

# Pengaruh ekstrak ikan patin pada aktivitas katalase dan kadar MDA serum tikus yang diinduksi aloksan

Fitri Handajani<sup>1\*</sup>, Nabil<sup>2</sup>, Nita Pranitasari<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Jakarta, Indonesia

## ARTICLE INFO

### Article history:

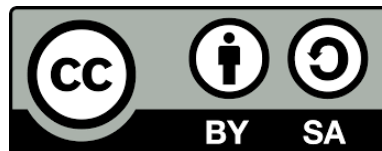
Received: May 4, 2024

Revised: August 10, 2024

Accepted: August 19, 2024

Available online: January 30, 2025

**Keywords:** *Pangasius extract, catalase, MDA, alloxan*



This is an open access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.

Copyright © 2025 by Author. Published by Medical Faculty and Health Sciences, Krida Wacana Christian University

## ABSTRACT

**Introduction:** *Pangasius fish is known to contain antioxidants. Catalase is an enzymatic antioxidant whose role is to reduce oxidative stress. Oxidative stress results in fat oxidation which can be checked by Malondialdehyde (MDA) levels. Alloxan induction will cause oxidative stress. Purpose:* This study aims to decide the role of *Pangasius extract on catalase and MDA activity in alloxan-induced experimental animals. 24 hundred Rattus norvegicus were isolated into K0 the group without treatment, K1 was the group induced by an intraperitoneal (i.p) alloxan dose of 150 mg/kgBB on the 7th day, K2 was the group that was induced by an alloxan dose of 150 mg/kgBB i.p on the 7th day and given Pangasius fish oil extricate dosage of 73 mg/kgBB on the 10th day intragastric every day to 14 days. Results:* The data investigation showed that there were significant differences in pancreatic catalase activity between groups K0 and K1 ( $p=0.001$ ) and between groups K1 and K2 ( $p=0.001$ ). These conditions indicate that *Pangasius extract can scavenge free radicals so that there is no decrease in catalase activity in the pancreas. Pancreatic MDA levels showed significant results between groups K0 and K1 ( $p=0.010$ ) and between groups K1 and K2 ( $p=0.010$ ). This is due to the ability of the antioxidants contained in Pangasius fish extract to reduce free radicals thereby reducing oxidative stress resulting in decreased lipid peroxidation. Conclusion:* the administration of *Pangasius extract 73 mg/kgBW can decrease free radicals formed due to alloxan induction so that it can increase catalase activity and reduce pancreatic MDA.*

## 1. Pendahuluan

Indonesia sebagai negara maritim mempunyai banyak biota laut, salah satunya ikan patin. Ikan Patin mengandung Vitamin A, B, E dan mineral berfungsi sebagai antioksidan yang dapat membantu meredam terjadinya stress oksidatif. Konsumsi ikan patin yang mengandung vitamin dan senyawa lain yang berfungsi sebagai antioksidan dipercaya dapat meningkatkan kemampuan tubuh dalam meredam stress oksidatif dan mencegah terjadinya penyakit degeneratif seperti diabetes melitus, penyakit jantung koroner dan lain sebagainya. <sup>(1-3)</sup>

Diabetes mellitus merupakan penyakit kronis yang semakin banyak penderitanya. Peningkatan jumlah angka kesakitan dan kematian diabetes melitus berhubungan dengan terjadinya komplikasi diabetes melitus. Peningkatan kadar glukosa pada penderitanya sering dihubungkan dengan terjadi peningkatan pembentukan radikal bebas hingga terjadinya stress oksidatif dan menimbulkan kerusakan oksidatif. <sup>(4,5)</sup>

Stress oksidatif merupakan suatu kondisi ketidakseimbangan antara oksidan yang terbentuk dan antioksidan yang ada dalam tubuh dimana kadar oksidan lebih tinggi. Oksidan perlu diredam oleh antioksidan untuk mencegah terjadinya kerusakan oksidatif. Tubuh memiliki mekanisme pertahanan terhadap oksidan dan radikal bebas melalui antioksidan dalam tubuh. Sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh dapat berupa antioksidan enzimatik, non enzimatik yang berupa protein dan molekul dengan berat ringan. Katalase merupakan antioksidan enzimatik yang berperan mengkatalisis hidrogen peroksida menjadi senyawa non toksik. Pankreas

\*Corresponding author

E-mail addresses: [fitrihandajani@krida.ac.id](mailto:fitrihandajani@krida.ac.id)

merupakan organ yang memiliki konsentrasi katalase yang paling rendah dibandingkan dengan organ lain. Aktivitas katalase yang rendah akan menurunkan kemampuan sel dalam meredam radikal bebas. Bila kondisi berlangsung secara kontinu menimbulkan kerusakan sel, yang salah satu mekanismenya melalui terjadinya peroksidasi lipid. Terjadinya peroksidasi lipid dapat diperiksa dengan kadar malondialdehida (MDA).<sup>(6,7)</sup>

Penelitian ini bertujuan mengetahui efek pemberian ekstrak ikan patin yang memiliki kandungan antioksidan dalam mencegah terjadinya stress oksidatif yang terjadi pada tikus yang diinduksi aloksan. Ekstrak ikan patin diharapkan mampu meredam terjadinya stress oksidatif, yang dapat diketahui melalui pemeriksaan aktivitas antioksidan katalase dan kadar malondialdehid akibat terjadinya peroksidasi lipid.

## 2. Metode

### Persiapan hewan coba

Hewan coba yang digunakan adalah *Rattus norvegicus* strain Wistar, jantan, yang diperoleh dari Laboratorium Biokimia. Uji etik diperoleh dari Fakultas Kedokteran Hang Tuah dengan nomor No. E/018/UHT.KEPK.03/I/2023

Adaptasi hewan coba selama 7 hari, tahap perlakuan dilakukan selama 14 hari. Induksi aloksan dosis 150 mg/kgBB dilakukan dengan dilarutkan pada larutan NaCl 0,9% yang akan diinjeksikan dengan cara intraperitoneal (i.p) pada hari ke-7.<sup>(8)</sup>

Hewan coba sejumlah 24 ekor dibagi menjadi 3 kelompok tiap kelompok terdiri dari 8 hewan coba. Kelompok 1 merupakan kelompok yang tidak diberi perlakuan sebagai kelompok normal. Kelompok 2 adalah kelompok yang diinduksi oleh aloksan dosis 150 mg/kgBB yang dilarutkan ke dalam larutan NaCl 0,9% dan diinjeksikan secara intraperitoneal (i.p) pada hari ke-7 kemudian ditunggu selama 3 hari hingga hari ke-10. Kelompok 3 adalah kelompok yang diinduksi oleh aloksan dengan dosis 150 mg/kgBB seperti yang dilakukan pada kelompok 2 dan diberi ekstrak minyak Ikan Patin dosis 73 mg/kgBB yang dilarutkan ke dalam larutan CMC Na 0,5% pada hari ke-10 secara sonde intragastrik setiap hari selama 14 hari. Pada akhir penelitian hewan coba dikorbankan dengan proses anestesi dengan metode injeksi secara intramuskular ketamin dosis 50 mg/kgBB.<sup>(3,8,9)</sup>

### Pembuatan Ekstrak Minyak Ikan Patin

Ikan Patin seberat 750 gram, dicuci dan ditiriskan, dipotong-potong dididihkan dengan aquades 500 ml, kemudian diamkan 30 menit sambil diaduk secara perlahan. Saring rebusan Ikan Patin tersebut agar minyak kasar dapat dipisahkan dari padatan. Pemurnian minyak Ikan Patin pada minyak kasar Ikan Patin dengan menambahkan NaCl 2,5% dipanaskan selama 5 menit dengan suhu 50°C. Minyak dipisahkan dari air dengan menggunakan corong pisah dan disimpan di dalam erlenmeyer. Tambahkan bentonit sebesar 1% dari berat minyak dan dilanjutkan dipanaskan kembali selama 30 menit pada suhu 80°C, lakukan sentrifugasi selama 10 menit, kecepatan 10.000 rpm dan pisahkan minyak dari endapan<sup>(3,10,11)</sup>

### Pemeriksaan Katalase

Jaringan pankreas yang diperoleh dari masing-masing tikus per kelompok, sebanyak 100 mg ditambah dengan 900 µl bufer fosfat dan dilakukan homogenasi. Dilakukan sentrifugasi 3000 rpm selama 10 menit. Kemudian supernatan diambil dan ditambah dengan 1 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 60 mM. Hasil yang diperoleh dibaca dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 240 nm. Hasil yang diperoleh dinterpolasi pada kurva baku.

### Pengukuran kadar MDA dengan metode spektrofotometri

Pengukuran kadar MDA dengan prosedurnya sebagai berikut: 10 µL BHT reagen dimasukkan ke dalam tabung sentrifus, kemudian ditambahkan 250 µL kalibrator atau sampel ke dalam tabung. Tabung yang sudah terisi larutan tersebut ditambahkan 250 µL reagen asam dan 250 µL reagen BHT, kemudian vortex selama 5 detik dan diinkubasikan selama 60 menit pada suhu 60°C. Dilakukan Sentrifus pada kecepatan 10.000 xg selama 2-3 menit, kemudian larutan tersebut

dipindahkan ke dalam cuvet dan diukur absorbansinya dengan spektrofotometer. Hasil absorbansi dikalibrasi dengan kurva sebagai berikut dengan menggunakan panjang gelombang 532 nM.<sup>(12)</sup>

### 3. Hasil

Data pengukuran aktivitas katalase pankreas (Tabel 1), menunjukkan induksi Aloksan (K1) menyebabkan menurunnya aktivitas katalase pada jaringan pankreas) dengan rata-rata 980,48 U/L, dibandingkan dengan kontrol (K0), 1061,21 U/L. Sementara peningkatan aktivitas katalase terjadi pada kelompok perlakuan yang diinduksi dengan Aloksan+ Ekstrak ikan patin (K2), dengan rata-rata 1139,62 U/L. Hal ini menunjukkan Ekstrak ikan patin bersifat antioksidan yaitu dengan meningkatkan kemampuan aktivitas katalase jaringan pankreas tikus.

**Tabel 1.**

Data perbandingan aktivitas katalase pada jaringan pankreas tikus jantan *Rattus norvegicus* strain Wistar tanpa perlakuan (K0), induksi Aloksan (K1), dan induksi Aloksan + Ekstrak ikan patin (K2)

Aktivitas Katalase Pankreas (U/L)	Tanpa Perlakuan (K0)	Induksi Aloksan 150 mg/kgBB (K1)	Induksi Aloksan 150 mg/kgBB + Ekstrak ikan patin 73 mg/kgBB (K2)
Tikus	1	1046,33	1027,33
	2	1125	1076,33
	3	1080,33	1036,67
	4	1049,67	821
	5	1013,33	962
	6	1108,33	980
	7	1053,33	960
	8	1013,33	1057
Mean (X)	<b>1061,21</b>	<b>980,48</b>	<b>1139,62</b>
Standard deviasi (SD)	40,81	80,94	69,59

Sebaliknya pada data pengukuran kadar MDA pankreas (Tabel 2), menunjukkan terjadinya peningkatan kadar MDA setelah diinduksi dengan Aloksan (1692 nmol/g), dibandingkan kelompok kontrol (K0), 778 nmol/g. Sementara penurunan kadar MDA terjadi pada kelompok perlakuan yang diinduksi Aloksan + Ekstrak ikan patin (K2), dengan rata-rata 1474 nmol/g. Hal ini menunjukkan Ekstrak ikan patin bersifat antioksidan dengan menurunkan kadar MDA dalam jaringan pankreas tikus.

**Tabel 2.**

Data perbandingan kadar MDA pada jaringan pankreas tikus jantan *Rattus norvegicus* strain Wistar tanpa perlakuan (K0), induksi Aloksan (K1), dan induksi Aloksan + Ekstrak ikan patin (K2)

Kadar MDA Pankreas (nmol/g)	Tanpa Perlakuan (K0)	Induksi Aloksan 150 mg/kgBB (K1)	Induksi Aloksan 150 mg/kgBB + Ekstrak ikan patin 73 mg/kgBB (K2)
Tikus	1	735	1351
	2	1186	1325)
	3	512	1640
	4	735	2369
	5	343	1855
	6	766	1287
	7	1325	1542
	8	622	2167
Mean (X)	<b>778</b>	<b>1692</b>	<b>1474</b>
Standard deviasi (SD)	328,16	405,45	256,89

Berdasarkan data uji normalitas dan homogenitas menunjukkan bahwa data berdistribusi normal dan homogen. Selanjutnya, dilakukan uji Anova dengan SPSS 27 tahun 2020, dan hasilnya menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar kelompok sehingga dilanjutkan uji pos hoc LSD. Hasil uji LSD aktivitas Katalase dan kadar MDA pankreas disajikan pada Tabel 3.

**Tabel 3.**  
Hasil Uji LSD aktivitas Katalase dan Kadar MDA pankreas

Variable	Kelompok (I)	Kelompok (II)	Signifikansi
Aktivitas Katalase	Tanpa perlakuan (K0)	Induksi aloksan (K1)	0.001*
		Induksi aloksan + Ekstrak ikan patin (K2)	0.198
	Induksi aloksan (K1)	Induksi aloksan + ekstrak ikan patin (K2)	0.001*
Kadar MDA	Tanpa perlakuan (K0)	Induksi aloksan (K1)	0.010*
		Induksi aloksan + ekstrak ikan patin (K2)	1.000
	Induksi aloksan (K1)	Induksi aloksan + ekstrak ikan patin (K2)	0.010*

Keterangan: \* = signifikan dg  $p \leq 0,05$

Data dilakukan uji korelasi spearman dengan hasil -0.196 yang artinya terdapat hubungan yang berkebalikan antara kadar MDA dan katalase, apabila terjadi peningkatan aktivitas katalase akan diikuti dengan penurunan Kadar katalase. Tingkat korelasi antara kadar MDA dan aktivitas katalase memiliki tingkat korelasi sangat lemah

#### 4. Pembahasan

Aloksan, senyawa organik yang berasal dari urea, bersifat analog glukosa yang toksik pada sel pankreas. Struktur Aloksan yang mirip dengan glukosa, sehingga dapat masuk ke dalam sitosol dan melewati membran plasma melalui GLUT2.<sup>(9,13)</sup>

Aloksan mudah masuk ke dalam siklus reduksi oksidasi karena senyawa tersebut bersifat tidak stabil. Aloksan direduksi menjadi asam dialurik, yang kemudian mengalami autooksidasi menjadi radikal aloksan. Reaksi ini terjadi dengan tiol intraseluler, terutama glutathione (GSH). Radikal oksigen spesies (ROS) terbentuk ketika radikal aloksan berinteraksi dengan oksigen.<sup>(8,14)</sup>

Jumlah katalase pankreas sangat terbatas menyebabkan akumulasi  $H_2O_2$ , kondisi ini memicu konversi terbentuknya radikal hidroksil yang sangat reaktif melalui reaksi Fenton. Radikal hidroksil adalah radikal berbahaya di dalam sel dan dianggap sebagai penyebab utama ta toksisitas sel beta dan diabetogenesis aloksan. Selain itu, fragmentasi DNA sel-sel pankreas dikaitkan dengan kerusakan radikal hidroksil oleh ROS.<sup>(7,14-16)</sup>

Katalase merupakan antioksidan endogen yang berupa enzim penting pada organisme. Katalase mengkatalisis reaksi perubahan hidrogen peroksida menjadi senyawa air dan oksigen yang tidak toksik pada tubuh. Pankreas memiliki kadar katalase yang lebih rendah dibandingkan dengan organ lain. Kekurangan atau disfungsi katalase berhubungan dengan patogenesis berbagai penyakit termasuk diabetes melitus. Pada penderita diabetes melitus diketahui terjadi penurunan aktivitas katalase. Peningkatan kadar glukosa darah akan memicu terjadinya pembentukan radikal bebas sehingga membutuhkan antioksidan<sup>(2,14,17-19)</sup>

Pada penelitian ini terjadi penurunan aktivitas katalase yang signifikan ( $p=0,001$ ) pada kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan dibandingkan dengan kelompok hewan coba tanpa perlakuan. Hal ini karena induksi aloksan mengakibatkan terjadinya kerusakan sel pankreas yang memicu terjadinya stres oksidatif sehingga membutuhkan banyak anti oksidan termasuk katalase untuk meredam radikal bebas.<sup>(19)</sup>

Pemberian ekstrak ikan Patin pada penelitian ini mampu meningkatkan aktivitas katalase secara signifikan ( $p=0,001$ ) pada kelompok hewan coba yang diberikan ekstrak ikan Patin dan diinduksi aloksan dibandingkan kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan saja. Keadaan ini karena ekstrak ikan patin mengandung beberapa vitamin dan mineral yang berperan dalam mencegah terjadinya stres oksidatif. Penurunan kadar glukosa darah akibat pemberian ekstrak ikan patin juga mencegah terjadinya stres oksidatif sehingga kebutuhan antioksidan untuk meredam radikal bebas menurun.<sup>(14,15,20-22)</sup>

MDA merupakan suatu marker/penanda terjadinya stres oksidatif akibat terjadinya peroksidasi lipid. Patofisiologi terjadinya diabetes melitus adalah akibat terjadinya stres oksidatif.

Stres oksidatif merupakan kondisi dimana oksidan dan radikal bebas lebih tinggi kadarnya di bandingkan antioksidan dalam tubuh. Dampak stres oksidatif menimbulkan kerusakan pada membran sel, protein dan DNA tubuh. Bila radikal bebas bereaksi dengan membran maka akan terjadi peroksidasi lipid sehingga membentuk MDA. Semakin banyak terjadi kerusakan membran berupa peroksidasi lipid maka akan semakin tinggi kadar MDA. Induksi aloksan menimbulkan peningkatan ROS yang memicu kerusakan sel beta pankreas. Hal ini mengakibatkan terjadinya penurunan sekresi insulin yang berdampak terjadinya hiperglikemia. Radikal bebas yang berada dalam kadar tinggi akan berakumulasi di dalam tubuh sehingga memicu suatu fenomena stres oksidatif. Ini berarti radikal bebas dapat merusak berbagai struktur seluler, seperti DNA, protein, dan membran sel. Hasilnya, struktur tersebut akan mengalami proses oksidasi dan menjadi rusak dan mengakibatkan beberapa gangguan fungsi sel dan jaringan. ROS pada keadaan hiperglikemia akan memperburuk kerusakan sel melalui peningkatan produksi superoksida dan nitrit oksida serta aktivasi Protein kinase C (PKC) and NF- $\kappa$ B yang mengakibatkan sekresi sitokin yang memicu kerusakan sel.<sup>(19,22,23)</sup>

Pada penelitian ini induksi aloksan mengakibatkan peningkatan kadar MDA yang signifikan ( $p=0,01$ ) antara kelompok hewan coba yang di induksi aloksan dibandingkan dengan kelompok hewan coba tanpa perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa aloksan mengakibatkan peningkatan radikal bebas yang mengakibatkan peroksidasi lipid dengan ditunjukkan adanya peningkatan marker kadar MDA pada kelompok (K1).

Ekstrak ikan Patin mengandung antioksidan yang mampu meredam radikal bebas akibat induksi aloksan sehingga mencegah akumulasi radikal bebas yang dapat memicu terjadinya peroksidasi lipid. Pemberian ekstrak ikan patin mengakibatkan penurunan kadar MDA yang signifikan ( $p=0,01$ ) pada kelompok hewan coba yang diberikan ekstrak ikan Patin dan diinduksi aloksan dibandingkan kelompok hewan coba yang diinduksi aloksan saja. Kandungan antioksidan pada ikan mampu meredam radikal bebas yang terbentuk dan menurunkan kadar glukosa darah sehingga dapat menurunkan oksidasi lemak yang dapat dilihat pada penurunan biomarker peroksidasi lipid MDA.<sup>(3)</sup>

Data diuji korelasinya menggunakan uji korelasi spearman menunjukkan hasil -0.196. Hasil ini menunjukkan adanya korelasi yang sangat lemah antara aktivitas katalase dan kadar MDA. Hal ini karena kemampuan meredam radikal bebas tidak hanya dari katalase saja namun bisa dari antioksidan lainnya. Hasil korelasi negative menunjukkan bahwa adanya hubungan yang berkebalikan yaitu kenaikan aktivitas katalase akan diikuti dengan penurunan kadar MDA.

Keterbatasan penelitian: peneliti hanya menggunakan satu dosis ekstrak ikan patin berdasarkan penelitian sebelumnya tanpa ada perbandingan dengan penambahan atau pengurangan dosis ekstrak ikan Patin sehingga tidak dapat diketahui dosis optimalnya

## 5. Simpulan

Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian ekstrak ikan patin 73 mg/kgBB mampu meredam radikal bebas yang terbentuk akibat induksi aloksan pada jaringan pankreas tikus dengan dosis 150 mg/kgBB intragastrik selama 14 hari, yang ditunjukkan dengan kemampuan meningkatkan aktivitas katalase dan menurunkan kadar MDA.

## 6. Daftar Pustaka

1. Azizah N, Ochiai Y, Nurilmala M. Collagen peptides from Pangasius fish skin as antioxidants. IOP Conf Ser Earth Environ Sci. 2019;404(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/404/1/012055>
2. Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- And Age-Associated Degenerative Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>
3. Handajani F, Nabil. Effect of Pangasius Hypophthalmus Fish Extract on Blood Sugar and Uric Acid Levels in Alloxan-Induced Rattus Norvegicus. Journal of Medicinal and Chemical Sciences. 2023 Oct 1;7(1):124–31. <https://www.sid.ir/paper/1141052/en#downloadbottom>
4. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. Saudi Pharmaceutical Journal. 2016; 24(5):547–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps>.

5. Nandi A, Yan LJ, Jana CK, Das N. Role of Catalase in Oxidative Stress- And Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019(1): 9613090. <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>
6. Ahmadinejad F, Møller SG, Hashemzadeh-chaeshtori M. Molecular Mechanisms behind Free Radical Scavengers Function against Oxidative Stress. 2017;1-16. <https://doi.org/10.3390/antiox6030051>
7. Prawitasari DS. Diabetes Melitus dan Antioksidan. *Diabetes Melitus dan Antioksidan KELUWIH : Jurnal Kesehatan dan Kedokteran.* 2019;1(1):48-52. <http://www.journal.ubaya.ac.id/index.php/jkkd/article/view/2496/1971>
8. Miaffo D, Guessom Kamgue O, Ledang Tebou N, Maa Maa Temhoul C, Kamanyi A. Antidiabetic and antioxidant potentials of *Vitellaria paradoxa* barks in alloxan-induced diabetic rats. *Clinical Phytoscience.* 2019 Dec;5(1). <https://doi.org/10.1186/s40816-019-0141-z>
9. Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina (Lithuania).* 2017;53(6):365-74. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2018.02.001>
10. Hastarini E, Fardiaz D, Irianto HE, Budijanto S. Characteristics of fish oil produced from fillet processing waste of siam (*Pangasius hypophthalmus*) and jambal (*Pangasius djambal*) catfish. *Agritech.* 2012;32(4):403-10. <https://doi.org/10.22146/agritech.9584>
11. Al\_Abdul TE, Handajani F, Sumarno TM. Pengaruh Ekstrak Minyak Ikan Patin Terhadap Kadar Kolesterol Hdl Rattus Norvegicus yang Diinduksi Alokasan. *Hang Tuah Medical Journal.* 2022 May 31;19(2):176-92. <https://doi.org/10.30649/htmj.v19i2.222>
12. Dinanti B, Handajani F. Pengaruh Profilaksis Ekstrak Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.) terhadap Kadar Malondialdehida Hepar Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Karagenan. *Hang Tuah Medical Journal.* 2018 May 11;15(2):146-64. <https://journal-medical.hangtuah.ac.id/index.php/jurnal/article/view/30>
13. Husna LA, Djoko L, Handajani F, Martini T. Pengaruh Pemberian Jus Tomat (*Solanum lycopersicum* L.) terhadap Kadar Kolesterol LDL Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Alokasan. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma.* 2019;8(1):14. <https://journal.uwks.ac.id/index.php/jikw/article/view/546/pdf>
14. Yarbeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020 (1): 8609213. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>
15. Góth L. Catalase deficiency and type 2 diabetes. *Diabetes Care.*2008; 31(12); e93-e93. <https://doi.org/10.2337/dc08-1607>
16. Tiwari BK, Pandey KB, Abidi AB, Rizvi SI. Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus. *J Biomark.* 2013; Dec (17);1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/378790>
17. Toorang F, Djazayery A, Djalali M. Effects of Omega-3 Fatty Acids Supplement on Antioxidant Enzymes Activity in Type 2 Diabetic Patients. *Iran J Public Health.* 2016; 45(3);340-345. <https://ijph.tums.ac.ir/index.php/ijph>
18. Chewcharat A, Chewcharat P, Rutirapong A, Papatheodorou S. The effects of omega-3 fatty acids on diabetic nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2020 Feb 1;15(2), e0228315. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228315>
19. Najafi A, Pourfarzam M, Zadhoush F. Oxidant/antioxidant status in Type-2 diabetes mellitus patients with metabolic syndrome. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2021 Jan 1;26(1). 6. Available from: [https://doi.org/10.4103/jrms.jrms\\_249\\_20](https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_249_20)
20. Ma RCW. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China. *Diabetologia.* Springer Verlag; 2018; 2018 (61), 1249-60. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4557-7>
21. Oguntibeju O, Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019; 11(3), 45. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6628012/>
22. Ma X, Chen Z, Wang L, Wang G, Wang Z, Dong XB, et al. The Pathogenesis of Diabetes Mellitus by Oxidative Stress and Inflammation: Its Inhibition by Berberine. *Frontiers in Pharmacology;* 2018; July (19):782. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00782>
23. Mostafavinia A, Amini A, Ghorishi SK, Pouriran R, Bayat M. The effects of dosage and the routes of administrations of streptozotocin and alloxan on induction rate of type1 diabetes mellitus and mortality rate in rats. *Lab Anim Res.* 2016;32(3): 160-165. Available from: <https://link.springer.com/article/10.5625/lar.2016.32.3.160>