

PENGARUH PEMBERIAN STREPTOZOTOCIN DOSIS TUNGGAL TERHADAP KADAR GLUKOSA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)

Nihayah Enis Munjiati^{1*}, Retno Sulistiyowati², dan Kurniawan³

¹⁾Mahasiswa Program Studi Teknologi Laboratorium Medik D4, Fakultas Ilmu Kesehatan

^{2,3)}Program Studi Teknologi Laboratorium Medik D4, Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Kampus 1: Jalan K.H. Ahmad Dahlan PO. Box 202 Purwokerto 53182

Telp. 0281-636751, 630463. Fax. 0281-637239

Kampus 2: Jalan Letjen Soeprapto Roestam PO. Box 229 Purwokerto 53181

Telp. 0281-6844252, 6844253. Fax. 0281-6844253

*Email: emnihayah@gmail.com

**Corresponding email: retnosulistiowati62@gmail.com

Abstract

*Diabetes Mellitus (DM) is a disease caused by metabolic disorders in the pancreas, which is characterized by an increased glucose levels or hyperglycemia due to decreased insulin levels from the pancreas. In animal research, DM is often caused by administration of diabetogenic agents. Streptozotocin works by forming free radicals that can damage the pancreatic beta cells; therefore, insulin production can be disrupted. This study aims to determine the glucose level on Wistar Rats (*Rattus norvegicus*) before and after a single dose streptozotocin-induced. This study was conducted experimentally with a posttest-interpretation design with a control group design. The result demonstrated that the average blood glucose level before the induction of streptozotocin was 95,19 (SD 12,496) mg/dL, after being induced by streptozotocin was 383,38 (SD 97,702) mg/dL. In this study, it can be concluded that the induction of a single dose of streptozotocin has an effect on increasing blood glucose levels on 16 Wistar Rats (*Rattus norvegicus*).*

Keywords: blood glucose, diabetes mellitus, streptozotocin, wistar rats

1. Pendahuluan

Hiperglikemia adalah kondisi meningkatnya kadar glukosa darah di atas nilai normal yang merupakan salah satu gejala klinis dari Diabetes Melitus. Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang disebabkan oleh gangguan metabolisme yang terjadi pada pankreas, ditandai dengan peningkatan glukosa atau hiperglikemia karena menurunnya jumlah insulin dari pankreas.¹ Jumlah pasien DM di dunia pada kelompok umur 20-79 pada tahun 2019 sebanyak 463 juta orang, sedangkan di Indonesia sebanyak 10,6 juta orang dan menempati urutan ke-7 dengan

tingkat DM tertinggi di dunia.² Prevalensi tertinggi berada di DKI Jakarta (3,4%) dan terendah berada di NTT (0,9%).³

Pada hewan coba, DM sering disebabkan karena pemberian agen diabetogenik seperti aloksan dan *streptozotocin*. STZ bekerja dengan membentuk radikal bebas yang dapat merusak sel beta pankreas, sehingga produksi insulin dapat terganggu. STZ memasuki sel beta pankreas melalui *glucose transporter 2* (GLUT 2) dan menyebabkan alkilasi DNA. Alkilasi ini didahului oleh pembentukan adenosin

trifosfat yang dibatasi pada mitokondria karena radikal bebas yang terbentuk, enzim *xanthine oxidase* yang meningkat siklus Kerbs yang terhambat.⁴ Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin melakukan penelitian bagaimana pengaruh induksi *streptozotocin* dosis tunggal terhadap kadar glukosa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*).

2. Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental dengan rancangan *pretest-posttest with control group*. Pada penelitian ini dilakukan *pretest* yaitu pemeriksaan glukosa sewaktu sebelum diinduksi *streptozotocin* dosis tunggal dan *posttest* yaitu pemeriksaan glukosa darah 24 jam sesudah diinduksi *streptozotocin* dosis tunggal. Pemeriksaan glukosa darah pada penelitian ini menggunakan metode GOD-PAP (*Glucose Oxidase-Peroxidase Aminoantypirin*). Sampel dalam penelitian ini adalah sebanyak 32 ekor Tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*) dengan rerata

berat badan tikus adalah ± 200 gram yang diinduksi *streptozotocin* 40 mg/kg BB. Variabel bebas yaitu *streptozotocin* dan variabel terikat yaitu glukosa darah.

Tikus diaklimatisasi selama satu minggu. Pemeriksaan glukosa sewaktu dan induksi STZ dilakukan pada hari ke delapan. Pemeriksaan glukosa dilakukan kembali 24 jam sesudah induksi STZ. Tikus dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (16 ekor Tikus Wistar yang tidak diinduksi STZ) dan 16 ekor lainnya masuk ke dalam kelompok perlakuan.

Analisis data yang digunakan adalah uji normalitas Sapiro-Wilk untuk mengetahui sebaran data dari kadar glukosa darah sewaktu (sebelum diinjeksi STZ) dan glukosa darah puasa Tikus Wistar (24 jam setelah diinjeksi STZ). Dilakukan uji T berpasangan untuk mengetahui pengaruh pemberian *streptozotocin* dosis tunggal terhadap kadar glukosa Tikus Wistar (*R. norvegicus*).

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil

Distribusi frekuensi kadar diabetik Tikus Wistar (*R. norvegicus*) secara keseluruhan (baik kelompok

kontrol maupun perlakuan) setelah diinduksi *streptozotocin* dosis tunggal dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Kadar Diabetik Tikus Wistar (*R. norvegicus*) Setelah Diinduksi *Streptozotocin* Dosis Tunggal

Kadar Diabetik	Jumlah (ekor)	Persentase (%)
Glukosa Darah Normal (kontrol)	16	50
Hiperglikemia Ringan	0	0
Hiperglikemia Sedang	11	34,4
Hiperglikemia Berat	5	15,6

Sumber: data primer

Kadar glukosa darah Tikus Wistar sebelum diinduksi STZ dosis tunggal

dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Kadar glukosa darah Tikus Wistar sebelum diinduksi STZ dosis tunggal

Kelompok	N	Rerata (SD) (mg/dL)	CL 95%	P Value
Kontrol (negatif)	16	90,06 (7,558)	5,125	0,061
Perlakuan	16	95,19 (12,496)	(12,582-2,332)	

Sumber: data primer

Pengaruh *streptozotocin* dosis tunggal dalam meningkatkan kadar glukosa darah Tikus Wistar (*R. norvegicus*) dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Analisis Uji T Tidak Berpasangan Kadar Glukosa Darah Sesudah Diinduksi *Streptozotocin* Dosis Tunggal

Kelompok	N	Rerata (SD) (mg/dL)	CL 95%	P Value
Kontrol (negatif)	16	87,75 (7,793)	295,625	0,000
Perlakuan	16	383,38 (97,702)	(345,667-245,583)	

Sumber: data primer

Pembahasan

Hewan uji yang digunakan dalam penelitian adalah tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*) karena mudah didapat, penanganan mudah dan memiliki kemiripan fisiologis dengan manusia, tikus ini juga merupakan model non genetik yang menunjukkan kemiripan patogenesis dengan keadaan manusia. Model hewan coba non genetik adalah hewan yang sebelumnya dalam keadaan sehat kemudian diberi perlakuan tertentu yang menyebabkan hewan mengalami DM.⁵ Tikus DM yang diinduksi secara kimia diperoleh melalui injeksi agen yang

menghasilkan keadaan patologis yang diinginkan dan agen yang paling umum digunakan adalah *streptozotocin*.⁶

Berat badan Tikus Wistar mendekati sama (± 200 gram) untuk meminimalkan penyimpangan hasil penelitian. Pengambilan darah tikus untuk pemeriksaan glukosa berada di bagian vena lateralis (vena ekor). Darah vena menghasilkan refleksi yang lebih akurat dari efisiensi metabolisme tubuh daripada darah arteri atau kapiler, karena sampel darah vena menunjukkan kadar glukosa setelah darah berdifusi dari kapiler melalui cairan interstitial.⁷

Berdasarkan Tabel 3 yang dianalisis menggunakan uji T tidak berpasangan, rerata awal kadar glukosa darah Tikus Wistar pada kelompok kontrol yaitu sebesar 90,06 (7,558) mg/dL dan pada kelompok perlakuan sebelum diinduksi STZ dosis tunggal yaitu sebesar 95,19 (12,496) mg/dL. Hasil uji statistik didapat *p value* 0,061 (*p* > 0,05), maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara glukosa darah kelompok kontrol dan perlakuan sebelum diinduksi STZ dosis tunggal.

Berdasarkan Tabel 3 yang dianalisis menggunakan uji T tidak berpasangan, rerata kadar glukosa darah Tikus Wistar pada kelompok kontrol yaitu sebesar 87,75 (7,793) mg/dL dan pada kelompok perlakuan setelah diinjeksi STZ dosis tunggal yaitu sebesar 383,38 (97,702) mg/dL. Hasil uji statistik didapat *p value* 0,000 (*p* < 0,05), maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar glukosa darah Tikus Wistar yang diinjeksi STZ dosis tunggal dengan yang tidak diberi perlakuan.

Hasil pada Tabel 2 yang menjelaskan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara glukosa darah Tikus Wistar kelompok kontrol dan perlakuan menunjukkan bahwa kadar glukosa darah Tikus Wistar berada dalam nilai normal (30-135 mg/dL).⁸ Hasil tersebut menunjukkan bahwa Tikus Wistar berada

dalam keadaan sehat sehingga dapat dilanjutkan untuk induksi STZ.

Rerata kadar glukosa darah 24 jam setelah diinduksi STZ adalah 235,56 (SD 164,929) mg/dL. Kadar glukosa darah Tikus Wistar akan meningkat dalam waktu 24 jam setelah induksi STZ secara intraperitoneal.⁹ Hasil tersebut berada di atas nilai normal dan termasuk ke dalam kategori hiperglikemia. Dosis yang diberikan (40 mg/kg BB) dapat menyebabkan keadaan hiperglikemia yang dapat mengarah ke DM.^{9,10}

Terdapat perbedaan kadar diabetik yang dimiliki oleh Tikus Wistar setelah diinduksi STZ dosis tunggal. Sebanyak 11 ekor Tikus Wistar mengalami hiperglikemia sedang dengan kadar glukosa darah 200-400 mg/dL. Terdapat lima ekor Tikus Wistar mengalami hiperglikemia berat dengan kadar glukosa darah di atas 400 mg/dL. Tidak ada Tikus Wistar yang mengalami hiperglikemia ringan (dengan kadar glukosa darah 150-200 mg/dL).¹¹

Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya kondisi diabetik yang berbeda karena mengacu kepada mekanisme kerja reseptor dari induksi STZ yang berbeda di setiap individu Tikus Wistar.¹² Keadaan hiperglikemia sedang berarti terdapat kerusakan DNA yang mengkode sel β pankreas lebih cepat, STZ mengeluarkan nitrit oksida yang berperan untuk melepaskan radikal bebas dan memicu kerusakan sel β pankreas. Keadaan

hiperglikemia berat berarti terdapat kerusakan DNA karena STZ yang mengaktifkan poli ADP-ribolisasi, kemudian jumlah ATP menurun disertai sekresi dan sintesis insulin yang terhambat.¹³

Kadar glukosa yang meningkat disebabkan karena sel β pankreas terganggu oleh STZ. STZ berikatan dengan GLUT-2 yang memfasilitasi masuknya STZ ke dalam sitoplasma sel β pankreas yang menyebabkan depolarisasi di mitokondria karena ion Ca^{2+} yang masuk, diikuti oleh penggunaan energi berlebih sehingga terjadi kekurangan energi di dalam sel. Mekanisme ini menyebabkan produksi insulin terganggu, hasilnya terjadi defisiensi insulin yang menyebabkan seluruh glukosa yang dikonsumsi tidak dapat diproses secara sempurna, akibatnya kadar glukosa di dalam tubuh dapat meningkat.¹⁴

Reaksi STZ terhadap sel β pankreas menyebabkan perubahan karakteristik insulin darah yang menyebabkan menurunnya kadar insulin dalam darah dan perubahan karakteristik glukosa darah yang menyebabkan hiperglikemia. Sensitivitas reseptor insulin perifer tikus pasca induksi STZ menurun sehingga berdampak pada meningkatnya resistensi insulin. Pemberian sukrosa 30% meningkatkan kadar glukosa darah, kemudian sensitivitas insulin pada tikus menurun sehingga tikus mengalami resistensi insulin.

Jenis kelamin tikus yang digunakan adalah jantan karena Tikus Wistar betina kurang sensitif terhadap zat yang bersifat toksik terhadap sel β pankreas daripada Tikus Wistar jantan.¹⁵ Penurunan sensitivitas yang dialami oleh Tikus Wistar betina dapat dikaitkan dengan kemampuan hormon estradiol untuk melindungi sel β pankreas dari apoptosis yang disebabkan oleh stres oksidatif.¹⁶

4. Kesimpulan

Kadar glukosa darah Tikus Wistar sebelum diinduksi *streptozotocin* adalah 92,63 (SD 10,487) mg/dL dan setelah diinduksi *streptozotocin* adalah 235,56 (SD 164,929) mg/dL. Induksi *streptozotocin* dosis tunggal berpengaruh nyata terhadap peningkatan kadar glukosa darah Tikus Wistar (*R. norvegicus*).

Daftar Pustaka

1. Isnaini N, Ratnasari R. Faktor Risiko Mempengaruhi Kejadian Diabetes Mellitus Tipe Dua. Jurnal Kebidanan dan Keperawatan Aisyiyah 2018, 14(2): 59-68.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th Edition. International Diabetes Federation; 2019.
3. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (Risksdas) 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan; 2018.
4. Saputra N., Suartha I., dan Dharmayudha A. Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus

- Putih Jantan Diabetes Mellitus. Buletin Veteriner Udayana 2018, 10(2): 116-21.
5. Husna F., Fransciscus D., Wawaimuli A., dan Erni H. Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. Pharmaceutical Sciences and Research 2019, 6(3): 131-41.
 6. McNeill J. Experimental Models of Diabetes. Florida: CRC Press; 2018.
 7. Caple C. Blood Glucose Testing: Using a Venous Blood Sample [Internet]. Ebscohost.com. 2014 [cited 6 Aug 2020]. Didapat dari: URL: <https://www.ebscohost.com/images-nursing/assets/BloodGlucoseTestingUsingVenousBlood.pdf>
 8. Colby L., Nowland M., and Kennedy L. Clinical Laboratory Animal Medicine: An Introduction. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2019.
 9. Rosyadi I., Romadhona E., Utami A., Hijrati Y., dan Santosa C. Gambaran Kadar Gula Darah Tikus Wistar Diabetes Hasil Induksi Streptozotocin Dosis Tunggal. ARSHI Veterinary Letters 2018, 2(3): 41-2.
 10. Firdaus R., Sri A., dan Katrin R. Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin-Sukrosa untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Mellitus Gestasional. Jurnal Media Kesehatan Masyarakat Indonesia 2016, 12(1): 29-34.
 11. Lenzen S. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes. Journal Diabetologia 2008, 51(2): 216-226.
 12. Kendran A., Sudisma I., Sulabda I., Gorda I., Anggreni L., dan Loekali B. Kadar Glukosa Anjing Kintamani. Bulletin Veteriner Udayana 2013, 5(2): 79-86.
 13. Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of The Rat Pancreas. Physiological Research 2001, 50(6): 537-46.
 14. Greenspan F., dan Baxter J. Endokrinologi Dasar dan Klinik. Jakarta: EGC; 2000.
 15. Furman B. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. Current Protocols in Pharmacology 2015, 5(47): 1-20.
 16. Deeds M., Anderson J., Armstrong A., et al. Single Dose Streptozotocin-Induced Diabetes: Considerations for Study Design in Islet Transplantation Models. Laboratory Animals Science Association 2011, 45(3): 131-40.