

Buku Monografi

Model Hewan Coba Diabetes

Diet Tinggi Lemak dan Induksi Sterptozotosin



**Pengembangan
Model Hewan Uji
Terbaru**

- ✓ dr. Maya Sari Mutia, MKM, M. Biomed
- ✓ dr. Suhartomi, M. Biomed

MODEL HEWAN COBA DIABETES

Kombinasi Diet Tinggi Lemak dan Induksi Streptozotocin

Penulis

dr. Maya Sari Mutia, MKM, M. Biomed, AIFO-K

dr. Suhartomi, M. Biomed

Editor

dr. Linda Chiuman, MKM

Noalina Siregar

Annisa Annastasya

ISBN

978-623-7911-95-1

Penerbit

Unpri Press

Universitas Prima Indonesia

Cetakan Pertama

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini

dalam bentuk dan dengan caraapapun tanpa ijin dari penerbit



Daftar Isi

| | |
|---------------------------------------|----|
| KATA PENGANTAR..... | 4 |
| DAFTAR TABEL..... | 6 |
| DAFTAR GAMBAR..... | 7 |
| DAFTAR SINGKATAN..... | 9 |
| DIABETES MELLITUS | 11 |
| Definisi..... | 11 |
| Klasifikasi | 11 |
| Gejala Klinis | 13 |
| Faktor Risiko | 13 |
| Kriteria Diagnosis | 15 |
| Penatalaksanaan Non-Farmakologi | 16 |
| Penatalaksanaan Farmakologi | 17 |
| Pencegahan | 18 |
| Komplikasi | 20 |
| STREPTOZOTOCIN | 21 |
| Gambaran Umum..... | 21 |
| Mekanisme Kerja..... | 21 |
| PANKREAS | 23 |
| Anatomi..... | 23 |
| Histologi | 24 |

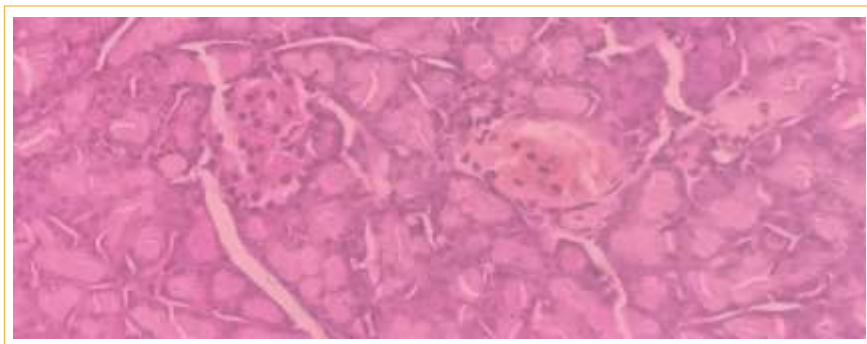


MODEL HEWAN COBA DIABETES– Kombinasi Diet
Tinggi Lemak dan Induksi Streptozotocin

| | |
|---|----|
| Fisiologi | 27 |
| LATAR BELAKANG..... | 29 |
| METODE | 32 |
| Persiapan Hewan Uji | 32 |
| Pemberian Diet Tinggi Lemak | 32 |
| Pembuatan Larutan Streptozotocin..... | 33 |
| Perlakuan pada Hewan Uji..... | 33 |
| Pengukuran Kadar Gula Darah..... | 34 |
| Pemeriksaan Histopatologi Organ Pankreas..... | 35 |
| Analisa Data..... | 36 |
| PERBANDINGAN KADAR GULA DARAH | 37 |
| PERBANDINGAN BERAT BADAN | 40 |
| GAMBARAN HISTOPATOLOGI | 46 |
| PENUTUP | 55 |
| GLOSARIUM | 56 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 62 |
| INDEKS..... | 68 |



KATA PENGANTAR



Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala karunia dan rahmat yang telah diberikan, sehingga penulisan buku monograf ini dapat diselesaikan.

Buku ini membahas mengenai pengembangan model hewan coba diabetes. Pemilihan model hewan laboratorium yang tepat sangat penting dalam penelitian penyakit. Buku ini secara mendalam menjelaskan peran streptozotocin dalam penggunaan model hewan percobaan.

Buku ini diharapkan menambah wawasan dari pembaca untuk lebih memahami efek streptozotocin terhadap kadar gula darah maupun struktur pankreas. Ucapan terima kasih penulis hanturkan kepada semua pihak yang mendukung penerbitan buku ini.

Penulis menyadari bahwa buku monograf ini masih jauh dari kata sempurna. sehingga dengan segala keterbatasan yang ada, penulis dengan senang hati menerima kritik dan saran yang membangun terkait penulisan buku monograf ini. Akhir kata penulis



MODEL HEWAN COBA DIABETES– Kombinasi Diet
Tinggi Lemak dan Induksi Streptozotocin

mengucapkan terima kasih banyak kepada semua pihak yang terlibat dalam penyelesaian buku monograf ini.

Medan, Maret 2022

Penulis

dr. Maya Sari Mutia, MKM, M. Biomed, AIFO-K



DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 1: Analisa Normalitas Data Kadar Gula Darah Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan | 37 |
| Tabel 2: Perbandingan Kadar Gula Darah Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan | 38 |
| Tabel 3: Analisa Normalitas Data Berat Badan Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan | 40 |



DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 1: Unmodifiable Risk Factors. Sumber: (Quraisy dan Mulyani, 2021) | 14 |
| Gambar 2: Modifiable Risk Factors. Sumber: (Quraisy dan Mulyani, 2021) | 15 |
| Gambar 3: Jenis-Jenis Obat Hiperglikemik Oral (OHO) | 17 |
| Gambar 4: Jenis-Jenis Insulin | 18 |
| Gambar 5: Anatomi Pankreas | 23 |
| Gambar 6: Histologi Kelenjar Eksokrin dan Endokrin Pankreas. Pewarnaan: Haematoxylin Eosin | 25 |
| Gambar 7: Histologi Pulau Langerhans pada Pankreas. Pewarnaan: Gomori's Chrom alum Haematoxylin and Eosin | 26 |
| Gambar 9: Tikus Putih Galur Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)..... | 32 |
| Gambar 10: Pemberian Pakan Tinggi Lemak | 33 |
| Gambar 11: Pengukuran Parameter Penelitian | 35 |
| Gambar 12: Pembedahan dan Pengambilan Pankreas Tikus | 36 |
| Gambar 13: Histogram Kadar Gula Darah Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan Selama Penelitian..... | 39 |
| Gambar 14: Histologi Pankreas Tikus kelompok ND. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 100x..... | 46 |
| Gambar 15: Histologi Pankreas Tikus kelompok ND. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 400x..... | 47 |
| Gambar 16: Histologi Pankreas Tikus kelompok HFD. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 100x..... | 47 |
| Gambar 17: Histologi Pankreas Tikus kelompok HFD. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 400x..... | 48 |



| | |
|---|----|
| Gambar 18: Histologi Pankreas Tikus kelompok HFD + 25 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 100x..... | 48 |
| Gambar 19: Histologi Pankreas Tikus kelompok HFD + 25 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 400x..... | 49 |
| Gambar 20: Histologi Pankreas Tikus kelompok HFD + 35 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 100x..... | 49 |
| Gambar 21: Histologi Pankreas Tikus kelompok HFD + 35 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 400x..... | 50 |
| Gambar 22: Histologi Pankreas Tikus kelompok ND + 25 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 100x..... | 50 |
| Gambar 23: Histologi Pankreas Tikus kelompok ND + 25 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 400x..... | 51 |
| Gambar 24: Histologi Pankreas Tikus kelompok ND + 35 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 100x..... | 51 |
| Gambar 25: Histologi Pankreas Tikus kelompok ND + 35 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 400x | 52 |



DAFTAR SINGKATAN

| | |
|---------|---|
| CCK | Kolesistokinin-pankreasimin |
| Cm | <i>Centimeter</i> |
| DKI | Daerah Khusus Ibukota |
| dl | Desiliter |
| DM | Diabetes Melitus |
| DMG | Diabetes Gestasional |
| DNA | <i>Deoxyribonucleic Acid</i> |
| DPP-4 | Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor |
| GDP | Gula Darah Puasa |
| GLP-1 | Glucagon-like peptide-1 |
| GLUT | <i>Glucose Transporter</i> |
| grBB | Gram Berat Badan |
| HE | Hematoksin Eosin |
| HFD | High Fat Diet |
| IDDM | <i>Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i> |
| IL | Interleukin |
| Kg | Kilogram |
| KgBB | Kilogram Berat Badan |
| KGD | Kadar Gula Darah |
| mg | Miligram |
| ND | Normal Diet |
| NGSP | <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> |
| NTT | Nusa Tenggara Timur |
| PERKENI | Perkumpulan Endokrinologi Indonesia |
| PP | Polipeptida |



MODEL HEWAN COBA DIABETES– Kombinasi Diet
Tinggi Lemak dan Induksi Streptozotocin

| | |
|------|----------------------------------|
| STZ | <i>Streptozotocin</i> |
| TNF | <i>Tumour Necrosis Factor</i> |
| TTGO | Tes Toleransi Glukosa Oral |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |



DIABETES MELLITUS

Definisi

Diabetes adalah penyakit kronis yang tidak dapat ditularkan dari orang ke orang (Wulandari et al., 2019). Diabetes Mellitus (DM) adalah berbagai gangguan metabolisme yang diakibatkan oleh kelainan kerja insulin, sekresi insulin atau keduanya, dan ditandai dengan hiperglikemia (Soelistijo *et al.*, 2019). Hiperglikemia kronis pada DM dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, atau disfungsi beberapa organ dalam tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (Setiati S, Sudoyo AW, Alwi I, Simadibrata M, Setiyohadi B, 2014).

Klasifikasi

Menurut *American Diabetes Association* 2013, ada empat kategori klinis diabetes. Yaitu, diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes tipe spesifik lainnya, dan diabetes gestasional (Rahmasari dan Wahyuni, 2019).

Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 adalah gangguan sistemik metabolisme glukosa yang ditandai dengan hiperglikemia kronis. Hal ini karena proses autoimun yang menghancurkan sel pankreas sehingga mengurangi produksi insulin bahkan terhenti, dan penderitanya memerlukan asupan insulin eksogen (Afdal dan Rini, 2012).



Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik kronis dengan angka kejadian yang tinggi dan meningkat dari tahun ke tahun. Penyakit ini tidak dapat disembuhkan sepenuhnya, tetapi dapat dikelola dan membutuhkan perawatan seumur hidup (Klinik, Farmasi dan Mada, 2019).

Diabetes tipe 2 adalah jenis diabetes yang disebabkan oleh tubuh yang tidak dapat menggunakan insulin, yang menyebabkan penambahan berat badan dan penurunan aktivitas fisik (Utomo *et al.*, 2020).

Diabetes Mellitus Tipe Spesifik Lain

Merupakan Diabetes yang disebabkan oleh penyakit genetik, penyakit pankreas, obat-obatan, antibodi, infeksi dan sindrom patologis lainnya. Diabetes tipe lain juga disebabkan oleh kelainan genetik pada fungsi insulin, kelainan genetik pada kerja insulin, kelainan endokrin, kelainan eksokrin pankreas, dan efek obat atau bahan kimia (Emilda, 2018).

Diabetes Mellitus Gestasional

Gestational diabetes (DMG) adalah intoleransi karbohidrat yang pertama kali dapat terjadi selama kehamilan (Rahayu dan Rodiani, 2016). Diabetes gestasional terjadi selama kehamilan dan menghilang setelah melahirkan (Harun, 2018).



Gejala Klinis

Gejala diabetes dapat dibagi menjadi dua jenis: akut dan kronis. Gejala diabetes akut antara lain: Polifagia (makan lebih banyak), polidipsia (banyak minum), poliuria (sering buang air kecil di malam hari), nafsu makan meningkat tetapi penurunan berat badan cepat (5-10 kg dalam waktu 2-4 minggu) dan kelelahan dengan mudah.

Gejala diabetes kronis umumnya mencakup: kesemutan, ketidaknyamanan, sensasi terbakar atau kesemutan, mati rasa, kram, mudah mengantuk, penglihatan kabur, gigi mudah goyang dan rontok, keguguran atau kematian janin dalam kandungan bayi berat lahir lebih dari 4kg , pria pun akan mengalami penurunan performa seksual (Fatimah, 2015).

Faktor Risiko

Faktor risiko penyakit DM terbagi menjadi faktor yang berisiko namun dapat diubah oleh manusia berupa pola makan, pola kebiasaan hidup sehari-hari seperti makan, pola istirahat, pola aktifitas dan manajemen stres. Yang kedua berupa faktor yang tidak dapat diubah seperti usia, jenis kelamin dan riwayat diabetes mellitus dalam keluarga (Isnaini dan Ratnasari, 2018).



Umur

- Penyakit DM tipe 2 pada variabel umur ≥ 50 dapat meningkat yang menyebabkan penurunan sensitivitas insulin dan fungsi tubuh untuk metabolisme glukosa menurun pula.

Jenis kelamin

- Wanita lebih berisiko terkena diabetes karena secara fisik wanita mempunyai peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar.

Riwayat Diabetes Gestasional

Genetik

Gambar 1: Unmodifiable Risk Factors. Sumber: (Quraisy dan Mulyani, 2021)



Gambar 2: Modifiable Risk Factors. Sumber: (Quraisy dan Mulyani, 2021)

Kriteria Diagnosis

Berdasarkan pedoman diagnosa Diabetes Mellitus oleh PERKENI tahun 2019, kriteria diagnosis Diabetes Mellitus terdiri dari:

- Pemeriksaan gula darah puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa didefinisikan sebagai tidak ada asupan kalori selama minimal 8 jam, atau
- Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl dilakukan 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau
- Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl disertai gejala khas (poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas) atau



- d. Metode yang dibakukan oleh *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) digunakan untuk mendeteksi HbA1c $\geq 6,5\%$. (Soelistijo et al., 2019).

Penatalaksanaan Non-Farmakologi

- a. **Terapi Nutrisi Medis:** *American Diabetes Association* merekomendasikan maksimal 50%-60% karbohidrat, 20%-30% lemak, dan 10%-20% dari protein untuk semua kalori. Pasien diabetes yang menerima perawatan insulin perlu mempertahankan kandungan kalori dan karbohidrat yang konsisten disetiap makanan (Smeltzer, 2016).
- b. **Aktivitas Fisik:** Selama latihan, energi yang dibutuhkan meningkat, yang mengarah pada pemecahan glikogen dan trigliserida, pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa, dan hati melepaskan glukosa. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa olahraga dapat mengirimkan glukosa ke sel tanpa insulin, dan olahraga dapat membantu penderita diabetes obesitas menurunkan berat badan dan mencegah laju perkembangannya (Setiati S, Sudoyo AW, Alwi I, Simadibrata M, Setiyohadi B, 2014).



Penatalaksanaan Farmakologi

Pemacu sekresi insulin

- Sulfonilurea: Efek utama obat golongan ini adalah meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah gula darah rendah dan penambahan berat badan.
- Glinid: Mekanisme kerjanya mirip dengan sulfonilurea, tetapi posisi reseptornya berbeda. Hasil akhirnya adalah menghentikan tahap awal hipersekresi insulin.

Peningkat sensitivitas insulin

- Metformin: Metformin dapat menurunkan produksi glukosa hepatic (glukoneogenesis) dan meningkatkan absorpsi glukosa di jaringan perifer.
- Tiazolidinedion: Golongan ini dapat menurunkan resistensi insulin dengan memperbanyak jumlah protein transport glukosa, sehingga dapat meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer.

Penghambat Alfa Glukosidase

- Bekerja dengan menghambat kerja enzim alfa glukosidase pada sistem gastrointestinal yang akan mengurangi absorpsi glukosa dalam usus halus.

Penghambat enzim Dipeptidyl Peptidase-4

- Dapat menghambat lokasi pengikatan di DPP-4 sehingga akan menghalangi inaktivasi glucagon-like polypeptide-1. Proses penghambatan ini akan mempertahankan jumlah GLP-1 dalam bentuk aktif di peredaran darah sehingga meningkatkan toleransi glukosa, mengurangi sekresi glukagon dan meningkatkan respon insulin.

Penghambat enzim sodium Glucose co-Transporter-2

- Bekerja dengan cara menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin

Gambar 3: Jenis-Jenis Obat Hiperglikemik Oral (OHO)



| | |
|-------------------------------------|---|
| Rapid-Acting | •Lispro, Glulisine, Aspart, <i>Inhaled insulin</i> |
| Short -Acting | •Human Regular |
| Intermediate-Acting | •Human NPH |
| Concentrated Human Regular Insulin | •U-500 human regular insulin |
| Long Acting | •Glargine, Determir, dan Degludec |
| Premixed Insulin Products | •NPH/ regular 70/30, Lispro 50/50, Lispro 75/25, dan Aspart 70/30 |
| Premixed insulin/ GLP-1 RA Products | •Glargine/ Lixisenatide, Degludec/ Liraglutide |

Gambar 4: Jenis-Jenis Insulin

Pencegahan

Pencegahan tingkat dasar

Pencegahan dasar meliputi kebiasaan atau gaya hidup sosial yang sudah ada di masyarakat yang dapat mencegah risiko penyakit dengan menjaga perilaku atau kebutuhan sehat yang dapat



mencegah maupun mengurangi tingkat risiko penyakit tertentu atau berbagai penyakit umum.

Pencegahan tingkat pertama

Tindakan yang dilakukan untuk pencegahan primer berupa anjuran perlunya mengubah pola hidup sehat sesegera mungkin dengan memberikan pedoman:

- a. Pertahankan pola makan sehari-hari yang sehat dan seimbang dengan meningkatkan asupan buah-buahan, sayuran dan karbohidrat sederhana serta membatasi makanan berlemak.
- b. Pertahankan berat badan normal untuk usia dan tinggi badan.
- c. Lakukan aktivitas fisik sesuai usia dan kemampuan.

Pencegahan tingkat kedua

Salah satu upaya pencegahan sekunder adalah secara proaktif mendeteksi pasien sejak dini. Kegiatan ini dilakukan dalam bentuk pemeriksaan dan screening secara berkala yaitu untuk mencari pasien stadium awal penyakit non klinis pada populasi umum kelompok risiko tinggi.

Pencegahan tingkat ketiga

Hal ini untuk mencegah kecacatan lebih lanjut jika terjadi komplikasi.



Komplikasi

Diabetes dapat memengaruhi beberapa sistem organ dalam tubuh selama periode waktu tertentu yang dikenal sebagai komplikasi (Rosyada dan Trihandini, 2013). Komplikasi yang dapat disebabkan oleh diabetes antara lain:

- a. Akut: Ketoasidosis diabetik, Hiperosmolar non ketotik, Hipoglikemia
- b. Kronik: Makroangiopati, Pembuluh darah jantung, Pembuluh darah perifer, Pembuluh darah otak
- c. Mikroangiopati: Pembuluh darah kapiler retina, pembuluh darah kapiler renal, dan Neuropati
- d. Gabungan: Kardiomiopati, kaki diabetik , rentan infeksi, dan disfungsi ereksi (PB IDI, 2014).



STREPTOZOTOCIN

Gambaran Umum

Streptozotocin (STZ) merupakan senyawa *glucosamine-nitrosurea* yang berasal dari bakteri tanah dan awalnya dikembangkan sebagai agen anti kanker, pada tahun 1963 STZ telah ditemukan dapat memicu diabetes pada hewan percobaan. Sejak saat itu, aplikasi sistemik dari STZ menjadi bahan eksperimental yang paling sering dipelajari untuk *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)* atau DM tipe 1 (Grieb P, 2016).

Mekanisme Kerja

Pada model hewan diabetes, DM biasanya disebabkan oleh pemberian streptozotocin, aloksan, asam urat, asam dehidroaskorbat, dialfosfat, dan asam xanthurenic yang dapat merusak sel beta Langerhans di pankreas (Erwin et al., 2013).

Dalam sebuah penelitian tahun 2001, Szkudelski menyatakan bahwa *streptozotocin* memasuki sel beta-Langerhans pankreas melalui transporter glukosa 2 (GLUT 2) dan menyebabkan alkilasi. Ini didahului oleh pembentukan radikal bebas, peningkatan enzim xantin oksidase, dan pembatasan pembentukan adenosin trifosfat di mitokondria dengan penghambatan siklus Krebs. Streptozotocin berfungsi dengan membentuk radikal bebas yang sangat reaktif yang dapat merusak membran sel, protein, dan asam



MODEL HEWAN COBA DIABETES– Kombinasi Diet
Tinggi Lemak dan Induksi Streptozotocin

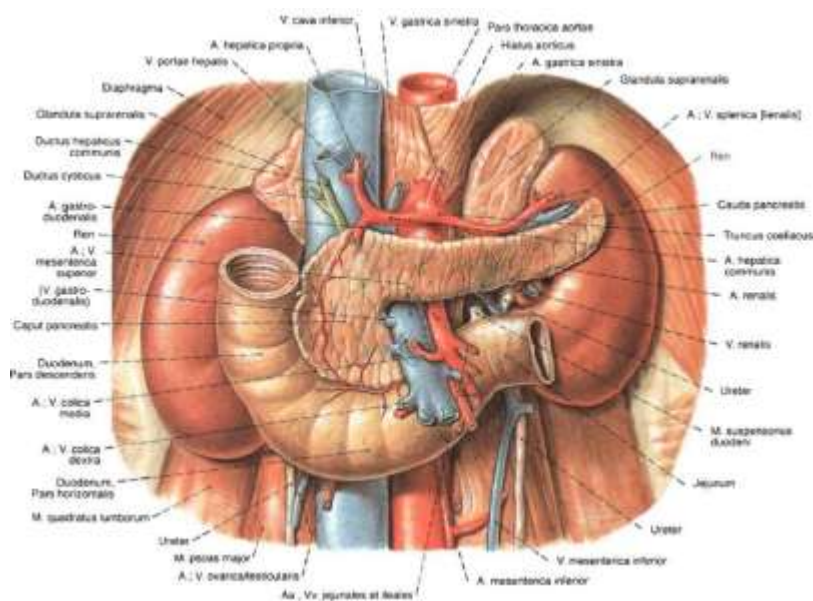
deoksiribonukleat (DNA), mengurangi produksi insulin oleh sel beta-Langerhans pankreas (Novrial, 2018).



PANKREAS

Anatomi

Pankreas terletak *retroperitoneal* melintang di abdomen bagian atas dengan panjang sekitar 25 cm dan berat 120 gram. Pankreas terdiri atas bagian kepala atau *caput* yang terletak di cekungan duodenum, diikuti *corpus* ditengah, dan *cauda* arah ke depan menuju *ligamentum lienorenalis*. Ada sebagian kecil dari pankreas yang berada di bagian belakang Arteri Mesenterica Superior yang disebut dengan *Processus Uncinatus* (Moore dan Dalley, 2013).



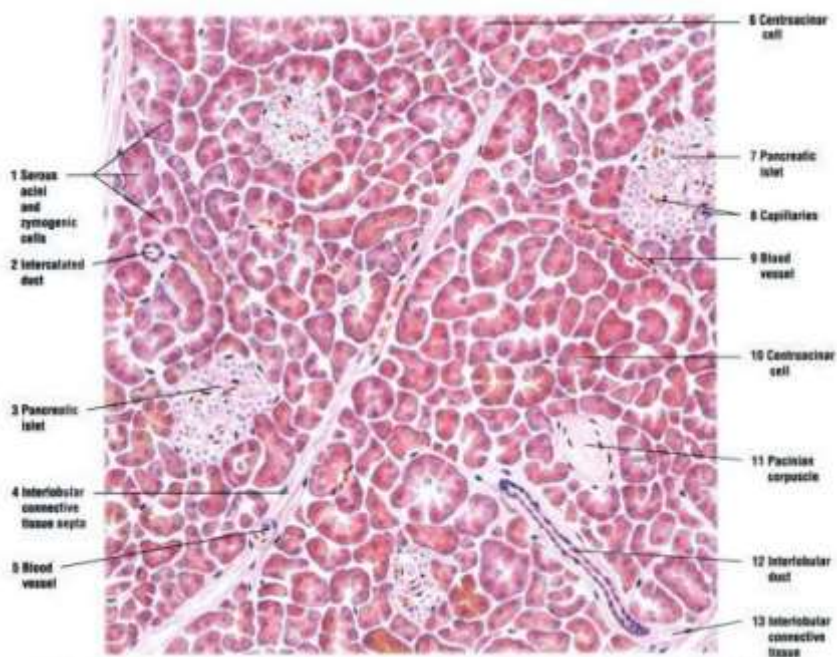
Gambar 5: Anatomi Pankreas



Histologi

Kelenjar pankreas terdiri atas campuran komponen eksokrin dan endokrin. Kelenjar eksokrin berfungsi untuk menghasilkan enzim pencernaan (seperti lipase, protease, amilase) sedangkan kelenjar endokrin menghasilkan hormon-hormon regulator glukosa. Sebagian besar luas pankreas dibentuk oleh kelenjar eksokrin yang terdiri dari sel asini serosa dan sel zimogenik yang tersusun rapat dan membentuk banyak lobulus kecil (Meschel, 2017).

Bagian endokrin pankreas berukuran lebih kecil (sekitar 2% dari volume total) dari pada kelenjar eksokrin. Bagian endokrin ini dapat disebut juga *Insula pancreatica* atau pulau langerhans. Pulau langerhans sendiri dapat didefinisikan sebagai massa sferis padat jaringan endokrin pankreas yang terbenam dalam jaringan eksokrin pankreas. Diameter dari pulau langerhans diperkirakan mencapai 100-200 μm dan mengandung beratus-ratus sel. Dalam pankreas manusia, dapat ditemukan hingga lebih satu juta pulau dimana jumlah terbanyak terdapat pada bagian caudal pankreas. Pulau langerhans pada masing-masing unitnya dipasok oleh tiga arteriol dan enam venul, juga kapiler tipe fenestrat bertingkap menyelimuti sel-sel didalamnya. Pada pengecatan Hematoksin Eosin (HE) pulau langerhans tampak terpulas lebih pucat dari pada sel-sel asini yang mengelilinginya karena sel-sel tersebut memiliki lebih sedikit retikulum endoplasma kasar. Pada pulau langerhans dapat dijumpai empat jenis sel bulat atau poligonal yang tersusun berderet dan dipisahkan oleh suatu rangkaian kapiler. Sel-sel tersebut diantaranya terdiri dari sel alfa; sel beta; sel delta; sel polipeptida (PP) (Ross dan Pawlina, 2011; Meschel, 2017).

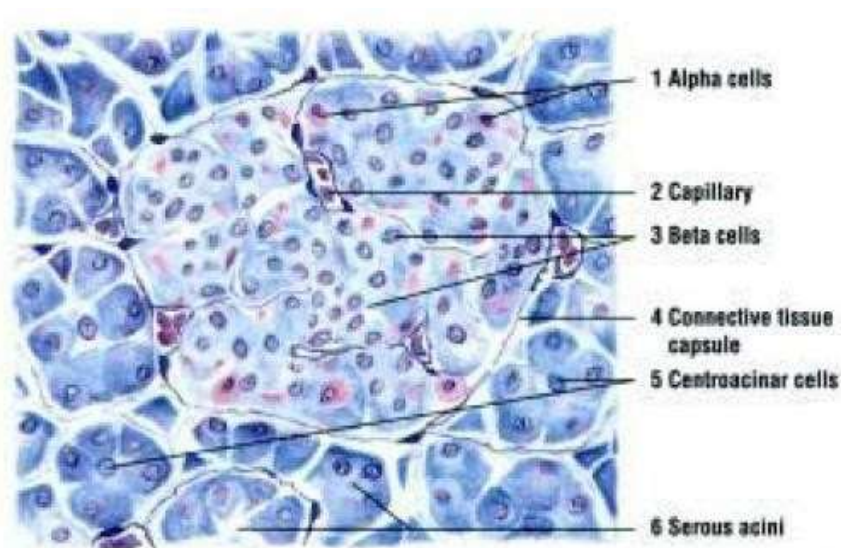


*Gambar 6: Histologi Kelenjar Eksokrin dan Endokrin Pankreas.
Pewarnaan: Haematoxylin Eosin*

Sel alfa dengan luas sebesar 20% dari total pulau langerhans ini berfungsi untuk menyekresi hormon glukagon. Hormon tersebut akan dibebaskan sebagai respon terhadap kadar glukosa darah yang rendah atau bisa dikatakan hormon ini berfungsi untuk menaikkan kadar glukosa darah melalui percepatan perubahan glikogen, asam amino, dan asam lemak di hepatosit menjadi glukosa. Dalam pengamatan mikroskopik menggunakan pulasan *Gomori's chrome alum hematoxlin phloxine*, sel alfa dapat dikenali dari warna merah muda pada sitoplasma dan letak dari sel-sel alfa lebih perifer dalam pulau Langerhans (Meschel, 2017).



Penyusun terbesar dari pulau langerhans adalah sel beta yang mencakup 70% pulau langerhans. Sel beta merupakan sel penghasil hormon insulin yang disekresi sebagai respon dari tinggi atau meningkatnya kadar glukosa darah. Insulin menurunkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan transpor membran glukosa ke dalam hepatosis, sel otot, dan sel adiposa. Percepatan konversi glukosa menjadi glikogen di hepatosit juga terjadi dalam rangka menurunkan kondisi hiperglikemia. Secara mikroskopik, dengan menggunakan pengecatan *Gomori's chrome alum hematoxilin phloxine* sel-sel beta dapat terlihat dengan penampakan sitoplasma yang bewarna biru serta sel-selnya yang dominan berada di sentral pulau Langerhans (Ross dan Pawlina, 2011).



Gambar 7: Histologi Pulau Langerhans pada Pankreas. Pewarnaan: Gomori's Chrom alum Haematoxylin and Eosin



Dua sel lain penyusun pulau langerhans adalah sel delta yang terletak di perifer pulau langerhans, berfungsi mengeluarkan hormon *somatostatin*. Hormon ini sendiri disekresi untuk menurunkan dan menghambat aktivitas sekretorik sel alfa (produsen glukagon) dan sel beta (produsen *insulin*) melalui pengaruh lokal di dalam pulau langerhans. Lain halnya dengan sel Polipeptida pankreas (PP) dimana menghasilkan hormon PP yang berfungsi untuk menghambat pembentukan enzim pankreas dan sekresi alkali. Sel PP lebih sering dijumpai pada pulau langerhans yang berada di dalam *caput pancreas* (Eroschenko, 2015).

Fisiologi

Sebagai salah satu kelenjar endokrin, pankreas bertanggung jawab dalam mengatur kadar glukosa darah. Perubahan kadar glukosa dalam plasma mengakibatkan penyesuaian sekresi insulin untuk mengembalikan kadar glukosa darah pada rentang yang normal. Insulin merupakan hormon anabolik utama yang meningkatkan cadangan energi. Pada semua sel, insulin meningkatkan kerja enzim yang mengubah glukosa menjadi bentuk cadangan energi yang lebih stabil yaitu glikogen. Insulin memegang peranan penting dalam proses metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Gejala awal diabetes melitus berhubungan dengan efek langsung dari kadar glukosa darah yang tinggi. Jika kadar glukosa darah puasa sampai di atas 160-180 mg/dl, maka glukosa akan dikeluarkan melalui urin. Jika kadarnya lebih tinggi lagi, ginjal akan membuang air tambahan untuk mengencerkan sejumlah besar glukosa yang hilang. Karena ginjal menghasilkan urin dalam jumlah yang berlebihan, maka penderita sering urinasi dalam jumlah yang



banyak (poliuria). Akibatnya, maka penderita merasakan haus yang berlebihan sehingga banyak minum (polidipsia) (Soewondo, 2015).

Pankreas kaya akan saraf otonom yang juga berfungsi mengatur sekresi pankreas. Selain persarafan, sekresi pankreas juga diatur secara hormonal. Sel-sel neuroendokrin yang terdapat pada duodenum melepaskan hormon sekretin. Sekretin akan merangsang sekresi cairan kaya bikarbonat dari pankreas. Selain sekretin, sel-sel neuroendokrin duodenum juga melepaskan kolesistokinin-pankreasimin (CCK). CCK akan merangsang sekresi cairan kaya akan enzim dari pankreas. Selain duodenum, sel-sel neuroendokrin pilorus lambung juga mensekresi hormon yaitu gastrin. Sama halnya dengan CCK, gastrin berperan merangsang sekresi cairan kaya akan enzim dari pankreas (Kirnantoro dan Maryana, 2016).



LATAR BELAKANG

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kumpulan penyakit metabolik yang memiliki karakteristik berupa hiperglikemia yang diakibatkan oleh kelainan kerja insulin, sekresi insulin maupun keduanya (Soelistijo *et al.*, 2019).

Berdasarkan data WHO 2015, Indonesia menempati urutan ke-7 dengan 10 juta kasus. Pada tahun 2040 diperkirakan akan meningkat sejumlah 16,2 juta jiwa serta akan terjadi peningkatan dari tahun 2015 sampai 2040 sebanyak 56,2%. Pada tahun 2015, Indonesia juga menempati posisi teratas, peringkat ketiga dengan 29 juta orang yang mengalami gangguan toleransi glukosa (usia 20-79 tahun) (Azis, Muriman dan Burhan, 2020).

Menurut data yang diperoleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan pada tahun 2013, proporsi penderita diabetes yang diperoleh berdasarkan wawancara meningkat sebesar 1,1% dan prevalensi diabetes meningkat sebesar 1,1%. Sedangkan prevalensi Diabetes Mellitus berdasarkan diagnosis dokter atau gejala pada tahun 2018 meningkat sebesar 2% dengan prevalensi terdiagnosis dokter tertinggi terdapat di DKI Jakarta (3,4%) dan yang paling rendah adalah provinsi NTT (0,9%). Proporsi penderita diabetes cenderung meningkat pada wanita (1,8%) dibandingkan pria (1,2%). Sebagian besar penderita diabetes terjadi antara usia 55-64 tahun dan 65-74 tahun (Azis, Muriman dan Burhan, 2020).



Penderita Diabetes Mellitus dengan usia ≥ 15 tahun yang telah terdiagnosis dan memiliki gejala di Sumatera Utara berdasarkan hasil dari Riskesdas pada tahun 2013 dengan jumlah sebanyak 160.913 jiwa yang telah terdiagnosis oleh dokter, sedangkan sebanyak 44.698 jiwa belum pernah didiagnosis menderita diabetes oleh dokter namun dalam 1 bulan terakhir memiliki gejala diabetes mellitus (Lubis dan Suprianto, 2018).

Model hewan percobaan digunakan sebagai pengganti sampel penelitian dan tidak semua model identik dengan subjek model. Oleh karena itu, pemilihan model hewan laboratorium yang tepat sangat penting dalam penelitian penyakit. Model hewan laboratorium yang ideal memiliki kemiripan dalam mimikri, mudah tumbuh, mampu menghasilkan banyak keturunan, mampu menyediakan sampel darah dan jaringan hanya dengan satu ekor, biaya pemeliharaan rendah, komposisi genetiknya diketahui dan status penyakitnya bisa diketahui serta dapat dijelaskan (Husna *et al.*, 2019).

Studi diabetes menggunakan model hewan percobaan berdasarkan etiologi penyakit manusia. Banyak penelitian saat ini sedang dilakukan dengan menggunakan model hewan percobaan yang dirancang secara patologis untuk diabetes. Kondisi patologis pada hewan laboratorium dirancang untuk membuat, mengidentifikasi, mencegah, mendiagnosis, dan menerapkan terapi yang digunakan untuk mengobati diabetes (Saputra, Suartha dan Dharmayudha, 2018).

Berdasarkan studi tahun 2001 oleh Szkudelski, induksi STZ sangat ideal untuk memproduksi model hewan diabetes karena dapat



mendukung hiperglikemia jangka panjang, membantu untuk lebih mudah mengamati patofisiologi dan komplikasi diabetes. Induksi streptozotocin dapat menyebabkan diabetes tipe 1 dan tipe 2, tergantung pada jenis pengobatan yang diberikan dan dosis yang diberikan pada hewan laboratorium. STZ dosis tinggi telah dikaitkan dengan beberapa kematian pada minggu pertama setelah onset, kerusakan total pada sel beta pankreas, dan peningkatan kadar glukosa darah. Di sisi lain, pada dosis rendah, sel beta pankreas dari model hewan dihancurkan sebagian, memungkinkan hewan untuk bertahan hidup lebih lama dan lebih dapat diamati (Zulkarnain, 2013).

METODE

Persiapan Hewan Uji

Tikus ditempatkan dalam kandang dan di adaptasi selama 7 hari serta diberi pakan normal sebanyak 10gr/200gr BB dan minum sebanyak 20ml/200g BB setiap hari.



Gambar 8: Tikus Putih Galur Wistar (Rattus norvegicus)

Pemberian Diet Tinggi Lemak

Setelah masa adaptasi, pada 3 kelompok tikus diberikan pakan tinggi lemak berupa telur puyuh selama 7 hari sebelum tahap injeksi streptozotocin dan pemberian pakan tetap dilanjutkan setelah tahap injeksi streptozotocin.

Kuning telur puyuh rebus 50 gram + 100 ml larutan Na CMC 0,5% dan diberikan pada masing-masing tikus sebanyak 2ml per oral menggunakan sonde hewan.



Gambar 9: Pemberian Pakan Tinggi Lemak

Pembuatan Larutan Streptozotocin

Proses induksi tikus wistar jantan dilakukan dengan menggunakan Streptozotocin dengan dosis 50 mg/kgBB. Sebanyak 100 mg STZ dilarutkan dalam 10 ml 0.01 M Buffer sitrat dengan menggunakan labu ukur 100 ml, sehingga akan didapati larutan STZ dengan konsentrasi 5 mg/ml. Sehingga untuk induksi digunakan dosis larutan STZ 7 ml/kgBB dan diinjeksi secara intraperitoneal. (Zulkarnain, 2013)

Perlakuan pada Hewan Uji

Hewan uji dibagi kedalam 6 kelompok dan masing-masing terdiri dari 4 hewan percobaan. Pengujian aktivitas *streptozotocin* dijelaskan sebagai berikut:

- a. Normal Diet (ND): kelompok tikus yang diberi pakan normal tanpa induksi *streptozotocin*.



- b. High Fat Diet (HFD): kelompok tikus yang diberi pakan tinggi lemak berupa telur puyuh tanpa induksi *streptozotocin*.
- c. ND + STZ 25 mg/ kgBB: kelompok tikus yang diberi pakan tinggi lemak berupa telur puyuh dan di induksi *streptozotocin* dengan dosis 25mg/KgBB.
- d. ND + STZ 35 mg/ kgBB: kelompok tikus yang diberi pakan tinggi lemak berupa telur puyuh dan di induksi *streptozotocin* dengan dosis 35mg/KgBB.
- e. HFD + STZ 25 mg/ kgBB: kelompok tikus yang di induksikan *streptozotocin* dengan dosis 25mg/KgBB tanpa diberi pakan tinggi lemak.
- f. HFD + STZ 35 mg/ kgBB: kelompok tikus yang di induksikan *streptozotocin* dengan dosis 35mg/KgBB tanpa diberi pakan tinggi lemak.

Pengukuran Kadar Gula Darah

Pengukuran parameter penelitian dilakukan dengan mengambil darah tikus melalui ekor dengan cara sedikit memotong ujung ekor tikus, lalu di cek kadar gula darah puasa tikus dengan *glucometer*. Sedangkan pengukuran berat badan dilakukan dengan menggunakan timbangan hewan.



Gambar 10: Pengukuran Parameter Penelitian

Pemeriksaan Histopatologi Organ Pankreas

Pankreas tikus dibedah dan diangkat, kemudian pankreas tikus ditempatkan dalam larutan buffer formalin 10%. Pankreas tikus kemudian dikirim ke laboratorium patologi untuk dibuat preparat dan pewarnaan. Preparat kemudian akan diamati di bawah mikroskop.



Gambar 11: Pembedahan dan Pengambilan Pankreas Tikus

Analisa Data

Seluruh data hasil penelitian ini dianalisa dengan menggunakan software IBM SPSS 25. Seluruh data hasil penelitian ini dianalisa dengan analisa statistik deskriptif dan disajikan dalam bentuk tabel diikuti dengan narasi penjelasan dari isi tabel. Setelah dilakukan analisa secara deskriptif, analisa statistik kemudian dilanjutkan dengan analisa normalitas data dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk. Jika data terdistribusi normal, maka analisa data dilanjutkan dengan analisa One-Way ANOVA. Namun, jika data terdistribusi tidak normal, maka akan dilakukan transformasi data. Sedangkan uji kruskall-wallis digunakan sebagai uji alternatif untuk data yang terdistribusi tidak normal



PERBANDINGAN KADAR GULA DARAH

Penelitian ini mengevaluasi kadar gula darah tikus berupa kadar gula darah puasa. Sebelum dilakukan perbandingan kadar gula darah tikus, data kadar gula darah tikus harus dianalisa normalitas datanya dengan menggunakan Shapiro-Wilk. Hasil analisa tersebut dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1: Analisa Normalitas Data Kadar Gula Darah Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan

| Parameter | Kelompok perlakuan | Nilai P | Distribusi data |
|-----------------------------------|--------------------|---------|-----------------|
| KGD sebelum induksi | ND | 0.598 | Normal |
| | HFD | 0.233 | Normal |
| | HFD + 25 mg/ kgBB | 0.298 | Normal |
| | HFD + 35 mg/ kgBB | 0.175 | Normal |
| | ND + 25 mg/ kgBB | 0.160 | Normal |
| | ND + 35 mg/ kgBB | 0.354 | Normal |
| KGD setelah induksi 3 hari | ND | 0.406 | Normal |
| | HFD | 0.051 | Normal |
| | HFD + 25 mg/ kgBB | 0.074 | Normal |
| | HFD + 35 mg/ kgBB | 0.797 | Normal |
| | ND + 25 mg/ kgBB | 0.060 | Normal |
| | ND + 35 mg/ kgBB | 0.394 | Normal |
| KGD setelah induksi 7 hari | ND | 0.240 | Normal |
| | HFD | 0.163 | Normal |
| | HFD + 25 mg/ kgBB | 0.492 | Normal |
| | HFD + 35 mg/ kgBB | 0.975 | Normal |
| | ND + 25 mg/ kgBB | 0.218 | Normal |
| | ND + 35 mg/ kgBB | 0.163 | Normal |



Dari data tabel di atas dapat dilihat bahwa seluruh data kadar gula darah tikus dalam penelitian ini baik sebelum induksi, setelah induksi selama 3 hari, maupun setelah induksi selama 7 hari terdistribusi normal. Hal ini dapat dilihat dari nilai P hasil analisa pada seluruh kelompok perlakuan yang lebih besar dari 0.05. Oleh karena itu, data kadar gula darah tikus ini dianalisa dengan uji statistik parametrik yaitu one-way ANOVA dan diikuti dengan post hoc test.

Tabel 2: Perbandingan Kadar Gula Darah Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan

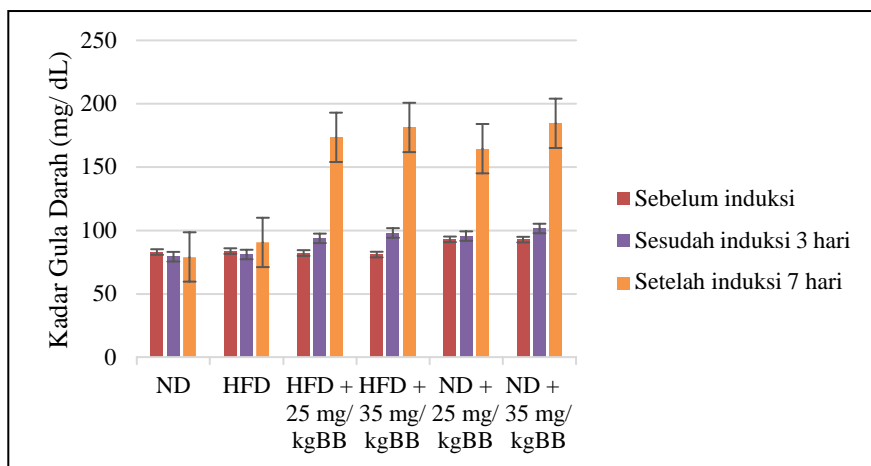
| Kelompok perlakuan | Kadar gula darah,mg/dL [Mean±SD] | | |
|--------------------|-------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| | Sebelum induksi | Sesudah induksi 3 hari | Setelah induksi 7 hari |
| ND | 83.00±10.89 | 79.25±3.77 ^a | 79.00±3.11 ^a |
| HFD | 83.75±5.56 | 81.00±4.76 ^{ab} | 90.50±7.19 ^a |
| HFD + 25 mg/ kgBB | 82.25±7.41 | 93.75±4.35 ^{bc} | 173.50±4.04 ^{bc} |
| HFD + 35 mg/ kgBB | 81.00±8.90 | 98.00±4.55 ^c | 181.25±5.56 ^c |
| ND + 25 mg/ kgBB | 93.00±21.24 | 95.50±9.81 ^c | 164.50±5.92 ^b |
| ND + 35 mg/ kgBB | 92.75±13.67 | 101.50±7.85 ^c | 184.50±7.19 ^c |
| Nilai P | 0.584 | 0.000 | 0.000 |

Dari data tabel di atas dapat dilihat bahwa kadar gula darah tikus sebelum induksi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan, hal ini terlihat dari nilai P kadar gula darah sebelum induksi yang lebih besar dari 0.05 (Nilai P = 0.584). Setelah 3 hari perlakuan, kadar gula



darah tikus yang diberikan kombinasi STZ dan pakan tinggi lemak secara signifikan meningkatkan kadar gula darah (Nilai $P < 0.05$).

Menariknya, setelah 7 hari perlakuan, kelompok tikus yang mendapatkan STZ dengan dosis 35 mg/ kgBB dengan diet normal yaitu sebesar 184.50 ± 7.19 mg/ dl, kemudian diikuti oleh kelompok tikus yang mendapat STZ 35 mg/ kgBB dengan diet tinggi lemak (181.25 ± 5.56 mg/dL), STZ 25 mg/ kgBB dengan diet tinggi lemak (173.50 ± 4.04 mg/dL), dan STZ 25/ kg BB dengan diet normal (164.50 ± 5.92 mg/dL). Sementara itu, pada kelompok tikus yang hanya diberi diet tinggi lemak cenderung tidak menunjukkan peningkatan kadar gula yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok normal. Untuk lebih jelasnya perbandingan kadar gula darah tikus pada seluruh kelompok perlakuan dapat dilihat pada gambar berikut ini.



Gambar 12: Histogram Kadar Gula Darah Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan Selama Penelitian



PERBANDINGAN BERAT BADAN

Sebagai salah satu parameter penelitian yang dievaluasi dalam penelitian ini, maka sebelum dilakukan perbandingan berat badan tikus, dilakukan analisa normalitas dari data berat badan tikus dengan menggunakan Shapiro-Wilk. Hasil analisa normalitas data tersebut dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 3: Analisa Normalitas Data Berat Badan Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan

| Parameter | Kelompok perlakuan | Nilai P | Distribusi data |
|------------------------------------|--------------------|---------|-----------------|
| Berat badan sebelum induksi | ND | 0.732 | Normal |
| | HFD | 0.304 | Normal |
| | HFD + 25 mg/ kgBB | 0.168 | Normal |
| | HFD + 35 mg/ kgBB | 0.852 | Normal |
| | ND + 25 mg/ kgBB | 0.900 | Normal |
| | ND + 35 mg/ kgBB | 0.996 | Normal |
| Berat badan setelah induksi 3 hari | ND | 0.462 | Normal |
| | HFD | 0.299 | Normal |
| | HFD + 25 mg/ kgBB | 0.407 | Normal |
| | HFD + 35 mg/ kgBB | 0.755 | Normal |
| | ND + 25 mg/ kgBB | 0.567 | Normal |
| | ND + 35 mg/ kgBB | 0.947 | Normal |
| Berat badan setelah induksi 7 hari | ND | 0.952 | Normal |
| | HFD | 0.074 | Normal |
| | HFD + 25 mg/ kgBB | 0.388 | Normal |
| | HFD + 35 mg/ kgBB | 0.707 | Normal |
| | ND + 25 mg/ kgBB | 0.405 | Normal |
| | ND + 35 mg/ kgBB | 0.985 | Normal |



Dari data tabel di atas dapat dilihat bahwa seluruh data berat badan tikus dalam penelitian ini baik sebelum induksi, setelah induksi selama 3 hari, maupun setelah induksi selama 7 hari terdistribusi normal. Hal ini dapat dilihat dari nilai P hasil analisa pada seluruh kelompok perlakuan yang lebih besar dari 0.05. Oleh karena itu, data berat badan tikus ini dianalisa dengan uji statistik parametrik yaitu one-way ANOVA dan diikuti dengan post hoc test.

Berdasarkan hasil analisa normalitas data, perbandingan berat badan tikus sebelum induksi, setelah induksi selama 3 hari dan setelah induksi selama 7 hari pada seluruh kelompok perlakuan dideskripsikan pada tabel berikut ini.

Tabel 4. Perbandingan Berat Badan Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan

| Kelompok perlakuan | Berat badan, Kg [Mean±SD] | | |
|--------------------|------------------------------|------------------------|------------------------|
| | Sebelum induksi | Sesudah induksi 3 hari | Setelah induksi 7 hari |
| ND | 194.25±12.97 | 194.50±11.73 | 195.00±11.94 |
| HFD | 178.20±8.06 | 179.75±7.32 | 186.75±6.95 |
| HFD + 25 mg/kgBB | 203.25±30.20 | 206.25±40.29 | 212.00±36.48 |
| HFD + 35 mg/kgBB | 186.50±26.19 | 188.50±25.11 | 195.25±24.97 |
| ND + 25 mg/kgBB | 192.50±19.82 | 204.75±23.60 | 207.25±24.84 |
| ND + 35 mg/kgBB | 232.25±16.94 | 226.00±18.42 | 229.50±18.16 |
| Nilai P | 0.026 | 0.148 | 0.157 |



Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa berat badan tikus sepanjang penelitian menunjukkan perbedaan yang signifikan antara sebelum induksi serta setelah induksi. Hal ini terlihat dari nilai P dari berat badan sebelum induksi (Nilai P = 0.026), setelah induksi selama 3 hari (Nilai P = 0.148), dan setelah induksi selama 7 hari (Nilai P = 0.157).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar gula darah tikus sebelum induksi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan, hal ini terlihat dari nilai P kadar gula darah sebelum induksi yang lebih besar dari 0.05 (Nilai P = 0.584). Pada hari ketiga kelompok perlakuan, kadar gula darah tikus yang diberikan kombinasi STZ dan pakan tinggi lemak secara signifikan meningkatkan kadar gula darah (Nilai P < 0.05). Namun, setelah 7 hari perlakuan, kelompok tikus yang mendapatkan STZ dengan dosis 35 mg/ kgBB dengan diet normal yaitu sebesar 184.50 ± 7.19 mg/ dl, kemudian diikuti oleh kelompok tikus yang mendapat STZ 35 mg/ kgBB dengan diet tinggi lemak (181.25 ± 5.56 mg/dL), STZ 25 mg/ kgBB dengan diet tinggi lemak (173.50 ± 4.04 mg/dL), dan STZ 25/ kg BB dengan diet normal (164.50 ± 5.92 mg/dL). Sementara itu, pada kelompok tikus yang hanya diberi diet tinggi lemak cenderung tidak menunjukkan peningkatan kadar gula yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok normal.

Pada penelitian ini menggunakan STZ dikarenakan induksi STZ lebih baik digunakan dalam membuat hewan model diabetes, karena mampu mempertahankan hiperglikemia dalam waktu yang lama sehingga memudahkan pengamatan terhadap patofisiologi dan komplikasi diabetes. Induksi *streptozotocin* dapat memicu terjadi



DM tipe 1 maupun DM tipe 2 tergantung dosis dan perlakuan terhadap hewan model.

Kondisi diabetes dengan adanya paparan diet tinggi lemak atau gula jangka pendek ataupun jangka panjang menyebabkan kerusakan sinaptik yang menghasilkan kerusakan neurotransmitter dan sinaptik di hipokampus (Girault *et al.*, 2019). Kondisi pemberian diet tinggi lemak jangka panjang menunjukkan peningkatan ekspresi sitokin pro inflamasi pada hipokampus tikus seperti IL-6, IL-1 β dan TNF- α . Pemberian diet tinggi lemak jangka pendek selama 7 hari pada tikus spargue dawley dewasa dapat menurunkan pensinyalan insulin hipokampus disertai dengan beberapa modifikasi sitoskeletal, kerusakan dendritik hipokampus dan peningkatan reaktivasi astrosit yang dihubungkan dengan perubahan mikroglial (Calvo-Ochoa *et al.*, 2014).

Proliferasi mikroglial juga berkaitan dengan usia saat terpapar diet tinggi lemak. Tikus yang tua tampaknya lebih rentan terhadap pengembangan diet tinggi lemak yang menginduksi neuroinflamasi. Model diet tinggi lemak dengan STZ untuk meniru kondisi klinis diabetes melitus tipe 2 dari kondisi transisi resisten insulin (kondisi pradiabetes yang disebabkan oleh diet tinggi lemak) ke kondisi hiperglikemik yang sesungguhnya (STZ). Induksi diet tinggi lemak jangka pendek dan STZ pada tikus wistar remaja menunjukkan penurunan ekspresi protein GLUT4 sitosol di hipokampus tikus, di mana kadar protein GLUT4 sitosol dan membran GLUT4 yang dimediasi P-Akt translokasi di neuron hipokampus berkurang selama diabetes. Hal ini menginduksi gangguan regulasi insulin diikuti oleh gangguan sinyal Akt yang memicu rendahnya ambilan glukosa (Hussain, Jain dan Samaiya, 2019).



Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Zulkarnain (2013) mengenai perubahan kadar glukosa darah puasa pada tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi streptozotocin dosis rendah menyatakan bahwa data kedua kelompok pada akhir minggu ke-12 pasca induksi juga memperlihatkan perbedaan bermakna ($p = 0,004$) yang menunjukkan belum terjadi perbaikan spontan kadar GDP. Pemberian tunggal STZ dosis rendah (35 mg/Kg i.p) dapat meningkatkan kadar GDP dan belum terjadi perbaikan spontan kadar GDP yang diamati setelah 12 minggu pasca induksi ($p = 0,004$) (Zulkarnain, 2013).

Beberapa peneliti memilih hewan model yang tepat untuk menilai perubahan kadar glukosa darah yang terjadi setelah kerusakan parsial atau menyeluruh sel beta pankreas. Srinivasan dan Ramarao menyatakan bahwa hewan model diabetes dapat dimanipulasi secara spontan melalui genetik, maupun non spontan melalui pankreatomi parsial, diet tinggi lemak dan atau induksi dengan zat diabetogenik seperti *streptozotocin* (STZ) dan alloxan (Srinivasan dan Ramarao, 2012).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Li et al menyatakan bahwa reversibilitas secara spontan pada minggu ke-36 pasca pemberian *streptozotocin* dosis rendah secara bertahap. Hasil penelitiannya menunjukkan kadar glukosa darah dan insulin kembali normal dan tidak ada proses infiltrasi limfosit pada pulau Langerhans pankreas pada akhir pengamatan (Li et al., 2013). STZ mampu mempengaruhi glukosa darah melalui 3 mekanisme yakni antara lain : 1) Penumpukan atau hilangnya respon insulin tahap pertama, sehingga sekresi insulin terlambat dan gagal mengembalikan lonjakan gula darah prandial dalam waktu yang normal, 2)



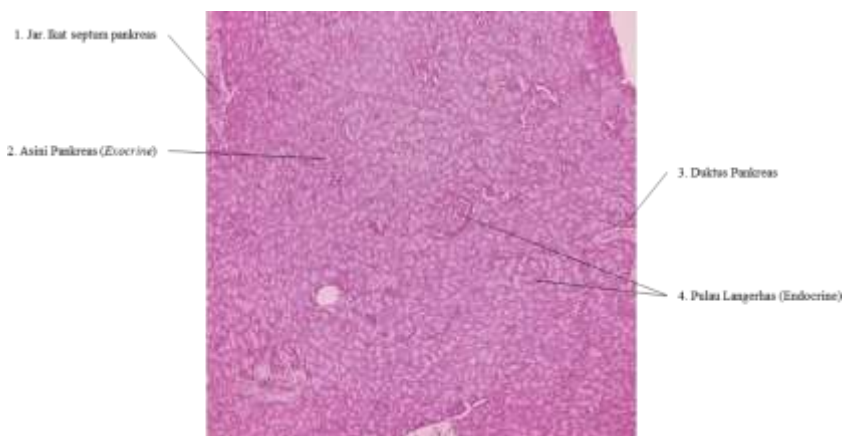
Penurunan sensitifitas insulin sebagai respon terhadap glukosa sedemikian hingga menyebabkan hiperglikemia, 3) Gagal memberikan stimulasi terhadap respon insulin yang wajar (Firdaus, Marliyati dan Roosita, 2016)

Peneliti berasumsi jika dipertahankan beberapa minggu lagi kemungkinan akan terjadi perbaikan kadar glukosa darah akibat reversibilitas spontan sel beta pankreas. Oleh karena itu diperlukan pengamatan lebih lanjut mengenai mekanisme dan faktor yang terlibat dalam proses pemulihan sel beta pankreas tersebut.



GAMBARAN HISTOPATOLOGI

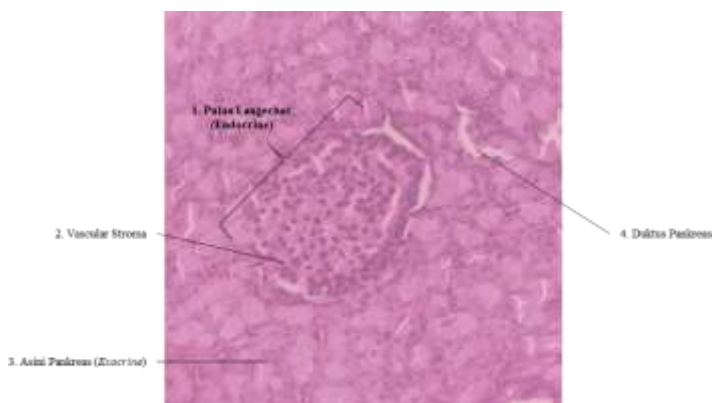
Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan perubahan histopatologi pankreas antara kelompok kontrol dan kelompok eksperimen. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan terhadap tikus yang telah dibagi dalam 6 kelompok perlakuan yaitu kelompok 1 (ND), kelompok 2 (HFD), kelompok 3 (HFD + STZ 25mg/KgBB), kelompok 4 (HFD + STZ 35mg/KgBB), kelompok 5 (ND + STZ 25mg/KgBB), dan kelompok 6 (ND + STZ 35mg/KgBB) dapat diketahui bahwa secara mikroskopik gambaran histopatologi pankreas terjadi perubahan.



Gambar 13: Histologi Pankreas Tikus kelompok ND. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 100x

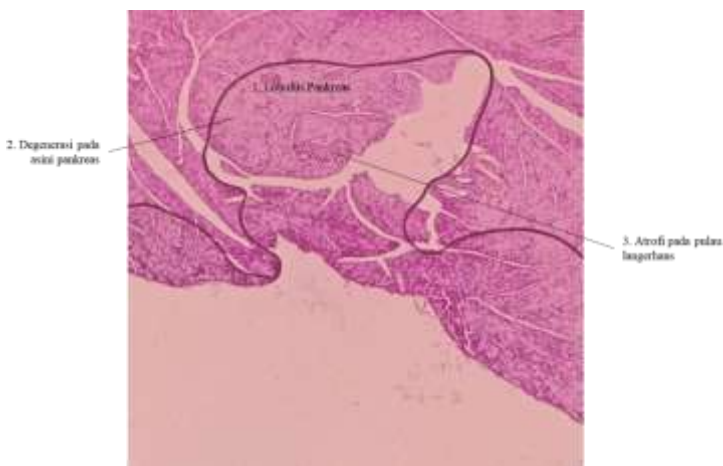


MODEL HEWAN COBA DIABETES– Kombinasi Diet Tinggi Lemak dan Induksi Streptozotocin



Gambar 14: Histologi Pankreas Tikus kelompok ND. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 400x

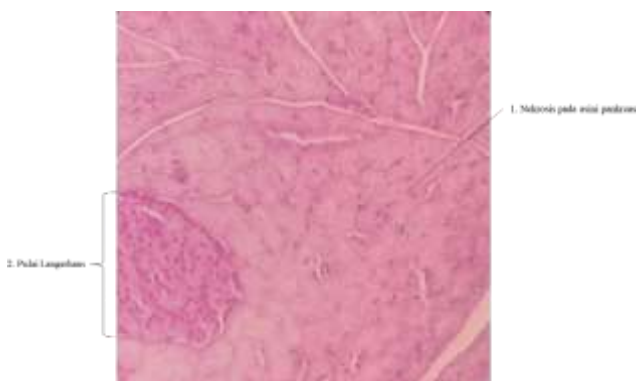
Pada kelompok ND (kelompok 1) dijumpai gambaran sel pankreas yang normal tanpa kerusakan apapun. Dimana jaringan pankreas terdiri atas kelenjar-kelenjar dengan bentuk inti sel bulat dan seragam.



Gambar 15: Histologi Pankreas Tikus kelompok HFD. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 100x

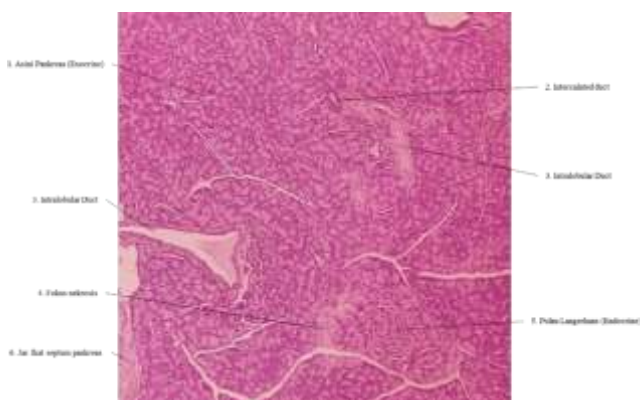


MODEL HEWAN COBA DIABETES– Kombinasi Diet Tinggi Lemak dan Induksi Streptozotocin



Gambar 16: Histologi Pankreas Tikus kelompok HFD. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 400x

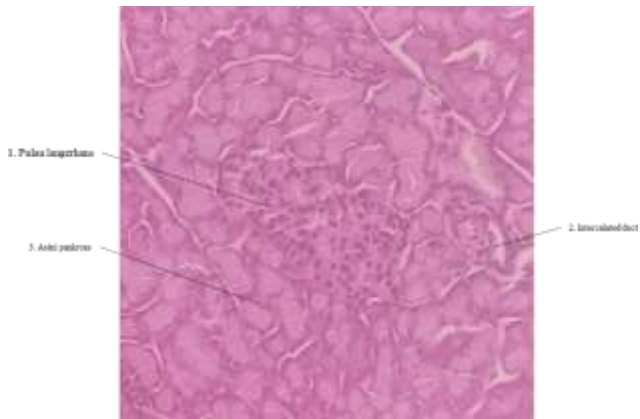
Pada kelompok HFD didapati gambaran sel-sel asini pancreas yang mengalami berbagai derajat degenerasi sel mulai dari piknotik, kerioeksis, hingga kariolitik yang digambarkan sebagai hilangnya inti sel. Sedangkan pada pulau-pulau langherns beberapa sudah mulai mengalami atrofi dan jumlah pulau-pulau Langerhans pada lapang pandang besar cenderung lebih sedikit.



Gambar 17: Histologi Pankreas Tikus kelompok HFD + 25 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 100x

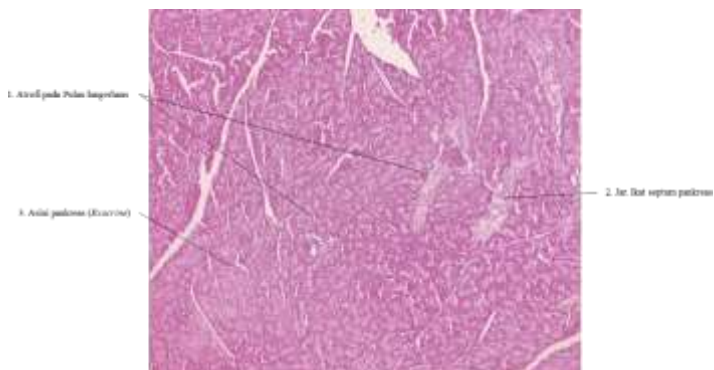


MODEL HEWAN COBA DIABETES– Kombinasi Diet Tinggi Lemak dan Induksi Streptozotocin



Gambar 18: Histologi Pankreas Tikus kelompok HFD + 25 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 400x

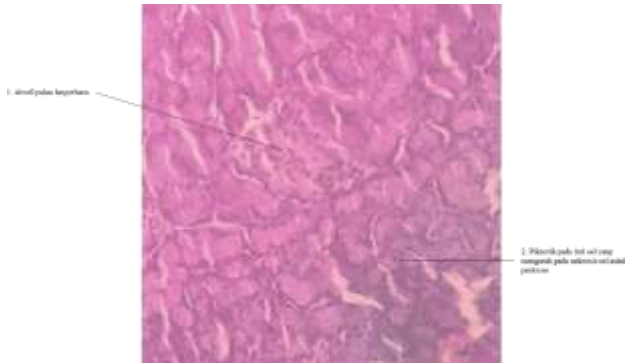
Dibandingkan dengan kelompok HFD, jaringan pankreas tikus pada kelompok ketiga juga mengalami kerusakan yang lebih parah. Pada kelompok 3 didapati nekrosis sel yang lebih banyak, degenerasi sel yang lebih luas, terdapat kumpulan sel radang dan terdapat aterosklerosis maupun kongesti yang lebih luas dan nyata. terdapat juga perdarahan interstitial di beberapa bagian lapang pandang.



Gambar 19: Histologi Pankreas Tikus kelompok HFD + 35 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 100x

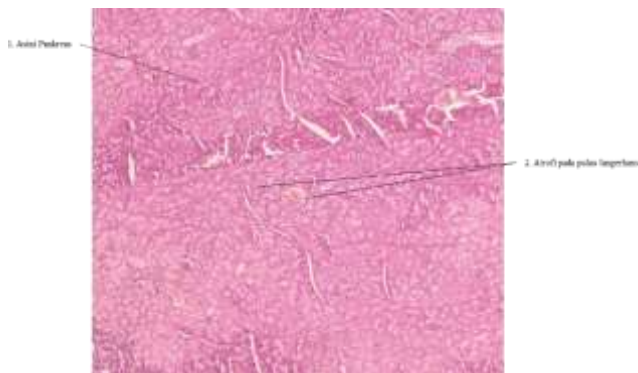


MODEL HEWAN COBA DIABETES– Kombinasi Diet Tinggi Lemak dan Induksi Streptozotocin



Gambar 20: Histologi Pankreas Tikus kelompok HFD + 35 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 400x

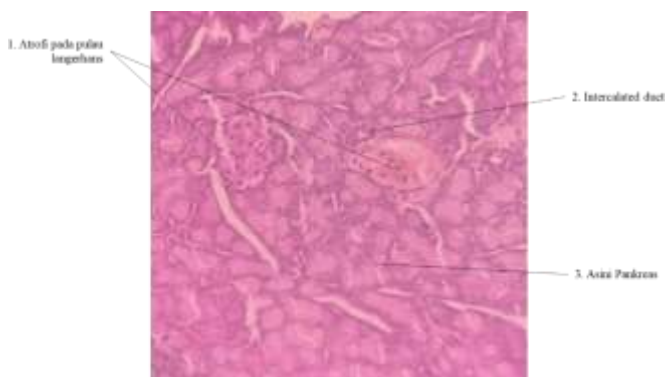
Kerusakan yang terjadi pada kelompok HFD + 35 mg/ kgBB tidak jauh berbeda dengan kelompok HFD + 25 mg/ kgBB, tetapi bila dibandingkan dengan kelompok lain, kerusakan jaringan pankreas lebih jelas terlihat. Pada kelompok ini, perdarahan interstitial sangat jelas terlihat, kongesti juga sangat jelas, dan nekrosis juga terlihat hampir disemua lapang pandang. Degenerasi sel juga masih banyak dijumpai.



Gambar 21: Histologi Pankreas Tikus kelompok ND + 25 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 100x

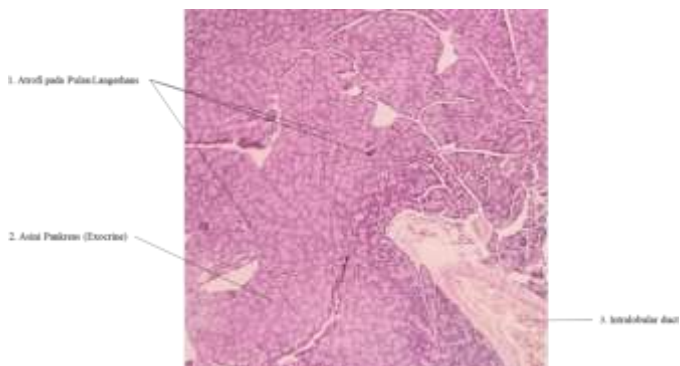


MODEL HEWAN COBA DIABETES– Kombinasi Diet Tinggi Lemak dan Induksi Streptozotocin

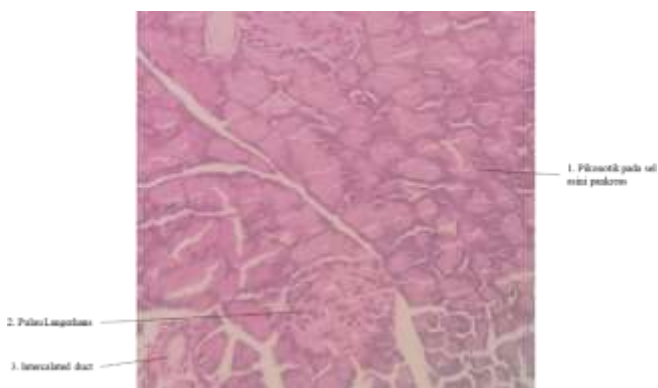


Gambar 22: Histologi Pankreas Tikus kelompok ND + 25 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 400x

Sedangkan pada kelompok ND + 25 mg/ kgBB juga terjadi kerusakan pada jaringan pankreas tikus yang dapat dilihat dari terjadinya nekrosis sel yang tidak terlalu banyak (beberapa lapang pandang), degenerasi sel yang luas, terdapat kumpulan sel radang dan terdapat aterosklerosis maupun perdarahan interstisial dan kongesti.



Gambar 23: Histologi Pankreas Tikus kelompok ND + 35 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 100x



Gambar 24: Histologi Pankreas Tikus kelompok ND + 35 mg/ kgBB. Stain: Haematoxylin Eosin. Perbesaran: 400x

Jaringan pankreas tikus kelompok ND + 35 mg/ kgBB juga mengalami kerusakan yang tidak jauh berbeda dengan kelompok ND + 25 mg/ kgBB. Dapat dilihat bahwa terjadi nekrosis sel yang tidak terlalu banyak (beberapa lapang pandang), degenerasi sel yang luas, terdapat kumpulan sel radang dan terdapat aterosklerosis maupun perdarahan interstitial dan kongesti.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa gambaran histopatologi jaringan pankreas pada 6 kelompok mengalami kerusakan yang dapat dilihat dari terjadinya nekrosis sel, degenerasi sel, terdapat kumpulan sel radang dan dijumpai aterosklerosis dan kongesti pembuluh darah. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Srinivasni yang menyatakan bahwa Kerusakan yang ditimbulkan akibat induksi STZ tergantung dosis dan jenis perlakuan terhadap hewan model (Srinivasan dan Ramarao, 2012).

Menurut Erwin, et al (2013) peningkatan persentase jumlah sel beta yang mengalami nekrosis menunjukkan kerusakan pada sel beta



yang berakibat menurunnya sekresi insulin sehingga menimbulkan DM. Hal ini tidak berbeda nyata pada kondisi kelompok perlakuan glibenklamid, kedua kelompok mengalami kondisi yang sama. Selain jumlah sel beta yang sedikit dan kerusakan sel juga dapat dilihat ukuran pulau Langerhans yang kecil (Erwin *et al.*, 2013).

Peneliti berasumsi bahwa tikus diabetes yang diinduksi STZ terjadi akibat adanya kerusakan dan kematian sel beta pankreas. Sitotoksitas STZ menyebabkan pelepasan radikal bebas yang memicu stres oksidatif intraseluler (Lenzen, 2008). Streptozotocin secara selektif cenderung masuk dan terakumulasi dalam sel beta pankreas, yang diperantarai oleh ikatan transporter glukosa 2 (GLUT2) di membran plasma. Organ-organ lain yang mengekspresikan GLUT2 seperti hati dan ginjal, juga akan mengalami kerusakan akibat induksi STZ. Kerusakan sel beta pankreas terjadi dalam waktu 2-4 hari setelah pemberian STZ, yang ditandai dengan pembengkakan pankreas dan degenerasi sel beta pulau Langerhans (Ragbetli dan Ceylan, 2010).

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Zulkarnain (2013) yang menyatakan bahwa terjadi penurunan rerata kadar GDP secara bertahap pada tiap minggu, walaupun belum mencapai perbaikan GDP normal dan secara histopatologis diperlukan pemeriksaan jaringan pankreas untuk menilai kerusakan yang terjadi pada pulau Langerhans pankreas (Zulkarnain, 2013).

Induksi (STZ) dosis rendah bertanggung jawab atas kerusakan sedang pada sel beta pankreas. Kerusakan parsial ini menyebabkan sel-sel beta mengeluarkan lebih sedikit insulin yang mengakibatkan toleransi glukosa menyerupai diabetes melitus tipe 2 pada manusia.



Dosis STZ penting untuk pengembangan diabetes tipe 1 dan tipe 2 pada tikus (Mehta dan Banerjee, 2017). Pada penelitian yang dilakukan oleh Guo et al (2012), induksi diabetes melitus tipe 2 menggunakan 30 mg/kg STZ ditambah diet tinggi lemak dan pada penelitian lain induksi diabetes melitus tipe 2 menggunakan 40mg/kg STZ ditambah diet tinggi lemak (Sharma *et al.*, 2011; Guo *et al.*, 2018). Diet tinggi lemak dapat memicu obesitas, hiperinsulinemia, dan mempengaruhi homeostatik glukosa yang menyebabkan kegagalan kompensasi oleh sel beta pankreas. Obesitas lebih disebabkan oleh manipulasi lingkungan daripada gen, diperkirakan memodelkan situasi diabetes melitus tipe 2 pada manusia lebih akurat daripada model genetik dari obesitas untuk meginduksi diabetes. Beberapa studi melaporkan bahwa diet tinggi lemak selama 2-7 minggu menginduksi resistensi insulin yang stabil (Vatandoust *et al.*, 2018).



PENUTUP

Adapun kesimpulan yang dapat diambil dari buku ini sesuai dengan tujuan penulisan buku ini yang menjawab rumusan masalah yang ada, yaitu sebagai berikut:

- a. Gambaran histopatologi jaringan pankreas mengalami kerusakan yang dapat dilihat dari terjadinya nekrosis sel, degenerasi sel, terdapat kumpulan sel radang dan dijumpai aterosklerosis dan kongesti pembuluh darah.
- b. Kadar gula darah tikus sebelum induksi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan, hal ini terlihat dari nilai P kadar gula darah sebelum induksi.
- c. Kadar gula darah tikus yang diberikan kombinasi STZ dan pakan tinggi lemak secara signifikan meningkatkan kadar gula darah (Nilai $P < 0.05$).



GLOSARIUM

| | |
|----------------------|---|
| Akut | Memiliki periode atau waktu yang singkat dan relatif berat. |
| Angiopati CCK | Setiap penyakit pembuluh darah atau limfatik. Suatu hormon polipeptida yang disekresikan oleh mukosa usus bagian atas dan oleh hipotalamus. CCK merangsang kontraksi kandung empedu (dengan pelepasan empedu) dan sekresi enzim pankreas. |
| Degenerasi | Kemerosotan (<i>deterioration</i>); perubahan dari bentuk yang lebih tinggi ke bentuk yang lebih rendah; terutama perubahan jaringan menjadi bentuk yang kurang aktif secara fungsional. |
| Diabetes | Berbagai kelainan yang ditandai dengan <i>polyuria</i> (banyak kencing). Sindrom kronis gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak karena tidak tercukupinya sekresi insulin atau karena resistensi insulin jaringan. |
| Diabetes Mellitus | Asam nukleat yang mengandung gula berupa deoksiribosa; merupakan bahan genetik utama dari semua organisme seluler dan virus DNA, dan terutama ditemukan di nukleus. DNA adalah polimer linier atau melingkar dengan tulang punggung yang terdiri dari bagian deoksiribosa yang dihubungkan oleh gugus fosfat yang melekat pada 5' dan 3' hidroksilnya, dengan rantai samping berupa basa purin (adenin, guanin) dan pirimidin |



| | |
|---------------|--|
| | (sitosin, timin) yang melekat pada gula. Dalam DNA untai ganda, untai dipelintir untuk membentuk heliks ganda dan antiparalel. |
| Glukagon | Suatu hormon polipeptida yang disekresikan oleh sel alfa pulau Langerhans sebagai respons terhadap hipoglikemia atau adanya asetilkolin, asam amino tertentu, atau hormon pertumbuhan. Glukagon merangsang glikogenolisis di hati dengan mengaktifkan fosforilase hati, mempromosikan glukoneogenesis dan ketogenesis, dan merangsang pelepasan insulin oleh pulau pankreas. |
| Glukosa | Suatu aldohexosa, $C_6H_{12}O_6$, terbentuk secara alami sebagai bentuk D dan ditemukan sebagai monosakarida bebas dalam buah-buahan dan tumbuhan lain dan dalam darah normal semua hewan. Glukosa merupakan produk akhir dari metabolisme karbohidrat dan merupakan sumber energi utama bagi organisme hidup, penggunaannya dikendalikan oleh insulin. |
| HbA1C | Hemoglobin A1C, Sebuah komponen kecil dari hemoglobin yang mengikat glukosa. |
| Hiperglikemik | Peningkatan kadar glukosa dalam darah secara tidak normal, seperti pada diabetes mellitus. |
| IL | Interleukin, istilah umum untuk sekelompok sitokin multifungsi yang diproduksi oleh berbagai sel limfoid dan nonlimfoid serta memiliki efek setidaknya sebagian dalam sistem limfopietik. |
| Insulin | Hormon protein yang disekresikan oleh sel beta pulau pankreas, berfungsi sebagai sinyal hormonal pada keadaan makan; Insulin |



disekresikan sebagai respons terhadap peningkatan kadar glukosa dan asam amino dalam darah dan menginduksi penyimpanan dan penggunaan molekul bahan bakar secara efisien dengan mengendalikan transportasi metabolit dan ion lintas membran sel serta mengatur jalur biosintetik intraseluler. Insulin merangsang masuknya glukosa, asam lemak, dan asam amino ke dalam sel; menginduksi glikogen, protein, dan sintesis lipid; dan menghambat glukoneogenesis, degradasi glikogen, degradasi protein, dan lipolisis. Sekresinya juga dipengaruhi oleh hormon gastrointestinal dan aktivitas saraf otonom. Insulin terbentuk dari rantai polipeptida tunggal (proinsulin) yang dibelah oleh protease di dua titik; potongan ujung (rantai A dan B), disatukan oleh jembatan disulfida, membentuk insulin; peptida C penghubung juga diseekresikan tetapi tidak memiliki aktivitas fisiologis.

Kronis
Lemak

Bertahan dalam jangka waktu yang lama. Senyawa yang mengandung hidrokarbon alifatik sebagai penyusun utama dan mudah disimpan dalam tubuh, berfungsi sebagai sumber bahan bakar, merupakan konstituen penting dari struktur sel, dan melayani fungsi biologis lainnya. Senyawa yang termasuk dalam lemak meliputi asam lemak, lemak netral, lilin, dan steroid. Sedangkan, bentuk majemuk terdiri dari glikolipid, lipoprotein, dan fosfolipid.



| | |
|----------------|---|
| Makroangiopati | Angiopati yang melibatkan pembuluh darah besar, seperti yang terlihat pada diabetes mellitus dan kondisi lainnya. |
| Metabolisme | Akumulasi dari semua proses fisik dan kimia yang menghasilkan dan memelihara zat organik yang terorganisir (anabolisme), dan juga transformasi suatu senyawa dengan melibatkan penggunaan energi yang tersedia oleh organisme (katabolisme). |
| Mikroangiopati | Angiopati yang melibatkan pembuluh darah kecil. |
| Nekrosis | Akumulasi perubahan morfologis yang menunjukkan kematian sel dan disebabkan oleh aksi degradatif enzim yang progresif; Nekrosis dapat mempengaruhi kelompok sel atau bagian dari struktur atau organ. |
| Pankreas | Kelenjar <i>racemose</i> (menyerupai seikat anggur) yang besar, memanjang, dan terletak melintang di belakang lambung, antara limpa dan duodenum. Bagian sebelah kanan atau kepala (<i>caput pancreas</i>) lebih besar dan mengarah ke bawah; bagian kiri atau ekornya (<i>cauda pancreas</i>) melintang dan berakhir dekat dengan limpa. Bagian endokrin (endokrin pankreas) terdiri dari pulau-pulau Langerhans, yang mengandung sel beta yang menghasilkan insulin, sel alfa yang menghasilkan glukagon, dan sel delta yang menghasilkan somatostatin; ketiga hormon ini disekresikan langsung ke dalam aliran darah. Beberapa pulau mengandung sel PP yang mensekresi polipeptida pankreas. Bagian eksokrin (eksokrin pankreas) terdiri dari asinus |



| | |
|--------------|--|
| | <p>pankreas, unit sekretorik yang memproduksi dan mensekresikan getah pankreas ke duodenum, yang mengandung enzim penting untuk pencernaan protein.</p> |
| Polidipsia | <p>Rasa haus berlebihan yang kronis disertai asupan cairan; mungkin dapat disebabkan penyebab organik, seperti dehidrasi diabetes mellitus, diabetes insipidus, atau reaksi terhadap pengobatan, atau berasal dari psikologis.</p> |
| Polifagia | <p>Makan berlebihan; kerakusan.</p> |
| Poliuria | <p>keluarnya sejumlah besar urin dalam periode tertentu, seperti pada diabetes mellitus.</p> |
| Prevalensi | <p>Jumlah kasus penyakit yang ada dalam suatu populasi pada waktu tertentu, baik pada suatu titik waktu (<i>point</i>) maupun selama periode waktu (<i>periode</i>).</p> |
| Sekresi | <p>Proses mengelaborasi produk tertentu sebagai hasil dari aktivitas kelenjar.</p> |
| Sekretin | <p>Suatu hormon polipeptida basa kuat yang disekresikan oleh mukosa duodenum dan jejunum bagian atas ketika kimus asam memasuki usus. Sekretin merangsang pelepasan jus pankreas oleh pankreas dan pada tingkat lebih rendah empedu oleh hati, yang keduanya mengandung bikarbonat dan mengubah pH duodenum dari asam menjadi basa, sehingga memfasilitasi aksi enzim pencernaan usus.</p> |
| Somatostatin | <p>Salah satu dari beberapa tetradekapeptida siklik yang dielaborasi terutama oleh eminensia median hipotalamus dan oleh sel delta pulau pankreas; Hormon ini</p> |



menghambat pelepasan hormon pertumbuhan, tirotropin, dan kortikotropin oleh adenohipofisis, insulin dan glukagon oleh pankreas, gastrin oleh mukosa lambung, sekretin oleh mukosa usus, dan renin oleh ginjal.

Streptozotocin Suatu antibiotik antineoplastik dari kelompok *nitrosourea* yang berasal dari *Streptomyces achromogenes* atau diproduksi secara sintesis; digunakan terutama dalam pengobatan tumor pankreas serta tumor endokrin lainnya seperti gastrinoma terkait dengan sindrom Zollinger-Ellison dan glucagonoma.

TNF Sitokin multifungsi yang memainkan peran penting dalam berbagai peristiwa seluler seperti kelangsungan hidup sel, proliferasi, diferensiasi, dan kematian sel. Sebagai sitokin pro-inflamasi, TNF disekresikan oleh sel-sel inflamasi, yang mungkin terlibat dalam karsinogenesis terkait peradangan.

TTGO Suatu test yang digunakan untuk menilai responden tubuh terhadap gula (glukosa) dan merupakan suatu bentuk test skrining yang umum dilakukan pada kasus diabetes mellitus tipe 2.



DAFTAR PUSTAKA

- Afdal dan Rini, E. A. (2012) “Neglected-Noncompliant Type 1 Diabetes Mellitus with Complications,” *Jurnal Kesehatan Andalas*, 1(2), hal. 107–111.
- Azis, W. A., Muriman, L. Y. dan Burhan, S. R. (2020) “Hubungan Tingkat Pengetahuan dengan Gaya Hidup Penderita Diabetes Mellitus,” *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 2(1), hal. 105–114. doi: 10.37287/jppp.v2i1.52.
- Calvo-Ochoa, E. *et al.* (2014) “Short-term high-fat-and-fructose feeding produces insulin signaling alterations accompanied by neurite and synaptic reduction and astroglial activation in the rat hippocampus,” *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 34(6), hal. 1001–1008. doi: 10.1038/jcbfm.2014.48.
- Emilda (2018) “Efek Senyawa Bioaktif Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii* Ness Ex. Bl.) terhadap Diabetes Mellitus: Kajian Pustaka,” *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*, 5(1), hal. 246–252.
- Eroschenko, V. P. (2015) *Atlas Histologi diFiore dengan Korelasi Fungsional*. 12 ed. Jakarta: EGC.
- Erwin *et al.* (2013) “Ekspresi Insulin pada Pankreas Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Dengan Streptozotocin Berulang,” *Jurnal Kedokteran Hewan*, 7(2), hal. 97–100.
- Fatimah, R. N. (2015) “Diabetes Melitus Tipe 2,” *Medical Journal of*



Lampung University, 4(5), hal. 93–101.

Firdaus, Marliyati, S. A. dan Roosita, K. (2016) “Model Tikus Diabetes Yang Dliinduksi Sterptozotocin- Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Streptozotocin , Sucrose-Induce Diabetic Male Rats Model for Research,” *Jurnal MKMI*, 12(1), hal. 29–34.

Girault, F. M. *et al.* (2019) “Alterations of Brain Energy Metabolism in Type 2 Diabetic Goto-Kakizaki Rats Measured In Vivo by ¹³C Magnetic Resonance Spectroscopy,” *Neurotoxicity Research*, 36(2), hal. 268–278. doi: 10.1007/s12640-017-9821-y.

Grieb P (2016) “Intracerebroventricular Streptozotocin Injections as a Model of Alzheimer’s Disease: in Search of a Relevant Mechanism.,” *Mol Neurobio*, 53(3), hal. 1741–52.

Guo, X. xuan *et al.* (2018) “Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection,” *Journal of Zhejiang University: Science B*, 19(7), hal. 559–569. doi: 10.1631/jzus.B1700254.

Harun, A. (2018) “Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Diabetes Gestasional pada Ibu Hamil di Puskesmas Dahlia Makassar Tahun 2017,” *Jurnal Kesehatan Delima Pelamonia*, 2(1), hal. 30–35.

Husna, F. *et al.* (2019) “Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes,” *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), hal. 131–141. doi: 10.7454/psr.v6i3.4531.



- Hussain, Y., Jain, S. K. dan Samaiya, P. K. (2019) “Short-term westernized (HFFD) diet fed in adolescent rats: Effect on glucose homeostasis, hippocampal insulin signaling, apoptosis and related cognitive and recognition memory function,” *Behavioural Brain Research*, 361, hal. 113–121. doi: 10.1016/j.bbr.2018.12.042.
- Isnaini, N. dan Ratnasari (2018) “Faktor Risiko Mempengaruhi Kejadian Diabetes Mellitus tipe Dua,” *Jurnal Keperawatan dan Kebidanan Aisyiyah*, 14(1), hal. 59–68.
- Kirnantoro dan Maryana (2016) *Anatomi Fisiologi*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Klinik, M. F., Farmasi, F. dan Mada, U. G. (2019) “Analisis Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus Tipe Berdasarkan Pola Peresepan Antidiabetik dan Komplikasi,” 9(4), hal. 260–273.
- Lenzen, S. (2008) “The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes,” *Diabetologia*, 51(2), hal. 216–226. doi: 10.1007/s00125-007-0886-7.
- Li, R.-J. *et al.* (2013) “Diabetes Induced by Multiple Low Doses of STZ Can Be Spontaneously Recovered in Adult Mice,” *Zoological research*, 34(3), hal. 238–243. doi: 10.11813/j.issn.0254-5853.2013.3.0238.
- Lubis, M. A. dan Suprianto, S. (2018) “Analisis Cost-Effectiveness Penggunaan Antidiabetik Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan Peserta BPJS di RSUD HAJI Medan,” *Jurnal Dunia Farmasi*, 2(3), hal. 128–147.



- Mehta, B. K. dan Banerjee, S. (2017) “Characterization of Cognitive Impairment in Type 2 Diabetic Rats,” *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(5), hal. 785–793. doi: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000292.
- Meschel, A. L. (2017) *Histologi Dasar Junqueira Teks & Atlas*. 12 ed. Jakarta: EGC. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Moore, K. L. dan Dalley, A. F. (2013) *Anatomi Berorientasi Klinis Edisi Kelima Jilid 1*. Jakarta: EGC.
- Novrial, D. (2018) “Kerusakan Sel β Pankreas Akibat Induksi Streptozotocin : Tinjauan Patologi,” *Mandala of health*, 3(March), hal. 48.
- PB IDI (2014) *Panduan Praktik Klinis bagi Dokter di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer Edisi Revisi Tahun 2014*. Jakarta: PB IDI.
- Quraisy, C. C. R. S. A. dan Mulyani, N. S. (2021) “Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian diabetes mellitus tipe-II pada pasien rawat jalan,” *Jurnal SAGO Gizi dan Kesehatan*, 2(2), hal. 122–128.
- Ragbetli, C. dan Ceylan, E. (2010) “Effect of streptozotocin on biochemical parameters in rats,” *Asian Journal of Chemistry*, 22(3), hal. 2375–2378.
- Rahayu, A. dan Rodiani (2016) “Efek Diabetes Melitus Gestasional terhadap Kelahiran Bayi Makrosomia,” *Majority*, 5(4), hal. 17–22.



- Rahmasari, I. dan Wahyuni, E. S. (2019) “Efektivitas Memordoca carantia (Pare) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah,” *Infokes Jurnal Ilmiah Rekam Medis dan Informatika Kesehatan*, 9(1), hal. 57–64.
- Ross, M. H. dan Pawlina, W. (2011) *Histology a Text and Atlas*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Rosyada, A. dan Trihandini, I. (2013) “Determinan Komplikasi Kronik Diabetes Melitus pada Lanjut Usia,” *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, 7(9), hal. 395–401.
- Saputra, N. T., Suartha, I. N. dan Dharmayudha, A. A. G. O. (2018) “Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus,” *Buletin Veteriner Udayana*, 10(2), hal. 116. doi: 10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p02.
- Setiati S, Sudoyo AW, Alwi I, Simadibrata M, Setiyohadi B, S. F. (2014) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 6 ed. Jakarta: Interna Publishing.
- Sharma, A. K. *et al.* (2011) “Up-regulation of PPAR γ , heat shock protein-27 and-72 by naringin attenuates insulin resistance, β -cell dysfunction, hepatic steatosis and kidney damage in a rat model of type 2 diabetes,” *British Journal of Nutrition*, 106(11), hal. 1713–1723. doi: 10.1017/S000711451100225X.
- Smeltzer, S. C. (2016) *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Brunner & Suddarth*. 8 ed. Jakarta: EGC.
- Soelistijo, S. A. *et al.* (2019) “Pedoman pengelolaan dan



pengecahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019,” *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*, hal. 1–117.

Soewondo, P. (2015) “Pemantauan Kendali Diabetes Mellitus,” in Soegondo, S. (ed.) *Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Terpadu*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Srinivasan, K. dan Ramarao, P. (2012) “Animal models in type 2 diabetes research: An overview K,” *Indian Journal of Medical Research*, 136(1), hal. 451–472.

Utomo, A. A. *et al.* (2020) “Faktor Risiko Diabetes Mellitus Tipe 2: A Systemic Review,” *AN-NUR: Jurnal Kajian dan Pengembangan*, 1(1), hal. 44–53.

Vatandoust, N. *et al.* (2018) “Novel High-Fat Diet Formulation and Streptozotocin Treatment for Induction of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Rats,” *Advanced Biomedical Research*, 7(1), hal. 107. doi: 10.4103/abr.abr_8_17.

Wulandari, N. A., Waluyo, A. dan Irawati, D. (2019) “Pengalaman Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dalam Melakukan Tindakan Pencegahan Terjadinya Luka pada Kaki,” *Jurnal Keperawatan Silampari*, 2(2), hal. 176–188.

Zulkarnain (2013) “Perubahan Kadar Gula Darah Puasa pada Tikus Sparague Dawley yang Diinduksi Streptozotocin Dosis Rendah,” *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 13(2), hal. 71–76.

INDEKS

- Akut, 20, 56
- Degenerasi, 50, 56
- Diabetes
 - Mellitus, 9, 11, 12, 15, 16, 20, 21, 29, 30, 56, 62, 63, 64, 65, 66, 67
- Glukagon, 57
- Glukosa, 10, 15, 57, 66
- HbA1C, 57
- Hiperglikemik, 17, 57
- Insulin, 9, 18, 21, 26, 27, 57, 62
- Kronis, 58
- Makroangiopati, 20, 59
- Metabolisme, 59
- Mikroangiopati, 20, 59
- Nekrosis, 59
- Pankreas, 23, 25, 26, 28, 35, 36, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 59, 62, 65
- Polidipsia, 60
- Polifagia, 13, 60
- Poliuria, 60
- Sekresi, 60
- Sekretin, 28, 60
- Somatostatin, 60
- Streptozotocin*, 1, 10, 21, 33, 53, 61, 62, 63, 65, 66, 67
- TTGO, 10, 15, 61

Buku Monografi

Model Hewan Coba Diabetes

Buku ini secara singkat memaparkan tentang pengembangan hewan coba melalui penelitian eksperimental dengan menggunakan tikus wistar sebagai hewan coba dan streptozotocin sebagai zat penginduksi

Buku Monograf ini dilengkapi dengan:

Glosarium yang mempermudah pembaca

Ditulis secara sistematis

Dilengkapi dengan gambar-gambar penunjang untuk pembaca

Dosen tetap di Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Kesehatan Masyarakat Universitas Prima Indonesia di Medan. Lahir di Medan, 18 Juli 1983. Mendapatkan gelar dokter di Universitas Sumatera Utara pada tahun 2009. Lulus magister Kesehatan masyarakat dalam bidang Kesehatan Reproduksi di Institut kesehatan Helvetia pada tahun 2017 dan Magister Sains Biomedis dalam bidang Histologi di Universitas Prima Indonesia pada tahun 2019. Pada saat ini menjabat sebagai wakil dekan Bidang SDM di Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia sejak tahun 2018. Mendapatkan sertifikasi AIFO-K (Ahli Ilmu Faal Olahraga-Klinis) pada tahun 2019. Selain itu, penulis juga sedang menjalani Pendidikan doctoral pada bidang kedokteran dasar di Universitas Prima Indonesia.

Maya Sari Mutia

Biografi Penulis Utama



Tentang Penulis dr. Maya Sari Mutia, MKM, M. Biomed

Universitas Prima Indonesia
Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi, dan Kesehatan Masyarakat
Program Studi Pendidikan Dokter
Departemen Histologi
Medan, Sumatera Utara