

PENGARUH PEMBERIAN N-ACETYLCYSTEINE (NAC) TERHADAP KADAR MALONDIALDEHYDE (MDA) PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2

Athifa Alya Putri¹, Eti Yerizel², Saptino Miro³
^{1,2,3}Fakultas kedokteran Universitas andalas Padang

E-mail: Athifaalya11@gmail.com

INFO ARTIKEL

Riwayat Artikel:

Received :22-08-2025

Revised : 06-09-2025

Accepted :15-09-2025

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Malondialdehyde, NAC.

Kata Kunci: DM tipe 2, Malondialdehida, NAC.

DOI:10.62335

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia. Several classifications of diabetes mellitus include type 1 diabetes, type 2 diabetes, gestational diabetes, and other types of diabetes. Type 2 diabetes is caused by insulin resistance. Hyperglycemia in type 2 diabetes patients causes cell and tissue damage through oxidative stress processes. One of the main biomarkers of oxidative stress levels that can be analyzed is malondialdehyde levels. To reduce ROS levels, a definitive therapy is needed, which is the administration of exogenous antioxidants, one of which is N-Acetylcysteine (NAC) therapy. NAC works by forming glutathione antioxidants, which aim to fulfill the body's natural antioxidant deficit in overcoming hyperglycemia conditions. This study was a true experimental research study with a pre-posttest research design. The sample used was 20 patient blood serum samples, which were measured for MDA levels before NAC administration. Then, NAC therapy was administered at a dose of 3X400 mg per day for 5 weeks, and MDA levels were measured after the therapy using the Thiobarbituric Acid Reactive Substance (TBARS) method. The results of the study showed that the mean MDA level after NAC administration and the mean MDA level before NAC administration were 2.76 ± 0.251 nmol/ml and 3.28 ± 0.427 nmol/ml, respectively. There was a significant decrease in MDA levels in the blood serum of type 2 diabetes patients with a value of $p = 0.000$ ($p < 0.5$). Thus, it can be concluded that the use of NAC has an effect on reducing MDA levels in type 2 diabetes mellitus patients.

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia. Beberapa klasifikasi diabetes melitus yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, Diabetes gestasional, dan DM tipe lain. Diabetes melitus tipe 2 diakibatkan karena resistensi insulin. Hiperglikemia pada pasien DM tipe 2 menyebabkan terjadinya kerusakan sel dan jaringan melalui proses stress oksidatif. Sebagai salah satu biomarker utama kadar stress oksidatif yang dapat dianalisis yaitu kadar malondialdehida. Untuk menurunkan kadar ROS maka diperlukan suatu terapi defenitif yaitu dengan pemberian antioksidan eksogen salah satunya dengan terapi N-Acetylcysteine (NAC). N-Acetylcysteine bekerja dengan cara membentuk antioksidan gluthathione yang mana hal ini bertujuan untuk memenuhi defisit antioksidan alamiah tubuh dalam mengatasi keadaan hiperglikemia. Penelitian ini merupakan penelitian true experimental research dengan desain penelitian pre-post test. Sampel yang digunakan yaitu 20 serum darah pasien yang diukur kadar MDA sebelum pemberian NAC, selanjutnya diberikan terapi NAC sebanyak 3X400 mg perhari selama 5 minggu, dan dilakukan pengukuran kadar MDA setelah terapi tersebut. Pengukuran kadar MDA dilakukan dengan menggunakan metode Thiobarbuturic Acid Reactive Substance (TBARS). Hasil penelitian yang diperoleh yaitu kadar rerata MDA setelah pemberian NAC dan kadar rerata MDA sebelum pemberian NAC berturut-turut yaitu $2,76 \pm 0,251$ nmol/ml, dan $3,28 \pm 0,427$ nmol/ml. Terdapat penurunan yang bermakna pada kadar MDA serum darah pasien DM tipe 2 dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,5$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa, terdapat pengaruh penggunaan NAC dalam menurunkan kadar MDA pada penderita diabetes melitus tipe 2.

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah atau yang disebut sebagai keadaan hiperglikemia.(Sucipto.dkk,2014) Klasifikasi diabetes melitus meliputi, DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain, dan DM gestasional.(Decroli E,2019) DM tipe 1 terjadi akibat kerusakan sel β pankreas yang mengakibatkan penurunan sekresi insulin sehingga dibutuhkan tambahan insulin dari luar tubuh, sedangkan DM tipe 2 disebabkan resistensi insulin yang mengakibatkan penurunan respons jaringan perifer terhadap insulin.(Sapra.dkk,2023)

Berdasarkan data menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2019, sebanyak 48% dari 1.5 juta penderita DM meninggal pada usia sebelum 70 tahun. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), penyakit diabetes melitus menjadi salah satu masalah kesehatan global yang paling mengkhawatirkan, karena telah menyerang 537 juta jiwa dalam rentang usia 20-79 tahun dengan prediksi angka mencapai 783 juta jiwa pada

tahun 2045.⁵ Pada tahun 2017, Indonesia berada pada urutan ke-6 dari 10 negara penderita terbanyak DM di dunia, dengan prediksi pada tahun 2045 turun satu urutan menjadi urutan ke-7 penderita terbanyak DM di dunia dengan populasi sebanyak 16,7 juta penderita DM. (Internasional Diabetes Federation Belgium, 2019)

Jumlah penderita DM setiap tahunnya mengalami peningkatan. Menurut Riskesdas tahun 2018, prevalensi DM di Indonesia mencapai nilai 2% dari semua penyakit. Prevalensi tersebut mengalami peningkatan dari hasil data terakhir pada tahun 2013 yang menyatakan prevalensi DM di Indonesia sebanyak 1,5%, dan prevalensi pasien penderita DM di Sumatera barat adalah 1,6% dengan persentase masing-masing kota yang ada di Sumatera barat yaitu Kota Sawah Lunto (2,95%), Kota Padang Panjang (2,83%), Kabupaten Padang Pariaman (2,49%), Kota Padang (2,44%), serta Kota Pariaman yang menempati urutan penderita DM tertinggi di Provinsi Sumatera Barat dengan persentase (3,36%). (Sugianto, 2018)

Selain resistensi insulin, DM tipe 2 juga bisa disebabkan oleh dua kelompok faktor risiko, yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi, seperti usia, riwayat keluarga penderita diabetes melitus, kurangnya aktivitas fisik, obesitas dan diet tidak seimbang. (Prawisatari DS, 2019) Di dalam tubuh terjadi mekanisme regulasi dan interaksi yang dinamis antara sensitivitas jaringan terhadap insulin dan sekresi insulin oleh pankreas untuk menjaga keseimbangan konsentrasi glukosa plasma dalam keadaan normal. (Fitriani I.dkk, 2017) Terjadinya resistensi insulin dan/atau disfungsi sel β pankreas merupakan etiologi dasar penyebab terjadinya DM Tipe 2. (Kemenkes RI, 2020) Peningkatan radikal bebas yang tidak mampu diimbangi dengan jumlah dan fungsi antioksidan di dalam tubuh akan mengakibatkan terjadinya stress oksidatif yang akan memperburuk atau komplikasi pada pasien diabetes melitus.

Tatalaksana Diabetes melitus berdasarkan panduan pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia yaitu berupa terapi farmakologi dan non farmakologi. (Soebagijo, 2021) Terapi farmakologi yang digunakan untuk pasien DM TIPE 2 yaitu metformin, sulfonilurea, penghambat DPP 4, tiazolidindion, *acarbose*, obat diabetes kombinasi. Mekanisme umum obat antidiabetik ini adalah dalam penurunan glukosa darah, baik dalam peningkatan kerja insulin ataupun dalam pemecahan glukosa cadangan di hati maupun di otot dalam bentuk glikogen. Sedangkan, terapi non farmakologi yaitu dengan menerapkan gaya hidup sehat, mengurangi berat badan, serta mengonsumsi makanan dengan gizi seimbang.

Obat antidiabetik memiliki mekanisme kerja yang berbeda: metformin bekerja dengan menghambat pembentukan gula di hati, sulfonilurea bekerja dengan meningkatkan produksi insulin (zat penurunan kadar glukosa darah), *akarbose* menghambat penyerapan glukosa, dan tiazolidindione bekerja dengan cara membantu kerja insulin dalam mentranspor glukosa ke perifer. Peningkatan glukosa darah tidak hanya berefek terhadap penimbunan glukosa dalam darah, tetapi juga menyebabkan hiperkonsentrasi plasma.

Pada diabetes melitus Tipe 2, sel β pankreas yang terpajan hiperglikemia akan memproduksi *reactive oxygen species* (ROS) yang akan menyebabkan kerusakan dari sel β pankreas. (Karita D.dkk, 2021) Peningkatan radikal bebas yang disertai dengan penurunan kapasitas antioksidan akan membentuk ROS yang mengakibatkan terjadinya kerusakan pada molekul lemak, protein dan DNA. (Prawitasari DS, 2019) Mekanisme pembentukan ROS terdiri dari empat proses molekuler penting, yaitu aktivasi protein kinase C (PKC),

peningkatan jalur heksosamin, peningkatan produk akhir glikasi atau *Advanced Glycation End products* (AGEs), dan peningkatan jalur poliol.^{13,2} PKC memproduksi NADPH (Nikotinamid Adenin Dinukleotida Fosfat) secara berlebihan yang menghasilkan sejumlah besar radikal bebas seperti superoksida dan *endothel nitric oxide synthase* (eNOS) yang merupakan pemicu terjadinya komplikasi pada pasien diabetes melitus.(Oyenihi AB.dkk, 2015). Keadaan stress oksidatif dan peningkatan molekul nitrit oksida menyebabkan terjadinya disfungsi endotel, resistensi insulin serta perubahan jumlah dan fungsi hormon pankreas. Ketiga hal tersebut merupakan faktor penyebab terjadinya diabetes melitus.(Oyenihi AB.dkk,2015)

Selain keadaan hiperglikemia, adanya asam lemak bebas yang berlebih atau hiperlipidemia menyebabkan peningkatan produksi ROS yang merusak DNA mitokondria dan malfungsi sel β pankreas. Kedua hal tersebut berdampak terhadap mekanisme pembentukan stress oksidatif pada pasien penderita diabetes melitus.(Cristijani R.dkk,2019)

Asam lemak bebas yang berikatan dengan peroksida akan menghasilkan peroksida lipid dengan produk akhir berupa *malondialdehyde* (MDA). Tingginya kadar MDA menandakan peningkatan kadar toksisitas di dalam tubuh yang juga sama dengan peningkatan stress oksidatif di dalam tubuh penderita. Hal ini telah dibuktikan oleh beberapa penelitian yang mengatakan bahwa pada pasien DM tipe 2 cenderung terjadi peningkatan kadar MDA daripada orang sehat.(Panut I,2012) Peningkatan kadar MDA plasma pada kelompok DM tipe 2 biasanya disertai dengan penurunan antioksidan dalam tubuh seperti *glutathion*, vitamin C dan E. Beberapa studi menyatakan bahwa jumlah MDA berasal dari asam lemak yang memiliki tiga ikatan rangkap melalui reaksi ionisasi dalam tubuh dan produk samping biosintesis prostaglandin yang merupakan produk akhir oksidasi lipid.(Panut I,2012)

Stress oksidatif dapat diturunkan dengan pemberian antioksidan selain menggunakan *oral antidiabetic drugs* (OADs) untuk mencegah terjadinya perburukan pada pasien DM tipe 2. Terdapat dua jenis antioksidan, yaitu antioksidan endogen dan antioksidan eksogen. Antioksidan endogen juga dikenal sebagai antioksidan enzimatik, sedangkan antioksidan eksogen terdiri dari antioksidan alami dan antioksidan sintesis. Antioksidan enzimatik yang terdapat di dalam tubuh berupa enzim *superoksida dismutasi* (SOD), *catalase* (CAT), dan *glutathion peroxidase* (GPx). Aktivitas dari antioksidan ini bertujuan untuk menghambat oksidasi dengan memberikan donasi elektron sehingga terjadinya kesetaraan antara radikal bebas dan antioksidan dalam mencegah terjadinya stres oksidatif.(Parwata M,2016)

Antioksidan sintesis yang bisa digunakan untuk menurunkan kadar radikal bebas di dalam tubuh adalah *N-Acetylcysteine*(NAC). *N-Acetylcysteine*(NAC) merupakan derivat asam amino yang berperan dalam *sintesis glutathion* (GSH). *N-Acetylcysteine* merupakan molekul yang memiliki gugus sistein yang berfungsi sebagai bahan pembentukan *glutathion*.(Kuyumcu A.dkk,2015) *Glutathion* merupakan salah satu dari tiga jenis antioksidan enzimatik yang dihasilkan secara langsung oleh tubuh dalam jumlah cukup besar sehingga disebut sebagai antioksidan dalam sel yang mayor. *Glutathion* dapat mencegah hidrosil radikal yang dapat mengubah molekul lemak menjadi lemak radikal atau peroksida lemak melalui dua jalur, yaitu mencegah terbentuknya *hidrosil radikal*

bereaksi dengan molekul lemak atau mengubah hidrogen peroksida menjadi molekul air. Namun, pada pasien DM Tipe 2 antioksidan yang dihasilkan oleh tubuh tidak mampu untuk menekan tingginya kadar bebas.(Parwata,2016) Oleh karena itu, pemberian NAC sebagai salah satu suplementasi antioksidan alami, *glutathion*, diharapkan mampu menekan radikal bebas di dalam tubuh pasien DM tipe 2.

Umumnya, *N-acetylcysteine* banyak digunakan sebagai mukolitik dengan dosis 200 mg untuk pasien dengan penyakit pernapasan kronik, serta sebagai derivat obat untuk nebulasi pada pasien PPOK. Selain itu, NAC juga digunakan sebagai salah satu antidotum pada overdosis penggunaan obat paracetamol, seperti pada penelitian yang telah dilakukan oleh Irsyad dkk. mengatakan bahwa, NAC efektif dalam mengatasi permasalahan overdosis penggunaan asetaminofen dengan penggunaan dosis NAC sebesar 140mg/kg per oral.(Ershad M.dkk,2023) Selain digunakan sebagai mukolitik dan antidotum, NAC juga berperan penting sebagai antioksidan dalam pembentukan *glutathion* di dalam tubuh, dengan dosis pemakaian yang lebih tinggi yaitu ≥ 1200 mg yang mana berfungsi dalam melawan stres oksidatif.²³ Sejalan dengan penelitian lainnya mengatakan bahwa adanya penurunan kadar MDA dengan pemberian NAC pada penderita katarak karena komplikasi diabetes melitus, didapatkan data penurunan kadar MDA dari $(2,90 \pm 0,71 \text{ nmol/ml})$ menjadi $(2,33 \pm 0,38 \text{ nmol/ml})$ dengan pemberian NAC.(Pratidina.dkk,2022)

WHO dan Riskesdas menyatakan bahwa diabetes melitus merupakan penyakit degeneratif yang paling banyak diderita baik di Indonesia maupun secara global, yang mana obat antidiabetik yang digunakan pada penderita diabetes tidak optimal untuk mencegah komplikasi diabetes melitus serta kondisi hiperglikemi pada penderita diabetes mengakibatkan terjadinya peningkatan radikal bebas yang berdampak pada komplikasi sehingga dibutuhkan regulasi untuk menekan radikal bebas yaitu dengan pemberian antioksidan kepada penderita DM tipe 2. *N-acetylcysteine* sebagai salah satu antioksidan sintesis yang mampu membentuk *glutathione* yang berfungsi untuk menekan stress oksidatif di dalam tubuh, serta belum terdapat penelitian lainnya terkait pengaruh pemberian NAC terhadap penurunan kadar stress oksidatif dengan marker radikal bebas berupa MDA. Maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian *N-Acetylcysteine* (NAC) sebagai antioksidan dalam menurunkan kadar *malondialdehyde* (MDA) pada penderita diabetes melitus tipe 2.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian payung bersama Prof. Dr. Eti Yerizel, MS, dengan judul “Uji Efektivitas Antioksidan terhadap Marker Stress Oksidatif Aktivitas Katalase dan Gluthation Peroksidase pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 (DM Tipe 2)”. Penelitian bersifat analitik dengan desain penelitian pre-post test. Data penelitian berasal dari sampel darah pasien yang menjalani pengobatan rawat jalan pada faskes tingkat pertama. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Waktu penelitian dilakukan dari bulan Maret hingga Desember tahun 2022. Populasi penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 yang berobat jalan di klinik Simpang Anduring, klinik Intan Sari, Klinik Gajah Mada dan Klinik Fitria. Sampel penelitian ini adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang diambil secara konsekutif subjek. pengolahan data dan analisis data

di lakukan dengan Uji normalitas bertujuan untuk mengetahui normal atau tidaknya distribusi data pada penelitian ini. Analisis data dilakukan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov apabila sampel berjumlah lebih dari 50 dan uji Shapiro-Wilk apabila sampel berjumlah kurang dari 50. Uji Levene Statistic dilakukan untuk mengetahui varian antar kelompok sama atau uji homogenitas.

Jika data terdistribusi normal dilanjutkan dengan uji t-dependent test (paired sample t-test) untuk melihat apakah terdapat perbedaan yang signifikan rata-rata kadar MDA sebelum dan sesudah diberikan NAC . Apabila data tidak terdistribusi normal digunakan alternatif uji non parametrik yaitu uji Wilcoxon signed rank test dengan data berskala ordinal atau interval.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *true experimental research* dengan menggunakan desain penelitian *pre-post test*. Sampel penelitian diambil secara konsekutif subjek hingga mencapai 20 sampel. Sampel berasal dari serum darah penderita DM Tipe 2 yang sudah tersedia dari penelitian pendahulu. Sampel darah diambil dari penderita yang mengonsumsi obat anti diabetikum dan berobat jalan. Sampel diambil berdasarkan penderita yang sudah dilakukan perhitungan kadar GDP, GD2PP, dan HbA1c.

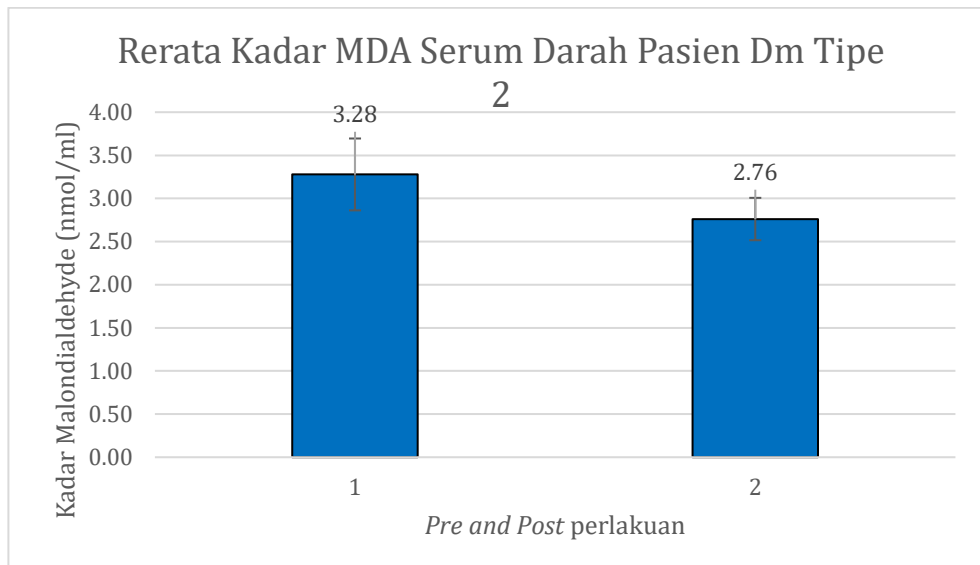
Setelah didapatkan jumlah sampel sebanyak 20, dilakukan perhitungan kadar MDA, dengan metode *Thiobarbituric Acis Reactive Substance (TBARS)*, sebelum pemberian NAC, setelah itu diberikan NAC dengan dosis pemakaian 3X400 mg perhari selama 5 minggu, dan dilakukan perhitungan kadar MDA *post* pemberian NAC. Kedua hasil perhitungan kadar MDA yang didapatkan pada saat *pre and post* pemberian NAC akan dianalisis menggunakan analisis statistik sebagai acuan melihat pengaruh pemberian NAC terhadap penurunan kadar stress oksidatif. Berdasarkan data yang diperoleh maka didapatkan rerata kadar MDA pada jumlah sampel tersebut, sebagai berikut:

Tabel 1 Rerata Kadar MDA Pada Penderita DM Tipe 2 Sebelum dan setelah Pemberian NAC

Perlakuan	Jumlah Sampel (n)	Rerata Kadar MDA Serum (nmol/ml) \pm SD	P value
Sebelum Pemberian NAC	20	3,28 \pm 0,427	0.000*
Sesudah Pemberian NAC	20	2,76 \pm 0,251	

Tabel 1, menunjukkan kadar rerata MDA pasien sebelum dan sesudah pemberian NAC. Rerata kadar MDA setelah pemberian NAC yaitu 2,76 nmol/ml pada pasien penderita DM tipe 2, hasil ini mengalami penurunan dari rerata kadar MDA sebelum pemberian NAC yaitu 3,28 nmol/ml. Sehingga terdapat penurunan yang signifikan mengenai pengaruh pemberian NAC untuk menurunkan kadar MDA pada penderita DM tipe 2.

Pengaruh Pemberian NAC terhadap Kadar MDA Serum Darah Pasien Penderita DM Tipe 2



Gambar 1 Perbandingan rerata kadar MDA serum penderita DM Tipe 2 sebelum pemberian dan setelah pemberian NAC

Gambar 1 menunjukkan bahwa rerata kadar MDA serum penderita DM Tipe 2 setelah pemberian NAC 3x400 mg, yaitu $2,76 \pm 0,251$ nmol/ml, sedangkan rerata kadar MDA serum penderita DM Tipe 2 sebelum pemberian NAC, yaitu $3,28 \pm 0,427$ nmol/ml. sehingga didapatkan selisih penurunan rerata kadar MDA serum darah pasien DM tipe 2 yaitu sebesar 0,52 nmol/ml. Hasil ini menunjukkan terjadi penurunan rerata kadar MDA setelah pemberian NAC 3x400 mg selama 5 minggu.

Hasil pengukuran kadar MDA sebelum dan sesudah pemberian NAC pada sampel darah pasien akan dianalisis secara statistik. Pertama, hasil dilakukan pengujian menggunakan uji *Saphiro Wilk*, selanjutnya uji homogenitas dengan uji *Levene Statistic*, dan terakhir dilanjutkan uji *paired sample T-test* untuk melihat apakah data tersebut memiliki pengaruh yang bermakna. Uji *Saphiro Wilk* menunjukkan nilai p untuk data sebelum pemberian NAC $p = 0,15$ dan setelah pemberian NAC $p = 0,22$. Hasil ini menunjukkan nilai $p > 0,05$ pada sebelum dan sesudah pemberian NAC. Uji Hasil analisis data menunjukkan bahwa data terdistribusi normal. Uji homogentias dengan menggunakan uji *Levene Statistic* menunjukkan nilai $p > 0,05$, hasil analisis data menunjukkan bahwa data tidak bervariasi. Sehingga, data dapat dilanjutkan dengan uji *Paired Sample T-test*.

Tabel 1 menunjukkan hasil rerata kadar MDA serum darah pasien penderita DM tipe 2 sebelum pemberian NAC adalah $3,28 \pm 0,427$ nmol/ml, rerata kadar MDA pasien sesudah pemberian NAC adalah $2,76 \pm 0,251$ nmol/ml. Dari hasil pengukuran ini rerata kadar MDA mengalami penurunan. Setelah dilakukan analisis menggunakan *paired sample T test* didapatkan perbedaan yang signifikan antara rerata kadar MDA serum penderita DM tipe 2 sebelum pemberian NAC dan sesudah pemberian NAC dengan nilai $p = 0.000$ ($p < 0,05$), hal

ini menunjukkan terdapat pengaruh yang bermakna terhadap perbedaan perlakuan yang diberikan pada masing-masing variabel penelitian.

Pembahasan

Kadar MDA Sebelum dan setelah Pemberian NAC pada Penderita DM Tipe 2

Dua puluh serum darah pasien penderita DM tipe 2 dilakukan perhitungan kadar MDA sebelum pemberian NAC dan setelah pemberian NAC. Hasil perhitungan kadar MDA tersebut akan dianalisis menggunakan uji statistik untuk melihat apakah terdapat pengaruh pemberian yang bermakna terhadap penurunan kadar MDA setelah pemberian NAC.

Kadar MDA pada penderita DM tipe 2 merupakan salah satu penanda stress oksidatif yang timbul akibat keadaan hiperglikemia di dalam tubuh pasien DM tipe 2. Peningkatan kadar stress oksidatif ditunjukkan dengan peningkatan peroksida lipid dan penurunan kadar antioksidan endogen. Hal ini dapat dilihat dari hasil perhitungan kadar stress oksidatif yang menjadi salah satu penanda kadar stress oksidatif di dalam tubuh.

Stress oksidatif terjadi akibat peningkatan radikal bebas di dalam tubuh yang akan menyerang berbagai komponen penyusun tubuh, salah satunya lipid. Lipid yang terserang oleh keadaan stress oksidatif akan menghasilkan peroksida lipid. Pada pasien *non-diabetic* kadar MDA relatif lebih rendah daripada pasien diabetik, ini diakibatkan karena peningkatan pembentukan kadar stress oksidatif pada pasien DM lebih tinggi daripada non-diabetik. Penelitian Dining Pratidina tahun 2022 mengatakan bahwa kadar MDA pada subjek DM tipe 2 di Puskesmas Sentinel Kota Bengkulu menunjukkan hasil peningkatan kadar MDA sebanyak 6,77 kali pada pasien dengan DM tipe 2 dibandingkan dengan non DM tipe 2. (Pratidina D.dkk,2022) seiring dengan penelitian tersebut, Komal Smriti mengatkan bahwa kadar MDA pada saliva kontrol dan penderita DM didapatkan perbedaan yang signifikan, dimana kadar MDA penderita DM lebih tinggi daripada kontrol, yaitu (0.95 ± 0.13) nmol/ml dan (3.11 ± 0.42) nmol/ml (Alizadeh M.dkk,2019)

Penelitian lainnya yang membahas mengenai pengaruh antioksidan terhadap penurunan kadar stress oksidatif menurut Mohammad Alizadeh pada tahun 2019 mengatakan bahwa penggunaan *curcumin* sebagai antioksidan mampu mengurangi kadar MDA dilihat dari hasil MDA sebelum dan setelah penggunaan antioksidan. (Zhang Q.dkk,2018)

Hasil kadar MDA pada tabel 1 menunjukkan bahwa kadar MDA setelah pemberian NAC lebih rendah daripada sebelum pemberian NAC, hal ini dapat menyatakan bahwa terdapat penurunan kadar MDA pada penderita DM tipe 2 setelah pemberian NAC dan telah dibuktikan secara analitik bahwa pemberian NAC memberikan pengaruh yang bermakna terhadap penurunan kadar stress oksidatif dengan marker MDA yang dinyatakan dalam p value yaitu 0,00 (nilai signifikan bila $p < 0,05$).

Kadar MDA yang tinggi pada pasien DM tipe 2 menunjukkan suatu perburukan gejala yang berujung kepada komplikasi penyakit. Oleh karena itu dilakukan penelitian dengan pemberian NAC sebagai salah satu prekursor antioksidan yang diharapkan mampu menekan radikal bebas yang mengalami peningkatan di dalam tubuh. *N-acetylcysteine* yang diberikan secara oral sebanyak 3x400 mg perhari selama 5 minggu menunjukkan efek yang signifikan berdasarkan hasil MDA yang didapatkan dari pemeriksaan sebelum pemberian NAC.

N-acetylcysteine merupakan salah satu antioksidan sintesis yang mampu bekerja untuk pembentukan *gluthathione* yang berfungsi menurunkan kerusakan oksidatif pada pasien penderita DM tipe 2. Hal ini telah dibuktikan oleh beberapa penelitian mengenai

pengaruh NAC terhadap penurunan kadar MDA, salah satunya yaitu penelitian yang telah dilakukan oleh Zhang dkk, mengatakan bahwa penggunaan NAC 1200 mg/hari mampu mengurangi MDA dan TNF-a (mengurangi kerusakan oksidatif dan inflamasi) pada pasien pneumonia, dimana kadar MDA pada pasien yang mengonsumsi NAC menurun dari $3,20 \pm 1,43$ nmol/ml menjadi $2,01 \pm 0,74$ nmol/ml sedangkan kadar MDA tanpa terapi NAC yaitu dari $3,14 \pm 1,66$ nmol/ml menjadi $2,71 \pm 1,17$ nmol/ml, sehingga penurunan hasil kadar MDA dengan NAC mengalami penurunan yang signifikan dengan selisih $1,34 \pm 1,35$ nmol/ml sedangkan dengan tanpa NAC hanya memiliki selisih penurunan $0,43 \pm 1,28$ nmol/ml. (Tsikas D.dkk,2022) Hal ini diakibatkan karena NAC sebagai agen tiol yang bersifat antioksidan dapat memberikan efek langsung dan tidak langsung. Efek langsung dari NAC ini yaitu mengikat dan mereduksi ROS karena memiliki gugus tiol bebas, efek tidak langsungnya terkait dengan peran NAC sebagai prekursor *glutathione* (GSH), yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi GSH intraseluler. (Tsikas D.dkk,2022)

Kadar NAC yang digunakan pada penelitian ini yaitu 3×400 mg/hari, berdasarkan penelitian oleh Calverley mengenai dosis NAC aman digunakan pada dosis tinggi yaitu 1200 mg/hari (600 mg 2 kali sehari). Penelitian pada pasien RA (*Rheumatoid Arthritis*) dengan dosis penggunaan NAC (600-1200 mg/hari) pada pengujian kadar MDA kelompok NAC dan non-NAC, menunjukkan bahwa terdapat pengurangan kadar stress oksidatif pada kelompok pemberian NAC. (Najafi A.dkk,2021) Pemberian NAC pada pasien penderita DM tipe 2 mampu menurunkan kadar MDA, yang menandakan bahwa NAC sebagai antioksidan mampu menekan kadar stress oksidatif di dalam tubuh. Didapatkan kadar MDA pada pasien setelah pemberian NAC yaitu 2,76 nmol/ml sedangkan kadar MDA sebelum pemberian NAC yaitu 3,28 nmol/ml. sejalan dengan penelitian lain yang telah dilakukan bahwa NAC mampu menurunkan kadar stress oksidatif yang ditandai dengan penurunan kadar MDA.

Pengaruh Pemberian NAC terhadap Kadar MDA pada Penderita DM Tipe 2

Berdasarkan hasil analisis terdapat adanya pengaruh pemberian dengan dosis 3×400 mg perhari selama 5 minggu terhadap kadar MDA pasien diabetes melitus tipe 2. Rerata kadar MDA serum pasien setelah pemberian NAC yaitu 2,76 nmol/ml dan rerata kadar MDA serum darah pasien sebelum pemberian NAC yaitu 3,28 nmol/ml. yang menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar MDA.

Tingginya kadar MDA di dalam tubuh pasien penderita DM berkaitan dengan hiperglikemia. Menurut teori, diabetes melitus merupakan kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia kronis. (Balbi ME.dkk,2018) Hiperglikemia pada diabetes melitus menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) berlebih yang tidak mampu dikompensasi oleh antioksidan alami yang diproduksi oleh tubuh, hal ini akan menyebabkan kerusakan pada sel, yang nantinya berujung kepada perburukan klinis pasien diabetes melitus.

Diabetes melitus menginduksi terjadinya kerusakan jaringan melalui beberapa jalur terbentuknya stress metabolik yaitu peningkatan jalur poliol, jalur heksosamin, aktivasi protein kinase c (PKC), dan *advanced glycation end production (AGEs)*. Pembentukan ROS mengakibatkan perburukan diberbagai sistem, salah satunya lipid. Hidroperoksida lipid akan meningkatkan jalur pembentukan radikal bebas yang bisa diukur dengan menggunakan biomarker utama yaitu MDA. Peningkatan kadar MDA mengindikasikan mekanisme pertahanan antioksidan enzimatik maupun nonenzimatik mengalami penurunan.

Selain lipid, protein merupakan salah satu target potensial yang mampu dirusak oleh ROS. Kerusakan pada protein bisa diukur pada kadar hidroksil yang akan mengindikasikan tingginya kadar stress oksidatif di dalam tubuh. Dengan adanya ketidakseimbangan antara stress oksidatif dengan antioksidan endogen tubuh, sehingga perlu suatu mekanisme tambahan yang perlu diberikan untuk menurunkan kadar stress oksidatif agar perburukan pada pasien diabetes melitus bisa dihindari yaitu dengan pemberian antioksidan. Banyak penelitian pendahulu yang sudah melakukan uji menggunakan berbagai macam antioksidan untuk penurunan kadar stress oksidatif, dengan marker stress oksidatif yaitu MDA. Salah satunya yaitu penelitian Maria. E Balbi pada tahun 2018 mengatakan bahwa, penggunaan vitamin E dan C mampu menurunkan kadar MDA pada pasien diabetes melitus yang dilakukan pada 30 sampel yang diambil secara acak. (Zhu Q.dkk,2022)

Hasil penurunan kadar MDA pada serum darah pasien disebabkan karena NAC mampu menginduksi antioksidan berupa *gluthathione* yang mana hal ini dapat menekan peningkatan stress oksidatif di dalam tubuh pasien penderita diabetes melitus tipe 2. Penelitian Zhu dkk pada tahun 2022 mengenai antioksidan menjelaskan bahwa NAC mampu menurunkan kadar ROS di dalam tubuh penderita DM tipe 2.

Hasil penelitian menurut Narges Heidari dkk pada tahun 2019 mengatakan bahwa NAC mampu menurunkan kadar MDA serum pada pemakaian 8 minggu dengan pemakaian NAC sebanyak 600 mg dua kali sehari, yaitu dari $(36,07 \pm 5,46)$ nmol/ml menjadi $(28,25 \pm 7,11)$ nmol/ml dengan *P-Value* $< 0,001$. Penelitian lain yaitu penelitian M. Hidayat dkk tentang khasiat NAC terhadap kadar MDA pada katarak diabetik yang menggunakan objek penelitian tikus percobaan menunjukkan penurunan signifikan rerata kadar MDA serum kelompok perlakuan dari kelompok kontrol dengan dosis pemberian NAC topikal 4 kali sehari selama 3 minggu yang sebelumnya tikus diberikan perlakuan sehingga menjadi tikus diabetik. Hal ini terjadi karena NAC mampu meningkatkan pembentukan *gluthathione* sebagai salah satu antioksidan dalam meredam peningkatan kadar stress oksidatif didalam tubuh.

Berdasarkan hasil perhitungan kadar MDA pada pasien penderita DM tipe 2 setelah diberikan NAC sebanyak 3X400 mg perhari selama 5 minggu yaitu 2,75 nmol/ml mengalami penurunan terhadap kadar MDA pasien diabetes tipe 2 sebelum pemberian NAC yaitu 3,28 nmol/ml. hal ini menandakan bahwa, penggunaan dosis 3X400 mg perhari selama 5 minggu memperlihatkan penurunan hasil yang signifikan, dan menyatakan bahwa penggunaan NAC mampu mempengaruhi penurunan kadar MDA dengan lama waktu pemakaian 5 minggu. Jika dibandingkan dengan penelitian terdahulu dengan penggunaan NAC selama 8 minggu dan 12 minggu, dengan dosis efektif penggunaan mengacu kepada penelitian menurut Zhang qu, Smriti dkk, yaitu 1200 mg perhari.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian “Pengaruh Pemberian *N-Actylcysteine* (NAC) terhadap Kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2”, maka dapat disimpulkan :

1. Rerata kadar MDA pasien penderita DM tipe 2 sebelum pemberian NAC adalah $3,28 \pm 0,427$ nmol/ml, dan setelah pemberian NAC adalah $2,76 \pm 0,251$ nmol/ml

2. Pemberian *N-Actylcysteine* (NAC) berpengaruh terhadap penurunan kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada penderita DM tipe 2.

SARAN

Peneliti berikutnya diharapkan untuk melakukan penelitian lanjutan dengan menambah jumlah sampel agar hasil yang didapatkan lebih signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Sucipto A, Rosa EM. Efektivitas Konseling DM dalam Meningkatkan Kepatuhan dan Pengendalian Gula Darah pada Diabetes Melitus Tipe 2. *IJNP (Indonesian Journal of Nursing Practices)*. 2014;1(1):8–20.
- Decroli E. *Diabetes Melitus Tipe 2*. 1st ed. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2019.
- Sapra A, Bhandari P. *Diabetes Mellitus* [Internet]. StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30644346>
- Saripane Y. Perubahan Kadar Malondialdehyde (MDA), Superoxide Dismutase (SOD) dan Glukosa Darah (KGD) Pasca Pemberian Ekstrak Gambir (*Uncaria Gambir Roxb*) pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. [medan]: Universitas Sumatera Utara; 2018.
- World Health Organization. *Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable: report of the third global survey on eHealth*. World Health Organization; 2017.
- International Diabetes Federation. Belgium: International Diabetes Federation [Internet]. brussels. 2019 [cited 2022 Mar 15]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
- Sugianto. *Laporan Provinsi Sumatera Barat Riskesdas 2018*. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (LPB); 2018.
- Prawitasari DS. *Diabetes Melitus dan Antioksidan*. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran* [Internet]. 2019 Dec 17;1(1):48–52. Available from: <https://journal.ubaya.ac.id/index.php/kesdok/article/view/2496>
- Fitriana I, Dwi Wijayanti A, Wikan Sari P, Gagak Donny Satria R, Cahyo Budi Setiawan D, Heru Fibrianto Y, et al. *ACTA VETERINARIA INDONESIA Kadar Malondialdehid Tikus Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Terapi Ekstrak Media Penumbuh Sel Punca Mesenkimal (Levels of Malondialdehyde in Type 2 Diabetes Melitus Rats Induced Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Media)*. 2017;5(1):29–36.
- Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Melitus. Infodatin Kemenkes RI. 2020;
- Soebagijo Adi Soelistijo KSDLEDHP. *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia-2021 PERKENI*. PB.PERKENI; 2021. 11–12 p.
- Karita D, Riyanto R, Histopaedianto I, Kusuma YI, Putra GR, Trismawan Y. *Artikel Penelitian Pengaruh Ekstrak Daun Kersen Terhadap Kadar Malondialdehid Rattus norvegicus Model Diabetes Tipe II Induksi Streptozotocin-Nicotinamide*. 2021;2(2).
- Prawitasari DS. *Diabetes Melitus dan Antioksidan*. *Diabetes Melitus dan Antioksidan KELUWIH : Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*. 2019;1(1):48–52.
- Oyenihi AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, Masola B. *Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy*. *Biomed Res Int*. 2015;2015.

- Oyenihi AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, Masola B. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. Vol. 2015, BioMed Research International. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
- Christijani R, Diana Sari Y. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kadar malondialdehide plasma pada penyandang diabetes mellitus tipe 2 Factors associated to plasma malondialdehide level in type 2 diabetes mellitus.
- F NL, Lyrawati D, Handaru M. Efek Pemberian Asam Alfa Lipoat terhadap Kadar MDA dan Gambaran Histologi pada Hati Tikus Wistar Jantan dengan Diabetes Melitus Tipe 1 Effect of Alpha Lipoic Acid Administration on MDA Levels and Liver Histology of Male Wistar Rats with Type 1 Diabetes Me. 28(3):170–6.
- Panut I. Hubungan antara Malondialdehid dengan eLFG pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. 2012;
- Parwata M. Obat Tradisional. Bukit Jimbaran: Kimia Terapan Pascasarjana; 2016.
- Elbini Dhoub I, Jallouli M, Annabi A, Gharbi N, Elfazaa S, Lasram MM. A minireview on N-acetylcysteine: An Old Drug with New Approaches. Life Sci [Internet]. 2016;151:359–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.003>
- Kuyumcu A, Akyol A, Buyuktuncer Z, Ozmen MM, Besler HT. Improved Oxidative Status in Major Abdominal Surgery Patients After N-acetyl cystein Supplementation. Nutr J. 2015;14(1).
- Ershad M, Naji A, Vearrier D. N Acetylcysteine [Internet]. StatPearls. 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/519312>
- Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, et al. N-Acetylcysteine as An Antioxidant and Disulphide Breaking Agent: the Reasons Why. Free Radic Res [Internet]. 2018;52(7):751–62. Available from: <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1468564>
- Pratidina D, M. Hidayat, Andriani Ariesti. Efficacy of N-Acetylcysteine (NAC) Against Malondialdehyde (MDA) Levels in Diabetic Cataracts: In vivo Study. Bioscientia Medicina : Journal of Biomedicine and Translational Research [Internet]. 2022 Jun 16;6(8):2079–83. Available from: <https://bioscmed.com/index.php/bsm/article/view/558>
- Holt Ma RI, BChir M, Professor of Medicine E, Flyvbjerg A, Professor of Clinical Endocrinology Dms, Goldstein BJ. Textbook of Diabetes. 4th ed. Richard I.G. Holt CSAFBJG, editor. Vol. 4. Singapore: British Library; 2010.
- Rui L. Energy Metabolism in the Liver. In: Comprehensive Physiology [Internet]. Wiley; 2014. p. 177–97. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c130024>
- Consoli A. Role of Liver in Pathophysiology of NIDDM. Diabetes Care [Internet]. 1992 Mar 1;15(3):430–41. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/15/3/430/16912/Role-of-Liver-in-Pathophysiology-of-NIDDM>
- Poretzky L. Principles of Diabetes Mellitus [Internet]. Poretzky L, editor. Principles of Diabetes Mellitus. Boston, MA: Springer US; 2010. 1–887 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-09841-8>
- Babiker A, Dubayee M. Anti-diabetic medications: How to make a choice? Sudan J Paediatr. 2017;11–20.

- Saputri RD. Komplikasi Sistemik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada* [Internet]. 2020 Jun 30;11(1):230–6. Available from: <https://akper-sandikarsa.e-journal.id/JIKSH/article/view/254>
- Zaetun S, Kusuma Dewi LB, Rai Wiyadna IB. Profil Kadar Mda (Malondialdehyde) Sebagai Penanda Kerusakan Seluler Akibat Radikal Bebas Pada Tikus Yang Diberikan Air Beroksigen. *Jurnal Analis Medika Biosains (JAMBS)*. 2019;5(2):79.
- Koppenol WH, Hider RH. Iron and redox cycling. Do's and don'ts. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2019 Mar;133:3–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584918316071>
- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Clinics of North America*. 2004;88(4):787–835.
- Oyenihi AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, Masola B. Antioxidant Strategies in the Management of Diabetic Neuropathy. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:1–15. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/515042/>
- Wiladipta D, Pramono A, Purnomo Y. Potensi Sari Biji Kedelai (*Glycine max*), Sari Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*) dan Kombinasinya terhadap Kadar Malondialdehida (MDA) dan Diameter Glomelurus Ginjal pada Tikus Model Diabetes Tipe II. [Malang]: Fakultas Kedokteran; 2017.
- Rynkowska A, Stępiak J, Karbownik-Lewińska M. Fenton Reaction-Induced Oxidative Damage to Membrane Lipids and Protective Effects of 17 β -Estradiol in Porcine Ovary and Thyroid Homogenates. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Sep 18;17(18):6841. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/18/6841>
- Ernawati, I'tishom R, Sudjarwo SA. Role of MDA, SOD and GPx Expression on Protective Mechanism of Xanthone Against 2-Methoxyethanol-Decreased Number of Sertoli Cell in Mice. *Interciencia Journal*. 2020;45(1):104–14.
- Agnes Ratna Yustika ASP. Kadar Malondialdehid (MDA) dan Gambaran Histologi pada Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Pasca Induksi Cylosporine-A. 2nd ed. Vol. 1. Malang; 2013. 222–228 p.
- sukmagautama coana. Pengaruh Terapi N-asetilsistein terhadap Kadar High Sensitive C-Reactive Oritein (HsCRP) dan Oxidized Low Density Lipoprotein (Ox-LDL) pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. 2016;
- Mulianto N. Malondialdehid sebagai Penanda Stres Oksidatif pada Berbagai Penyakit Kulit [Internet]. Vol. 47, *Cermin Dunia Kedokteran*. [Surakarta]: Fakultas Kedokteran; 2020. Available from: <http://www.cdkjournal.com/index.php/CDK/article/view/341>
- Heidari N, Sajedi F, Mohammadi Y, Mirjalili M, Mehrpooya M. Ameliorative Effects Of N-Acetylcysteine As Adjunct Therapy On Symptoms Of Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain Res* [Internet]. 2019 Nov;Volume 12:3147–59. Available from: <https://www.dovepress.com/ameliorative-effects-of-n-acetylcysteine-as-adjunct-therapy-on-symptom-peer-reviewed-article-JPR>
- Schwalfenberg GK. N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks). Emanuelli T, editor. *J Nutr Metab* [Internet]. 2021 Jun 9;2021:1–13. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jnme/2021/9949453/>

- Raghu G, Berk M, Campochiaro PA, Jaeschke H, Marenzi G, Richeldi L, et al. The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2021;19(8):1202–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33380301>
- Dahlan MS. Besar sampel dan cara pengambilan sampel penelitian kedokteran dan kesehatan. 3rd ed. salemba medika; 2010.
- Smriti K, Pai KM, Ravindranath V, Pentapati KC. Role of salivary malondialdehyde in assessment of oxidative stress among diabetics. *J Oral Biol Craniofac Res* [Internet]. 2016 Jan;6(1):42–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212426815001347>
- Alizadeh M, Kheirouri S. Curcumin reduces malondialdehyde and improves antioxidants in humans with diseased conditions: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomedicine (Taipei)* [Internet]. 2019 Dec 14;9(4):23. Available from: <https://biomedicine.edp-open.org/10.1051/bmdcn/2019090423>
- Zhang Q, Ju Y, Ma Y, Wang T. N-acetylcysteine improves oxidative stress and inflammatory response in patients with community acquired pneumonia. *Medicine* [Internet]. 2018 Nov;97(45):e13087. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201811090-00035>
- Tsikakos D, Mikuteit M. N-Acetyl-L-cysteine in Human Rheumatoid Arthritis and its Effects on Nitric Oxide (NO) and Malondialdehyde (MDA): Analytical and Clinical Considerations. *Amino Acids* [Internet]. 2022 Sep 13;54(9):1251–60. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00726-022-03185-x>
- Najafi A, Pourfarzam M, Zadhoush F. Oxidant/antioxidant status in Type-2 diabetes mellitus patients with metabolic syndrome. *Journal of Research in Medical Sciences* [Internet]. 2021;26(1):6. Available from: <http://www.jmsjournal.net/text.asp?2021/26/1/6/308223>
- Balbi ME, Tonin FS, Mendes AM, Borba HH, Wiens A, Fernandez-Llimos F, et al. Antioxidant effects of vitamins in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:18.
- Zhu Q, Liu X, Zhu Q, Liu Z, Yang C, Wu H, et al. N-Acetylcysteine Enhances the Recovery of Ischemic Limb in Type-2 Diabetic Mice. *Antioxidants* [Internet]. 2022 May 31;11(6):1097. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/6/1097>