

PENGARUH PEMBERIAN MESENCHYMAL STEM CELL WHARTON'S JELLY TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA TIKUS WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) HIPERGLIKEMIA

Dekasih Tria Magza¹, Endrinaldi², Nita Afriani³, Dessy Arisanty⁴, Rahmani Welan⁵, Erlina Rustam⁶

¹Medical Department in Faculty of Medicine Andalas University Padang, Indonesia

²Biochemistry Department in Faculty of Medicine Andalas University Padang, Indonesia

³Histology Department in Faculty of Medicine Andalas University Padang, Indonesia

⁴Department of Biochemistry Faculty of Medicine, Andalas University, Indonesia

⁵Department of Nutritional Sciences Faculty of Medicine, Andalas University, Indonesia

⁶Pharmacology and Therapeutics Department in Faculty of Medicine Andalas University Padang, Indonesia

Email: dekasihtriamagza24@gmail.com

INFO ARTIKEL

Riwayat Artikel:

Received :04-03-2025

Revised :20-03-2025

Accepted :28-03-2025

Keywords: Blood glucose levels, WHARTON'S JELLY mesenchymal stem cells, hyperglycemia

DOI: <https://doi.org/10.62335>

ABSTRACT

*Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by blood glucose levels above normal or hyperglycemia caused by defects in insulin secretion, insulin action, or both. This study aims to determine the effect of wharton's jelly mesenchymal stem cells on blood glucose levels in hyperglycemic Wistar rats (*Rattus norvegicus*). This research is a laboratory experimental study using a post-test control group design. This research was conducted on 18 male white rats (*Rattus norvegicus*) which were divided into 3 groups, namely the normal/negative group (K-), the positive control group (K+) which was induced by alloxan, and the three treatment groups (P) which were induced by alloxan, alloxan and given a single dose of 3×10^6 cells of Wharton's jelly mesenchymal stem cells for one month. Blood glucose levels were measured using a glucometer every week, from the first week to the 5th week. Data analysis used the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests. Mean of blood glucose level in the last week with a glucometer in the (P) group was 85.33 mg/dL, lower than that in the (K+) group, namely 551.5 mg/dL. However, the (K-) group was the lowest compared to the (P) and (K+) groups, namely 72.83 mg/dL. The data showed that there was a significant difference in blood glucose levels between groups ($p < 0.05$). The conclusion of the study was that*

the administration of Wharton's jelly mesenchymal stem cells had an effect on reducing blood glucose levels in hyperglycemic rats.

ABSTRAK

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian mesenchymal stem cells Wharton's Jelly terhadap kadar glukosa darah pada tikus wistar model diabetes melitus atau hiperglikemia. Metode: Penelitian ini menggunakan 18 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan yang dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif atau normal (K-), kelompok kontrol positif (K+) yang diinduksi aloksan, dan ketiga kelompok perlakuan (P) merupakan kelompok yang diinduksi aloksan dan diberikan mesenchymal stem cells Wharton's Jelly dosis tunggal sebanyak 3×10^6 sel selama lima minggu. Kadar glukosa darah diukur menggunakan glukometer setiap minggu, dari minggu pertama sampai minggu ke-5. Analisis data menggunakan uji Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney. Hasil: rerata kadar glukosa darah di minggu terakhir dengan glukometer pada kelompok (P) 85,33 mg/dL lebih rendah dibandingkan dengan kelompok (K+) yaitu, 551,5 mg/dL. Tetapi pada kelompok (K-) paling rendah dibandingkan dengan kelompok (P) dan (K+), yaitu 72,83 mg/dL. Data menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar glukosa darah antar kelompok ($p < 0,05$). Kesimpulan: Hal ini menunjukkan bahwa pemberian mesenchymal stem cell Wharton's Jelly berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus hiperglikemia..

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit degeneratif yang hingga kini masih menjadi ancaman serius bagi dunia kesehatan di dunia. Berbagai negara telah mengalami pergeseran pola penyakit yang semula infectious disease menjadi penyakit yang sifatnya kronis dan penyakit degeneratif.¹ Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2010, diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik dari DM dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan organ lain, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah.² Sebagian besar penyakit ini dikategorikan menjadi dua yaitu DM tipe 1 disebabkan oleh defisiensi sekresi insulin absolut, pada DM tipe ini dapat diketahui melalui pemeriksaan serologis dan penanda genetik dimana terjadi proses autoimun pada pankreas. Pada kategori kedua, DM tipe 2 disebabkan oleh kombinasi resistensi pada kerja insulin dan respon insulin yang kurang adekuat.

World Health Organization (WHO) melaporkan jumlah penderita diabetes meningkat dari 108 juta pada tahun 1980 menjadi 422 juta pada tahun 2014 dan pada tahun 2019, diabetes menempati urutan kesembilan penyebab kematian dengan

perkiraan 1,5 juta kematian secara langsung yang mana, lebih dari 95% kasus berasal dari DM tipe 2 yang sebagian besar dapat dicegah dengan merubah gaya hidup yang lebih baik. Sementara itu, perkiraan data *International Diabetes Federation* (IDF), yakni jumlah pasien DM di Indonesia akan terjadi peningkatan semula 19,5 juta di tahun 2021 meningkat dengan total 28,6 juta pada tahun 2045.

Berdasarkan laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan bahwa adanya perbandingan prevalensi DM berdasarkan hasil tes glukosa darah meningkat dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018. Angka ini menunjukkan bahwa sekitar 25% penderita diabetes mengetahui bahwa dirinya menderita diabetes.⁶ Berdasarkan diagnosis dokter, pada penduduk usia ≥ 15 tahun di Indonesia, prevalensi DM tertinggi di Provinsi DKI Jakarta sebesar 3,4%, sedangkan di Provinsi Sumatera Barat sebesar 1,6% dan terendah di Provinsi NTT sebesar 0,9%. Selanjutnya berdasarkan laporan Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa prevalensi penduduk menurut jenis pengobatan diabetes berdasarkan diagnosis dokter memperoleh data bahwa 91% penduduk secara teratur menggunakan obat anti diabetes (OAD) atau insulin dan 9% dari penduduk tidak diobati sesuai petunjuk dokter. Berikut beberapa alasan mengapa penduduk tidak rutin mengonsumsi OAD atau suntik insulin, antara lain tidak tersedia obat di fasilitas kesehatan (2,1%), tidak sanggup membeli obat secara rutin (8,5%), tidak dapat mentolerir efek samping obat (12,6%), sering lupa (18,8%), minum obat herbal (25,3%), tidak rutin berobat ke dokter (30,2%), merasa sudah sembuh dari penyakitnya (50,4%), dan lainnya (18,2%).

Pengendalian kadar glukosa darah penting dilakukan untuk mencegah berbagai macam komplikasi yang dapat ditimbulkan. Hal tersebut memerlukan penanganan secara multidisiplin yang mencakup terapi non-farmakologi dan terapi farmakologi.⁷ Pengendalian kadar glukosa secara non-farmakologis dapat dilakukan seperti modifikasi gaya hidup dengan memperbaiki pola makan sehari-hari, meningkatkan aktivitas fisik, berolahraga, dan berhenti merokok.⁸ Sedangkan secara farmakologi untuk DM meliputi terapi oral dan injeksi dengan insulin. Terapi oral terdiri dari beberapa golongan, yaitu sulfonilurea, glinid, biguanida, tiazolidindion, inhibitor alpha glukosidase, dan inhibitor DPP-4.⁹ Diabetes melitus merupakan penyakit yang hingga kini masih belum tuntas terapinya, hal ini terkait dengan mayoritas pasien dengan DM tipe 2 yang gagal dalam mengontrol glukosa darah karena sifat penyakit yang progresif.

Perjalanan penyakit pada pasien diabetes tipe 2 biasanya tidak memerlukan tambahan suntik insulin dalam pengobatannya, tetapi mereka memerlukan obat untuk meningkatkan fungsi insulin itu, menurunkan glukosa darah, memperbaiki pengolahan glukosa di hati, dan lain-lain. Kemungkinan lain terjadinya DM tipe 2 adalah sel-sel tubuh dan otot penderita tidak responsif terhadap insulin atau dikenal sebagai resistensi insulin (insulin resistance) sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan akhirnya menumpuk di peredaran darah.

Pada tahap akhir dari perjalanan DM tipe 2, sel β pankreas digantikan oleh jaringan amiloid, akibatnya produksi insulin mengalami defisiensi sedemikian rupa, sehingga secara klinis DM tipe 2 seperti menyerupai DM tipe 1 yaitu kekurangan insulin secara absolut. Keadaan ini umumnya banyak terjadi pada pasien yang gemuk atau

mengalami obesitas. Penelitian pada hewan coba juga menunjukkan hal yang sama, sehingga hiperglikemia dapat menjadi parameter terjadinya resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas.

Penelitian sebelumnya pada hewan coba dapat menggambarkan hewan coba seperti model diabetes, penelitian tersebut menginduksi hewan coba menggunakan aloksan (zat kimia diabetogenik). Mekanisme aloksan, diketahui bahwa memiliki dua efek patologis: dapat secara selektif menghambat sekresi insulin yang diinduksi glukosa melalui penghambatan glukokinase, sensor glukosa sel β , dan menciptakan keadaan diabetes tergantung insulin dengan menginduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) pembentukan menyebabkan nekrosis selektif sel. Sehingga pada akhirnya dapat mengakibatkan terjadinya peningkatan glukosa darah di atas normal (hiperglikemia).

Meskipun pengobatan DM dapat memperbaiki hiperglikemia atau untuk sementara meningkatkan respon insulin pada jaringan target, mereka tidak terlalu efektif dalam memperlambat perkembangan disfungsi sel β . Strategi untuk meningkatkan resistensi insulin perifer dan secara bersamaan mendorong regenerasi sel akan memberikan pilihan pengobatan masa depan untuk pasien DM. Kemajuan terbaru dalam mengidentifikasi *stem cell* atau sel punca dengan potensi untuk berdiferensiasi menjadi sel penghasil insulin dan mendorong regenerasi pankreas memberikan harapan bahwa ide terapeutik ini akan menjadi kenyataan.

Saat ini *stem cell* telah menjadi topik utama pembicaraan banyak ilmuwan, ahli medis, bahkan orang awam di seluruh penjuru dunia, dikarenakan *stem cell* dipercaya dapat menjadi solusi dari penyakit degeneratif seperti stroke, alzheimer, DM, aterosklerosis, serta banyak penyakit degeneratif lainnya. Seperti yang diketahui, hal yang menyebabkan terjadinya penyakit degeneratif adalah kerusakan sel-sel dalam jaringan yang bersifat *irreversibel*, sehingga obat-obatan yang pada saat ini tersedia, hanya dapat memperlambat atau mencegah terjadinya kerusakan jaringan atau organ yang lebih luas. Satu-satunya jalan yang harus ditempuh tentunya mengganti komponen yang rusak itu dengan komponen baru yang masih berfungsi optimal. Atas dasar pemikiran inilah, para ahli berpikir bahwa *stem cell* adalah tumpuan terapi kedokteran di masa yang akan datang.

Terapi *stem cell* merupakan terapi menggunakan sel punca dengan tujuan mampu berdiferensiasi menjadi sel yang diinginkan. Sumber sel punca dapat berasal dari sumsum tulang belakang, darah, plasenta, dan lain sebagainya. Salah satu sumber sel punca yang mudah didapatkan adalah sel punca yang berasal dari *wharton's Jelly* atau yang lebih dikenal dengan MSC-WJ. Di antara semua sumber tersebut, yang diisolasi dari plasenta *wharton's jelly*, telah terbukti menyediakan sumber MSC yang bagus dan disarankan untuk menjadi standar emas baru untuk terapi berbasis MSC.¹⁵ Dalam beberapa tahun terakhir, berbagai uji klinis telah dilakukan selama dekade terakhir untuk menguji kelayakan dan efektivitas terapi MSC-WJ untuk berbagai kondisi penyakit, banyak dari uji klinis ini telah diselesaikan dan benar-benar menunjukkan keamanan dan kemanjuran dari terapi MSC-WJ.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Hu, *et al.* (2016) pada 61 pasien berusia antara 18 dan 60 tahun yang didiagnosis DM tipe 2 menurut kriteria ADA,

menunjukkan bahwa pemberian MSC-WJ dapat menurunkan hiperglikemia, meningkatkan fungsi sel β pankreas, dan mengurangi komplikasi DM yang diberikan secara infus intravena. Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa tidak ada efek samping serius yang diamati selama pemberian MSC-WJ. Pada penelitian lainnya yang dilakukan dalam tahun 2011-2016 menunjukkan penurunan kadar HbA1c setelah terapi MSC-WJ. HbA1c adalah indikator yang berguna untuk kontrol glukosa darah jangka panjang, dan berdasarkan kesimpulan ini, terapi sel dapat berhasil menurunkan kadar glukosa darah.

Selain itu, daya tarik utama tentang MSC ini terletak pada potensinya untuk memberikan efek reparatif pada spektrum cedera jaringan yang sangat luas. Hal ini semakin diperkuat oleh kemudahan isolasi dan *ex vivo* yang besar kapasitas ekspansi, serta menunjukkan aktivitas multipotensi dan imunomodulator.¹⁵ Sejumlah riset memunculkan kesimpulan bahwa MSC berperan sebagai agen pro-angiogenik dan imunomodulator dalam regenerasi sel β pankreas. Salah satu fakta yang mendukung kesimpulan ini adalah kemampuan MSC dalam memproduksi sejumlah sitokin dan faktor pertumbuhan. Ketika berinteraksi dengan lokasi implantasinya dalam jaringan, factor-faktor yang dihasilkan tersebut memiliki efek anti apoptosis, mitogenik, dan angiogenik. Pada riset lain, menyatakan bahwa regenerasi sel β pankreas pasca transplantasi sel, disebabkan oleh transdiferensiasi MSC menjadi sel β pankreas. Hal ini didukung hasil riset lainnya yang dilakukan secara *in vitro*, yang mengungkapkan potensi transdiferensiasi oleh *stem cell* dewasa.

Berdasarkan uraian diatas peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai potensi MSC-WJ sebagai salah satu bentuk perkembangan terapi sel melalui analisis pengaruh *stem cell* terhadap kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi seperti hiperglikemia atau DM. Sebagai salah satu penelitian yang dapat mengurangi permasalahan yang telah penulis paparkan terkait penyakit DM dan juga bentuk dukungan dari salah satu 17 program *Sustainable Development Goals* (SDGs) 2030.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *post test only control group design* yang menggunakan hewan coba sebagai objek penelitian. Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar yang terdapat di laboratorium Farmakologi Farmasi Universitas Andalas. Tikus putih relatif mudah didapatkan, mudah berkembang biak, memiliki tingkat metabolisme tinggi, dan memiliki kesamaan genetik dengan manusia, serta memberikan gambaran ilmiah yang efeknya kemungkinan sama apabila diberikan kepada manusia.¹⁹ Sampel yang dipakai adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar jantan yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 200-300 gram. Jumlah hewan coba yang digunakan sebagai sampel penelitian, yaitu berdasarkan kriteria WHO yang menyatakan bahwa setiap kelompok perlakuan minimal terdapat 5 ekor hewan coba.²⁰ Untuk mencegah terjadinya *drop out* di tengah-tengah penelitian karena tikus mati atau sakit, maka dilakukan koreksi besar sampel dengan menggunakan rumus sebagai berikut.

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

Diperkirakan *subyek drop out* atau tidak taat protokol sebesar 10% ($f=0,1$), sehingga besar sampel minimal yang harus dipakai adalah enam sampel untuk tiap kelompok dengan tiga kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kelompok kontrol positif (K+) dan kelompok perlakuan (P), sehingga jumlah total tikus yang dibutuhkan adalah sebanyak 18 ekor tikus. Tikus yang digunakan sebagai sampel adalah tikus berumur 2-3 bulan, tikus dengan berat badan antara 200-300 gram yang tidak mengalami hiperglikemia, tikus sehat, aktif dan berjenis kelamin jantan. Sedangkan pada tikus yang tidak bisa digunakan jika mati selama penelitian dan tikus yang sakit atau tidak aktif selama penelitian. Pengambilan sampel dilakukan secara acak (*simple random sampling*).

Pada penelitian ini, tikus yang memenuhi kriteria inklusi selanjutnya dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok I: Tikus putih (*Rattus novergicus*) sebagai kelompok kontrol negatif (K-) hiperglikemia. Tikus tidak diberi aloksan dan tidak diberi MSC-WJ. Tikus hanya diberi diet pakan standar, kelompok II: Tikus putih (*Rattus novergicus*) sebagai kelompok kontrol positif (K+) hiperglikemia yang diberikan perlakuan dengan menginduksikan aloksan secara intraperitoneal dengan dosis 100 mg/kgBB dan tidak diberi MSC-WJ lalu dibiarkan selama satu minggu, Kelompok III: Tikus putih (*Rattus novergicus*) sebagai kelompok perlakuan (P). Tikus diinduksi aloksan dan diberi MSC-WJ dengan dosis tunggal 3×10^6 sel melalui vena ekor. Pemeriksaan kadar glukosa darah hewan coba dilakukan setiap minggu pada semua kelompok perlakuan.

Data dianalisis menggunakan uji normalitas menggunakan uji *Saphiro-Wilk*, dengan syarat data terdistribusi normal yaitu jika ada perbedaan yang signifikan ($p \geq 0,05$). Jika data tidak terdistribusi normal, dilakukan analisis statistik non parametrik menggunakan uji *Kruskal Wallis*. Selain itu, untuk mengetahui data homogen dilakukan uji homogenitas data menggunakan uji *Levene Test*. Apabila distribusi data terbukti normal dan homogen dengan $\text{sig} > 0,05$ kemudian gunakan uji *Kruskal-Wallis* untuk melakukan pengujian statistika non parametrik. Selanjutnya, uji beda *Mann-Whitney* untuk menentukan perbandingan antar kelompok perlakuan. Penelitian ini telah mendapatkan izin etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus diperoleh sebagaimana terlihat pada gambar 1:

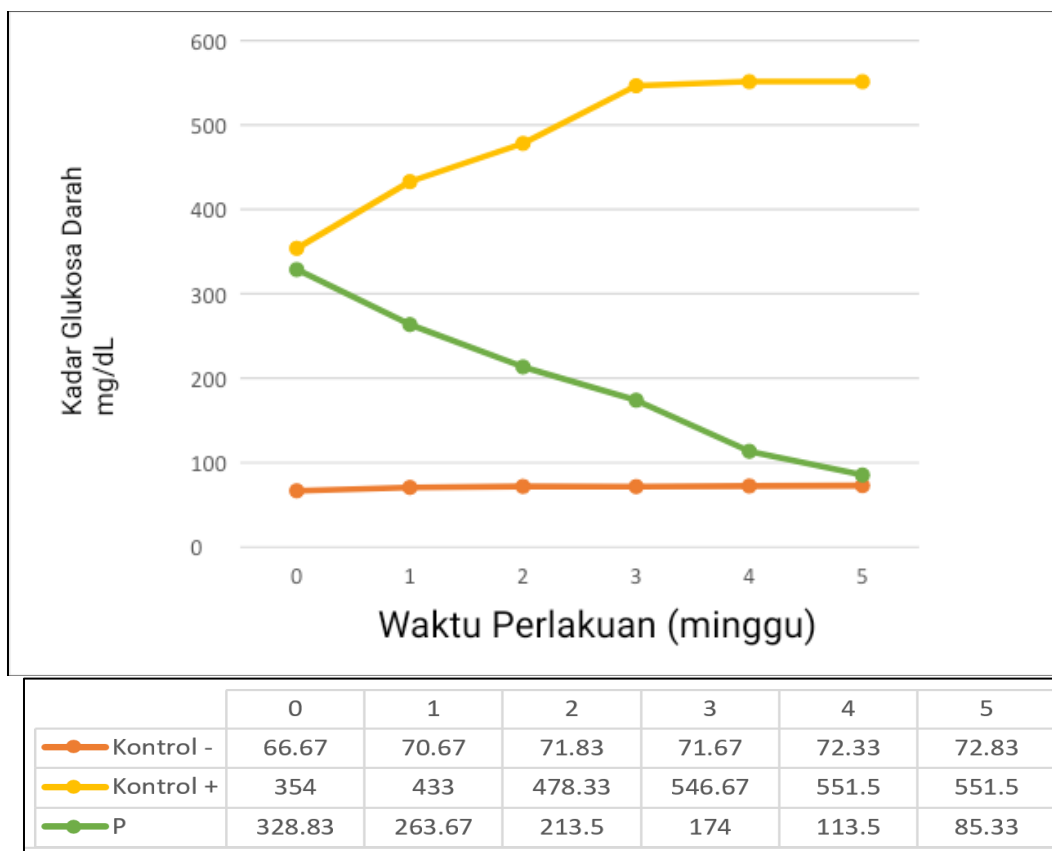
Keterangan:

K- : Kelompok yang tidak diberi perlakuan atau kontrol

K+ : Kelompok yang diberikan aloksan dosis 100 mg/KgBB

P : Kelompok yang diberikan aloksan dosis 100 mg/KgBB dan MSC-WJ dosis 3×10^6 sel

Hasil Pengukuran Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Setelah Perlakuan Sampai Minggu Kelima



Gambar 1 Rerata Kadar Glukosa Darah Tikus Setelah Perlakuan

Berdasarkan **gambar 1** menunjukkan bahwa rerata kadar glukosa darah tikus dengan glukometer pada minggu 1 sampai minggu 5 setelah dilakukan induksi aloksan pada pemberian MSC-WJ dosis 3×10^6 sel (P) yaitu 263,67; 213,5; 174; 113,5; dan 85,33 mg/dL hal ini terlihat bahwa pemberian *Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly* dapat menurunkan kadar glukosa darah yang terdapat pada kelompok terapi MSC-WJ (P).

Hasil rerata pengukuran kadar glukosa darah tikus wistar model hiperglikemia setelah diterapi *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* dapat dilihat pada **gambar 1** menunjukkan, bahwa rerata kadar glukosa darah tikus pada kelompok tikus hiperglikemia yang tidak diberikan *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* (K+) lebih tinggi dibandingkan dengan rerata kadar glukosa darah pada kelompok tikus hiperglikemia yang diterapi dengan *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* (P) dan kelompok tikus yang tidak diberikan perlakuan (K-).

Peningkatan kadar glukosa darah diakibatkan oleh pemberian aloksan secara intraperitoneal pada tikus. Aloksan menyebabkan degradasi dari sel β pankreas sehingga akan berpengaruh terhadap kualitas dan kuantitas. Aloksan dapat mencapai sel β langerhans pada pankreas dengan cepat dan bekerja dengan merusak sel β pankreas. Pembentukan oksigen reaktif menyebabkan kerusakan sel β . Salah satu dari target dari

oksigen reaktif adalah DNA pulau Langerhans pankreas. Kerusakan DNA tersebut menstimulasi *poly ADP-ribosylation*, proses yang terlibat pada perbaikan DNA.²² Selain itu, pembentukan oksigen reaktif menyebabkan terjadinya gangguan pada homeostasis kalsium intraseluler. Pada kondisi tersebut, konsentrasi insulin meningkat sangat cepat dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat. Selain kedua faktor tersebut diatas, aloksan juga diduga berperan dalam penghambatan glukokinase dalam proses metabolisme energi.²³ Hal ini sejalan dengan penelitian Misra, *et al.* pada tahun 2012 yang menerangkan bahwa aloksan akan membuat hiperglikemia pada tikus dengan cara pembentukan stress oksidatif di sel β pankreas.

Hasil rerata pengukuran kadar glukosa darah tikus yang diberikan aloksan dan MSC-WJ 3×10^6 sel lebih rendah dibandingkan dengan tikus yang hanya diberikan aloksan saja. Penurunan tersebut dapat dilihat dari rerata kelompok kontrol positif (K+) dibandingkan dengan kelompok perlakuan (P) Pada minggu kelima yaitu 551,5 mg/dL menjadi 85,33 mg/dL (**Gambar 1**). Hal ini disebabkan karena *mesenchymal stem cell* berpotensi diferensiasi menjadi sel penghasil insulin atau *insulin-producing cells* (IPCs), homing ke sel yang rusak serta MSC-WJ juga berperan dalam mekanisme transfer mitokondria sehingga sekresi insulin dapat ditingkatkan. Peran MSC-WJ lainnya yaitu sekresi beberapa mediator bioaktif yang mampu merangsang pemulihan sel-sel yang terluka dan menghambat peradangan sehingga ditemukan peningkatan jumlah sel normal pada islet langerhans oleh fitur histopatologi kelenjar pankreas.²⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Yiling Si, *et al.* (2012), bahwa pemberian MSC-WJ dapat memberikan manfaat dalam memperbaiki hiperglikemia pada tikus diabetes dan dapat dipertahankan untuk jangka waktu lebih dari 3 minggu.¹³ *Stem cell* tidak hanya dapat membantu dalam memperbaiki hiperglikemia MSC-WJ dapat secara efektif memperbaiki hiperglikemia, tetapi juga mengurangi kejadian komplikasi diabetes selama periode waktu yang berkelanjutan.

Data hasil pengukuran kadar glukosa darah dianalisis menggunakan uji normalitas (*uji Shapiro-Wilk*) dan uji homogenitas dengan uji *Levene-test* untuk mengetahui apakah data berdistribusi normal atau tidak dan data homogen atau tidak.

Berdasarkan hasil pengujian normalitas data disebutkan bahwa pada minggu 5 didapatkan data tidak normal pada perlakuan kontrol (+) minggu 5, sehingga data pada minggu 5 terbukti tidak terdistribusi normal karena semua perlakuan diperoleh nilai sig > 0,05. (**Tabel 1**).

Hasil Uji Normalitas dengan *Shapiro-Wilk*

Tabel 1 Hasil Uji Normalitas dengan *Shapiro-Wilk*

Kelompok	Perlakuan	Sig	Keterangan
Minggu 1	Kontrol (-)	0,717	Normal
	Kontrol (+)	0,513	Normal
	P	0,301	Normal
Minggu 2	Kontrol (-)	0,707	Normal
	Kontrol (+)	0,827	Normal

Minggu 3	P	0,051	Normal
	Kontrol (-)	0,955	Normal
	Kontrol (+)	0,052	Normal
Minggu 4	P	0,452	Normal
	Kontrol (-)	0,096	Normal
	Kontrol (+)	0,065	Normal
Minggu 5	P	0,331	Normal
	Kontrol (-)	0,682	Normal
	Kontrol (+)	0,031	Tidak Normal
	P	0,770	Normal

Hasil Uji Homogenitas dengan *Levene-Test*

Tabel 2 Hasil Uji Homogenitas dengan *Levene-Test*

Perlakuan	N	Sig	Batas Sig	Keterangan
Minggu 1	6	0.000	0,05	Tidak homogen
Minggu 2	6	0.019	0,05	Tidak homogen
Minggu 3	6	0.002	0,05	Tidak homogen
Minggu 4	6	0.001	0,05	Tidak homogen
Minggu 5	6	0.000	0,05	Tidak homogen

Hasil Uji *Kruskall-Wallis*

Tabel 3 Hasil Uji *Kruskall-Wallis*

Perlakuan	Sig	Batas Sig	Keterangan
Minggu 1	0,001	0,05	Ha diterima
Minggu 2	0,001	0,05	Ha diterima
Minggu 3	0,001	0,05	Ha diterima
Minggu 4	0,001	0,05	Ha diterima
Minggu 5	0,001	0,05	Ha diterima

Berdasarkan hasil uji homogenitas data yang diperoleh pada minggu 1 sampai 5, didapatkan data tidak homogen, nilai sig < 0,05 artinya data tidak homogen. (**Tabel 2**) Berdasarkan hasil uji normalitas dan homogenitas, ada data tidak normal dan tidak homogen. Oleh karena itu, dilakukan uji non parametri *Kruskal-Wallis*, hasil uji statistik menggunakan uji *Kruskal-Wallis* disebutkan bahwa nilai sig < 0,05 pada semua kelompok

perlakuan dapat disimpulkan bahwa H_a diterima atau terdapat pengaruh pemberian MSC-WJ terhadap kadar glukosa darah tikus yang telah diinduksi aloksan. (Tabel 3)

Setelah dilakukan uji *Kruskal-Wallis* kemudian dilakukan uji lanjutan, yaitu uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui perbandingan setiap kelompok pada kelompok normal, kelompok K (-), kelompok K (+), dan P. Hasil analisis sebagai berikut: (Tabel 4-8)

Keterangan:

* : Perbedaan Signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 4 Uji *Mann-Whitney* perbandingan glukosa darah tikus antar kelompok sesudah perlakuan (Minggu 1)

	K (-)	K (+)	P
K (-)	-	0,004*	0,004*
K (+)	0,004*	-	0,025*
P	0,004*	0,025*	-

Keterangan:

* : Perbedaan Signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan analisis pada minggu 1 dengan metode uji *Mann-Whitney* dengan $\alpha = 0,05$, didapatkan perbedaan perlakuan yang bermakna ($p < 0,05$) antar kelompok K (-) dengan kelompok K (+) dan kelompok perlakuan (P), serta kelompok K (+) dengan kelompok perlakuan (P).

Tabel 5 Uji *Mann-Whitney* perbandingan glukosa darah tikus antar kelompok sesudah perlakuan (Minggu 2)

	K (-)	K (+)	P
K (-)	-	0,004*	0,004*
K (+)	0,004*	-	0,004*
P	0,004*	0,004*	-

Keterangan:

* : Perbedaan Signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan analisis pada minggu 2 dengan metode uji *Mann-Whitney* dengan $\alpha = 0,05$, didapatkan perbedaan perlakuan yang bermakna ($p < 0,05$) antar kelompok K (-) dengan kelompok K (+) dan kelompok perlakuan (P), serta kelompok K (+) dengan kelompok perlakuan (P).

Tabel 6 Uji *Mann-Whitney* perbandingan glukosa darah tikus antar kelompok sesudah perlakuan (Minggu 3)

	K (-)	K (+)	P
K (-)	-	0,004*	0,004*
K (+)	0,004*	-	0,004*
P	0,004*	0,004*	-

Keterangan:

* : Perbedaan Signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan analisis pada minggu 3 dengan metode uji *Mann-Whitney* dengan $\alpha = 0,05$, didapatkan perbedaan perlakuan yang bermakna ($p < 0,05$) antar kelompok K (-) dengan kelompok K (+) dan kelompok perlakuan (P), serta kelompok K (+) dengan kelompok perlakuan (P).

Tabel 7 Uji *Mann-Whitney* perbandingan glukosa darah tikus antar kelompok sesudah perlakuan (Minggu 4)

	K (-)	K (+)	P
K (-)	-	0,004*	0,004*
K (+)	0,004*	-	0,004*
P	0,004*	0,004*	-

Keterangan:

* : Perbedaan Signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan analisis pada minggu 4 dengan metode uji *Mann-Whitney* dengan $\alpha = 0,05$, didapatkan perbedaan perlakuan yang bermakna ($p < 0,05$) antar kelompok K (-) dengan kelompok K (+) dan kelompok perlakuan (P), serta kelompok K (+) dengan kelompok perlakuan (P).

Tabel 8 Uji *Mann-Whitney* perbandingan glukosa darah tikus antar kelompok sesudah perlakuan (Minggu 5)

	K (-)	K (+)	P
K (-)	-	0,004*	0,025*
K (+)	0,004*	-	0,004*
P	0,025*	0,004*	-

Keterangan:

* : Perbedaan Signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan analisis pada minggu 5 dengan metode uji *Mann-Whitney* dengan $\alpha = 0,05$, didapatkan perbedaan perlakuan yang bermakna ($p < 0,05$) antar kelompok K (-) dengan kelompok K (+) dan kelompok perlakuan (P), serta kelompok K (+) dengan kelompok perlakuan (P), meskipun kelompok perlakuan (P) sudah mendekati nilai normal/ kelompok K (-).

Berdasarkan analisis pada minggu pertama sampai kelima dengan metode uji *Mann-Whitney* dengan $\alpha = 0,05$, didapatkan perbedaan perlakuan yang bermakna ($p < 0,05$) antar kelompok K (-) dengan kelompok K (+) dan kelompok perlakuan (P), serta kelompok K (+) dengan kelompok perlakuan (P).

KESIMPULAN

Pemberian *Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly* dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus wistar model hiperglikemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Widhiastuti SS, Branitamahisi B, Inayati NS, Preharsini IA, Handika DB, Sadewa AH, et al. Pengaruh Media Terkondisi Sel Punca Mesensimal (MT-SPM) terhadap Histopatologi Pankreas Tikus Model DM Tipe 2. 2018;3(September):111–6.
- WHO. Noncommunicable diseases. 2021 [cited 2021 Apr 13].
- WHO. Global Report On Diabetes. World Health Organization. 2021 November 10. 2016.
- WHO. General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine World Health Organization. 2000;1–73.
- Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 2001;50(6):537–46.
- Sihobing M, Raflizar. Status gizi dan fungsi hati mencit (galur cbs-swiss) dan tikus putih (galur wistar) di laboratorium hewan percobaan puslitbang biomedis dan farmasi. *Media Penelit dan Pengemb Kesehatan.* 2012;20(1 Mar):33–40.
- Si Y, Zhao Y, Hao J, Liu J, Guo Y, Mu Y, et al. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats: Identification of a novel role in improving insulin sensitivity. *Diabetes.* 2012;61(6):1616–25.
- Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis.* 1995.
- PERKENI. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia.* Jakarta: PERKENI; 2011. 4 p.
- Nugroho AE. Review : animal models of diabetes mellitus : pathology and mechanism of some diabetogenics. *Biodiversitas J Biol Divers.* 2006;7(4):378–82.
- Misra M, Aiman U. Alloxan: An unpredictable drug for diabetes induction. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(4):538–9.
- Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology.* 12th ed. Singapore: Mc.Graw Hill Lange; 2012. 846–61 p.
- Kamal MM, Kassem DH. Therapeutic Potential of Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells for Diabetes: Achievements and Challenges. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8(January):1–15.
- Jiang R, Han Z, Zhuo G, Qu X, Li X, Wang X, et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: A pilot study. *Front Med China.* 2011;5(1):94–100.
- Hu J, Wang Y, Gong H, Yu C, Guo C, Wang F, et al. Long term effect and safety of wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on type 2 diabetes. *Exp Ther Med.* 2016;12(3):1857–66.
- Ranjbaran H, Mohammadi Jobani B, Amirfakhrian E, Alizadeh-Navaei R. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy on glucose levels in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2021;12(5):803–10.

- Halim D, Murti H, Sandra F et. al. *Stem Cell Dasar Teori & Aplikasi Klinis*. Jakarta: Erlangga; 2010.
- Decroli E. *Diabetes mellitus tipe 2*. Padang: Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2019. 4–5 p.
- Cho N, Kirigia J, Ogurstova K, Reja A. *IDF Diabetes Atlas*. 2017. 1–150 p.
- Can A, Celikkan FT, Cinar O. Umbilical cord mesenchymal stromal cell transplantations: A systemic analysis of clinical trials. *Cytotherapy*. 2017;19(12):1351–82.
- Badan Litbang Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI N. *Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018. p. 198.
- Anani S, Udiyono A, Ginanjar P. Hubungan Antara Perilaku Pengendalian Diabetes dan Kadar Glukosa Darah Pasien Rawat Jalan Diabetes Melitus. *J Kesehat Masy*. 2012;1(2):466–78.
- American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes—2013*. *Diabetes Care*. 2013 Jan 1;36(Supplement_1):S11–66.
- American Diabetes Association. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*. 2014;37(SUPPL.1):81–90.
- American Diabetes Association. *4. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes—2018*. *Diabetes Care*. 2018 Jan 1;41(Supplement_1):S38–50.
- Al-Awar A, Kupai K, Veszelka M, Szucs G, Attieh Z, Murlasits Z, et al. *Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models*. *J Diabetes Res*. 2016;2016.