

SKRIPSI

**OPTIMASI DOSIS STREPTOZOTOCIN PADA TIKUS
WISTAR (*Rattus norvegicus*) UNTUK INDUKSI
DIABETES MELLITUS**



**PRIMA YUDHA ADITYA
04011182126021**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

SKRIPSI

OPTIMASI DOSIS STREPTOZOTOCIN PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) UNTUK INDUKSI DIABETES MELLITUS

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran (S.Ked)



Oleh :
PRIMA YUDHA ADITYA
04011182126021

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024

HALAMAN PENGESAHAN

**OPTIMASI DOSIS STREPTOZOTOCIN PADA TIKUS
WISTAR (*Rattus norvegicus*) UNTUK INDUKSI
DIABETES MELLITUS**

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar Sarjana
Kedokteran

Oleh:

PRIMA YUDHA ADITYA
04011182126021

Palembang, 29 November 2024
Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
Pariyana, SKM., M.Kes
NIP. 198709072015012201

Pembimbing II
Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd
NIP. 198812132014042001

Penguji I
dr. Veny Larasati, M.Biomed
NIP. 198510272009122006

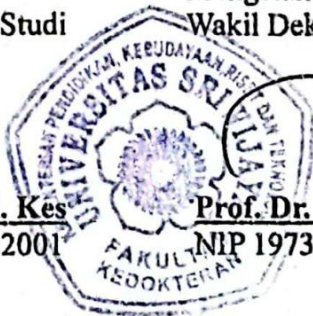
Penguji II
Dr. Iche Andriyani Liberty, SKM., M.Kes
NIP. 199002072015104201

Koordinator Program Studi
Pendiikan Dokter

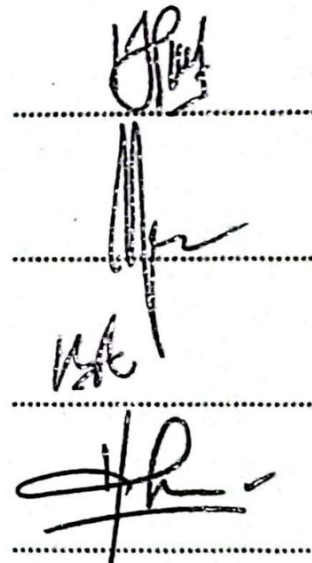


Dr. dr. Susilawati, M. Kes
NIP 197802272010122001

Mengetahui,
Wakil Dekan I



Prof. Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP 197306131999030001



HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi ini dengan judul "Optimasi Dosis Streptozotocin pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) untuk Induksi Diabetes Mellitus" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 29 November 2024

Palembang, 29 November 2024

Tim penguji karya tulis ilmiah berupa Skripsi

Pembimbing I
Pariyana, SKM., M.Kes
NIP. 198709072015012201

Pembimbing II
Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd
NIP. 198812132014042001

Penguji I
dr. Venv Larasati, M.Biomed
NIP. 198510272009122006

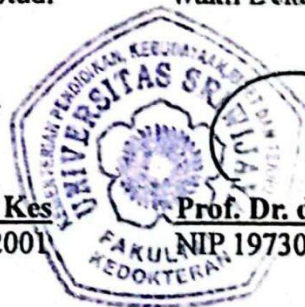
Penguji II
Dr. Iche Andriyani Liberty, SKM., M.Kes
NIP. 199002072015104201


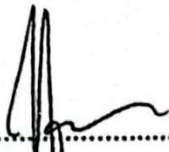


Koordinator Program Studi
Pendiikan Dokter

Mengetahui,
Wakil Dekan I

Dr. dr. Susilawati, M. Kes
NIP 197802272010122001

Prof. Dr. dr. Irfannudin, Sp.KO.,M.Pd.Ked
NIP. 197306131999030001




.....

.....

.....


HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Prima Yudha Aditya

NIM : 04011182126021

Judul : Optimasi Dosis Streptozotocin pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)
untuk Induksi Diabetes Mellitus

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun



Palembang, 29 November 2024



Prima Yudha Aditya

ABSTRAK

OPTIMASI DOSIS STREPTOZOTOCIN PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) UNTUK INDUKSI DIABETES MELLITUS

(Prima Yudha Aditya, 29 November 2024, 101 Halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Diabetes mellitus adalah kelainan metabolisme yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah. Diabetes mellitus menjadi salah satu masalah kesehatan utama dengan prevalensi yang terus meningkat di Indonesia. Akibat dari dampak yang ditimbulkan diabetes mellitus menjadi fokus utama dalam bidang medis. Selama beberapa tahun, telah dilakukan percobaan pada hewan untuk mempelajari diabetes mellitus dan menguji agen anti-diabetes. Penelitian ini menggunakan rancangan eksperimental in vivo pada 28 tikus jantan yang dibagi menjadi empat kelompok perlakuan dengan dosis streptozotocin berbeda: 35, 50, 65, dan 80 mg/kgBB. Pada penelitian yang dilakukan, pembuatan model hewan coba diabetes mellitus diinduksi menggunakan streptozotocin. Parameter diukur pada hari ke-0, ke-1, ke-2, ke-3, ke-7, dan ke-14. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian streptozotocin menyebabkan peningkatan penurunan berat badan dan peningkatan glukosa darah puasa dan sewaktu, terutama pada dosis 50 mg/kgBB, 65 mg/kgBB, dan 80 mg/kgBB. Uji statistik menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada kelompok dengan variasi dosis streptozotocin terhadap perubahan berat badan dan kadar glukosa darah puasa dan sewaktu dengan nilai $p < 0,05$. Terjadi penurunan berat badan, peningkatan glukosa darah puasa dan sewaktu pada kelompok tikus intervensi. Dosis 50 mg/kgBB dapat digunakan sebagai dosis optimal untuk model diabetes pada tikus Wistar.

Kata kunci : Diabetes Mellitus, Tikus Wistar, Streptozotocin, Glukosa Darah, Berat Badan.

ABSTRACT

OPTIMIZING STREPTOZOTOCIN DOSAGE IN WISTAR RATS (*Rattus Norvegicus*) FOR THE INDUCTION OF DIABETES MELLITUS

(Prima Yudha Aditya, 29 November 2024, 101 Pages)
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels. Diabetes mellitus has become one of the major health issues with a steadily increasing prevalence in Indonesia. Due to its significant impact, diabetes mellitus has become a primary focus in the medical field. Over the years, animal experiments have been conducted to study diabetes mellitus and evaluate anti-diabetic agents. This study employed an in vivo experimental design involving 28 male Wistar rats divided into four treatment groups with different streptozotocin doses: 35, 50, 65, and 80 mg/kgBW. In this study, the diabetes mellitus animal model was induced using streptozotocin. Parameters were measured on days 0, 1, 2, 3, 7, and 14. The study revealed that streptozotocin administration resulted in weight loss and an increase in fasting and random blood glucose, particularly at doses of 50 mg/kgBW, 65 mg/kgBW, and 80 mg/kgBW. Statistical analysis demonstrated significant differences among groups with varying STZ doses in terms of changes in body weight and fasting and random blood glucose, with $p < 0.05$. Weight loss and an increase in fasting and random blood glucose were observed in the intervention groups. Streptozotocin doses of 50 mg/kgBW can be considered optimal for developing a diabetes model in Wistar rats.

Keywords: Diabetes Mellitus, Wistar Rats, Streptozotocin, Blood Glucose, Body Weight.

RINGKASAN

OPTIMASI DOSIS STREPTOZOTOCIN PADA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*) UNTUK INDUKSI DIABETES MELLITUS

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 29 November 2024

Prima Yudha Aditya; dibimbing oleh Pariyana, SKM., M.Kes dan Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
xviii + 101 halaman, 36 tabel, 7 gambar, 8 lampiran

RINGKASAN

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi atau aksi insulin. Dengan prevalensi yang terus meningkat, diabetes mellitus menjadi salah satu masalah kesehatan utama di Indonesia. Model hewan coba sangat diperlukan untuk memahami patofisiologi diabetes mellitus dan menguji terapi potensial. Model ini penting untuk pengujian obat-obatan agen antidiabetik. Penelitian ini bertujuan mengetahui dosis streptozotocin yang optimal untuk membuat model diabetes mellitus pada tikus Wistar dengan parameter keberhasilan berupa berat badan, kadar glukosa darah puasa, dan kadar glukosa darah sewaktu. Penelitian ini menggunakan rancangan eksperimental in vivo dengan 28 tikus Wistar jantan yang dibagi dalam empat kelompok perlakuan. Setiap kelompok diberi streptozotocin dengan dosis berbeda yaitu 35, 50, 65, dan 80 mg/kgBB. Parameter diukur pada hari ke-0, ke-1, ke-2, ke-3, ke-7, dan ke-14 pasca induksi. Hasil menunjukkan bahwa pemberian streptozotocin secara signifikan meningkatkan kadar glukosa darah puasa dan sewaktu, serta menurunkan berat badan tikus. Dosis 50 mg/kgBB memberikan hasil optimal dengan tingkat keberhasilan yang tinggi dalam menginduksi diabetes tanpa menyebabkan tingkat kematian yang signifikan. Streptozotocin bekerja dengan menyebabkan kerusakan pada sel beta pankreas melalui mekanisme stres oksidatif dan alkilasi DNA. Dosis tinggi streptozotocin lebih cenderung menghasilkan model diabetes mellitus tipe 1 karena destruksi sel beta yang lebih masif, sedangkan dosis rendah dikaitkan dengan model diabetes mellitus tipe 2. Pada dosis optimal 50 mg/kgBB, streptozotocin menghasilkan model diabetes mellitus yang mencerminkan karakteristik klinis seperti hiperglikemia kronis, penurunan berat badan, dan perubahan kadar glukosa darah puasa dan sewaktu.

Kata Kunci: Diabetes mellitus, Tikus Wistar, Streptozotocin, Glukosa Darah, Berat Badan.

Kepustakaan: 58

SUMMARY

OPTIMIZING STREPTOZOTOCIN DOSAGE IN WISTAR RATS (*Rattus Norvegicus*) FOR THE INDUCTION OF DIABETES MELLITUS

Scientific Paper in the form of Skripsi 29 November 2024

Prima Yudha Aditya; supervised by Pariyana, SKM., M.Kes and Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd.

Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University
xviii + 101 pages, 36 tables, 7 pictures, 8 attachments

SUMMARY

Diabetes mellitus has become a major health issue with a steadily increasing prevalence. Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia resulting from impaired insulin secretion or action. With its prevalence steadily increasing, diabetes mellitus has become a major health issue in Indonesia. Animal models are essential for understanding the pathophysiology of diabetes mellitus and testing potential therapies. These models play a crucial role in evaluating antidiabetic agents. This study aims to determine the optimal dose of streptozotocin to develop a diabetes mellitus model in Wistar rats, using body weight, fasting blood glucose levels, and random blood glucose levels as indicators of success. The study employed an in vivo experimental design involving 28 male Wistar rats divided into four treatment groups. Each group received streptozotocin at different doses: 35, 50, 65, and 80 mg/kgBW. Parameters were measured on days 0, 1, 2, 3, 7, and 14 post-induction. The results showed that streptozotocin administration significantly increased fasting and random blood glucose levels while reducing the rats' body weight. A dose of 50 mg/kgBW was found to be optimal, as it induced diabetes effectively without causing significant mortality. Streptozotocin exerts its effect by damaging pancreatic beta cells through mechanisms involving oxidative stress and DNA alkylation. Higher doses of streptozotocin are more likely to create a type 1 diabetes model due to more extensive beta-cell destruction, while lower doses are associated with type 2 diabetes models. At the optimal dose of 50 mg/kgBW, streptozotocin produces a diabetes mellitus model that mimics clinical characteristics such as chronic hyperglycemia, weight loss, and changes blood glucose levels.

Keywords: Diabetes Mellitus, Wistar Rats, Streptozotocin, Blood Glucose, Body Weight.

Citation: 58

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Prima Yudha Aditya

NIM : 04011182126021

Judul : Optimasi Dosis Streptozotocin pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*)
untuk Induksi Diabetes Mellitus

Memberikan izin kepada pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (corresponding author)

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 29 November 2024



Prima Yudha Aditya

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kehadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan usulan penelitian skripsi dengan judul “Optimasi Dosis Streptozotocin pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) untuk Induksi Diabetes Mellitus” sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked). Saya menyadari bahwa penyusunan proposal ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, saya ingin menghaturkan terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang telah memberikan nikmat kesehatan, kelancaran, dan kemudahan dalam semua urusan di hidup saya.
2. Kedua orang tua dan saudara saya yang selalu memberikan doa, dukungan dan kasih sayang untuk kemudahan dalam urusan saya.
3. Yang terhormat Ibu Pariyana, SKM., M.Kes dan Dr. dr. Nita Parisa, M.Bmd selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, motivasi, ilmu, kritik, dan saran selama penyusunan proposal ini.
4. Yang terhormat dr. Veny Larasati, M.Biomed dan Ibu Dr. Iche Andriyani Liberty, SKM., M.Kes selaku penguji telah memberi masukan dan arahan agar proposal ini menjadi semakin baik.
5. Terima kasih kepada teman-teman atas segala doa, motivasi, dan dukungan baik yang telah diberikan.
6. Terima kasih terkhusus kepada Nabila Kartika Sari atas doa, dukungan, dan perhatian yang selalu diberikan.

Saya menyadari adanya kekurangan dari penelitian ini. Oleh karena itu, saya terbuka akan kritik dan saran yang bersifat membangun. Semoga hasil penelitian ini dapat bermanfaat, baik bagi penulis, penelitian selanjutnya, dunia kesehatan, dan lainnya.

Palembang, 29 November 2024



Prima Yudha Aditya

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|----------------|
| HALAMAN PENGESAHAN..... | iii |
| HALAMAN PERSETUJUAN..... | iv |
| HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS..... | v |
| ABSTRAK..... | vi |
| ABSTRACT..... | vii |
| RINGKASAN..... | viii |
| SUMMARY..... | ix |
| LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI..... | x |
| KATA PENGANTAR..... | xi |
| DAFTAR ISI..... | xii |
| DAFTAR TABEL..... | xiv |
| DAFTAR GAMBAR..... | xvi |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xvi |
| DAFTAR SINGKATAN..... | xviii |
| BAB 1 PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1. Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah..... | 3 |
| 1.3. Tujuan Penelitian..... | 3 |
| 1.4. Hipotesis..... | 4 |
| 1.5. Manfaat Penelitian..... | 5 |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA..... | 6 |
| 2.1. Diabetes Mellitus..... | 6 |
| 2.2. Streptozotocin..... | 17 |
| 2.3. Pembuatan Model Tikus Diabetes Mellitus..... | 21 |
| 2.4. Kerangka Teori..... | 27 |
| 2.5. Kerangka Konsep..... | 28 |
| BAB 3 METODE PENELITIAN..... | 29 |
| 3.1. Jenis Penelitian..... | 29 |
| 3.2. Waktu dan Tempat Peneltian..... | 29 |
| 3.3. Populasi dan Sampel..... | 29 |

| | | |
|-----------------------------|---|------------|
| 3.4. | Variabel Penelitian | 31 |
| 3.5. | Definisi Operasional | 32 |
| 3.6. | Cara Pengumpulan Data | 33 |
| 3.7. | Cara Pengelolaan dan Analisa Data | 38 |
| 3.8. | Alur Kerja Penelitian | 39 |
| 3.9. | Jadwal Kegiatan | 40 |
| 3.10. | Rencana Anggaran | 40 |
| BAB 4 | HASIL DAN PEMBAHASAN..... | 41 |
| 4.1. | Hasil | 41 |
| 4.2. | Pembahasan..... | 67 |
| 4.3. | Keterbatasan Penelitian..... | 72 |
| BAB 5 | KESIMPULAN DAN SARAN | 73 |
| 5.1. | Kesimpulan | 73 |
| 5.2. | Saran | 73 |
| DAFTAR PUSTAKA | | 74 |
| LAMPIRAN..... | | 80 |
| BIODATA..... | | 101 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|--|----------------|
| Tabel 2.1 Kriteria diagnosis prediabetes, diabetes, dan normal ³ | 11 |
| Tabel 2.2 Data fisiologi tikus | 22 |
| Tabel 3.1 Definisi operasional | 32 |
| Tabel 3.2 Jadwal kegiatan | 35 |
| Tabel 3.3 Jadwal kegiatan | 40 |
| Tabel 3.4 Rencana anggaran | 40 |
| Tabel 4.1 Uji homogenitas berat badan, glukosa darah puasa dan glukosa darah sewaktu pada kelompok tikus sebelum induksi | 42 |
| Tabel 4.2 Uji normalitas berat badan sebelum dan sesudah induksi..... | 43 |
| Tabel 4.3 Uji normalitas glukosa darah puasa dan puasa sebelum dan sesudah induksi..... | 44 |
| Tabel 4.4 Uji normalitas glukosa darah sewaktu sebelum dan sesudah induksi... | 45 |
| Tabel 4.5 Analisis deksriptif glukosa darah puasa dan glukosa darah sewaktu pada kelompok tikus | 48 |
| Tabel 4.6 Distribusi hasil pengukuran glukosa darah “high” berdasarkan alat pemeriksaan..... | 49 |
| Tabel 4.7 Perbandingan berat badan pada kelompok tikus..... | 51 |
| Tabel 4.8 Perbedaan berat badan antar kelompok intervensi..... | 52 |
| Tabel 4.9 Perbandingan glukosa darah puasa pada kelompok tikus..... | 54 |
| Tabel 4.10 Perbandingan glukosa darah sewaktu pada kelompok tikus..... | 56 |
| Tabel 4.11 Perbandingan glukosa darah puasa pada hari ke-1 antar kelompok intervensi | 57 |
| Tabel 4.12 Uji Post-Hoc multiple comparisons glukosa darah puasa hari ke-1 ... | 57 |
| Tabel 4.13 Perbandingan glukosa darah sewaktu pada hari ke-1 antar kelompok intervensi | 58 |
| Tabel 4.14 Uji Post-Hoc multiple comparisons glukosa darah sewaktu hari ke-1 | 58 |
| Tabel 4.15 Perbandingan glukosa darah puasa hari ke-2 antar kelompok intervensi | 59 |
| Tabel 4.16 Uji Post-Hoc multiple comparisons glukosa darah puasa hari ke-2 ... | 60 |
| Tabel 4.17 Perbandingan glukosa darah sewaktu pada hari ke-2 antar kelompok intervensi | 60 |
| Tabel 4.18 Uji Post-Hoc multiple comparisons glukosa darah sewaktu hari ke-2 | 61 |
| Tabel 4.19 Perbandingan glukosa darah puasa hari ke-3 antar kelompok intervensi | 61 |
| Tabel 4.20 Uji Post-Hoc multiple comparisons glukosa darah puasa hari ke-3 ... | 62 |
| Tabel 4.21 Perbandingan glukosa darah sewaktu pada hari ke-3 antar kelompok intervensi | 62 |
| Tabel 4.22 Uji Post-Hoc multiple comparisons glukosa darah sewaktu hari ke-3 | 63 |
| Tabel 4.23 Perbandingan glukosa darah puasa hari ke-7 antar kelompok intervensi | 63 |
| Tabel 4.24 Uji Post-Hoc multiple comparisons glukosa darah puasa hari ke-7 ... | 64 |

| | |
|---|----|
| Tabel 4.25 Perbandingan glukosa darah sewaktu hari ke-7 antar kelompok intervensi..... | 64 |
| Tabel 4.26 Uji Post Hoc multiple comparisons glukosa darah sewaktu hari ke-7 | 65 |
| Tabel 4.27 Perbandingan glukosa darah puasa hari ke-14 antar kelompok intervensi | 65 |
| Tabel 4.28 Uji Post-Hoc multiple comparisons glukosa darah puasa hari ke-14 . | 66 |
| Tabel 4.29 Perbandingan glukosa darah sewaktu hari ke-14 antar kelompok intervensi..... | 67 |
| Tabel 4.30 Uji Post-Hoc multiple comparisons glukosa darah sewaktu hari ke-14 | 67 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|----------------|
| Gambar 2.1 Patofisiologi diabetes mellitus tipe 1&2 | 9 |
| Gambar 2.2 Algoritma pengobatan diabetes mellitus tipe 2 | 16 |
| Gambar 2.3 Mekanisme kerja streptozotocin terhadap sel beta pankreas | 19 |
| Gambar 2.4 Kerangka teori | 27 |
| Gambar 2.5 Kerangka konsep | 28 |
| Gambar 3.1 Alur kerja penelitian | 39 |
| Gambar 4.1 Pengukuran berat badan kelompok tikus | 46 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|--|----------------|
| Lampiran 1. Data Mentah Penelitian | 80 |
| Lampiran 2. Hasil Data SPSS | 83 |
| Lampiran 3. Sertifikat Layak Etik..... | 94 |
| Lampiran 4. Surat Izin Penelitian..... | 95 |
| Lampiran 5. Dokumentasi Kegiatan | 96 |
| Lampiran 6. Lembar Konsultasi..... | 98 |
| Lampiran 7. Hasil Cek Plagiarisme | 99 |
| Lampiran 8. Surat Selesai Penelitian | 100 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|----------|---|
| DM | : Diabetes Mellitus |
| DPP-4 | : <i>Dipeptidil Peptidase-4</i> |
| GK | : <i>Goto-Kakizaki</i> |
| GLP-1 RA | : <i>Glukagon Like Peptide-1 Receptor Agonist</i> |
| HDL | : <i>High Density Lipoprotein</i> |
| IDF | : <i>International Diabetes Federation</i> |
| IUGR | : <i>Intra Uterine Growth Retardation</i> |
| LDL | : <i>Low Density Lipoprotein</i> |
| Perkeni | : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia |
| SDT | : <i>Spontaneously Diabetic Torii</i> |
| STZ-NA | : Nikotinamid-Streptozotocin |
| TTGO | : Tes Toleransi Glukosa Oral |
| VLDL | : <i>Very Low Density Lipoprotein</i> |
| ZTZ | : Streptozotocin |

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus menjadi salah satu penyakit yang memiliki tingkat beban yang tinggi bagi masyarakat Indonesia karena dapat menimbulkan banyak komplikasi bagi penderitanya. Diabetes mellitus adalah kelainan metabolisme yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia).¹ Penyebabnya karena tubuh tidak peka terhadap sekresi insulin atau biasa disebut dengan resistensi insulin.² Diabetes mellitus merupakan kondisi kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah yang melampaui batas normal. Terbagi menjadi 4 tipe antara lain, diabetes mellitus tipe 1, diabetes mellitus tipe 2, diabetes mellitus gestasional, dan diabetes mellitus tipe lainnya.³

Angka kejadian diabetes mellitus di dunia secara tahun mengalami peningkatan. Data dari *International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas* edisi 9 menunjukkan bahwa 463 juta orang dewasa terkena penyakit diabetes mellitus.⁴ Di Indonesia sendiri, angka kejadian diabetes mellitus terus mengalami peningkatan. Indonesia menjadi wilayah peringkat ketiga di Asia Tenggara penderita diabetes mellitus dengan prevalensi 11,3%. Menurut *International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas* edisi 10, di Indonesia, prevalensi dan jumlah kasus Diabetes (total) di Indonesia dan setiap provinsi diperkirakan meningkat cukup tinggi pada tahun 2020–2045. Secara nasional, prevalensi Diabetes meningkat dari 9,19% pada tahun 2020 (18,69 juta kasus) menjadi 16,09% pada tahun 2045 (40,7 juta kasus).⁵ Meningkatnya prevalensi diabetes mellitus diperlukan skrining untuk mendeteksi diabetes dan pradiabetes pada kelompok resiko.⁶

Pada orang dewasa, tipe diabetes yang sering terjadi adalah diabetes mellitus tipe 2. Hal ini bisa terjadi disebabkan oleh beberapa faktor risiko seperti darah tinggi (hipertensi), merokok, kualitas tidur yang tidak baik, depresi, dislipidemia, penyakit kardiovaskular, tingginya kadar asam urat, usia tua, etnis, kurangnya

aktivitas fisik, obesitas, dan riwayat keluarga.⁷ Faktor risiko sering menyebabkan terjadinya diabetes mellitus adalah obesitas. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Amalia, dkk. (2022), obesitas menjadi penyebab utama diabetes mellitus tipe 2 dengan prevalensi 60,4%.⁸ Secara umum, terjadinya diabetes tipe 2 karena kenaikan glukosa darah dan penurunan sekresi insulin dari kelenjar pankreas. Menurut Petersmann, dkk. (2019), diabetes mellitus tipe 2 sering dikaitkan dengan penyakit lain atau disebut dengan sindrom metabolik.² Adapun sindrom metabolik meliputi obesitas, hipertensi, hiperglikemia, dan dislipidemia.⁹ Apabila kondisi tersebut dibiarkan terlalu lama dapat menimbulkan komplikasi yang mengancam jiwa. Beberapa contoh komplikasi yang dapat timbul berupa kerusakan saraf (neuropati), gangguan penglihatan (retinopati), penyakit kardiovaskular, dan ulkus pada tungkai.

Seiring dengan peningkatan prevalensi dan dampak signifikan yang ditimbulkannya terhadap kondisi fisik serta psikologis pada penderita, diabetes kini menjadi fokus utama dalam bidang medis. Selama beberapa tahun, berbagai hewan percobaan telah dikembangkan untuk mempelajari diabetes melitus dan menguji agen anti-diabetes, baik itu obat baru maupun kandungan aktif dalam bahan alami yang memiliki potensi anti-diabetik.¹⁰ Model-model ini mencakup penggunaan zat kimia, prosedur pembedahan seperti *pancreatectomy*, serta manipulasi genetik pada beberapa spesies hewan untuk menghasilkan kondisi diabetes melitus.^{10,11} Alloxan dan streptozotocin adalah agen diabetogenik yang penting dan sering digunakan dalam pembuatan model hewan coba diabetes mellitus.¹² Penelitian menunjukkan bahwa 30,3% induksi diabetes pada hewan dilakukan dengan alloxan dan 57,9% dengan streptozotocin, sedangkan metode lainnya melibatkan glukosa, fruktosa, dan model genetik.¹³ Aloksaan adalah turunan pirimidin yang dihasilkan dari oksidasi asam urat. Senyawa ini bersifat hidrofilik dan tidak stabil, dengan struktur yang mirip dengan glukosa. Sedangkan, Streptozotocin (STZ) disintesis dari nitrosourea glukopiranosida hasil fermentasi *Streptomyces achromogenes*. Salah satu peranannya adalah menghambat sekresi insulin dan menyebabkan terjadinya resistensi insulin.¹⁴

Pada penelitian yang akan dilakukan, pembuatan model hewan coba diabetes mellitus akan diinduksi menggunakan streptozotocin. Sampai saat ini, pembuatan model hewan coba diabetes mellitus induksi streptozotocin belum ada secara pasti mengenai dosis yang efektif berhasil dan yang dapat menyebabkan kematian pada tikus. Pada penelitian yang dilakukan oleh Padugupati (2021), dosis 55, 65, dan 75 mg/kg BB mampu meningkatkan kadar glukosa darah pada tikus percobaan *Rattus norvegicus*, dosis 55 mg/kgBB memiliki tingkat keberhasilan tertinggi. Namun, tingkat kematian tertinggi yaitu tikus percobaan yang diberi induksi STZ dengan dosis tunggal 65 dan 75 mg/kgBB.¹⁵ Penelitian lain yang dilakukan oleh Munjiati, dkk (2021), dosis STZ 40 mg/kgBB memiliki pengaruh dalam peningkatan kadar glukosa darah Tikus *Rattus norvegicus*.¹⁶ Dosis STZ tinggi (>65 mg/kgBB) lebih dikaitkan dengan kejadian diabetes mellitus tipe 1. Sedangkan, dosis STZ rendah dan kombinasi dikaitkan dengan diabetes mellitus tipe 2.

Berdasarkan tingginya angka kejadian diabetes mellitus tipe dan masih adanya keraguan mengenai dosis streptozotocin yang efektif dalam pembuatan model tikus diabetes mellitus, mendorong penulis untuk mengetahui optimasi dosis streptozotocin pada tikus galur wistar (*Rattus norvegicus*) untuk induksi DM dengan harapan dapat dijadikan sebagai sumber untuk penelitian selanjutnya dalam pembuatan model tikus DM.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana efek pemberian streptozotocin terhadap berat badan, kadar glukosa darah puasa dan kadar glukosa darah sewaktu sebagai parameter keberhasilan pembuatan model tikus diabetes mellitus?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui dan menganalisis efek streptozotocin terhadap keberhasilan pembuatan model tikus diabetes mellitus.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur berat badan pada model tikus diabetes mellitus pada hari ke-1, 2, 3, 7, dan 14.
2. Mengukur kadar glukosa darah puasa pada model tikus diabetes mellitus pada hari ke-1, 2, 3, 7, dan 14.
3. Mengukur kadar glukosa darah sewaktu pada model tikus diabetes mellitus pada hari ke-1, 2, 3, 7, dan 14.
4. Menganalisis perbandingan dosis streptozotocin terhadap berat badan
Mengukur berat badan pada model tikus diabetes mellitus pada hari ke-1, 2, 3, 7, dan 14.
5. Menganalisis perbandingan dosis streptozotocin terhadap kadar glukosa darah puasa pada model tikus diabetes mellitus pada hari ke-1, 2, 3, 7, dan 14.
6. Menganalisis perbandingan dosis streptozotocin terhadap kadar glukosa darah sewaktu pada model tikus diabetes mellitus pada hari ke-1, 2, 3, 7, dan 14.

1.4. Hipotesis

1. Terdapat perbedaan yang signifikan antara berat badan sebelum dan setelah diinduksi dosis streptozotocin pada model tikus diabetes mellitus.
2. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar glukosa darah puasa sebelum dan setelah diinduksi streptozotocin pada model tikus diabetes mellitus.
3. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar glukosa darah sewaktu sebelum dan setelah diinduksi streptozotocin pada model tikus diabetes mellitus.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Diharapkan penelitian ini dapat menambah informasi dalam bidang ilmu pengetahuan mengenai keberhasilan dalam pembuatan model tikus diabetes mellitus sehingga menambah kepustakaan mengenai pembuatan model tikus diabetes mellitus.

1.5.2. Manfaat Praktis

Diharapkan penelitian ini dapat menjadi referensi atau rujukan untuk penelitian selanjutnya mengenai dosis streptozotocin yang efektif dalam pembuatan model tikus diabetes mellitus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hardianto D. Telaah Komprehensif Diabetes Melitus: Klasifikasi, Gejala, Diagnosis, Pencegahan, Dan Pengobatan: A Comprehensive Review Of Diabetes Mellitus: Classification, Symptoms, Diagnosis, Prevention, And Treatment. *Jurnal Bioteknologi Biosains Indonesia*. 28 Januari 2021;7(2):304–17.
2. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller Ua, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, Dkk. Definition, Classification And Diagnosis Of Diabetes Mellitus. *Experimental Clinical Endocrinology Diabetes Journal German Diabetes Association*. Desember 2019;127(S 01):S1–7.
3. Adi S. Pedomana Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia. Pb Perkeni; 2021.
4. International Diabetes Federation. Idf Internatioanl Atlas Diabetes. 9th Ed. Brussels; 2019.
5. International Diabetes Federation. Idf Diabetes Atlas. 10th Ed. Brussels; 2021.
6. Harreiter J, Roden M. [Diabetes Mellitus-Definition, Classification, Diagnosis, Screening And Prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr*. Mei 2019;131:6–15.
7. Ismail L, Materwala H, Al Kaabi J. Association Of Risk Factors With Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Computational Structural Biotechnology Journal*. 2021;19:1759–85.
8. Amalia L, Mokodompis Y, Ismail Ga. Hubungan Overweight Dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Wilayah Kerja Puskesmas Bulango Utara. *Jambura Jurnal Epidemiologi*. 2022;1(1):11–9.
9. Bovolini A, Garcia J, Andrade Ma, Duarte Ja. Metabolic Syndrome Pathophysiology And Predisposing Factors. *International Journal Sports Medicine*. Maret 2021;42(3):199–214.
10. Firdaus F, Rimbawan R, Marliyati Sa, Roosita K. Model Tikus Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin-Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes

- Melitus Gestasional. *The Indonesia Journal of Public Health*. 2016;12(1):29–34.
11. Wulansari Dd, Wulandari Dd. Pengembangan Model Hewan Coba Tikus Diabetes Mellitus Tipe 2 Dengan Induksi Diet Tinggi Fruktosa Intragastrik. *Media Pharmaceutia Indonesia*. 2018;2(1):41–7.
 12. Fajarwati I, Solihin Dd, Wresdiyati T, Batubara I. Administration Of Alloxan And Streptozotocin In Sprague Dawley Rats And The Challenges In Producing Diabetes Model. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. Mei 2023;1174(1):012035.
 13. 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 Kaunas Lithuania*. 2017;53(6):365–74.
 14. Harijanto Ea, Dewajanti Am. Optimalisasi Pemberian Streptozotocin Beberapa Dosis Terhadap Peningkatan Kadar Gula Darah Tikus Sprague Dawley. *Jurnal Kedokteran Meditek*. 2017;
 15. Padugupati S, Ramamoorthy S, Thangavelu K, Sarma D, Jamadar D. Effective Dose Of Streptozotocin To Induce Diabetes Mellitus And Variation Of Biophysical And Biochemical Parameters In Albino Wistar Rats. *Journal Clinical and Diagnosis Research*. Januari 2021;
 16. Munjiati Ne. Pengaruh Pemberian Streptozotocin Dosis Tunggal Terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*). *Meditory Journal Medical Laboratory*. 2021;9(1):62–7.
 17. Pinakesty A, Azizah Rn. Hubungan Profil Lipid Dengan Progresivitas Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*. 2020;8(2):66–72.
 18. Antar Sa, Ashour Na, Sharaky M, Khattab M, Ashour Na, Zaid Rt, Dkk. Diabetes Mellitus: Classification, Mediators, And Complications; A Gate To Identify Potential Targets For The Development Of New Effective Treatments. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Desember 2023;168:115734.

19. Resti Hy, Cahyati Wh. Kejadian Diabetes Melitus Pada Usia Produktif Di Puskesmas Kecamatan Pasar Rebo, Kota Jakarta Timur. *Higeia (Journal of Public Health Research and Development)*. 2022;6(3):350–61.
20. Forouhi Ng, Wareham Nj. Epidemiology Of Diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2019;47(1):22–7.
21. Aniksa T. Studi Epidemiologi Terhadap Kejadian Diabetes Melitus Pada Usia Lanjut Di Desa Purwodadi. *Prepotif Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2022;6(2):1526–34.
22. Syed Fz. Type 1 Diabetes Mellitus. *Annals of Internal Medicine*. Maret 2022;175(3):Itc33–48.
23. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review Of Multi-Target Drugs. *Molecules (Basel Switz)*. 23 April 2020;25(8).
24. Alejandro Eu, Mamerto Tp, Chung G, Villavieja A, Gaus Nl, Morgan E, Dkk. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger Of The Vicious Cycle Of Diabetes. *International Journal of Molecular Science*. 15 Juli 2020;21(14).
25. Westman Ec. Type 2 Diabetes Mellitus: A Pathophysiologic Perspective. *Frontiers in Nutrition*. 2021;8:707371.
26. Linawati N, Hadisaputro S, Mardiyono. Alternatif Layanan Komplementer Pemberian Saponin Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Puasa Dan 2 Jam Postprandial Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. 1 Ed. *Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang*; 2021.
27. Lestari L, Zulkarnain Z. Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan Dan Cara Pencegahan. Dalam 2021. Hlm. 237–41.
28. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe Kb, Dkk. Pathophysiology Of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Science*. 30 Agustus 2020;21(17).
29. Hörber S, Achenbach P, Schleicher E, Peter A. Harmonization Of Immunoassays For Biomarkers In Diabetes Mellitus. *Biotechnology Advances*. Februari 2019;39.

30. Nasution F, Andilala A, Siregar Aa. Faktor Risiko Kejadian Diabetes Mellitus. *Jurnal Ilmu Kesehatan*. 2021;9(2):94–102.
31. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk Factors Contributing To Type 2 Diabetes And Recent Advances In The Treatment And Prevention. *International Journal of Medical Science*. 2014;11(11):1185–200.
32. Komariah K, Rahayu S. Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Indeks Massa Tubuh Dengan Kadar Gula Darah Puasa Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Klinik Pratama Rawat Jalan Proklamasi, Depok, Jawa Barat. *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*. 2020;41–50.
33. Rediningsih Dr, Lestari Ip. Riwayat Keluarga Dan Hipertensi Dengan Kejadian Diabetes Melitus Tipe II. *Journal Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Masyarakat Indonesia*. 2022;3(1):8–13.
34. Murtiningsih Mk, Pandelaki K, Sedli Bp. Gaya Hidup Sebagai Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2. *E-Clinic Jurnal Ilmiah Kedokteran Klinik*. 2021;9(2):328–33.
35. Hartono D. Hubungan Self Care Dengan Komplikasi Diabetes Mellitus Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe Ii Di Poli Penyakit Dalam Rsud Dokter Mohamad Saleh Kota Probolinggo. *Journal of Nursing Care and Biomoleculer*. 2019;4(2):111–8.
36. Wideasari Kr, Wijaya Imk, Suputra Pa. Diabetes Melitus Tipe 2: Faktor Risiko, Diagnosis, Dan Tatalaksana. *Ganesha Medicina Journal*. 2021;1(2):114–20.
37. Wibisono S. Pedoman Praktis Terapi Insulin Pada Penderita Diabetes. Pb Perkeni; 2021.
38. Akil Aas, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro Ka. Diagnosis And Treatment Of Type 1 Diabetes At The Dawn Of The Personalized Medicine Era. *Journal of Translational Medicine*. 1 April 2021;19(1):137.
39. Ghasemi A, Jeddi S. Streptozotocin As A Tool For Induction Of Rat Models Of Diabetes: A Practical Guide. *EXCLI Journal*. 2023;22:274–94.
40. Capdevila J, Ducreux M, García Carbonero R, Grande E, Halfdanarson T, Pavel M, Dkk. Streptozotocin, 1982-2022: Forty Years From The Fda's Approval To

- Treat Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2022;112(12):1155–67.
41. Szkudelski T. The Mechanism Of Alloxan And Streptozotocin Action In B Cells Of The Rat Pancreas. *Physiological Research*. 2001;50(6):537–46.
 42. Husna F, Suyatna Fd, Arozal W, Purwaningsih Eh. Model Hewan Coba Pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019;6(3):1.
 43. Badole Sl, Jangam Gb. Chapter 14 - Animal Models Of Diabetic Cardiomyopathy. Dalam: Watson Rr, Dokken Bb, Editor. *Glucose Intake And Utilization In Pre-Diabetes And Diabetes*. Boston: Academic Press; 2015. 181–90.
 44. Bolzán Ad, Bianchi Ms. Genotoxicity Of Streptozotocin. *Mutation Research*. Desember 2002;512(2):121–34.
 45. Rosidah I, Ningsih S, Renggan Tn, Agustini K, Efendi J. Profil Hematologi Tikus (*Rattus Norvegicus*) Galur Sprague-Dawley Jantan Umur 7 Dan 10 Minggu. *Jurnal Bioteknologi dan Biosains Indonesia*. 2020;7(1):136–45.
 46. Fitria L, Lukitowati F, Kristiawati D. Nilai Rujukan Untuk Evaluasi Fungsi Hati Dan Ginjal Pada Tikus (*Rattus Norvegicus* Berkenhout, 1769) Galur Wistar. *Jurnal Pendidikan Matematika dan IPA*. 2019;10(2):243–58.
 47. Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *International Journal of Preventive Medicine*. Juni 2013;4(6):624–30.
 48. Kartika Aa, Hotnida H, Fuah A. Strategi Pengembangan Usaha Ternak Tikus (*Rattus Norvegicus*) Dan Mencit (*Mus Musculus*) Di Fakultas Peternakan IPB. *Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakakan*. 2013;1(3):147–54.
 49. Siregar N. Model Hewan Coba Diabetes Mellitus Yang Diinduksi Streptozocin Terhadap Kadar Gula Darah Dan Pankreas. *Jurnal Kedokteran Andalas*. 2021;44(4):242–52.
 50. Raysa Y. Pratiwi, Berna Elya, Heri Setiawan, Atini Solawati, Rosmalena. Alterations In Body Weight, Blood Glucose Levels, And Lipid Profiles In High-Fat Diet-Low Dose Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Pharmacognosy Journal*. 2021;13(6s).

51. Norton L, Shannon C, Gastaldelli A, DeFronzo Ra. Insulin: The Master Regulator Of Glucose Metabolism. *Metabolism: Clinical and Experimental*. April 2022;129:155142.
52. Zhang X, Yang S, Chen J, Su Z. Unraveling The Regulation Of Hepatic Gluconeogenesis. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;9.
53. Si Q, Guo J, Yang X, Guo Y, Wu L, Xie D, Dkk. Systematic Assessment Of Streptozotocin-Induced Diabetic Metabolic Alterations In Rats Using Metabolomics. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14.
54. Pandur E, Szabó I, Hormay E, Pap R, Almási A, Sipos K, Dkk. Alterations Of The Expression Levels Of Glucose, Inflammation, And Iron Metabolism Related Mirnas And Their Target Genes In The Hypothalamus Of Stz-Induced Rat Diabetes Model. *Diabetology & Metabolic Syndrom*. 10 Oktober 2022;14(1):147.
55. Johnston Apw, Campbell Je, Found Jg, Riddell Mc, Hawke Tj. Streptozotocin Induces G2 Arrest In Skeletal Muscle Myoblasts And Impairs Muscle Growth In Vivo. *American Journal of Physiology Cell Physiology*. Maret 2007;292(3):C1033-1040.
56. Ganda Op, Rossini Aa, Like Aa. Studies On Streptozotocin Diabetes. Juli 1976;25(7):595–603.
57. Junod A, Lambert Ae, Stauffacher W, Renold Ae. Diabetogenic Action Of Streptozotocin: Relationship Of Dose To Metabolic Response. *The Journal of Clinical Investigation*. November 1969;48(11):2129–39.
58. Ar'rajab A, Ahrén B. Long-Term Diabetogenic Effect Of Streptozotocin In Rats. Januari 1993;8(1):50–7.