

SKRIPSI

**EFEK PEMBERIAN STREPTOZOTOCIN TERHADAP
KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS MODEL
DIABETES MELITUS**



Oleh :
BAGUS DWI PRASETYO
04011282126156

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

SKRIPSI

**EFEK PEMBERIAN STREPTOZOTOCIN TERHADAP
KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS MODEL
DIABETES MELITUS**

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



Oleh :
BAGUS DWI PRASETYO
04011282126156

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

HALAMAN PENGESAHAN

**EFEK PEMBERIAN STREPTOZOTOCIN TERHADAP
KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS MODEL
DIABETES MELITUS**

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar Sarjana
Kedokteran

Oleh:

BAGUS DWI PRASETYO
04611282126156

Palembang, 19 Desember 2024
Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
Pariyana, S.K.M., M.Kes.
NIP. 198709072015012201

Pembimbing II
Dr. dr. Evi Luslana, M.Biomed.
NIP. 198607112015042004

Penguji I
dr. Eka Febri Zulissetiana, M.Bmd.
NIP. 198802192010122001

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

Ketua Program Studi
Pendidikan 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 "Efek Pemberian Streptozotocin terhadap Kolesterol Total pada Tikus Model Diabetes Melitus" telah diperhahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada Kamis, 19 Desember 2024.

Palembang, 19 Desember 2024

Tim penguji karya tulis ilmiah berupa Skripsi

Pembimbing I

Pariyana, S.K.M., M.Kes.
NIP. 198709072015012201

Pembimbing II

Dr. dr. Evi Lusiana, M.Biomed.
NIP. 198607112015042004

Penguji I

dr. Eka Febri Zulissetiana, M.Bmd.
NIP. 198802192010122001

Penguji II

Dr. Iche Andriyani Liberty, S.K.M., M.Kes.
NIP. 199002072015104201

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

Dr. dr. Susilawati, M.Kes.
NIP 197802272010122001

Mengetahui,
Wakil Dekan I



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

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Bagus Dwi Prasetyo

NIM : 04011282126156

Judul : Efek Pemberian Streptozotocin terhadap Kolesterol Total pada Tikus Model Diabetes Melitus

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, 19 Desember 2024



Bagus Dwi Prasetyo
NIM. 04011282126156

ABSTRAK

EFEK PEMBERIAN STREPTOZOTOCIN TERHADAP KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS

(Bagus Dwi Prasetyo, 19 Desember 2024, 111 Halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang. Streptozotocin merupakan senyawa diabetogenik yang digunakan untuk membuat tikus model diabetes melitus (DM). Streptozotocin dosis 45 – 65 mg/kgBB memicu destruksi sel beta pankreas dan menyebabkan kondisi hiperglikemia yang lebih stabil. Hiperglikemia sebagai tanda umum penyakit DM mengganggu metabolisme sehingga mengakibatkan stres oksidatif dan dislipidemia. Streptozotocin dosis 60 mg/kgBB dapat meningkatkan profil lipid pada tikus model diabetes melitus. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek pemberian induksi streptozotocin terhadap kolesterol total pada tikus model diabetes melitus.

Metode. Penelitian ini merupakan eksperimental *in vivo* dengan metode *posttest with controlled group designed*. Penelitian ini menggunakan 30 tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang terbagi menjadi lima kelompok, yaitu kelompok streptozotocin dosis 35, 50, 65, 80 mg/kgBB dan *placebo*. Pengukuran terhadap berat badan, glukosa darah puasa, dan glukosa darah sewaktu dilakukan pada hari ke-1, ke-7, dan ke-14 dengan menggunakan alat *Gluco Dr*. Pengukuran kolesterol total dan trigliserida dilakukan pada hari ke-7 dan ke-14 menggunakan alat spektrofotometer dengan metode CHOD-PAP (kolesterol total) dan GPO-PAP (trigliserida).

Hasil. Streptozotocin dosis 50 mg/kgBB memberikan efek terhadap peningkatan kadar kolesterol total tikus sebesar 66,7% (>54 mg/dL) pada hari ke-7 dan peningkatan kadar trigliserida sebesar 16,7% (>145 mg/dL) pada hari ke-14. Hasil uji statistik didapatkan perbedaan yang signifikan kadar kolesterol total dan kadar trigliserida antara kelompok streptozotocin dosis 50 mg/kgBB dan *placebo* ($p < 0,05$).

Kesimpulan. Induksi streptozotocin dosis 50 mg/kgBB memberikan efek yang signifikan terhadap peningkatan kadar kolesterol total dan kadar trigliserida pada kelompok tikus diabetes melitus dibandingkan dengan kelompok *placebo*.

Kata kunci. Streptozotocin, Diabetes Melitus, Dislipidemia, Kolesterol Total, Trigliserida.

ABSTRACT

EFFECT OF STREPTOZOTOCIN ADMINISTRATION ON TOTAL CHOLESTEROL IN DIABETES MELLITUS RATS MODEL

(Bagus Dwi Prasetyo, Desember 19th 2024, 111 Pages)
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background. Streptozotocin (STZ) is a diabetogenic compound used to induce diabetes mellitus (DM) in animal models. A dose of 45–65 mg/kgBW of STZ triggers the destruction of pancreatic beta cells, resulting in a more stable hyperglycemic condition. Hyperglycemia, as a common feature of DM, leads to metabolic disturbances that cause oxidative stress and dyslipidemia. STZ at a dose of 60 mg/kgBW has been shown to increase lipid profiles in diabetic rat models. This study aims to evaluate the effect of STZ induction on total cholesterol levels in diabetic rat models.

Methods. This study is an in vivo experimental study using a posttest with controlled group design. A total of 30 male Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were divided into five groups: STZ-treated groups with doses of 35, 50, 65, and 80 mg/kgBW, and a placebo group. Measurements of body weight, fasting blood glucose, and random blood glucose were performed on days 1, 7, and 14 using a Gluco Dr device. Total cholesterol and triglyceride levels were measured on days 7 and 14 using a spectrophotometer with the CHOD-PAP method (total cholesterol) and the GPO-PAP method (triglycerides).

Results. STZ at a dose of 50 mg/kgBW increased total cholesterol levels in rats by 66.7% (>54 mg/dL) on day 7 and triglyceride levels by 16.7% (>145 mg/dL) on day 14. Statistical analysis showed significant differences in total cholesterol and triglyceride levels between the STZ 50 mg/kgBW group and the placebo group ($p < 0.05$).

Conclusion. STZ induction at a dose of 50 mg/kgBW significantly increased total cholesterol and triglyceride levels in diabetic rat models compared to the placebo group.

Keywords. Streptozotocin, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, Total Cholesterol, Triglycerides.

RINGKASAN

EFEK PEMBERIAN STREPTOZOTOCIN TERHADAP KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS MODEL DIABETES MELITUS

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 19 Desember 2024

Bagus Dwi Prasetyo; dibimbing oleh Pariyana, S.K.M., M.Kes. dan Dr. dr. Evi Lusiana, M.Biomed.

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
xix + 111 halaman, 17 tabel, 9 gambar, 9 lampiran

RINGKASAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronik akibat hiperglikemia dengan jumlah penderita yang terus meningkat di dunia, termasuk di Indonesia. Gangguan metabolisme pada penderita DM meningkatkan stres oksidatif dan menyebabkan dislipidemia. Kondisi tersebut dapat dievaluasi melalui pembuatan tikus model diabetes melitus menggunakan streptozotocin (STZ). Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek pemberian streptozotocin terhadap kolesterol total pada tikus model diabetes melitus. Penelitian merupakan eksperimental *in vivo* dengan metode *posttest with controlled group designed*. Penelitian menggunakan 30 tikus putih jantan yang terbagi menjadi lima kelompok, yaitu kelompok streptozotocin dosis 35, 50, 65, dan 80 mg/kgBB, serta kelompok *placebo* (*aquades*). Pengukuran kolesterol total dan trigliserida dilakukan pada hari ke-7 dan ke-14. Streptozotocin dosis 50 mg/kgBB dapat meningkatkan kolesterol total sebesar 66,7% (>54 mg/dL). Kadar trigliserida juga meningkat sebesar 16,7% (>145 mg/dL). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa streptozotocin dosis 50 mg/kgBB memberikan efek yang signifikan terhadap peningkatan kolesterol total dan trigliserida pada tikus model diabetes melitus ($p < 0,05$).

Kata Kunci: Streptozotocin, Diabetes Melitus, Dislipidemia, Kolesterol Total, Trigliserida.

Kepustakaan: 84

SUMMARY

EFFECT OF STREPTOZOTOCIN ADMINISTRATION ON TOTAL CHOLESTEROL IN DIABETES MELLITUS RATS MODEL

Scientific Paper in the form of Skripsi December 19th 2024

Bagus Dwi Prasetyo; supervised by Pariyana, S.K.M., M.Kes. and Dr. dr. Evi Lusiana, M.Biomed.

Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University
xix + 111 pages, 17 tables, 9 pictures, 9 attachments

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease caused by hyperglycemia, with an increasing number of cases worldwide, including in Indonesia. Metabolic disturbances in DM patients enhance oxidative stress, leading to dyslipidemia. This condition can be evaluated through the development of a diabetes mellitus rat model using streptozotocin (STZ). This study aimed to evaluate the effects of streptozotocin administration on total cholesterol levels in a diabetes mellitus rat model. The research was an in vivo experimental study with a posttest with controlled group design. Thirty male Wistar rats were divided into five groups: streptozotocin at doses of 35, 50, 65, and 80 mg/kgBW, and a placebo group (aquadest). Measurements of total cholesterol and triglyceride levels were conducted on days 7 and 14. Streptozotocin at a dose of 50 mg/kgBW increased total cholesterol by 66.7% (>54 mg/dL). Meanwhile, triglyceride levels also increased by 16,7% (>145 mg/dL). Statistical analysis demonstrated that streptozotocin at a dose of 50 mg/kgBW significantly affected the elevation of total cholesterol and triglyceride levels in the diabetes mellitus rat model ($p < 0.05$).

Keywords: Streptozotocin, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, Total Cholesterol, Triglycerides.

Citation: 84

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Bagus Dwi Prasetyo

NIM : 04011282126156

Judul : Efek Pemberian Streptozotocin terhadap Kolesterol Total pada Tikus Model Diabetes Melitus

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, 19 Desember 2024

Bagus Dwi Prasetyo

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbi ‘alaamiin. Puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Efek Pemberian Streptozotocin terhadap Kolesterol Total pada Tikus Model Diabetes Melitus” dengan baik dan tepat waktu, sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked.) di Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Kota Palembang.

Keberhasilan penulis dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak. Sehubungan dengan itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang mendalam kepada pihak-pihak terkait, yaitu:

1. Allah SWT, karena telah memberikan nikmat islam, iman, kesehatan, kelapangan pikiran, kesempatan, dan kemudahan dalam setiap urusan hidup penulis.
2. Nabi Muhammad SAW, sebagai suri tauladan utama penulis dalam berjuang menuntut ilmu dan memberikan manfaat kepada sesama sehingga penulis masih bertahan sampai detik ini.
3. Dekan Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, dr. Syarif Husin, M.S. dan jajarannya yang telah memberikan izin penelitian di lingkungan kampus, menyetujui, dan mengesahkan penulisan skripsi ini.
4. Ketua Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Dr. dr. Susilawati, M.Kes. yang telah memberikan persetujuan dan pengesahan pada penulisan skripsi ini.
5. Kepala Balai Besar Laboratorium Kesehatan Masyarakat (BBLKM) Palembang, Dr. Eva Susanti, S.Kp., M.Kes. yang telah memberikan izin penelitian dan membantu memfasilitasi penulis dalam proses pengambilan data penelitian.
6. Yang terhormat Ibu Pariyana, S.K.M., M.Kes., selaku dosen pembimbing 1 dan Dr. dr. Evi Lusiana, M.Biomed., selaku dosen pembimbing 2 yang

sangat tulus membimbing dan memberikan ilmu, waktu, serta tenaga beliau sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini dengan sangat baik.

7. Yang terhormat dr. Eka Febri Zulissetiana, M.Bmd., selaku dosen penguji 1 dan Dr. Iche Andriyani Liberty, S.K.M., M.Kes., selaku dosen penguji 2 yang telah meluangkan waktu dan tenaga, serta memberikan saran dan kritik yang membangun sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini dengan sangat baik.
8. Ibu dan Bapak penulis di Semarang yang selalu mendoakan penulis agar mampu bertahan dari setiap ujian yang penulis hadapi.
9. Mbak Ayuk selaku kakak kandung penulis satu-satunya di Semarang yang turut mendoakan dan mendukung setiap keputusan yang penulis ambil, terutama terkait urusan akademik penulis.
10. Sahabat-sahabat yang selalu mengingatkan penulis untuk menjadi versi yang terbaik di setiap kesempatan, diantaranya yaitu Aliyah, Amanda, Daffa, Ghifara, Habibillah, Ibnoe, Kifah, Prima, Rizal, Syafi'i, dan teman-teman seperjuangan lainnya yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu. Penulis sangat bersyukur memiliki sahabat-sahabat yang sangat suportif dan selalu ada ketika penulis membutuhkan dukungan.

Selama proses penyusunan skripsi ini, penulis menyadari adanya kekurangan dan ketidaksempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat terbuka dengan kritik dan saran yang membangun dari pembaca agar skripsi ini dapat diperbaiki sebelum dipublikasikan. Sebagai penutup, dengan adanya karya tulis ini, semoga dapat memberikan manfaat seluas-luasnya bagi pembaca sekalian.

Palembang, 19 Desember 2024



Bagus Dwi Prasetyo

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
RINGKASAN	vii
SUMMARY	viii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	ix
KATA PENGANTAR.....	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Hipotesis Penelitian.....	6
1.5. Manfaat Penelitian.....	6
1.5.1. Manfaat Teoritis	6
1.5.2. Manfaat Klinis	6
1.5.3. Manfaat Praktis	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Diabetes Melitus.....	7
2.1.1. Definisi.....	7

2.1.2.	Epidemiologi.....	7
2.1.3.	Klasifikasi Diabetes Melitus.....	8
2.1.4.	Faktor Risiko.....	9
2.1.5.	Patofisiologi.....	10
2.1.6.	Algoritma Penegakan Diagnosis.....	11
2.1.7.	Komplikasi.....	12
2.1.8.	Tatalaksana dan Edukasi.....	12
2.2.	Kolesterol.....	15
2.3.1.	Definisi.....	15
2.3.2.	Metabolisme Kolesterol.....	15
2.3.3.	Metode Pemeriksaan Kadar Kolesterol.....	17
2.3.4.	Faktor-Faktor yang Memengaruhi Kadar Kolesterol.....	18
2.3.	Hubungan Kolesterol Total dengan Diabetes Melitus.....	20
2.4.	Model Tikus Diabetes Melitus.....	21
2.5.	Kerangka Teori.....	26
2.6.	Kerangka Konsep.....	27
BAB 3 METODE PENELITIAN.....		28
3.1.	Jenis Penelitian.....	28
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	28
3.3.	Populasi dan Sampel Penelitian.....	28
3.3.1.	Populasi Penelitian.....	28
3.3.2.	Sampel Penelitian.....	28
3.3.3.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	30
3.4.	Variabel Penelitian.....	30
3.5.	Definisi Opreasional.....	31
3.6.	Rencana Pengumpulan Data.....	33
3.6.1.	Alat.....	33
3.6.2.	Bahan.....	33
3.6.3.	Persiapan Hewan Coba.....	34
3.6.4.	Perlakuan Kelompok Percobaan Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>) Galur Wistar.....	35

3.6.5.	Perhitungan Dosis Pakan dan Intervensi	39
3.6.6.	Penilaian Perubahan Berat Badan, Glukosa Darah Puasa, Glukosa Darah Sewaktu, dan Kolesterol Total.....	42
3.7.	Rencana Pengolahan dan Analisis Data	44
3.8.	Alur Kerja Penelitian.....	46
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....		47
4.1.	Hasil.....	47
4.1.1.	Uji Homogenitas Berat Badan, Kadar Glukosa Darah Puasa, dan Kadar Glukosa Darah Sewaktu Kelompok Tikus	47
4.1.2.	Distribusi Berat Badan Sebelum dan Sesudah Diberikan Streptozotocin pada Kelompok Tikus Perlakuan dan Kelompok Tikus <i>Placebo</i> 48	
4.1.3.	Distribusi Kadar Glukosa Darah Puasa Sebelum dan Sesudah Diberikan Streptozotocin pada Kelompok Tikus Perlakuan dan Kelompok Tikus <i>Placebo</i>	49
4.1.4.	Distribusi Kadar Glukosa Darah Sewaktu Sebelum dan Sesudah Diberikan Streptozotocin pada Kelompok Tikus Perlakuan dan Kelompok Tikus <i>Placebo</i>	51
4.1.5.	Efek Pemberian Streptozotocin terhadap Glukosa Darah Puasa Hari ke-7 pada Kelompok Tikus	52
4.1.6.	Efek Pemberian Streptozotocin terhadap Glukosa Darah Puasa Hari ke-14 pada Kelompok Tikus	54
4.1.7.	Efek Pemberian Streptozotocin terhadap Glukosa Darah Sewaktu Hari ke-7 pada Kelompok Tikus	55
4.1.8.	Efek Pemberian Streptozotocin terhadap Glukosa Darah Sewaktu Hari ke-14 pada Kelompok Tikus	57
4.1.9.	Distribusi Kadar Kolesterol Total Hari ke-7 dan Trigliserida Hari ke-14 pada Kelompok Tikus yang Diberikan Induksi Streptozotocin dan Kelompok Tikus <i>Placebo</i>	58

4.1.10. Efek Pemberian Streptozotocin terhadap Kadar Kolesterol Total Hari ke-7 dan Trigliserida Hari ke-14 Antara Kelompok Tikus yang Diberikan Induksi Streptozotocin dan Kelompok Tikus Kontrol	61
4.2. Pembahasan	62
4.3. Keterbatasan Penelitian	66
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	67
5.1. Kesimpulan.....	67
5.2. Saran.....	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	76
BIODATA	111

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Definisi operasional.....	31
Tabel 3.2 Jadwal perlakuan kelompok tikus	38
Tabel 4.1 Uji Homogenitas Berat Badan, Kadar Glukosa Darah Puasa, dan Kadar Glukosa Darah Sewaktu pada Kelompok Tikus Sebelum Induksi Streptozotocin	48
Tabel 4.2 Distribusi Berat Badan Sebelum dan Sesudah Diberikan Streptozotocin pada Kelompok Tikus Perlakuan dan Kelompok Tikus <i>Placebo</i>	49
Tabel 4.3 Distribusi Kadar Glukosa Darah Puasa Sebelum dan Sesudah Diberikan Streptozotocin pada Kelompok Tikus Perlakuan dan Kelompok Tikus <i>Placebo</i> .	50
Tabel 4.4 Distribusi Kadar Glukosa Darah Sewaktu Sebelum dan Sesudah Diberikan Streptozotocin pada Kelompok Tikus Perlakuan dan Kelompok Tikus <i>Placebo</i>	52
Tabel 4.5 Efek Pemberian Streptozotocin terhadap Glukosa Darah Puasa Hari ke-7 pada Kelompok Tikus	53
Tabel 4.6 Pengaruh Dosis Streptozotocin terhadap Peningkatan Glukosa Darah Puasa Hari ke-7 pada Kelompok Tikus.....	53
Tabel 4.7 Efek Pemberian Streptozotocin terhadap Glukosa Darah Puasa Hari ke-14 pada Kelompok Tikus	54
Tabel 4.8 Pengaruh Dosis Streptozotocin terhadap Peningkatan Glukosa Darah Puasa Hari ke-14 pada Kelompok Tikus.....	55
Tabel 4.9 Efek Pemberian Streptozotocin terhadap Glukosa Darah Sewaktu Hari ke-7 pada Kelompok Tikus	56
Tabel 4.10 Pengaruh Dosis Streptozotocin terhadap Peningkatan Glukosa Darah Sewaktu Hari ke-7 pada Kelompok Tikus	56
Tabel 4. 11 Efek Pemberian Streptozotocin terhadap Glukosa Darah Sewaktu Hari ke-14 pada Kelompok Tikus	57
Tabel 4. 12 Pengaruh Dosis Streptozotocin terhadap Peningkatan Glukosa Darah Sewaktu Hari ke-14 pada Kelompok Tikus	58
Tabel 4.13 Distribusi Kadar Kolesterol Total Hari ke-7 dan Trigliserida Hari ke-14 pada Kelompok Tikus yang Diberikan Induksi Streptozotocin dan Kelompok Tikus <i>Placebo</i>	59
Tabel 4.14 Persentase Peningkatan Kadar Kolesterol Total Hari dan Trigliserida pada Kelompok Tikus yang Diberikan Induksi Streptozotocin dan Kelompok Tikus <i>Placebo</i>	61
Tabel 4.15 Efek Pemberian Streptozotocin terhadap Kadar Kolesterol Total Hari ke-7 dan Trigliserida Hari ke-14 Antara Kelompok Tikus yang Diberikan Induksi Streptozotocin dan Kelompok Tikus <i>Placebo</i>	62

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Klasifikasi etiologi diabetes melitus	8
Gambar 2.2 Metabolisme lipid jalur eksogen, jalur endogen, dan jalur <i>reverse cholesterol transport</i>	15
Gambar 2.3 Kerangka teori	26
Gambar 2.4 Kerangka konsep	27
Gambar 3.1 Botol minum hewan coba.....	34
Gambar 3.2 Alat pengukur suhu dan kelembaban ruangan.....	35
Gambar 3.3 Kandang tikus dilengkapi tutup.....	35
Gambar 3.4 Alur kerja penelitian	46
Gambar 4.1 <i>Box Plot</i> Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida pada Kelompok Tikus yang Diinduksi Streptozotocin dan Kelompok <i>Placebo</i>	60

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil Pengukuran Kadar Kolesterol Total dan Trigliserida.....	76
Lampiran 2. Hasil Pengolahan Data di SPSS.....	77
Lampiran 3. Hasil Pemeriksaan Kolesterol Total dan Trigliserida	92
Lampiran 4. Lembar Konsultasi Skripsi	99
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian.....	101
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian.....	104
Lampiran 7. Sertifikat Layak Etik Penelitian.....	107
Lampiran 8. Surat Selesai Penelitian	108
Lampiran 9. Hasil Pemeriksaan Kemiripan/Plagiarisme	110

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
BB	: Berat Badan
BPS	: Badan Pusat Statistik
DM	: Diabetes Melitus
DMT1	: Diabetes Melitus Tipe 1
DMT2	: Diabetes Melitus Tipe 2
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
GCU	: <i>Glucose Cholesterol Uric acid</i>
GDP	: Glukosa Darah Puasa
GDS	: Glukosa Darah Sewaktu
GLUT2	: Glukosa Transporter 2
GLUT4	: Glukosa Transporter 4
HDL	: <i>High-Density Lipoprotein</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IP	: Intraperitoneal
KAD	: Ketoasidosis Diabetikum
Kemendes	: Kementerian Kesehatan
LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i>
STZ-NA	: <i>Streptozotocin-Nicotinamide</i>
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
RAL	: Rancangan Acak Lengkap
Riskesdas	: Ringkasan Kesehatan Dasar
SKI	: Survei Kesehatan Indonesia
SPSS	: <i>Statistical Package for The Social Science</i>
STZ	: Streptozotocin
VLDL	: <i>Very Low-Density Lipoprotein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit kronik akibat peningkatan metabolisme glukosa dalam darah (hiperglikemia), karena tubuh tidak mampu memproduksi hormon insulin secara efektif.¹ Apabila kondisi tersebut berlangsung dalam jangka waktu yang panjang maka dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang serius, seperti penyakit jantung, stroke, neuropati, nefropati, ulkus diabetikum, dan gangguan penglihatan sampai kebutaan.²

Menurut Saleno, *et al.* (2020), diabetes melitus yang paling sering dialami oleh penderitanya adalah diabetes melitus tipe 2, yaitu mencapai 90% dari seluruh penderita DM di dunia.³ DM tipe 2 dicetuskan oleh kondisi resistensi insulin yang menyebabkan kerja hormon insulin menjadi kurang efektif sehingga tubuh harus meningkatkan produksi hormon insulin secara terus-menerus.² Namun, sel beta pankreas sebagai penghasil hormon insulin tidak mampu memenuhi kebutuhan tubuh dalam mengkompensasi peningkatan kadar gula darah yang sedang terjadi.⁴

International Diabetes Federation (IDF) 2021 menyatakan bahwa penderita diabetes melitus di dunia mencapai 536,6 juta jiwa (usia 20 – 79 tahun). Jumlah tersebut diprediksi akan meningkat sampai 783,2 juta jiwa pada tahun 2024.² Prevalensi DM meningkat seiring dengan bertambahnya usia, sedangkan insiden DM mencapai puncak tertinggi pada usia 55 – 59 tahun.⁵ Menurut Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, prevalensi DM di Indonesia pada penduduk usia >15 tahun adalah 11,7% yang meningkat dari Riskesdas 2018 yaitu 10,9%.⁶ Badan Pusat Statistik, Provinsi Sumatera Selatan, menyatakan bahwa penderita DM meningkat 1,55 kali lipat, dari 279.345 pada tahun 2021, menjadi 435.512 pada tahun 2022.⁷

Keparahan penyakit diabetes melitus, sejalan dengan peningkatan kejadian komplikasi yang ditimbulkan.⁸ Menurut Saputri (2020), diabetes melitus dapat menyebabkan komplikasi akut dan kronik, diantaranya ketoasidosis diabetik

(KAD) (8,3%), hipoglikemia (11,1%), neuropati diabetik (6,9%), nefropati diabetik (15,3%), retinopati diabetik (11,1%), penyakit serebrovaskuler (4,2%), penyakit jantung koroner (11,1%), dan ulkus (27,8%).^{2,9} Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 menyebutkan bahwa DM merupakan 1 dari 6 penyakit tidak menular yang menempati urutan ke-5 (10,5%) sebagai penyebab disabilitas (melihat, mendengar, dan berjalan) pada penderita yang berusia >15 tahun.⁶ Komplikasi DM yang juga dapat menjadi ancaman bagi penderitanya adalah dislipidemia yang merupakan kelainan produksi profil lipid di dalam darah akibat gangguan metabolisme dan stres oksidatif.¹⁰

Kelainan produksi profil lipid pada kondisi dislipidemia terdiri dari peningkatan kadar kolesterol total, peningkatan kadar trigliserida, peningkatan kadar *low-density lipoprotein* (LDL), dan penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL).^{10,11} Gangguan metabolik pada penderita DM yang disebabkan oleh defisiensi insulin, resistensi insulin, obesitas, pola makan, dan faktor genetik, dinilai berkaitan erat dengan gangguan metabolisme lipid dan lipoprotein. Apabila terjadi gangguan pada kontrol glukosa darah maka dapat menyebabkan kenaikan profil lipid di dalam sirkulasi. Peningkatan kadar kolesterol seperti (*low-density lipoprotein*) LDL dan (*very low-density lipoprotein*) VLDL, dapat menyumbat pembuluh darah akibat akumulasi plak kolesterol (aterosklerosis).¹² Resistensi insulin merupakan salah satu penyebab abnormalitas profil lipid pada penderita dislipidemia dan pencetus kejadian DM tipe 2. Beberapa faktor yang dinilai dapat memicu kondisi dislipidemia diantaranya yaitu resistensi insulin, gangguan metabolisme asam lemak, dan hiperglikemia. Semua faktor tersebut berkaitan dengan stres oksidatif yang dialami oleh penderita diabetes melitus.¹⁰

Hiperlipidemia pada pasien diabetes melitus yang terjadi dalam jangka waktu yang panjang, dapat memicu stres oksidatif, peningkatan radikal bebas, peningkatan peroksidasi lipid dalam plasma dan jaringan, serta menimbulkan kerusakan jaringan yang lebih luas.¹³ Stres oksidatif merupakan akibat jangka panjang dari adanya produksi *reactive oxygen species* (ROS) berlebih sehingga mengganggu mekanisme antioksidan.¹⁴ Hiperlipidemia pada penderita DM dapat menyebabkan permasalahan yang lebih serius, seperti komplikasi penyakit

kardiovaskular, bahkan meningkatkan risiko kematian.¹⁵ Dengan demikian, pencegahan terhadap komplikasi diabetes melitus perlu menjadi perhatian utama seluruh pihak yang berkepentingan, baik tenaga kesehatan maupun masyarakat umum.

Kerusakan jaringan dan tingkat keparahan penyakit diabetes melitus, dapat dievaluasi melalui pembuatan model hewan coba diabetes melitus secara *in vivo* menggunakan streptozotocin. Streptozotocin (STZ) merupakan senyawa diabetogenik yang digunakan untuk menginduksi penyakit DM tipe 1 dan DM tipe 2 pada model hewan coba tikus.^{16,17} Induksi STZ secara intraperitoneal dengan dosis rendah dinilai dapat memengaruhi kondisi fisiologis sel beta pankreas dan memicu kondisi DM tipe 2 pada model hewan coba.^{18,19} Namun, dosis STZ untuk menginduksi diabetes melitus pada model hewan coba belum dapat ditentukan secara pasti. Menurut Yulianti, *et al.* (2018), induksi STZ 30 mg/kgBB secara intraperitoneal dapat meningkatkan glukosa darah model tikus secara signifikan.²⁰ Pernyataan Ghasemi & Jeddi (2023) yang didukung oleh Tancredi, *et al.* (1983) merekomendasikan dosis STZ untuk membuat model tikus dengan hiperglikemia yang stabil dan mampu bertahan hidup hingga 16 minggu adalah 45 – 65 mg/kgBB.²¹

Sementara itu, penggunaan streptozotocin dosis tinggi untuk menciptakan model tikus diabetes melitus dinilai memiliki risiko kematian yang cukup tinggi pula. Menurut Fischer & Rickert (1975) dalam Ghasemi & Jeddi (2023), induksi STZ 65 mg/kgBB dapat menyebabkan kematian karena memicu kondisi hipoglikemia berat setelah 24 jam.²¹ Hal serupa juga diungkapkan Gajdosík, *et al.* (1999) dalam Ghasemi & Jeddi (2023), bahwa dalam 2 – 3 hari setelah tikus diinduksi STZ 70 mg/kgBB secara intravena, seluruhnya mengalami kematian.²¹ Menurut Szkudelski (2001) dalam Saputra, *et al.* (2018), STZ masuk ke dalam sel beta pankreas melalui *glucose transporter 2* (GLUT 2), kemudian merusak DNA sel beta pankreas tikus.²² STZ memiliki waktu paruh yang cukup panjang, yaitu 6,9 – 11,7 menit dan baru diekskresikan keluar dari tubuh setelah 48 jam.²¹ Hal tersebut membuat tikus wistar dapat mengalami masa kritis pada 2 – 3 hari setelah diinduksi STZ akibat kondisi hiperglikemia berat.²¹

Pembuatan model tikus diabetes melitus dinilai masih sangat terbatas, terutama untuk membuktikan peningkatan profil lipid pada penyakit diabetes melitus. Srinivasan *et al.* (2000) dalam Ghasemi & Jeddi (2023) pernah membuat model tikus DM tipe 2 menggunakan kombinasi diet tinggi lemak dan STZ 35 mg/kgBB secara intraperitoneal, tetapi memerlukan waktu yang panjang dan biaya yang mahal.²¹ Masiello *et al.* (1998) dalam Ghasemi & Jeddi (2023) juga membuat model tikus DM tipe 2 dengan pemberian nicotinamide (NA), kemudian 15 menit setelahnya diinduksi STZ 65 mg/kgBB.^{21,23} Namun, kombinasi tersebut tidak menyebabkan tikus mengalami dislipidemia atau hiperkolesterolemia.²⁴

Penelitian sebelumnya mengenai efek pemberian streptozotocin terhadap peningkatan kadar kolesterol total pada tikus model diabetes melitus masih sangat terbatas. Namun, Tavares de Almeida, *et al.* (2012) menyebutkan bahwa pemberian streptozotocin 60 mg/kgBB secara intraperitoneal mampu meningkatkan kadar kolesterol total, LDL, VLDL, dan trigliserida secara signifikan.²⁵ Hal serupa juga disebutkan oleh Hadi, *et al.* (2023), bahwa induksi STZ 60 mg/kgBB dapat meningkatkan profil lipid seperti kolesterol total, trigliserida, LDL, dan VLDL secara signifikan setelah 30 hari.²⁶ Melalui penelitian ini, peneliti ingin menilai efek pemberian streptozotocin dosis tunggal terhadap kolesterol total pada tikus model diabetes melitus sehingga dapat dievaluasi dosis STZ yang paling efektif untuk membuat tikus model diabetes melitus.

Gangguan metabolisme kolesterol dan stres oksidatif sebagai akibat dari diabetes melitus yang diinduksi streptozotocin belum banyak diungkapkan oleh penelitian sebelumnya. Hal tersebut mendorong peneliti untuk mengevaluasi efek pemberian streptozotocin terhadap kadar kolesterol total pada tikus model diabetes melitus sehingga dapat menjadi sumber pustaka terbaru bagi penelitian selanjutnya dan memberikan manfaat promotif serta preventif kepada masyarakat.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana efek pemberian streptozotocin terhadap kadar kolesterol total pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar model diabetes melitus?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menilai dan mengevaluasi efek pemberian streptozotocin terhadap kadar kolesterol total pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar model diabetes melitus.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar glukosa darah puasa sebelum dan setelah diberikan streptozotocin pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar model diabetes melitus.
2. Mengukur kadar glukosa darah sewaktu sebelum dan setelah diberikan streptozotocin pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar model diabetes melitus.
3. Mengukur berat badan sebelum dan setelah diberikan streptozotocin pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar model diabetes melitus.
4. Mengukur kadar kolesterol total setelah diberikan streptozotocin pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar model diabetes melitus.
5. Menganalisis efek pemberian streptozotocin terhadap kadar glukosa darah puasa setelah pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar model diabetes melitus.
6. Menganalisis efek pemberian streptozotocin terhadap kadar glukosa darah sewaktu pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar model diabetes melitus.
7. Menganalisis efek pemberian streptozotocin terhadap kadar kolesterol total pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar model diabetes melitus.

1.4. Hipotesis Penelitian

H0 : Tidak terdapat peningkatan kadar kolesterol total setelah pemberian streptozotocin pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar model diabetes melitus.

H1 : Terdapat peningkatan kadar kolesterol total setelah pemberian streptozotocin pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar model diabetes melitus.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Secara teoritis, penelitian ini diharapkan dapat memperkaya sumber rujukan penelitian di bidang kedokteran dan biomedis, yaitu mengenai pembuatan model tikus diabetes melitus dengan induksi streptozotocin dan mengenai efek pemberian streptozotocin terhadap berat badan, kadar glukosa darah puasa, kadar glukosa darah sewaktu, dan kadar kolesterol total pada tikus model diabetes melitus.

1.5.2. Manfaat Klinis

Secara klinis, penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber rujukan tenaga medis dan tenaga laboratorium, mengenai hasil pengukuran berat badan, kadar glukosa darah puasa, kadar glukosa darah sewaktu, dan kadar kolesterol total sebagai parameter penanda keparahan penyakit diabetes melitus pada pasien.

1.5.3. Manfaat Praktis

Secara praktis, penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai sumber edukasi dan promosi kesehatan di kalangan masyarakat umum, diantaranya sebagai upaya pencegahan penyakit diabetes melitus dan pencegahan komplikasi yang dapat ditimbulkan oleh diabetes melitus, salah satunya yaitu dislipidemia.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47:S20–42.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 2021. 10th ed.* Boyko EJ, Magliano DJ, Karuranga S, Piemonte L, Riley P, Saeedi P, et al., editors. Brussels: International Diabetes Federation (IDF); 2021. 1–135 p.
3. Selano MK, Marwaningsih VR, Setyaningrum N. Pemeriksaan Gula Darah Sewaktu (GDS) dan Tekanan Darah kepada Masyarakat. *Indonesian Journal of Community Services*. 2020 May 31;2(1):38.
4. Rorsman P, Ashcroft FM. Pancreatic-Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: of Mice and Men. *Physiol Rev*. 2018;98:117–214.
5. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Kaabi J Al. Epidemiology of Type 2 diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Mar 1;10(1):107–11.
6. Kementerian Kesehatan RI, Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan. *Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 Dalam Angka*. Jakarta; 2023.
7. Badan Pusat Statistik (BPS). *Profil Statistik Kesehatan 2023. Vol. 7*. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2023.
8. Akter N. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Physiopathology, Diagnosis and Treatment. *Delta Medical College Journal*. 2019 Mar 19;7(1):35–48.
9. Kesehatan JI, Husada S, Saputri RD. Komplikasi Sistemik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 The Systemic Complications in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Juni. 2020;11(1):230–6.
10. Kalra S, Raizada N. Dyslipidemia in diabetes. Vol. 76, *Indian Heart Journal. Elsevier B.V.*; 2024. p. S80–2.
11. Latha VA, Mondu SSD, Dinesh Eshwar M, Polala AR, Nandanavanam S, Dodda S. Dyslipidemia Among Diabetes Mellitus Patients: A Case-Control Study from a Tertiary Care Hospital in South India. *Cureus*. 2023, Mar 1.
12. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. Vol. 5, *International Journal of Preventive Medicine*. 2014.
13. Andallu B, Vinay Kumar A, Varadacharyulu N. Lipid abnormalities in streptozotocin-diabetes: Amelioration by morus indica L. cv Suguna leaves. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2009;29(3):123–8.
14. Vekic J, Stromsnes K, Mazzalai S, Zeljkovic A, Rizzo M, Gambini J. Oxidative Stress, Atherogenic Dyslipidemia, and Cardiovascular Risk. Vol. 11, *Biomedicines. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*; 2023.

15. Hill MF, Bordoni B. *Hyperlipidemia*. 2023.
16. Baharuddin B, Ikawaty R. Bibliometric Analysis: The Use of Streptozotocin (STZ) in Diabetic Animal Model. *Journal of Documentation and Information Science*. 2023 Sep 1;7(2).
17. Saliu TP, Kumrungsee T, Miyata K, Tominaga H, Yazawa N, Hashimoto K, et al. Comparative Study on Molecular Mechanism of Diabetic Myopathy in Two Different Types of Streptozotocin-Induced Diabetic Models. *Life Sci*. 2022 Jan 1;288.
18. Takeda Y, Shimomura T, Asao H, Wakabayashi I. Relationship Between Immunological Abnormalities in Rat Models of Diabetes Mellitus and The Amplification Circuits for Diabetes. Vol. 2017, *Journal of Diabetes Research*. Hindawi Limited; 2017.
19. Miranda-Osorio PH, Castell-Rodríguez AE, Vargas-Mancilla J, Tovilla-Zárate CA, Ble-Castillo JL, Aguilar-Domínguez DE, et al. Protective Action of Carica papaya on β -cells in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 May 1;13(5).
20. Yulianti A, Restuti ANS, Nuraini N. Single Low Dose Streptozotocin (STZ) to Increase Serum Triglyceride Levels of Rats.
21. Ghasemi A, Jeddi S. Streptozotocin as A Tool for Induction of Rat Models of Diabetes: A Practical Guide. Vol. 22, *EXCLI Journal*. Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors; 2023. p. 274–94.
22. Saputra NT, Suartha IN, Dharmayudha AAGO. Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*. 2018 Aug 27;116.
23. Yan LJ. The Nicotinamide/Streptozotocin Rodent Model of Type 2 Diabetes: Renal Pathophysiology and Redox Imbalance Features. Vol. 12, *Biomolecules*. MDPI; 2022.
24. Sasongko H, Nurrochmad A, Rohman A, Nugroho AE. Characteristic of Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Inflammation in A Rat Model of Diabetes-Associated Renal Injury. *Maced J Med Sci*. 2022 Jan 3;10(T8):16–22.
25. Tavares De Almeida DA, Pereira Braga C, Lourenzi E, Novelli B, Angélica A, Fernandes H. Evaluation of Lipid Profile and Oxidative Stress in STZ-Induced Rats Treated with Antioxidant Vitamin. *International Journal of Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2012 Jul;55:527–36.
26. H. Hadi W, T. Khudair T, G. Al-Fartosi K. Level of Lipid Profile and Liver Enzyme of Diabetic Male Rats Induced by Streptozotocin Treated with Forxiga. *3C Empresa Investigación y pensamiento crítico*. 2023 Mar 31;12(01):273–88.
27. Prawitasari DS. Diabetes Melitus dan Antioksidan. Diabetes Melitus dan Antioksidan. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*. 2019;1(1):48–52.

28. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021*. Jakarta: PB. PERKENI; 2021.
29. Tina L, Lestika M, Yusran S. Faktor Risiko Kejadian Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 di Wilayah Kerja Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Umum Tahun 2018. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Masyarakat*. 2019 Apr;4(2):25–9.
30. Alwi E, Simadibrata D, Bambang M, Syam A, Aru W, et al. Ilmu Penyakit Dalam.
31. Carmona Maurici J. Obesitat severa i aterosclerosi subclínica: biologia molecular, marcadors i efecte de la cirurgia bariàtrica. 2022.
32. Marzel R. Terapi pada DM tipe 1. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. 2021 Feb;3(1):51–62.
33. Westman EC. Type 2 Diabetes Mellitus: A Pathophysiologic Perspective. *Front Nutr*. 2021 Aug 10;8.
34. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–34.
35. Pinakesty A, Azizah RN. Hubungan Profil Lipid Dengan Progresivitas Diabetes Melitus Tipe 2. *JIMKI*. 2020;8(2).
36. Banday MZ, Sameer AS, Nissar S. Pathophysiology of Diabetes: An Overview. *Avicenna J Med*. 2020 Oct;10(04):174–88.
37. Widiasari KR, Wijaya IMK, Suputra PA. Diabetes Melitus Tipe 2: Faktor Risiko, Diagnosis, dan Tatalaksana. *Ganesha Medicina Journal*. 2021 Sep;1(2):114–20.
38. Hartono D. The Correlation of Self Care With Complications Diabetes Mellitus at Patients Diabetes Mellitus Type II in Internal Medicine Poly at Dokter Mohamad Saleh Hospital in Probolinggo City 2019). *Journal of Nursing Care & Biomolecular*. 2019;4(2):111–8.
39. Prawitasari DS. Diabetes Melitus dan Antioksidan. Diabetes Melitus dan Antioksidan. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*. 2019;1(1):48–52.
40. Luo J, Yang H, Song BL. Mechanisms and Regulation of Cholesterol Homeostasis. Vol. 21, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. *Nature Research*; 2020. p. 225–45.
41. Lestari PHP, Nurahmi N, Esa T, Kurniawan LB. Analisis Rasio Profil Lipid Kolesterol Total, High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), dan Trigliserida pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (DM-2) Dengan dan Tanpa Komplikasi Ulkus Kaki Diabetik. *Intisari Sains Medis*. 2020 Dec 1;11(3):1333–40.
42. Sonal Sekhar M, Reddy BS, Kurian SJ, Rao M, Marupuru S. Physiological Role of Cholesterol in Human Body. In: *Dietary Sugar, Salt and Fat in Human Health*. Elsevier; 2020. p. 453–81.

43. Depuydt MAC, Prange KHM, Slenders L, Örd T, Elbersen D, Boltjes A, et al. Microanatomy of the Human Atherosclerotic Plaque by Single-Cell Transcriptomics. *Circ Res.* 2020 Nov 6;127(11):1437–55.
44. Labib M, Alfiana Na'ila F, Latifah L, Sumarti H. Analisis Dampak Puasa Senin Kamis terhadap Kadar Kolesterol dalam Darah Menggunakan Alat Ukur Non-Invasif Berbasis Arduino Uno. *JFT: Jurnal Fisika dan Terapannya.* 2022 Sep 21;9(1):23–33.
45. Sahriawati, Sumarlin, Wahyuni S. Validasi Metode dan Penetapan Kadar Kolesterol Ayam Broiler dengan Metode Lieberman-Burchard.
46. Syarfaini, Ibrahim IA, Yuliana. Hubungan Pola Makan dan Aktivitas Fisik terhadap Kadar Kolestrol pada Aparatur Sipil Negara. *Jurnal Kesehatan.* 2020 Jun;13(1):53–60.
47. Ye XF, Miao CY, Zhang W, Ji LN, Wang JG. Alcohol Intake and Dyslipidemia in Male Patients with Hypertension and Diabetes Enrolled in A China Multicenter Registry. *J Clin Hypertens.* 2023 Feb 1;25(2):183–90.
48. Lusiana N, Widayanti LP, Mustika I, Andiarna F. Korelasi Usia dengan Indeks Massa Tubuh, Tekanan darah Sistol-Diastol, Kadar Glukosa, Kolesterol, dan Asam Urat. *Journal of Health Science and Prevention.* 2019 Sep 26;3(2):101–8.
49. Saputri DA, Novitasari A, Biologi P, Raden U, Lampung I. Hubungan Usia dengan Kadar Kolesterol Masyarakat di Kota Bandar Lampung.
50. Ahnia S, Ratnasari D, Wahyani AD, Studi P, Gizi I, Kesehatan I. Hubungan Asupan Makan, Aktivitas Fisik, dan Status Gizi dengan Kadar Kolesterol Darah Pra Lansia dan Lansia di Wilayah Kerja Puskesmas Losari. *Jurnal Ilmiah Gizi dan Kesehatan (JIGK).* 2022;4(01):36–44.
51. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. Vol. 25, *Molecules. MDPI AG;* 2020.
52. Yang T, Liu Y, Li L, Zheng Y, Wang Y, Su J, et al. Correlation Between The Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Other Unconventional Lipid Parameters with The Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Patients with Coronary Heart Disease: A RCSCD-TCM Study In China. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Dec 1;21(1).
53. Kriswiastiny R, Aurelia Hidayat N, Ladyani Mustofa F, Hermawan D. Hubungan Lama Menderita Diabetes Melitus dan Kadar Gula Darah dengan Kadar Kolesterol Total pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Husada Bandar Lampung Tahun 2021. *MEDULA.* 2021 Oct;12(3):486–94.

54. Andrian N, Mahmudah N, Masyita Dewi L, Novita Nurhidayati Mahmuda I. Correlation Study Between HbA1c and Fasting Blood Glucose to Cholesterol in Type 2 Diabetic Patient. 2021.
55. ZA Hidayatullah MAN, Gayatri SW, Pramono SD, Hidayati PH, Syamsu RF. Hubungan Antara Dislipidemia dengan Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Ibnu Sina Makassar. *Fakumi Medical Journal*. 2022 Sep;2(9):668–77.
56. Rahayu P, Handayati A. Hubungan Kadar Gula Darah Puasa dan Profil Lipid pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kejadian Stroke Iskemik di RSUD R.A Basoeni Mojokerto. Vol. 22, *Jurnal Biosains Pascasarjana*. 2020.
57. Husna F, Suyatna FD, Arozal W, Purwaningsih EH. Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes Animal Model in Diabetes Research. *Mini Review Article Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*. 2019;6(3):131–41.
58. Siregar N, Annastasya A, Mutia MS, Lubis YEP. Model Hewan Coba Diabetes Mellitus yang Diinduksi Streptozotocin terhadap Kadar Gula Darah dan Pankreas. 2021 Sep;44(4):242–52.
59. Kottaisamy CPD, Raj DS, Prasanth Kumar V, Sankaran U. Experimental Animal Models for Diabetes and Its Related Complications—A Review. Vol. 37, *Laboratory Animal Research. BioMed Central Ltd*; 2021.
60. Wang XT, Li J, Liu L, Hu N, Jin S, Liu C, et al. Tissue Cholesterol Content Alterations in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2012 Jul;33(7):909–17.
61. Hirano T. Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia. Vol. 25, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. Japan Atherosclerosis Society*; 2018. p. 771–82.
62. Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi M, Jamshidi S, Farhangi A, Allah Verdi A, et al. Induction of Diabetes by Streptozotocin in Rats. Vol. 22, *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2007.
63. Jamal Gilani S, Nasser Bin-Jumah M, Al-Abbasi FA, Shahid Nadeem M, Afzal M, Sayyed N, et al. Fustin Ameliorates Hyperglycemia in Streptozotocin Induced Type-2 Diabetes via Modulating Glutathione/Superoxide Dismutase/Catalase Expressions, Suppress Lipid Peroxidation and Regulates Histopathological Changes. *Saudi J Biol Sci*. 2021 Dec 1;28(12):6963–71.
64. Alfheaid HA, Alhowail AA, Ahmed F, Zaki AKA, Alkhalidy A. Effect of Various Intermittent Fasting Protocols on Hyperglycemia-Induced Cognitive Dysfunction in Rats. *Brain Sci*. 2023 Feb 1;13(2).
65. Al-Mahmood SM, Razak TA, Abdullah ST, Fatnoon NA NN, Mohamed AH, Al-Ani IM. A Comprehensive Study of Chronic Diabetes Complications in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat. *Makara Journal of Health Research*. 2016 Aug 1;20(2).

66. Capdevila J, Ducreux M, García Carbonero R, Grande E, Halfdanarson T, Pavel M, et al. Streptozotocin, 1982-2022: Forty Years from the FDA's Approval to Treat Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2022 Nov 1;112(12):1155–67.
67. Berger C, Zdzieblo D. Glucose Transporters in Pancreatic Islets. *European Journal of Physiology*. 2020 May 12;(472):1249–72.
68. Rehman H ur, Ullah K, Rasool A, Manzoor R, Yuan Y, Tareen AM, et al. Comparative Impact of Streptozotocin on Altering Normal Glucose Homeostasis in Diabetic Rats Compared to Normoglycemic Rats. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1).
69. Nur Aimi Syarina P, Amali Muhammad A, Fakurazi S, Aimi Syarina Pauzi N, A MA, Arulselvan P, et al. Preliminary Study of the Optimization of Protocol for Development of Type 2 Diabetic Model in Rats. 2013.
70. De Magalhães DA, Kume WT, Correia FS, Queiroz TS, Allebrandt Neto EW, Dos Santos MP, et al. High-Fat Diet and Streptozotocin in The Induction of Type 2 Diabetes Mellitus: A New Proposal. *An Acad Bras Cienc*. 2019;91(1).
71. Hidayati HB, Sugianto P, Khotib J, Ardianto C, Kuntoro, Machfoed MH. Pengukuran Tingkah Laku Pada Model Nyeri Neuropatik Perifer Tikus Dengan CCI (Chronic Construction Injury). *Neurona*. 2018;35(3):209–2014.
72. Hossain MJ, Kendig MD, Letton ME, Morris MJ, Arnold R. Peripheral Neuropathy Phenotyping in Rat Models of Type 2 Diabetes Mellitus: Evaluating Uptake of the Neurodiab Guidelines and Identifying Future Directions. Vol. 46, *Diabetes and Metabolism Journal*. Korean Diabetes Association; 2022. p. 198–221.
73. Fajarwati I, Solihin DD, Wresdiyati T, Batubara I. Self-Recovery in Diabetic Sprague Dawley Rats Induced by Intraperitoneal Alloxan and Streptozotocin. *Heliyon*. 2023 May 1;9(5).
74. Sharma M, Chan HK, Lavilla CA Jr, Uy MM, Froemming GRA, Okechukwu PN. Induction of A Single Dose of Streptozotocin (50 mg) in Rat Model Causes Insulin Resistance with Type 2 Diabetes Mellitus. *Fundamental Clinical Pharmacology*. 2023 Mar;37(4):769–78.
75. Wickramasinghe ASD, Attanayake AP, Kalansuriya P. Biochemical Characterization of High Fat Diet and Low Dose Streptozotocin Induced Diabetic Wistar Rat Model. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2022 Jan 1;113.
76. Meditory M. Pengaruh Pemberian Streptozotocin Dosis Tunggal terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). Vol. 9. 2021.
77. Kamli-Salino SEJ, Brown PAJ, Haschler TN, Liang L, Feliens D, Wilson HM, et al. Induction of Experimental Diabetes and Diabetic Nephropathy Using Anomer-Equilibrated Streptozotocin in Male

- C57Bl/6J Mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023 Apr 2;650:109–16.
78. Akinyede AI, Fehintola AB, Oluwajuyitan TD. Antioxidant Activity and Blood Glucose Reduction Potential of Malabar Chestnut in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *J Agric Food Res.* 2022 Jun 1;8.
79. Gede I, Kusuma Jaya O, Sukawana W, Sukarja IM, Juniari NM. Gambaran Profil Lipid Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Gema Keperawatan.* 2024 Jun;17(1):1–10.
80. Komolafe OA, Adeyemi DO, Adewole SO, Obuotor EM. Streptozotocin-Induced Diabetes Alters The Serum Lipid Profiles of Adult Wistar Rats. *Internet Journal of Cardiovascular Research.* 2010;7(1).
81. Wang-Fischer Y, Garyantes T. Improving The Reliability and Utility of Streptozotocin-Induced Rat Diabetic Model. *J Diabetes Res.* 2018;2018.
82. Fitri LAFN, Hernawati T, Sari DD, Kusuma WI, Kunti S, Hadi H, et al. The Effect of *Strobilanthes Crispus* n Blood Glucose Levels and Lipid Profile of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Maced J Med Sci.* 2022 Jan 3;10(T8):35–40.
83. Friesen JA, Rodwell VW. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A (HMG-CoA) reductases Gene Organization And Evolutionary History. 2004.
84. Yulia N, Aryzki S, Rizki Ikhsan M, Studi P, Farmasi S, Kesehatan F, et al. Hubungan NF-kB pada Diabetes Dislipidemia: Literature Review. *Journal of Pharmaceutical Care and Sciences.* 2022 Sep;3(1):99–109.