

ARTIKEL PENELITIAN

Model Hewan Coba Diabetes Mellitus Yang Diinduksi Streptozotocin Terhadap Kadar Gula Darah dan Pankreas

Novalina Siregar¹, Annisa Annastasya², Maya Sari Mutia³, Yolanda Eliza Putri Lubis⁴

^{1,2,3,4}Fakultas Kedokteran Universitas Prima Indonesia

Korespondensi: Maya Sari Mutia; mayasarimutia11@gmail.com; 082161755777

Abstrak

Tujuan: untuk mengetahui kadar gula darah dan gambaran histopatologi pankreas pada Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang di induksi Streptozotocin. **Metode:** Jenis penelitian yang dilakukan adalah Eksperimental laboratorik in vivo. Dengan rancangan penelitian yang dipilih adalah *True Experimental Pre Test and Post Test Control Group Design* dengan hewan uji 24 ekor dan dibagi menjadi enam kelompok dengan perlakuan yang berbeda. Hasilnya dianalisis menggunakan software SPSS, dan untuk gambaran histopatologi tikus dibedah dan pankreas diambil untuk dijadikan preparat lalu dilakukan pewarnaan menggunakan metode Hematoksin Eosin (HE). **Hasil:** Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gambaran histopatologi jaringan pankreas mengalami kerusakan yang dapat dilihat dari terjadinya nekrosis sel, degenerasi sel, terdapat kumpulan sel radang, dijumpai aterosklerosis dan kongesti pembuluh darah. Kadar gula darah tikus yang diberi kombinasi STZ dan diet tinggi lemak secara signifikan meningkatkan kadar gula darah yang signifikan (Nilai P < 0.05). **Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar gula darah dan gambaran histopatologi pankreas Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang di induksi Streptozotocin dan diet tinggi lemak.

Kata kunci: Diabetes Mellitus; Kadar Gula Darah; Streptozotocin; Histologi Pankreas

Abstract

Objective: The purpose of this study was to determine blood sugar levels and histopathological features of the pancreas in Wistar rats (*Rattus norvegicus*) induced by Streptozotocin. **Methods:** The type of research conducted is experimental laboratory in vivo. The research design chosen was *True Experimental Pre-Test and Post Test Control Group Design* with 24 test animals and divided into six different treatment groups. The results were analyzed using SPSS software, and for the histopathological description the rats were dissected and the pancreas was taken for preparation and then stained using the Hematoxylin Eosin (HE) method. **Results:** The results of this study indicate that the histopathological description of pancreatic tissue is damaged which can be seen from the occurrence of cell necrosis, cell degeneration, collections of inflammatory cell, atherosclerosis and vascular congestion are found. Blood sugar levels of rats given a combination of STZ and high-fat diet significantly increased blood sugar levels (P value < 0.05). **Conclusion:** There is a significant relationship between blood sugar levels and pancreatic histopathology in Wistar rats (*Rattus norvegicus*) induced by Streptozotocin and high-fat diet.

Keywords: Diabetes mellitus; Blood Sugar Levels; Streptozotocin; Pancreas Histology

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kumpulan penyakit metabolik yang memiliki karakteristik berupa hiperglikemia yang diakibatkan oleh kelainan kerja insulin, sekresi insulin maupun keduanya.¹

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 menempati posisi teratas, peringkat ketiga dengan 29 juta orang mengalami gangguan toleransi glukosa (usia 20-79 tahun).²

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%. Pada tahun 2018, prevalensi diabetes berdasarkan gejala atau diagnosis dokter meningkat 2%, di antaranya DKI Jakarta memiliki prevalensi diagnosis dokter tertinggi (3,4%), dan terendah provinsi NTT (0,9%). Dibandingkan pria (1,2%), proporsi wanita (1,8%) dengan diabetes cenderung meningkat. Kebanyakan orang dengan diabetes terjadi antara 55-64 dan 65-74 tahun.²

Penderita Diabetes Mellitus dengan usia 15 tahun keatas yang terdiagnosis dan bergejala di Sumatera Utara berdasar Riskesdas tahun 2013 adalah 160.913 jiwa, sedangkan 44.698 jiwa belum terdiagnosis diabetes namun dalam sebulan terakhir memiliki gejala diabetes mellitus.³

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.⁴

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.⁵

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 STZ mampu menyebabkan diabetes tipe 1 dan 2, yang bergantung 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 kenaikan kadar gula 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.⁶

METODE

Alat dan Bahan

Timbangan analitik, timbangan hewan, spuit, gelas ukur, kandang tikus, stik kadar gula darah beserta *glucometer*, alat bedah minor, sonde hewan. Streptozotocin, *Buffer* sitrat pH 4,5, pakan tikus, telur puyuh, kloroform, Na CMC, larutan *buffer formalin* 10%.

Tahap Persiapan Sampel

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.

Tahap Pemberian Pakan Tinggi Lemak

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

Pemberian pakan tinggi lemak: 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.

Pengujian Hewan Uji

Hewan coba dibagi dalam 6 kelompok, dimana tiap kelompok terdapat 4 hewan percobaan. Uji aktivitas streptozotocin dijelaskan sebagai berikut:

- a. Kelompok 1: kelompok uji yang mendapat pakan normal tanpa induksi streptozotocin
- b. Kelompok 2: kelompok uji yang mendapat pakan tinggi lemak tanpa induksi streptozotocin
- c. Kelompok 3: kelompok uji yang mendapat pakan tinggi lemak dan di induksi streptozotocin dengan dosis 25mg/KgBB
- d. Kelompok 4: kelompok uji yang mendapat pakan tinggi lemak dan di induksi streptozotocin dengan dosis 35mg/KgBB
- e. Kelompok 5: kelompok uji yang di induksi streptozotocin dengan dosis 25mg/KgBB tanpa diberi pakan tinggi lemak
- f. Kelompok 6: kelompok uji yang di induksi streptozotocin dengan dosis 35mg/KgBB tanpa diberi pakan tinggi lemak

Streptozotocin diberikan secara intraperitoneal dengan perhitungan dosis:

$$1) \frac{25mg}{1000mg} \times 170 \text{ gr} = 4,25 \text{ mg}$$

Kebutuhan STZ untuk kelompok dosis 25mg/KgBB adalah : 4,25 mg x 8 = 34 mg

$$2) \frac{35mg}{1000mg} \times 170 \text{ gr} = 5,95 \text{ mg}$$

Kebutuhan STZ untuk kelompok dosis 35mg/KgBB adalah: 5,95 mg x 8 = 47,6 mg
Kebutuhan STZ total dalam penelitian ini adalah 81,6 mg. Kemudian, Streptozotocin dilarutkan dalam 0.1M *buffer* sitrat pH 4,5.⁶ Volume *buffer* sitrat yang akan digunakan adalah 1ml/KgBB. Dimana dalam penelitian ini, tikus yang digunakan memiliki rata-rata berat 170gram maka *buffer* sitrat yang diperlukan adalah sebanyak 0,17 ml.

Sehingga untuk jumlah total 24 ekor tikus diperlukan: 24 x 0,17 = 4,08 ml

Pengukuran Parameter Penelitian

Pengukuran parameter penelitian dilakukan dengan mengambil darah melalui ekor tikus dengan sedikit memotong ujung ekor tikus, lalu di cek kadar gula darah puasa tikus

dengan *glucometer*. Sedangkan pengukuran berat badan dilakukan dengan menggunakan timbangan hewan.

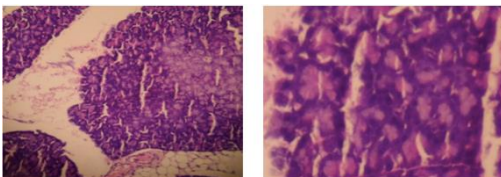
Pemeriksaan Histopatologi Organ Pankreas

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.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Mikroskopis Histopatologi Pankreas

Penelitian ini dilakukan untuk membandingkan perubahan histopatologi pankreas antara kelompok kontrol dan kelompok coba. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada tikus dalam 6 kelompok, dapat diketahui bahwa secara mikroskopis gambaran histopatologi pankreas terjadi perubahan.

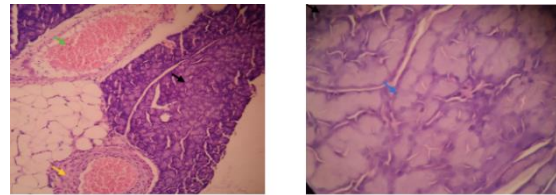


Gambar 1. Histopatologi jaringan pankreas tikus kelompok 1 (pewarnaan HE, pada pembesaran 40x)

Pada kelompok 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.

Hasil gambaran histopatologi jaringan pankreas pada kelompok 2 menunjukkan kerusakan yang dapat dilihat dari nekrosis sel minimal, degenerasi sel,

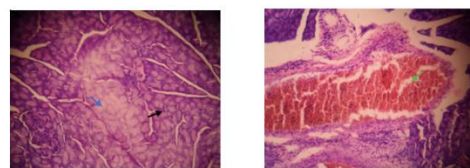
terdapat kumpulan sel radang dan dijumpai aterosklerosis dan kongesti pembuluh darah.



Gambar 2. Histopatologi jaringan pankreas tikus kelompok 2 (pewarnaan HE, pada pembesaran 40x)

Keterangan: aterosklerosis (kuning), degenerasi sel (hitam), nekrosis (biru), kongesti (hijau).

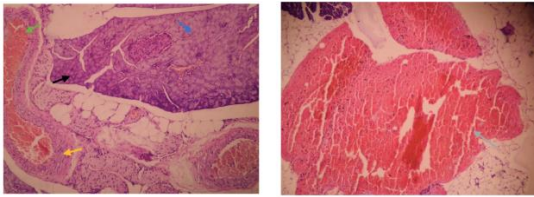
Hasil gambaran histopatologi jaringan pankreas pada kelompok 2 menunjukkan kerusakan yang dapat dilihat dari nekrosis sel minimal, degenerasi sel, terdapat kumpulan sel radang dan dijumpai aterosklerosis dan kongesti pembuluh darah.



Gambar 3. Histopatologi jaringan pankreas tikus kelompok 3 (pewarnaan HE, pada pembesaran 40x)

Keterangan: Degenerasi Sel (Hitam), Nekrosis (Biru), Kongesti (Hijau).

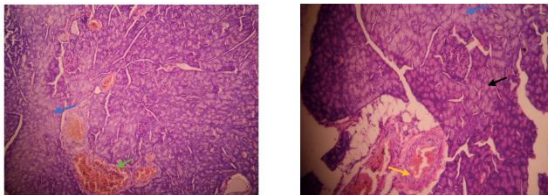
Dibandingkan dengan kelompok kedua, jaringan pankreas tikus pada kelompok ketiga juga mengalami kerusakan yang lebih parah. Pada kelompok 3 didapati nekrosis sel yang lebih banyak, degenerasi sel yang lebih luas, terdapat kumpulan sel radang dan terdapat aterosklerosis maupun kongesti yang lebih luas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



Gambar 4. Histopatologi jaringan pankreas tikus kelompok 4 (pewarnaan HE, pada pembesaran 40x)

Keterangan: aterosklerosis (kuning), degenerasi sel (hitam), nekrosis (biru), kongesti (hijau), perdarahan interstitial (abu-abu).

Kerusakan yang terjadi pada kelompok 4 tidak jauh berbeda dengan kelompok 3, 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.



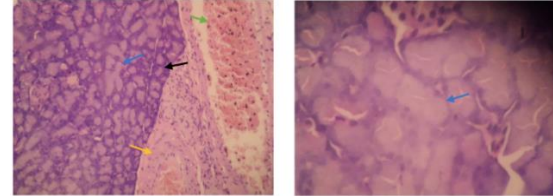
Gambar 5. Histopatologi jaringan pankreas tikus kelompok 5 (pewarnaan HE, pada pembesaran 40x)

Keterangan: aterosklerosis (kuning), degenerasi sel (hitam), nekrosis (biru), kongesti (hijau).

Sedangkan pada kelompok 5 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 interstitial dan kongesti.

Jaringan pankreas tikus kelompok 6 juga mengalami kerusakan yang tidak jauh berbeda dengan kelompok 5. 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.



Gambar 6. Histopatologi jaringan pankreas tikus kelompok 6 (pewarnaan HE, pada pembesaran 40x)

Keterangan: aterosklerosis (kuning), degenerasi sel (hitam), nekrosis (biru), kongesti (hijau).

Jaringan pankreas tikus kelompok 6 juga mengalami kerusakan yang tidak jauh berbeda dengan kelompok 5. 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.

Berat Badan Tikus

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*.

Seperti yang terlihat dari data pada tabel di atas, 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 1. Analisa Normalitas Data Berat Badan Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan

Parameter	Kelompok perlakuan	Nilai P	Distribusi data
Berat badan sebelum induksi	Normal	0.732	Normal
	Pakan tinggi lemak	0.304	Normal
	Stz 25mg/kgbb+pakan tinggi lemak	0.168	Normal
	Stz 35mg/kgbb+pakan tinggi lemak	0.852	Normal
	Stz 25mg/kgbb+diet normal	0.900	Normal
	Stz 35mg/kgbb+diet normal	0.996	Normal
Berat badan setelah induksi 3 hari	Normal	0.462	Normal
	Pakan tinggi lemak	0.299	Normal
	Stz 25mg/kgbb+pakan tinggi lemak	0.407	Normal
	Stz 35mg/kgbb+pakan tinggi lemak	0.755	Normal
	Stz 25mg/kgbb+diet normal	0.567	Normal
	Stz 35mg/kgbb+diet normal	0.947	Normal
Berat badan setelah induksi 7 hari	Normal	0.952	Normal
	Pakan tinggi lemak	0.074	Normal
	Stz 25mg/kgbb+pakan tinggi lemak	0.388	Normal
	Stz 35mg/kgbb+pakan tinggi lemak	0.707	Normal
	Stz 25mg/kgbb+diet normal	0.405	Normal
	Stz 35mg/kgbb+diet normal	0.985	Normal

Seperti yang dapat dilihat dari tabel, 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 7hari (Nilai P = 0.157).

Tabel 2. Perbandingan Berat Badan Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan

Kelompok perlakuan	Berat badan (Mean±SD)		
	Sebelum induksi	Sesudah induksi 3 hari	Setelah induksi 7 hari
Normal	194.25±12.97	194.50±11.73	195.00±1.94
Pakan tinggi lemak	178.20±8.06	179.75±7.32	186.75±6.95
Stz 25mg/kgbb+pakan tinggi lemak	203.25±30.20	206.25±40.29	212.00±3.648
Stz 35mg/kgbb+pakan tinggi lemak	186.50±26.19	188.50±25.11	195.25±2.497
Stz 25mg/kgbb+diet normal	192.50±19.82	204.75±23.60	207.25±2.484
Stz 35mg/kgbb+diet normal	232.25±16.94	226.00±18.42	229.50±1.816
Nilai P	0.026	0.148	0.157

Kadar Gula Darah Tikus

Tabel 3. Analisa Normalitas Data Kadar Gula Darah Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan

Parameter	Kelompok perlakuan	Nilai P	Distribusi data
KGD sebelum induksi	Normal	0.598	Normal
	Pakan tinggi lemak	0.233	Normal
	Stz 25mg/kgbb+pakan tinggi lemak	0.298	Normal
	Stz 35mg/kgbb+pakan tinggi lemak	0.175	Normal
	Stz 25mg/kgbb+diet normal	0.160	Normal
	Stz 35mg/kgbb+diet normal	0.354	Normal
KGD setelah induksi 3 hari	Normal	0.406	Normal
	Pakan tinggi lemak	0.051	Normal
	Stz 25mg/kgbb+pakan tinggi lemak	0.074	Normal
	Stz 35mg/kgbb+pakan tinggi lemak	0.797	Normal
	Stz 25mg/kgbb+diet normal	0.060	Normal
	Stz 35mg/kgbb+diet normal	0.394	Normal
KGD setelah induksi 7 hari	Normal	0.240	Normal
	Pakan tinggi lemak	0.163	Normal
	Stz 25mg/kgbb+pakan tinggi lemak	0.492	Normal
	Stz 35mg/kgbb+pakan tinggi lemak	0.975	Normal
	Stz 25mg/kgbb+diet normal	0.218	Normal
	Stz 35mg/kgbb+diet normal	0.163	Normal

Selain berat badan, penelitian ini juga mengevaluasi kadar gula darah puasa tikus. Sebelum dilakukan perbandingan kadar GDP, data kadar GDP tikus harus dianalisa normalitas datanya dengan uji *Shapiro-Wilk*. Hasil analisa tersebut dapat terlihat di tabel berikut.

Dari data tabel tersebut dapat terlihat jika 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 terlihat 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 *one-way ANOVA* dan diikuti dengan *post hoc test*.

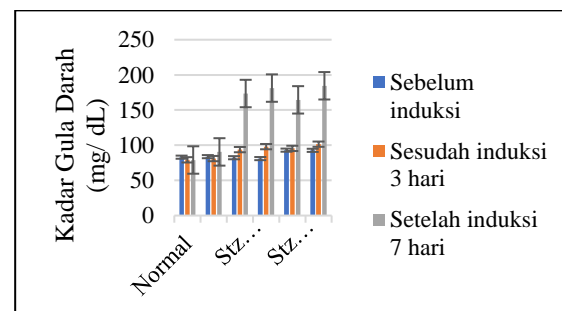
Tabel 4. Perbandingan Kadar Gula Darah Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan

Kelompok perlakuan	Kadar gula darah, mg/dL (Mean±SD)		
	Sebelum induksi	Sesudah induksi 3 hari	Setelah induksi 7 hari
Normal	83.00±10.89	79.25±3.77 ^a	79.00±3.11 ^a
Pakan tinggi lemak	83.75±5.56	81.00±4.76 ^{ab}	90.50±7.19 ^a
Stz	82.25±7.41	93.75±4.35 ^{bc}	173.50±4.04 ^{bc}
25mg/kgbb+pakan tinggi lemak			
Stz	81.00±8.90	98.00±4.55 ^c	181.25±5.56 ^c
35mg/kgbb+pakan tinggi lemak			
Stz	93.00±21.24	95.50±9.81 ^c	164.50±5.92 ^b
25mg/kgbb+diet normal			
Stz	92.75±13.67	101.50±7.85 ^c	184.50±7.19 ^c
35mg/kgbb+diet normal			
Nilai P	0.584	0.000	0.000

Dari data tabel di atas dapat terlihat bahwa kadar gula darah tikus sebelum induksi tidak terlihat perbedaan yang signifikan, hal ini terlihat pada 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 bermakna menaikkan kadar gula darah (Nilai P < 0.05).

Menariknya, setelah 7 hari perlakuan, KGD 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 uji yang hanya mendapat pakan tinggi lemak cenderung tidak menunjukkan peningkatan kadar gula yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok normal.



Gambar 7. Histogram Kadar Gula Darah Tikus pada Seluruh Kelompok Perlakuan Selama Penelitian

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dapat diketahui 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. Sesuai dengan penelitian Srinivasni⁷ yang mengutarakan jika kerusakan akibat STZ tergantung pada dosis dan jenis tindakan pada hewan coba.

Menurut Erwin et al⁸, persentase jumlah nekrosis sel beta meningkat yang membuktikan bahwa nekrosis tersebut

menyebabkan penurunan sekresi insulin yang berujung pada DM. Selain persentase sel beta yang menurun dan nekrosis sel, ukuran Langerhans yang mengecil juga dapat terlihat.

Peneliti berasumsi bahwa tikus diabetes yang diinduksi STZ disebabkan oleh destruksi dan apoptosis sel beta pankreas. Sitotoksitas STZ menyebabkan pengeluaran radikal bebas yang memicu stres oksidatif dalam sel.⁹ Streptozotocin cenderung masuk dan terakumulasi secara selektif di sel beta pankreas, dimediasi oleh pengikatan transporter glukosa 2 (GLUT2) pada membran plasma. Organ lain yang mengekspresikan GLUT2 seperti hati dan ginjal, juga dapat dirusak oleh STZ. Kerusakan sel beta pankreas terjadi dalam 2-4 hari setelah pemberian STZ, ditandai dengan peradangan pankreas dan degenerasi sel beta.¹⁰

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Zulkarnain⁶ yang menyebutkan bahwa rerata kadar GDP secara bertahap menurun setiap minggunya, meskipun perbaikan GDP normal tidak tercapai, namun pemeriksaan histopatologi perlu dilakukan untuk menilai kerusakan jaringan pankreas.

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.¹¹ Pada penelitian yang dilakukan Guo et al¹², induksi diabetes melitus tipe 2 menggunakan 30 mg/kg STZ ditambah diet tinggi lemak dan penelitian lain induksi diabetes melitus tipe 2

menggunakan 40mg/kg STZ ditambah diet tinggi lemak. 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 menginduksi diabetes. Beberapa studi melaporkan bahwa diet tinggi lemak selama 2-7 minggu menginduksi resistensi insulin yang stabil.¹³

Hasil penelitian memperlihatkan jika kadar gula darah tikus sebelum induksi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan, yang dapat dilihat pada 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 menaikkan 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 mendapat pakan tinggi lemak cenderung tidak menunjukkan peningkatan kadar gula darah yang bermakna jika dibandingkan dengan kelompok normal.

STZ diberikan dalam penelitian ini karena induksi STZ lebih bagus digunakan untuk pembuatan model hewan diabetes, karena dapat menjaga kadar gula darah tetap tinggi dalam waktu yang lama

sehingga lebih mudah untuk mengamati patofisiologi dan komplikasi diabetes. Tergantung pada dosis dan Tindakan pada model hewan, induksi streptozotocin dapat menyebabkan diabetes tipe 1 maupun tipe 2.

Kondisi diabetes dengan adanya paparan diet tinggi lemak jangka pendek ataupun jangka panjang menyebabkan kerusakan sinaptik yang menghasilkan kerusakan neurotransmitter dan plastisitas sinaptik di hipokampus.¹⁴ 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 modifikasi sitoskeletal, kerusakan dendritik hipokampus dan peningkatan reaktivasi astrosit yang dihubungkan dengan perubahan mikroglial.¹⁵

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. 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.¹⁶

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Zulkarnain⁶ tentang perubahan kadar gula darah puasa yang diinduksi STZ

dosis rendah pada tikus *Sprague Dawley*. Ia mengungkapkan bahwa pada akhir minggu ke-12 induksi, kedua kelompok data menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p = 0,004$), yang membuktikan perbaikan spontan kadar GDP belum terjadi. Pemberian STZ dosis rendah (35 mg/Kg i.p) tunggal dapat menaikkan kadar GDP dan belum ada perbaikan spontan dalam tingkat GDP yang diamati setelah 12 minggu induksi ($p = 0,004$).

Beberapa peneliti memakai model hewan yang sesuai dalam mengevaluasi perubahan kadar gula darah yang terjadi setelah penghancuran sel beta pankreas sebagian atau seluruhnya. Srinivasan dan Ramarao⁷ mengemukakan bahwa model hewan diabetes dapat dibuat dengan spontan melalui genetika, atau pankrektomi sebagian, diet kaya lemak dan/atau zat pemciu diabetes seperti streptozotocin (STZ) dan aloksan.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Li et al.¹⁷ menunjukkan bahwa reversibilitas spontan terjadi setelah 36 minggu pemberian streptozotocin dosis rendah bertahap. Hasil penelitiannya menunjukkan kadar gula darah dan insulin kembali normal pada akhir pengamatan, dan tidak terjadi proses infiltrasi limfosit di pulau Langerhans pankreas. STZ dapat mempengaruhi gula darah melalui 3 cara, yaitu: 1) Hilangnya respon insulin fase pertama, sehingga pengeluaran insulin tertunda dan tidak mampu mengembalikan lonjakan gula darah *postprandial* dalam waktu normal, 2) Menurunkan sensitivitas insulin terhadap glukosa hingga menyebabkan kenaikan gula darah, 3) Tidak mampu memberi stimulus untuk respon insulin normal.¹⁸

Peneliti beranggapan bila dipertahankan selama beberapa minggu

lagi, mungkin akan terjadi reversibilitas spontan sel beta pankreas sehingga akan terjadi perbaikan kadar gula darah. Oleh sebab itu diperlukan penelitian lanjutan tentang proses dan faktor yang berperan dalam proses perbaikan sel beta pankreas.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat ditarik kesimpulan jika gambaran histopatologi jaringan pankreas mengalami kerusakan yang dapat dilihat dari adanya nekrosis sel, degenerasi sel, kumpulan sel radang dan dijumpai aterosklerosis maupun kongesti pembuluh darah. Kadar gula darah tikus sebelum induksi tidak memperlihatkan perbedaan yang bermakna, hal ini terlihat dari nilai P kadar gula darah sebelum induksi. Kadar gula darah tikus yang diberi kombinasi STZ dan diet tinggi lemak secara signifikan menaikkan kadar gula darah (Nilai P < 0.05).

DUKUNGAN FINANSIAL

-

UCAPAN TERIMA KASIH

Atas terselenggaranya penelitian ini, kami mengucapkan terima kasih kepada Dr. Chrismis Novalinda Ginting M.Kes, selaku Rektor Universitas Prima Indonesia beserta Dr. Linda Chiuman MKM selaku Dekan dan Dosen pembimbing kami, dr. Maya Sari Mutia, MKM, M.Biomed. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Riwandi Yusuf Siregar selaku kepala laboratorium Eldwin Cipta Kompetensi dan Anggreni Br Tarigan selaku laboran atas bantuannya dalam riset ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

-

DAFTAR PUSTAKA

1. Soelistijo SA, Lindarto D, Decroli E, Permana H, Sucipto KW, Kusnadi Y, et al. Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019. *Perkumpulan Endokrinol Indones.* 2019;1–117.
2. Azis WA, Muriman LY, Burhan SR. Hubungan Tingkat Pengetahuan dengan Gaya Hidup Penderita Diabetes Mellitus. *J Penelit Perawat Prof.* 2020;2(1):105–14.
3. Lubis MA, Farmasi M, Farmasi D. Analisis Cost-Effectiveness Penggunaan Antidiabetik Oral Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Jalan Peserta Bpjs Di Rsu Haji Medan. 2018;2(3):128–47.
4. Husna F, Suyatna FD, Arozal W, Purwaningsih EH. Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharm Sci Res.* 2019;6(3):131–41.
5. Saputra NT, Suartha IN, Dharmayudha AAGO. Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Bul Vet Udayana.* 2018;10(2):116.
6. Zulkarnain. Perubahan kadar glukosa darah puasa pada tikus. *J Kedokt Univ SYIAH KUALA.* 2013;13:71–6.
7. Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: An overview K. *Indian J Med Res.* 2012;136(1):451–72.

8. Erwin et al. EKSPRESI INSULIN PADA PANKREAS MENCIT (*Mus musculus*) YANG DIINDUKSI DENGAN STREPTOZOTOCIN BERULANG. 2013;7:97–100.
9. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(2):216–26.
10. Ragbetli C, Ceylan E. Effect of streptozotocin on biochemical parameters in rats. *Asian J Chem*. 2010;22(3):2375–8.
11. Mehta BK, Banerjee S. Characterization of Cognitive Impairment in Type 2 Diabetic Rats. *Indian J Pharm Sci*. 2017;79(5):785–93.
12. Guo X xuan, Wang Y, Wang K, Ji B ping ZF. Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2018;19(7):559–69.
13. Vatandoust N, Rami F, Salehi A, Khosravi S, Dashti G, Eslami G et al. Novel High-Fat Diet Formulation and Streptozotocin Treatment for Induction of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Rats. *Adv Biomed Res*. 2018;7(1):107.
14. Girault FM, Sonnay S, Gruetter R DJ. Alterations of Brain Energy Metabolism in Type 2 Diabetic Goto-Kakizaki Rats Measured In Vivo by ¹³C Magnetic Resonance Spectroscopy. *Neurotox Res*. 2019;36(2):268–78.
15. Calvo-Ochoa E, Hernández-Ortega K, Ferrera P, Morimoto S AC. Short-term high-fat-and-fructose feeding produces insulin signaling alterations accompanied by neurite and synaptic reduction and astroglial activation in the rat hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(6):1001–8.
16. Hussain Y, Jain SK SP. Short-term westernized (HFFD) diet fed in adolescent rats: Effect on glucose homeostasis, hippocampal insulin signaling, apoptosis and related cognitive and recognition memory function. *Behav Brain Res*. 2019;361:113–21.
17. Li RJ, Qiu SD, Tian H ZS. Diabetes induced by multiple low doses of STZ can be spontaneously recovered in adult mice. *Dongwuxue Yanjiu*. 2013;34(3):238–43.
18. Firdaus, Marliyati SA RK. Model Tikus Diabetes Yang Dliinduksi Sterptozotocin- Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Streptozotocin , Sucrose- Induce Diabetic Male Rats Model for Research. *J MKMI*. 2016;12(1):29–34.