.

Hasil Uji Normalitas Kadar

Malondialdehid

Hasil signifikansi pada tabel diatas terdapat dua kelompok dengan nilai sig. < 0.05 maka data berdistribusi tidak normal.

Tabel 1. Uji Normalitas MDA

| Group | Shapiro-Wilk | |
|-------|--------------|------|
| | MDA | |
| | Statistic | Sig. |
| K- | .832 | .047 |
| K+ | .827 | .042 |
| Kp | .895 | .226 |

Hasil Uji *Kruskal Wallis* Kadar

Malondialdehid

Data pengukuran kadar MDA pada Tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) didapatkan data berdistribusi tidak normal, maka selanjutnya akan dilakukan uji non parametrik *Kruskal Wallis* untuk menentukan apakah ada perbedaan signifikan secara statistik pada ketiga kelompok yang dilakukan pada penelitian ini. Hasil uji ditampilkan pada tabel berikut.

Tabel 2. Uji *Kruskal Wallis*

| MDA Ginjal | |
|------------------|--------|
| Kruskal-Wallis H | 16.088 |
| Df | 2 |
| Asymp. Sig | .000 |

Hasil signifikansi dari tabel diatas didapatkan hasil sig. 0.000 ($p < 0.05$) maka pada tersebut terdapat perbedaan yang signifikan dari kadar MDA secara statistik pada ketiga kelompok.

Hasil Uji *Mann-Whitney U* kadar

Malondialdehid

Uji Mann-Whitney U

merupakan uji non parametrik untuk menganalisa data apakah terdapat perbedaan di antara 2 kelompok dengan jumlah sampel yang sama. Hasil uji yang dilakukan ditampilkan pada tabel berikut.

Tabel 3. Uji *Mann-Whitney U* Kadar Malondialdehid

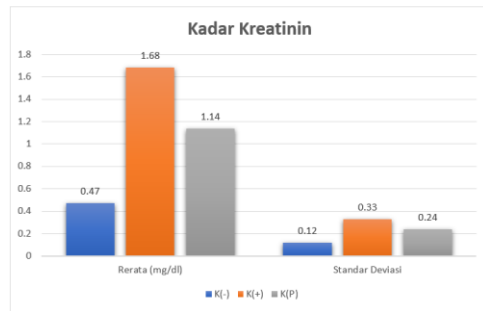
| Kelompok | | Sig. |
|-----------|-----------|-------|
| Negatif | Positif | 0.000 |
| | Perlakuan | 0.171 |
| Positif | Negatif | 0.000 |
| | Perlakuan | 0.002 |
| Perlakuan | Negatif | 0.171 |
| | Positif | 0.002 |

dapatkan nilai Sig. 0.000 ($p < 0.05$) pada uji *Mann-Whitney U*, menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan dari kadar MDA secara statistik antara kelompok negatif dan positif. Uji *Mann-Whitney U* dilakukan juga pada kelompok positif dan kelompok perlakuan untuk mengetahui perbedaan kadar MDA pada kedua kelompok. Didapatkan nilai Sig. 0.002 ($p < 0.05$) pada uji *Mann-Whitney U*, menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan dari kadar MDA secara statistik antara kelompok positif dan perlakuan. Pada kelompok negatif dan perlakuan didapatkan nilai sig. 0.171 ($p > 0.05$) yang menunjukkan terdapat perbedaan yang tidak signifikan dari kedua kelompok ini.

Hasil Pemeriksaan Kreatinin

Nilai kreatinin untuk kelompok yang diberi pakan standar, kelompok yang diberi dengan induksi streptozotocin dosis 75 mg/kgBB, kelompok yang diberi TOHB 2,4 ATA 100% oksigen 3x30 menit dengan

interval 2x5 menit menghirup udara dan induksi streptozotocin dosis 75



Gambar 4. Rerata dan Standar Deviasi Kadar Kreatinin

Rerata kadar kreatinin tertinggi pada kelompok yang diinduksi streptozotocin 75 mg/kgBB dengan nilai 1.68 mg/dl dan kadar terendah pada kelompok yang hanya diberi pakan standar dengan nilai 0.47 mg/dl.

Uji Normalitas Kadar Kreatinin

Tabel 4. Uji Normalitas Kadar Kreatinin

| Group | Shapiro-Wilk Kreatinin | |
|-------|---------------------------|------|
| | Statistik | Sig. |
| K- | .666 | .001 |
| K+ | .881 | .160 |
| Kp | .857 | .089 |

Hasil signifikansi pada tabel diatas terdapat satu kelompok dengan nilai sig. < 0.05 maka data berdistribusi tidak normal.

Hasil Uji *Kruskal Wallis* Kadar Kreatinin

Data pengukuran kadar kreatinin pada Tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) didapatkan data berdistribusi tidak normal, maka selanjutnya akan dilakukan uji non parametrik *Kruskal Wallis* untuk menentukan apakah ada perbedaan

mg/kgBB dapat dilihat pada gambar dibawah ini.

signifikan secara statistik pada ketiga kelompok yang dilakukan pada penelitian ini. Hasil uji ditampilkan pada tabel berikut.

Tabel 5. Uji *Kruskal Wallis* Kadar Kreatinin

| Kreatinin | |
|------------------|--------|
| Kruskal-Wallis H | 20.927 |
| Df | 2 |
| Asymp. Sig | .000 |

Hasil signifikansi dari tabel diatas didapatkan hasil sig. 0.000 ($p < 0.05$) maka pada tersebut terdapat perbedaan yang signifikan dari kadar MDA secara statistik pada ketiga kelompok.

Hasil Uji *Mann-Whitney U* Kadar Kreatinin

Uji *Mann-Whitney U* merupakan uji non parametrik untuk menganalisa data apakah terdapat perbedaan di antara 2 kelompok dengan jumlah sampel yang sama. Hasil uji yang dilakukan ditampilkan pada tabel berikut.

Tabel 6. Uji *Mann-Whitney U* Kadar Kreatinin

| Kreatinin | | |
|-----------|-----------|-------|
| Kelompok | | Sig. |
| Negatif | Positif | 0.000 |
| | Perlakuan | 0.000 |
| Positif | Negatif | 0.000 |
| | Perlakuan | 0.005 |
| Perlakuan | Negatif | 0.000 |
| | Positif | 0.005 |

Didapatkan nilai Sig. 0.000 ($p < 0.05$) pada uji *Mann-Whitney U*, menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan dari kadar kreatinin secara statistik antara kelompok negatif dan

positif. Uji Mann-Whitney U dilakukan juga pada kelompok positif dan kelompok perlakuan untuk ($p < 0.05$) pada uji Mann-Whitney U, menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan dari kadar kreatinin secara statistik antara kelompok positif dan perlakuan. Pada kelompok negatif dan perlakuan didapatkan nilai sig. 0.000 ($p < 0.05$) yang menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok ini.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil dari studi eksperimental yang telah dilakukan, saat kelompok kontrol negatif (K-) dibandingkan dengan kelompok kontrol positif (K+) menunjukkan bahwa kadar MDA jaringan ginjal dan kreatinin serum pada K+ lebih tinggi daripada K-. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian streptozotocin dosis tunggal dan pemberian air minum dengan dextrose 5% selama 48 jam akan menimbulkan diabetes nefropati selama 3 minggu dengan terjadi peningkatan MDA jaringan ginjal dan kreatinin serum, hal ini sesuai dengan hasil studi penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Ni Nyoman Yuniasih (2016).

Streptozotocin diinduksikan secara intraperitoneal, STZ mengalir pada darah dan diangkut menuju sel melalui GLUT-2. Terjadi penghambatan *O-GlcNacase* (OGA) yang menyebabkan *hyper-O-GlcNacylation* sehingga mengaktifkan jalur stress terhadap jaringan yang mengarah ke apoptosis jaringan [8]. Sel beta pulau langerhans dari pancreas mengalami nekrosis,

mengetahui perbedaan kadar kreatinin pada kedua kelompok. Didapatkan nilai Sig. 0.005

sehingga memicu terjadinya resistensi dan penurunan sensitivitas dari insulin. Keadaan ini menyebabkan terjadinya hiperglikemia dan hiperinsulinemia, pemberian cairan D5 guna mempertahankan kondisi ini. Dalam waktu yang lama atau kronis akan terjadi hipoksia pada jaringan dan terbentuk produk AGEs sehingga mengaktifkan proses oksidasi dan terbentuk radikal bebas dengan meningkatnya produk ROS sebagai respon terjadinya inflamasi dengan ditandai meningkatnya kadar MDA. Peningkatan jumlah sitokin pro-inflamasi juga meningkat secara tidak teratur dan dapat membentuk adhesi neutrophil endothelial melalui ekspansi matriks ekstraselular pada jaringan di ginjal [9]. Berbagai keadaan abnormal yang berubah tersebut dapat menyebabkan hiperfiltrasi, hipertensi dan perubahan struktur pada glomerulus sebagai tanda terjadinya proses komplikasi mikrovaskular yang terjadi pada diabetes nefropati. Dalam kondisi klinis keadaan ini ditandai dengan meningkatnya kadar albumin-kreatinin dan menurunnya laju filtrasi glomerulus [10].

Pada hasil penelitian yang dilakukan, didapatkan bahwa Kp didapatkan kadar MDA jaringan ginjal dan kreatinin serum yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K+ yang tidak diberikan terapi OHB. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian terapi OHB dapat menurunkan kadar MDA jaringan ginjal dan kreatinin serum pada penyakit nefropati diabetik. Hal ini sesuai dengan studi sebelumnya

yang dilakukan oleh [11] bahwa terapi OHB dapat menurunkan oksidatif stress pada ginjal yang mengalami iskemia yang ditandai dengan penurunan kadar MDA jaringan pada ginjal. Begitu pula studi yang telah dilakukan oleh [12] menunjukkan bahwa terapi OHB dapat memberikan perbaikan fungsi ginjal yang mengalami kerusakan secara histologi dan terjadi iskemia, perbaikan tersebut ditandai dengan penurunan kadar BUN, serum kreatinin, proteinuria dan terjadi pengurangan kerusakan ginjal secara histologi.

Terapi OHB dapat memberikan perbaikan pada fungsi ginjal pada tikus hewan coba dengan cara menyebabkan kondisi hiperoksia pada jaringan [13]. Kondisi hiperoksia ini dapat melemahkan respon inflamasi dengan cara meningkatkan ekspresi gen antioksidan dan HIF mencegah terbentuknya produk ROS sebagai respon dari inflamasi yang ditandai dengan penurunan kadar MDA didalam darah ataupun jaringan. Melemahnya respon inflamasi dengan cara meningkatkan ekspresi gen antioksidan dan HIF ini sangat berkorelasi dengan perlindungan signifikan terhadap kematian sel-sel endotel pada jaringan di ginjal yang terpapar stress oksidan dan reperfusi iskemia akut. Disfungsi endotel terlibat sebagai ciri utama dari gagal ginjal yang terkait dengan diabetes melitus. Melalui mekanisme tersebut, perbaikan klinis seperti penurunan jumlah albumin – kreatinin dan peningkatan laju filtrasi glomerulus dapat tercapai [14].

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pembahasan dapat disimpulkan bahwa TOHB 2,4 ATA 100% oksigen 3x30 menit dengan interval 2x5 menit menghirup udara biasa menurunkan kadar malondialdehid dan kreatinin pada hewan coba Tikus Wistar model penyakit nefropati diabetik.

SARAN

Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan terhadap hewan coba model diabetes nefropati dan pasien manusia dengan marker yang lebih banyak, jumlah sampel yang lebih banyak, dosis TOHB yang lebih bervariasi sehingga dapat diketahui dosis optimal TOHB terhadap diabetes nefropati. TOHB juga dapat digunakan sebagai terapi adjuvan bersama dengan terapi standar nefropati diabetik untuk mencegah progresifitas kerusakan ginjal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada pembimbing, teman sejawat dan petugas laboratorium yang telah banyak membantu sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] “Diagnosis and classification of diabetes mellitus,” *Diabetes Care*, vol. 37, no. SUPPL.1, Jan. 2014, doi: 10.2337/dc14-S081.
- [2] B. Yi, G. Huang, and Z. Zhou, “Different role of zinc transporter 8 between type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus,” *Journal of Diabetes Investigation*, vol. 7, no. 4. Blackwell Publishing, pp. 459–465, Jul. 01, 2016. doi: 10.1111/jdi.12441.
- [3] S. Thipsawat, “Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature,” *Diabetes and Vascular Disease Research*, vol. 18, no. 6.

- SAGE Publications Ltd, Nov. 09, 2021. doi: 10.1177/14791641211058856.
- Creager, “Vascular complications of diabetes,” *Circulation Research*, vol. 118, no. 11. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1771–1785, May 27, 2016. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306884.
- [5] K. Smriti, K. M. Pai, V. Ravindranath, and K. C. Pentapati, “Role of salivary malondialdehyde in assessment of oxidative stress among diabetics,” *J Oral Biol Craniofac Res*, vol. 6, no. 1, pp. 42–45, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.jobcr.2015.12.004.
- [6] J. Tandil, A. Wulandari, J. Tandil ProgramStudiS, and F. STIFA Pelita Mas, “Efek Ekstrak Etanol Daun Gendola Merah (*Basella alba* L.) terhadap Kadar Kreatinin,” *Galenika Journal of Pharmacy*, vol. 3, no. 2, pp. 93–102, 2017, doi: 10.22487/j24428744.2017.v3.i2.8813.
- [7] R. Benkő *et al.*, “Hyperbaric oxygen therapy dampens inflammatory cytokine production and does not worsen the cardiac function and oxidative state of diabetic rats,” *Antioxidants*, vol. 8, no. 12, Dec. 2019, doi: 10.3390/antiox8120607.
- [8] N. N. Yuniasih, “EFEKTIVITAS EKSTRAK METANOL ALGA COKELAT TERHADAP KADAR MALONDIALDEHID DAN KREATININ SERUM SEBAGAI PREVENSI GANGGUAN FUNGSI GINJAL,” 2016.
- [9] N. Samsu, “Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment,” *BioMed Research International*, vol. 2021. Hindawi Limited, 2021. doi: 10.1155/2021/1497449.
- [10] K. Umanath and J. B. Lewis, “Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018,” *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 71, no. 6, pp. 884–895, Jun. 2018, doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.026.
- [11] H. Ilhan *et al.*, “Hyperbaric oxygen therapy alleviates oxidative stress and tissue injury in renal ischemia/reperfusion injury in rats,” *Ren Fail*, vol. 34, no. 10, pp. 1305–1308, Nov. 2012, doi: 10.3109/0886022X.2012.723776.
- [12] R. J. Ramalho *et al.*, “Hyperbaric oxygen therapy induces kidney protection in an ischemia/reperfusion model in rats,” *Transplant Proc*, vol. 44, no. 8, pp. 2333–2336, 2012, doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.020.
- [13] L. Rosyanti, I. Hadi, D. Yuniar, S. Rahayu, A. Bintara, and B. Wida, “<http://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/HIJP> : HEALTH INFORMATION JURNAL PENELITIAN MEKANISME YANG TERLIBAT DALAM TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK (Theoretical Review Hyperbaric Oxygen Therapy/HBOT),” vol. 11, no. 2, 2019, [Online]. Available: <http://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/HIJP>
- [14] R. Verma *et al.*, “Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) suppresses biomarkers of cell stress and kidney injury in diabetic mice,” *Cell Stress Chaperones*, vol. 20, no. 3, pp. 495–505, May 2015, doi: 10.1007/s12192-015-0574-3.