



Pengaruh Pemberian *Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly* terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Serum Tikus Model Osteoarthritis

Siti Utari Agustina¹, Endrinald², Nur Afrainin Syah³

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

² Bagian Kimia, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

³ Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif sendi yang disebabkan oleh faktor biomekanik dan biokimia (stress oksidatif). Stres oksidatif dapat meningkatkan terjadinya kerusakan pada kartilago sendi. Malondialdehid merupakan *biomarker* stres oksidatif.

Objektif: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap kadar MDA serum tikus model osteoarthritis

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *posttest-only control group design*. Sebanyak 24 ekor tikus dibagi menjadi empat kelompok, yaitu P1, P2, P3, dan P4. Semua kelompok diinduksi *monosodium iodoacetate* (MIA) secara intra-artikular pada lutut kiri tikus dan dibiarkan selama 21 hari sehingga mengalami OA. P1 dan P3 adalah kelompok tikus OA tanpa diterapi MSC-WJ selama 4 minggu dan 8 minggu. P2 dan P4 adalah kelompok tikus OA yang diterapi MSC-WJ selama 4 minggu dan 8 minggu. Pengukuran kadar MDA serum dilakukan dengan metode *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS). Analisis data menggunakan *One way ANOVA* dan *Post Hoc Bonferroni*.

Hasil: Rerata kadar MDA serum pada kelompok P1 (2,78 nmol/ml), kelompok P2 (2,03 nmol/ml), kelompok P3 (3,66 nmol/ml), dan kelompok P4 (1,77 nmol/ml). Terdapat perbedaan yang bermakna pada tiap kelompok dengan $p = 0,000$ ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* berpengaruh terhadap penurunan rerata kadar MDA serum tikus model osteoarthritis.

Kata kunci: osteoarthritis, *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly*, malondialdehid

Abstract

Background: Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease caused by biomechanical and biochemical factors (oxidative stress). Stress oxidative can increase the occurrence of damage to joint cartilage. Malondialdehyde is a biomarker of stress oxidative.

Objective: The purpose of this study is to determine the effect of *Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly* on serum MDA levels in osteoarthritis models.

Methods: This research was an experimental study with *posttest-only control group design*. The sample consisted of 24 rats were divided into four groups, namely P1, P2, P3, and P4. All groups were induced *intra-articular monosodium iodoacetate* (MIA) on the left knee of the rats and left for 21 days to experience OA. P1 and P3 were groups of OA rats without MSC-WJ treatment for 4 weeks and 8 weeks. P2 and P4 were groups of OA rats treated with MSC-WJ for 4 weeks and 8 weeks. Measurement of serum MDA levels was carried out using the *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS) method. Data analysis used *One way ANOVA* and *Post Hoc Bonferroni*.

Results: The mean serum MDA levels were in the P1 group (2.78 nmol / ml), P2 group (2.03 nmol / ml), P3 group (3.66 nmol / ml), and P4 group (1.77 nmol / ml). There was a significant difference in each group with $p = 0.000$ ($p < 0.05$).

Conclusion: The conclusion of this study, there was an effect of *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* to decrease serum MDA levels in osteoarthritis model rats.

Keyword: osteoarthritis, *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly*, malondialdehyd

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Mesenchymal stem cell memiliki kemampuan regenerasi sel dengan berdiferensiasi menjadi sel kondrosit. Selain itu, MSC juga memiliki sifat antioksidan.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6285263397358

E-mail: utariagustus23@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: December 23rd, 2020Revised: June 11th, 2022Available online: August 28th, 2022

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Pemberian MSCWJ berpengaruh terhadap penurunan rerata kadar MDA serum tikus model osteoarthritis.

Pendahuluan

Penyakit degeneratif saat ini merupakan masalah kesehatan utama di Indonesia, seiring dengan transisi epidemiologi. Penyakit degeneratif terjadi akibat kerusakan sel, jaringan lemak, protein, dan sistem kekebalan sehingga menurunkan fungsi sel dalam tubuh. Salah satu penyakit degeneratif pada sendi adalah Osteoarthritis (OA).¹ Osteoarthritis biasanya terjadi pada usia pertengahan hingga usia lanjut ditandai dengan adanya kerusakan tulang rawan pada persendian tulang, yang bersifat progresif dan kronik.² OA dapat mengakibatkan keterbatasan fungsional akibat rasa nyeri dan kaku yang kronik. Nyeri yang menetap dan tidak terkontrol berdampak terhadap kualitas hidup seseorang karena dapat menghalangi kemampuan untuk memenuhi peran dalam keluarga, sosial, dan pekerjaan.³

Osteoarthritis merupakan salah satu penyakit yang paling sering terjadi dengan prevalensi diperkirakan hampir 67 juta pada tahun 2030, sebagian besar akibat populasi menua dan prevalensi dari obesitas terus meningkat.⁴ Menurut *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) sekitar 37% dari orang usia > 60 tahun memiliki OA lutut radiografi.⁵ WHO mengatakan bahwa 9,6% pria dan 18% wanita berusia di atas 60 tahun memiliki osteoarthritis simtomatik, 80% dari mereka yang menderita osteoarthritis akan memiliki keterbatasan dalam pergerakan dan 25% tidak dapat melakukan aktivitas hidup harian utama mereka.⁶ Osteoarthritis lutut prevalensinya di Indonesia juga cukup tinggi yaitu mencapai 15,5% pada laki - laki dan 12,7% pada perempuan dari seluruh penderita osteoarthritis.⁷ Menurut data Riset Kesehatan Dasar 2018, prevalensi penyakit sendi di Indonesia adalah 7,3%. Provinsi Aceh merupakan provinsi dengan prevalensi osteoarthritis tertinggi yaitu 13,26% dan provinsi dengan prevalensi terendah adalah Sulawesi Barat yaitu sebanyak 3,16%, sedangkan di Sumatera

Barat prevalensi osteoarthritis cukup tinggi yaitu 7,21%.⁸

Osteoarthritis ditandai dengan kerusakan pada kartilago sendi. Kerusakan tersebut terjadi akibat kombinasi tekanan mekanik dan faktor biokimia, terutama *matrix metalloproteinase* (MMP) dan *reactive oxygen species* (ROS).⁹ ROS adalah senyawa pengoksidasi turunan oksigen yang akan mengoksidasi asam lemak tak jenuh dan membentuk hasil akhir utama berupa malondialdehid (MDA). Apabila oksidan (ROS) lebih banyak dibandingkan antioksidan dalam tubuh akan mengakibatkan terjadinya stress oksidatif.¹⁰ Peningkatan jumlah ROS dapat menjadi mediator kerusakan struktur dan fungsi sel. Peningkatan stres oksidatif pada pasien OA dibuktikan dengan peningkatan kadar serum MDA. Berdasarkan penelitian El-Babary et al mengenai kadar MDA pada pasien OA didapatkan hasil bahwa terjadi peningkatan kadar serum pasien OA dibanding pasien bukan OA. Malondialdehid dapat digunakan sebagai *biomarker* stress oksidatif.¹¹

Osteoarthritis merupakan penyakit kronik yang sampai saat ini belum ditemukan obat yang mampu menyembuhkannya secara total. Pengobatan yang tersedia umumnya hanya bersifat simtomatik. Pengobatan secara farmakologis berupa obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), kortikosteroid, dan analgetik bersifat sementara dan memiliki efek samping jangka panjang terhadap kardiovaskuler dan gastrointestinal.¹² Pengobatan secara non farmakologis berupa penggantian lutut secara total atau disebut juga *Total Knee Replacement* (TKR). TKR merupakan intervensi bedah yang dilakukan pada OA berat. Tindakan yang dilakukan bersifat invasif dan membutuhkan biaya yang mahal. Pasca TKR sekitar 33% pasien merasakan nyeri yang menetap dan keluhan lainnya.¹³ Oleh karena itu, perlu dikembangkan terapi lain yang dapat memperbaiki kerusakan tulang rawan yaitu terapi berbasis sel.

Perkembangan ilmu pengetahuan yang pesat tentang *stem cell* telah menunjukkan gambaran potensi *stem cell* di dunia riset maupun dunia medis dalam memperbaharui jaringan yang rusak. Penemuan *stem cell* memberikan harapan baru bagi pengobatan penyakit degeneratif dan penyakit yang tidak ada obatnya seperti kanker, autoimun, osteoarthritis, diabetes, alzheimer, penyakit jantung, dan lain-lain.¹⁴

Mesenchymal Stem Cell (MSC) adalah *stem cell* yang dapat berdiferensiasi menjadi tulang rawan serta berpotensi membangun jaringan yang terluka, dan mampu mengeluarkan faktor pertumbuhan untuk meningkatkan regenerasi jaringan. MSC meningkatkan proses angiogenesis melalui induksi parakrin dan memodulasi proses inflamasi sehingga proses penyembuhan menjadi lebih cepat. MSC mulai menjadi terapi yang sangat menjanjikan untuk mengobati penyakit di bidang orthopedi, terutama untuk perbaikan tulang dan sendi.¹⁵

Beberapa penelitian tentang *Mesenchymal stem cell* telah banyak dilakukan, antara lain penelitian yang dilakukan oleh Endrinaldi *et al* 2019 secara *in vivo* pada tikus model OA diketahui bahwa pemberian *Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly* secara histopatologis dapat meningkatkan kepadatan tulang rawan dan sel kondrosit mendekati rata-rata tikus normal.¹⁶ Penelitian lain dilakukan oleh Koh *et al* 2015 menunjukkan bahwa pemberian *Adipose Derived MSC* pada 30 orang pasien OA lutut grade 2 dan 3 yang berusia di atas 65 tahun, efektif dalam memperbaiki jaringan kartilago yang rusak, menekan nyeri, dan meningkatkan fungsi kartilago.¹⁷ Banyak penelitian yang telah dilakukan terkait manfaat MSC untuk terapi osteoarthritis dengan menggunakan berbagai sumber MSC. Namun, belum ada penelitian mengenai pengaruh *mesenchymal stem cells Wharton's Jelly* terhadap kadar MDA sebagai biomarker stres oksidatif.

Mesenchymal stem cell yang digunakan dalam penelitian ini adalah *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* (MSC-WJ). *Wharton jelly* adalah sel punca yang berasal dari *human umbilical cord* (tali pusat manusia).¹⁸ MSC-WJ memiliki kelebihan dibandingkan sel punca mesenkimal lainnya antara lain memiliki potensi tinggi untuk diferensiasi, isolasi mudah, bersifat imunomodulator dan antikanker, memiliki sifat

antioksidan, serta mampu untuk memulihkan jaringan. MSC-WJ tidak menimbulkan masalah etika karena dianggap sebagai limbah biologis dan biasanya dibuang setelah lahir.¹⁹

Berdasarkan latar belakang di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian secara *in vivo* tentang Pengaruh Pemberian *Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly* terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Serum Tikus Model Osteoarthritis.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *posttest-only control group design* yang menggunakan hewan coba sebagai objek penelitian. Kelompok penelitian dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok P1 (kelompok tikus OA selama 4 minggu), P2 (kelompok tikus OA yang diterapi MSC-WJ selama 4 minggu), P3 (kelompok tikus OA selama 8 minggu), dan P4 (kelompok tikus OA yang diterapi MSC-WJ selama 8 minggu). Kelompok kontrol adalah kelompok P1 dan P3 yang tidak diterapi dengan MSC-WJ. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian Dr. Endrinaldi, MS mengenai optimasi pemberian MSC-WJ terhadap kadar MMP-1 dan TGF- β pada tikus model OA.

Populasi pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus novergicus*) galur wistar yang terdapat di Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Populasi yang dijadikan sampel adalah tikus putih jantan berumur dua sampai tiga bulan dengan berat badan 200-300 gram yang mengalami OA. Dalam penelitian ini digunakan enam ekor tikus per kelompoknya, sehingga dibutuhkan minimal 24 ekor tikus.

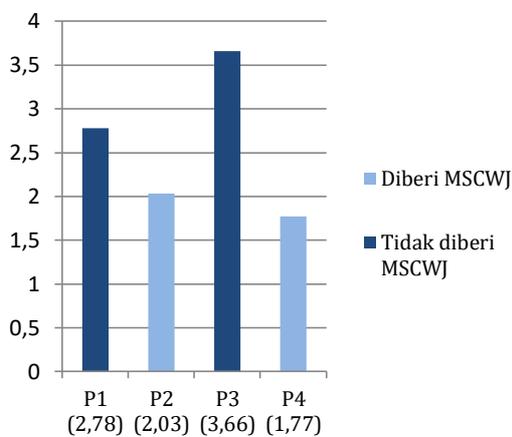
Semua tikus diinduksi MIA secara intra-artikuler pada lutut kiri dengan konsentrasi 20 mg/ml sehingga mengalami inflamasi.²¹ Setelah 21 hari tikus mengalami OA. Pada kelompok P2 dan P4, tikus diinjeksi 50 μ l MSC-WJ dengan dosis 1×10^6 sel. Setelah perlakuan, darah tikus diambil dan diperiksa kadar MDA serum tikus. Pengukuran kadar MDA serum dilakukan dengan metode *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS). Analisis data menggunakan *One way ANOVA* dan *Post Hoc Bonferroni* pada SPSS.

Penelitian ini telah mendapatkan surat keterangan lolos kaji etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran

Universitas Andalas. Nomor suratnya adalah No: 349/KEP/FK/2019.

Hasil

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap kadar malondialdehid (MDA) serum tikus model osteoarthritis. Penelitian ini telah dilakukan di Laboratorium Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Andalas dan Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Hasil pengukuran rerata kadar MDA serum tikus diperoleh sebagaimana terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. Diagram Batang Rerata Kadar MDA Serum Tikus Osteoarthritis

Berdasarkan Gambar 1 menunjukkan bahwa rerata kadar MDA serum tikus terendah terdapat pada kelompok P4 yaitu kelompok tikus OA yang diterapi MSC-WJ selama 8 minggu sebesar 1,77 nmol/ml, sementara rerata kadar MDA serum tikus tertinggi terdapat pada kelompok P3 yaitu sebesar 3,66 nmol/ml yaitu kelompok tikus OA tanpa diterapi MSC-WJ selama 8 minggu.

Dari hasil rerata kadar MDA serum tikus setelah perlakuan pada masing - masing kelompok selanjutnya dianalisis secara statistic dengan menggunakan SPSS, didapatkan data terdistribusi normal dan homogen dengan $p > 0,05$.

Pengujian selanjutnya adalah untuk mengetahui kebermaknaan rerata kadar MDA serum tiap kelompok yaitu dengan menggunakan uji *One Way ANOVA*. Hasil pengujian menunjukkan adanya penurunan kadar MDA serum tikus setelah diterapi MSC-WJ ($p = 0,000$), berarti terdapat perbedaan kadar MDA serum tikus yang

bermakna pada setiap kelompok. Untuk mengetahui perbedaan signifikan pada masing-masing kelompok dilakukan analisis lebih lanjut menggunakan uji *Post-Hoc Bonferroni*.

Tabel 1. Uji *Post-Hoc* terhadap kadar MDA serum tikus

Kelompok	P1	P2	P3	P4
P1	-	0,212	0,088	0,041*
P2	0,212	-	0,000*	1,000
P3	0,088	0,000*	-	0,000*
P4	0,041*	1,000	0,000*	-

Keterangan : *Perbedaan signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan perbedaan yang signifikan didapatkan pada kelompok P1 dan P4, kelompok P2 dan P3, kelompok P3 dan P4 dengan nilai $p < 0,05$. Kelompok yang bisa dibandingkan adalah kelompok P1 dengan P2, P1 dengan P3, dan P3 dengan P4 sedangkan kelompok P2 dengan P3 tidak bisa dibandingkan.

Pembahasan

Berdasarkan Gambar 1 didapatkan bahwa terdapat peningkatan kadar rerata MDA serum tikus pada kelompok yang tidak diterapi MSC-WJ yaitu P1 dan P3, rerata kadar MDA serum cenderung mengalami peningkatan dari 2,78 nmol/ml menjadi 3,66 nmol/ml meskipun tidak bermakna secara statistik ($p = 0,088$). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Yamada *et al* 2019 bahwa pemberian *monosodium iodoasetat* (MIA) secara intraartikuler pada lutut tikus dapat mengakibatkan peningkatan stres oksidatif dan mengurangi antioksidan. Selain itu, MIA dapat menginduksi proses inflamasi ditandai dengan nyeri, edema, peningkatan neutrofil, dan kerusakan artikuler. Inflamasi yang terjadi mengakibatkan lutut tikus mengalami OA.²² Peningkatan kadar rerata MDA pada P1 dan P3 menunjukkan progresifitas pada penyakit OA.

Selain itu pada Gambar 1 menunjukkan bahwa terdapat penurunan rerata kadar MDA serum pada tikus yang diterapi dengan MSC-WJ. Dapat dilihat pada kelompok P1 (kelompok tikus OA tanpa terapi MSC-WJ) dan P2 (kelompok tikus OA yang diterapi dengan MSC-WJ) yaitu rerata kadar MDA serum tikus cenderung mengalami penurunan dari 2,78 nmol/ml menjadi 2,03 nmol/ml meskipun tidak bermakna secara statistik ($p = 1,000$). Selanjutnya, dapat juga dilihat pada kelompok P3 (kelompok tikus OA tanpa

terapi MSC-WJ) dan P4 (kelompok tikus OA yang diterapi dengan MSC-WJ) yaitu rerata kadar MDA serum cenderung mengalami penurunan dari 3,66 nmol/ml menjadi 1,77 nmol/ml. Secara statistik penurunan rerata kadar MDA serum pada kelompok P3 dan P4 bermakna ($p=0,000$). Dapat disimpulkan bahwa lama pemberian MSC-WJ mempengaruhi rerata kadar MDA serum tikus yang mengalami OA. Terapi MSC-WJ bermakna secara statistik dalam menurunkan rerata kadar MDA serum setelah pemberian MSC-WJ selama 8 minggu pada tikus OA.

Hal ini dikarenakan MSC-WJ memiliki sifat antioksidan sehingga dapat menurunkan kadar MDA serum tikus OA tersebut. Antioksidan yang terdapat pada MSC dapat menurunkan stres oksidatif yang terjadi pada tikus yang mengalami OA. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Inan *et al* 2017 bahwa pemberian MSC dapat meningkatkan jumlah antioksidan pada jaringan usus halus yang iskemik dan mengalami kerusakan sel. MSC bermigrasi ke tempat kerusakan sel dan mengurangi stres oksidatif melalui efek SOD, CAT, dan GPx yang dimilikinya serta dapat menurunkan tingkat MDA. Dengan demikian, MSC dapat meningkatkan antioksidan dan memiliki efek terapeutik pada jaringan yang rusak melalui pembersihan radikal bebas, penekanan sitokin pro-inflamasi, dan peningkatan ekspresi sitokin anti-inflamasi.²³

Selain itu, MSC-WJ memiliki kemampuan dalam regenerasi tulang rawan, sejalan dengan penelitian yang dilakukan Endrinaldi *et al* 2019 bahwa pemberian MSC-WJ secara histopatologis dapat meningkatkan kepadatan tulang rawan dan sel kondrosit mendekati rata-rata tikus normal. Hal ini menunjukkan terjadinya perbaikan jaringan pada lutut tikus yang mengalami OA setelah diterapi dengan MSC-WJ.¹⁶

Pemberian MSC-WJ terbukti menurunkan pembentukan MDA sebagai produk akhir dari peroksidasi lipid. Hal ini dapat dilihat dari perbandingan kadar MDA antar tikus OA yang tidak diinjeksi MSC-WJ dengan tikus OA yang diinjeksi MSC-WJ. Hal ini terlihat dari penurunan kadar MDA serum tikus dari kelompok P3 dan P4. Cedera sel dan inflamasi yang dialami tikus setelah diinduksi dengan MIA akan meningkatkan terjadinya stres oksidatif pada tikus. Tikus yang mengalami OA memiliki jumlah *Reactive Oxygen Species* yang diproduksi berlebihan sehingga

mengakibatkan terjadinya degradasi tulang rawan dengan menghambat sintesis matriks ekstraseluler dan aktivitas faktor pertumbuhan yang dapat mendegradasi komponen matriks, mengaktifkan MMP, dan menyebabkan kematian sel.²⁴

Reactive Oxygen Species merupakan kumpulan senyawa radikal bebas yang dapat merusak membran sel dengan terjadinya peroksidasi lipid. Salah satu produk akhir utama peroksidasi lipid adalah malondialdehid (MDA). MDA merupakan parameter untuk mengetahui tingkat kerusakan jaringan akibat radikal bebas. Kadar MDA yang tinggi menunjukkan meningkatnya proses peroksidasi lipid yang terjadi. Tingginya peroksidasi lipid menandakan tingginya radikal bebas yang terjadi.²⁵ Untuk mencegah terjadinya stres oksidatif maka dalam penelitian digunakan *mesenchymal stem cell* yang memiliki sifat antioksidan. Sifat antioksidan dan imunomodulator yang dimiliki MSC diharapkan dapat mencegah pembentukan ROS dan dapat menurunkan stres oksidatif yang terjadi.

Penelitian pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap kadar MDA serum tikus model osteoarthritis ini sudah dilakukan sesuai dengan prosedur yang seharusnya dan diharapkan penelitian ini dapat memberikan manfaat untuk semua kalangan mengenai pengaruh MSC-WJ terhadap osteoarthritis terutama kaitannya terhadap penurunan stres oksidatif. Keterbatasan dalam penelitian ini, yaitu peneliti tidak menggunakan interval waktu yang lebih lama untuk melihat pengaruh MSC-WJ terhadap kadar MDA serum tikus model OA. Hal ini didukung oleh hasil penelitian, bahwa pemberian MSC-WJ 8 minggu dapat menurunkan kadar MDA serum yang bermakna ($p=0,00$) dibanding perlakuan selama 4 minggu. Selain itu, keterbatasan lainnya adalah tidak adanya pembandingan dengan terapi standar karena pada studi ini belum bisa menunjukkan keunggulan MSC-WJ jika dibandingkan dengan terapi standar pada tikus OA.

Simpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan maka dapat diambil kesimpulan bahwa rerata kadar MDA serum tikus model OA tanpa diterapi MSC-WJ cenderung mengalami peningkatan dari kelompok tikus yang mengalami OA selama empat

minggu ke kelompok tikus yang mengalami OA selama delapan minggu meskipun tidak bermakna secara statistik. Pemberian MSC-WJ berpengaruh terhadap penurunan rerata kadar MDA serum tikus model OA. Penurunan yang signifikan diperoleh pada kelompok yang diterapi dengan MSC-WJ selama delapan minggu.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar. Jakarta; Kementerian Kesehatan RI; 2018. https://drive.google.com/file/d/1MRXC4lMDera5949ezbbHj7UCUj5_EQmY/view. Diterbitkan 2018. Diakses Januari 2020.
2. American College of Rheumatology Committee on Communications and Marketing. Osteoarthritis. United States; American College of American Rheumatology; 2019. <https://www.rheumatology.org/I-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Osteoarthritis>. Diterbitkan Desember 2019. Diakses Januari 2020.
3. Afina SN, Yuniarti L, Masria S. Hubungan Derajat Nyeri dan Klasifikasi Radiologi dengan Kualitas Hidup Pasien Osteoarthritis Lutut. *JIKS*. 2019;1(2):91-96. doi: 10.29313/jiks.v1i2.4351.
4. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *OARSI*. 2013;21(9):1145-53. doi: 10.1016/j.joca.2013.03.018
5. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of Osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010; 26(3): 355-369. doi: 10.1016/j.cger.2010.03.001
6. World Health Organization. WHO Chronic rheumatic conditions. United States; WHO; 2019. <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic->. Diakses Januari 2020.
7. Soeroso J, Isbaggio H, Kalim H, Broto R, Pramusiyo R. Osteoarthritis. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi L, Simadibrata M, Setiati S (eds). Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid 2, 6th ed. Jakarta: Pusat penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2014.
8. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Jakarta; Kementerian Kesehatan RI; 2018. <https://dinkes.kalbarprov.go.id/wp-content/uploads/2019/03/Laporan-Risikesdas-2018-Nasional.pdf>. Diterbitkan 2019. Diakses Januari 2020.
9. Y. Henrotin, B. Kurz. Antioxidant to treat osteoarthritis: dream or reality?. *Curr Drug Targets*. 2007;8(2):347-57. doi: 10.2174/138945007779940151.
10. Sinaga Fa. Stress Oksidatif Dan Status Antioksidan Pada Aktivitas Fisik Maksimal. *Jurnal Generasi Kampus*. 2016;9(2):176-89.
11. Elbarbari AM, Khalek MA, Elsalawi AM, Hazza SM. Assessment of lipid peroxidation and antioxidant status in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *The Egyptian Rheumatologist*. 2011; 33(4): 179-85. doi: 10.1016/j.ejr.2011.07.002.
12. Yan Z, Xiong J, Zhao C, Qin C, He. Decreasing cartilage damage in a rat model of osteoarthritis by intra-articular injection of deoxycholic acid. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(6):9038-9045. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4538145/>. Diterbitkan Juni 2015. Diakses Januari 2020.
13. Choi YJ, Ra MJ. Patient Satisfaction after Total Knee Arthroplasty. 2016;28(1):1-15. doi: 10.5792/ksrr.2016.28.1.1
14. Pawitan JA, Pratama G, Jusuf A, Liem IK, Dilogo IH, Indrani DJ, et al. Aspek Biologi, Pemrosesan dan Aplikasi Klinis Sel Punca Mesenkimal. Jakarta: CME-CPD Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. EC00201859375. 2018. p:11-12.
15. Dilogo IH. Mewujudkan Terobosan dan Kemandirian Reparasi, Restorasi, Regenerasi, Rekonstruksi, serta Replacement Tulang, Sendi Panggul, dan Lutut di Indonesia. *eJKI*. 2019;7(1):1-7. <https://doi.org/10.23886/ejki.7.10775>.
16. Endrinaldi, Darwin E, Zubir N, Revilla G. The Effect of Mesenchymal Stem Cell Wharton's Jelly on Matrix Metalloproteinase-1 and Interleukin-4 Levels in Osteoarthritis Rat Model. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019; 7(4):529-35. doi: 10.3889/oamjms.2019.152
17. Koh YG, Choi YJ, Kwon SK, Kim YS, Yeo JE. Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(5):1308-16. doi: 10.1007/s00167-013-2807-2.
18. Bongso, A., & Fong, C.-Y. The Therapeutic Potential, Challenges and Future Clinical Directions of Stem Cells from the Wharton's Jelly of the Human Umbilical Cord. *Stem Cell Rev Rep*. 2013;9(2):226-40. doi: 10.1007/s12015-012-9418-z.
19. Wojcik SB, Moncerieff, Kempisty B. Current state of umbilical cord stem cells in humans. *Medical Journal of Cell Biology*. 2019;7(3): 86-89. doi: 10.2478/acb-2019-0011.
20. Sihombing M, Raflizar. Status gizi dan Fungsi Hati Mencit (Galur CBS-Swiss) dan Tikus Putih Galur Wistar di Laboratorium Hewan Percobaan Puslitband Biomedis dan Farmasi. *Media Litbang Kesehatan*. 2010;10(1):33-40.
21. Janusz M. J, Hookfin E. B, Heitmeyer S. A, Woessner J. F, Freemont A. J, Hoyland J, et al. Moderation of iodoacetate-induced experimental osteoarthritis in rats by matrix metalloproteinase inhibitors. *J OsteoArthritis Research Society Int*. 2001; 9(8):751-60. doi: 10.1053/joca.2001.0472.
22. Yamada EF, Salgueiro AF, Goulart A da S, Mendes VP, Anjos BL, Folmer V, et al. Evaluation of monosodium iodoacetate dosage to induce knee osteoarthritis: Relation with oxidative stress and pain. *Int J Rheum Dis*. 2019; 22(3):399-410. doi: 10.1111/1756-185X.13450.
23. Inan M, Bakar E, Cerkez Kayabekir A, Sanal F, Ulucam E, Subası C, et al. Mesenchymal stem cells increase antioxidant capacity in intestinal ischemia/reperfusion damage. *J Pediatr Surg*. 2017; 52(7): 1196-206. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.12.024.
24. Lepetsos P, Papavassiliou. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016;1862(4):576-591. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.01.003

25. Ayala A, Munoz MF, Arguelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 360438. doi: 10.1155/2014/360438