

**PENGARUH VARIASI DOSIS TUNGGAL
STREPTOZOTOSIN TERHADAP DIAMETER
LANGERHANS, KADAR GLUKOSA DAN DURASI
DIABETES-1 PADA TIKUS JANTAN**



DESY NATALIA KRISTIANI

2443016030

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2020

**PENGARUH VARIASI DOSIS TUNGGAL STREPTOZOTOSIN
TERHADAP DIAMETER LANGERHANS, KADAR GLUKOSA DAN
DURASI DIABETES-1 PADA TIKUS JANTAN**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

DESY NATALIA KRISTIANI

2443016030

Telah disetujui pada tanggal 8 Januari 2021 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Dr. Eka Pramyrtha H. drh., M.Kes.
NIP. 196403161990022001

Pembimbing II,



Ivonne Soeliono, M.Farm.Klin., Apt.
NIK. 241.12.0741

Mengetahui,

Ketua Penguji



Dr. Iwan Sahrial Hamid, drh., M.Si.

NIK. 196807131993031009

LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Pengaruh Variasi Dosis Tunggal Streptozotosin terhadap Diameter Langerhans, Kadar Glukosa dan Durasi Diabetes-1 pada Tikus Jantan** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 27 Januari 2021



Desy Natalia Kristiani
2443016030

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 27 Januari 2021



Desy Natalia Kristiani
2443016030

ABSTRAK

PENGARUH VARIASI DOSIS TUNGGAL STREPTOZOTOSIN TERHADAP DIAMETER LANGERHANS, KADAR GLUKOSA, DAN DURASI DIABETES-1 PADA TIKUS JANTAN

DESY NATALIA KRISTIANI
2443016030

Studi antidiabetes praklinik umumnya menggunakan model hewan dengan induksi agen sitotoksik, seperti streptozotosin (STZ). Namun pada penelitian sebelumnya terdapat rentang dosis STZ yang berbeda (35-80 mg/kg) dan rute pemberian yang berbeda (intraperitoneal atau intravena). Penelitian ini bertujuan untuk menentukan dosis STZ per intravena yang optimal untuk induksi diabetes tipe 1 pada tikus. Enam puluh tikus Wistar jantan (150-200 g) menjalani tes toleransi glukosa oral (TTGO) untuk diperiksa status homeostasis glukosanya. Seminggu kemudian semua tikus dipuaskan selama 8 jam dan dibagi menjadi enam kelompok: STZ 40, 50, 60, 70, 80 mg/kg dan kontrol. Kadar glukosa darah puasa (GDP) diukur pada hari ke-3, 7, 14, dan 21 setelah pemberian STZ dan dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis. Pada hari ke-21 semua tikus dikorbankan, dan pankreasnya diambil untuk pemeriksaan histopatologi. Tiga hari setelah pemberian STZ terdapat peningkatan KGDP yang signifikan pada semua kelompok dosis STZ, kecuali pada kelompok 40 mg/kg ($p < 0,05$). Pada hari ke-7, peningkatan GDP bertahan pada kelompok dosis 50, 60 dan 70 mg/kg. Pada hari ke-14 dan 21, GDP seluruh tikus mengalami penurunan menjadi < 200 mg/dL. Pemeriksaan histologi menunjukkan bahwa dosis STZ yang lebih tinggi menghasilkan diameter pulau Langerhans yang lebih kecil. Tingkat keberhasilan induksi tertinggi, 50%, terjadi pada kelompok STZ 50. Dosis optimal STZ untuk menginduksi diabetes tipe 1 pada tikus Wistar jantan adalah 50 mg/kg. Pada dosis ini hiperglikemia menetap selama tujuh hari dan mortalitasnya minimal.

Kata Kunci: dosis optimal, streptozotosin, diabetes, tikus Wistar, diameter pulau Langerhans, durasi.

ABSTRACT

THE EFFECT OF VARIOUS SINGLE DOSAGE STREPTOZOTOCIN ON ISLETS OF LANGERHANS, GLUCOSE LEVELS, AND DURATION OF TYPE 1 DIABETES IN MALE RATS

**DESY NATALIA KRISTIANI
2443016030**

The preclinical antidiabetic study generally uses animal models with cytotoxic agent induction, e.g., streptozotocin (STZ). However, a different STZ dose (35-80 mg/kg) and administration routes (intraperitoneally or intravenously) were reported before. This study aims to determine the optimal STZ intravenous dose for type-1 diabetes induction in rats. Sixty male Wistar rats (150-200 g) were undergone oral glucose tolerance test (OGTT) as glucose homeostasis examination. A week later, all rats were fasted for 8 hours and divided into six groups: STZ 40, 50, 60, 70, 80 mg/kg, and control. Fasting blood glucose (FBG) level was measured on day-3, 7, 14, and 21 after STZ administration, then it was analyzed using a Kruskal-Wallis test. On day 21, all rats were sacrificed, and their pancreas was taken for a histopathology examination. Three days after STZ administration, there was a significant FBG increase in all STZ dose groups, except in the 40 mg/kg group ($p < 0.05$). On the 7th day, the increasing FBG were persisted in 50, 60, and 70 mg/kg groups. On the 14th and 21st day FBG in all groups has decreased to <200 mg/dL. Histology examination revealed that a higher dose of STZ has resulted in lower Langerhans islets diameter. The highest success rate (50%) occurred in the STZ 50 group. The optimal amount of STZ to induce diabetes in male Wistar rats is 50 mg/kg. At this dose, hyperglycemia was persistent for seven days, and the mortality rate was minimal.

Keywords: optimal dose, streptozotocin, diabetes, Wistar rats, islets of Langerhans diameter, duration.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yesus Kristus atas berkat dan penyertaannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Variasi Dosis Tunggal Streptozotosin Terhadap Diameter Langerhans, Kadar Glukosa Dan Durasi Diabetes-1 Pada Tikus Jantan”**. Skripsi ini diajukan sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi dari Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Penulis menyadari bahwa selesainya skripsi ini tidak lepas dari banyak pihak yang dengan rela membantu dan memberikan dukungan serta motivasi dari awal hingga akhir proses penulisan dan penelitian ini. Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Tuhan Yesus Kristus yang selalu menyertai dan memberkati penulis dari awal hingga akhir proses studi sarjana farmasi.
2. Dr. Eka Pramytha Hestianah, drh., M.Kes., selaku dosen pembimbing pertama dan apt. Ivonne Soeliono, M.Farm.Klin., selaku pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikirannya untuk membimbing, memotivasi, serta memberikan dukungan selama proses penulisan skripsi ini.
3. Dr. Iwan Sahrial Hamid, drh., M.Si., selaku dosen penguji pertama dan apt. Dra. Siti Surdijati, MS., selaku dosen penguji kedua yang telah memberikan kritik dan masukan untuk perbaikan penelitian ini sehingga dapat berjalan dengan baik.
4. apt. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah menyediakan sarana dan

prasarana sehingga segala proses studi di Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dapat berjalan dengan baik.

5. apt. Senny Yesery Esar, S.Si., M.Si., selaku dosen penasihat akademik yang selalu memberikan masukan dan dukungan selama proses studi sarjana farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Kementerian Riset dan Teknologi selaku badan yang mendanai penelitian ini dari awal penelitian ini dimulai hingga mendapatkan hasil yang diinginkan.
7. Kedua orang tua penulis yang senantiasa, mendoakan, mendukung secara moril dan materi serta memberi semangat untuk menuntaskan penulisan skripsi dan pendidikan Sarjana Farmasi sehingga berjalan dengan baik.
8. Seluruh dosen dan pimpinan Fakultas Farmasi Universtas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah senantiasa sabar dalam berbagi ilmu, mendidik, serta memberikan pelayanan sarana dan prasarana bagi penulis selama menempuh studi S1.
9. Kepala Laboratorium dan laboran Laboratorium Biomedik, Laboratorium Hewan, dan Laboratorium Penelitian serta Laboratorium Formulasi dan Teknologi Sediaan Solida yang telah mengizinkan dan menyediakan sarana-prasarana bagi penulis untuk mengerjakan penelitian.
10. Teman-teman tercinta yaitu Merry, Irlin, Feftin, Dwi Ari, dan Hillary yang telah mendukung, membantu, dan memotivasi penulis selama studi dan dalam proses penelitian.
11. Teman-teman dari semangat tikus yaitu Giovanni, Made, Mario, dan Evita yang telah bersama bekerja dalam penelitian ini sehingga diperoleh hasil dalam penelitian ini, dan juga segala penguatan dari satu sama lain.

12. Tunangan saya yaitu Vixtor Mada Hardani yang senantiasa mendukung dan selalu memberikan kekuatan dalam kelemahan saya sehingga dapat terselesaikannya studi saya di sarjana Farmasi ini.
13. Teman-teman dan sahabat penulis yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah mendukung penulis selama proses studi.

Dengan keterbatasan pengetahuan dan pengalaman, penulis masih menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penyusunan naskah skripsi ini. Kritik dan saran kiranya dapat menjadi bahan untuk perbaikan dalam penulisan naskah ini. Akhir kata, penulis berharap penelitian ini dapat dikembangkan demi kemajuan ilmu pengetahuan.

Surabaya, Januari 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Hipotesis Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Tinjauan tentang Diabetes Mellitus	7
2.1.1 <i>Diabetes Mellitus</i>	7
2.1.2 <i>Diabetes Mellitus Tipe 1</i>	8
2.1.3 <i>Epidemiologi</i>	8
2.1.4 <i>Patofisiologi</i>	9
2.1.5 <i>Tatalaksana</i>	9
2.2 Tinjauan tentang Streptozotosin	13
2.2.1 <i>Struktur STZ</i>	13
2.2.2 <i>Streptozotosin</i>	13
2.2.3 <i>Mekanisme STZ</i>	15

Halaman

2.2.4	<i>Macam Metode Induksi Diabetes Melitus tipe 1 pada Tikus</i>	17
2.2.5	<i>Macam Dosis dan Rute Pemberian STZ</i>	18
2.2.6	<i>Cara Preparasi STZ</i>	20
2.2.7	<i>Histologi Sel Pankreas Tikus</i>	20
2.2.8	<i>Faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan induksi pada hewan coba</i>	21
2.3	Tinjauan tentang Hewan Coba	23
BAB III METODE PENELITIAN		25
3.1	Alat dan Bahan	25
3.2	Hewan Coba	25
3.3	Metode penelitian	26
3.3.1	<i>Pengelompokkan</i>	26
3.3.2	<i>Identifikasi Variabel Penelitian</i>	27
3.4	Tahapan Penelitian	28
3.4.1	<i>Preparasi STZ</i>	28
3.4.2	<i>Oral Glucose Test Tolerance / OGTT untuk mengetahui fungsi pankreas</i>	29
3.4.3	<i>Induksi diabetes melitus tipe 1 (DMT1) menggunakan STZ</i>	29
3.4.4	<i>Pengukuran Gula Darah Puasa</i>	30
3.4.5	<i>Mengamati histopatologis pankreas tikus</i>	30
3.5	Analisis Data	31
3.6	Hipotesis statistik	31
3.6.1	<i>Hipotesis Statistik Kadar Gula Darah (KGD) Antar Kelompok</i>	31
3.6.2	<i>Hipotesis Statistik Durasi Efek Diabetogenik Antar Kelompok</i>	32

	Halaman
3.6.3 <i>Hipotesis Statistik Diameter Pulau Langerhans</i>	32
3.7 Kerangka Konsep	33
3.8 Kerangka Operasional Penelitian	34
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	35
4.1 Hasil Penelitian.....	35
4.1.1 <i>Hasil Uji Toleransi Glukosa</i>	35
4.1.2 <i>Data KGD Tikus setelah Induksi STZ</i>	36
4.1.3 <i>Berat Badan Tikus setelah Induksi STZ</i>	38
4.1.4 <i>Durasi Terjadinya Diabetes</i>	39
4.1.5 <i>Hasil Pengamatan Histologi Pankreas Tikus</i>	42
4.1.6 <i>Mortalitas Akibat Pemberian Streptozotosin</i>	44
4.2 Pembahasan Terhadap Hasil Penelitian	46
4.2.1 <i>Pengaruh Variasi Dosis STZ terhadap Durasi Terjadinya Diabetes pada Tikus</i>	46
4.2.2 <i>Penagruh Variasi Dosis STZ terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus</i>	48
4.2.3 <i>Pengaruh Variasi Dosis STZ terhadap Diameter pulau Langerhans</i>	51
4.2.4 <i>Pengaruh pemebrian STZ Terhadap Berat Badan Tikus</i>	53
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	56
5.1 Kesimpulan.....	54
5.2 Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA	56
LAMPIRAN	61

DAFTAR TABEL

	Halaman
TABEL 2.1 Metode induksi diabetes melitus tipe 1 pada tikus	18
TABEL 2.2 Dosis dan rute pemberian STZ.....	19
TABEL 3.1 Alat dan bahan	25
TABEL 3.2 Variabel penelitian	27
TABEL 4.1 Durasi terjadinya Diabetes Melitus Tipe 1 setelah Induksi STZ	41
TABEL 4.2 Diameter Pulau Langerhans Antarkelompok Dosis STZ	43
TABEL 4.3 Mortalitas Tikus Berdasarkan Jumlah Hari Setelah Pemberian STZ	45
TABEL 4.4 Mortalitas Tikus Berdasarkan Dosis STZ	45

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
GAMBAR 2.1 Struktur molekul STZ.....	13
GAMBAR 2.2 Mekanisme kerja STZ dalam menginduksi diabetes mellitus tipe 1	17
GAMBAR 2.3 Histologi sel pankreas tikus.....	21
GAMBAR 2.4 Tikus Wistar	24
GAMBAR 3.1 Kerangka konseptual penelitian	33
GAMBAR 3.2 Kerangka operasional penelitian	34
GAMBAR 4.1 Level glukosa darah selama OGTT	36
GAMBAR 4.2 Kadar glukosa darah puasa setelah induksi STZ	38
GAMBAR 4.3 Berat badan setelah induksi STZ.....	39
GAMBAR 4.4 Histologi pankreas tikus pada kelompok perlakuan	44

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
LAMPIRAN 1 (Dokumentasi proses OGTT pada tikus)	61
LAMPIRAN 2 (Tabel data hasil OGTT)	62
LAMPIRAN 3 (Dokumentasi proses induksi STZ)	65
LAMPIRAN 4 (Data KGD setelah induksi STZ)	66
LAMPIRAN 5 (Sertifikat Etik)	69

DAFTAR SINGKATAN

ADP = *adenosin di phosphate*

ATP = *adenosin tri phosphate*

BB = *biobreeding*

BMI = *Body Mass Index*

CSII = *continuous subcutaneous insulin infusion*

DM = Diabetes melitus

DMT1 = diabetes melitus tipe 1

DNA = *deoxyribonucleic acid*

FBG = *fasting blood glucose*

GLUT = Transporter glukosa

H&E = hematoxylin dan eosin

HbA1c = hemoglobin A1c

KGD = Kadar Gula Darah

MAPK = Mitogen-activated protein kinase

NAD = nikotinamid adenin dinukleotida

NF-Kb = faktor beta kappa

NO = *nitrit oxide*

NOD = *non-obese diabetic*

OGTT = *Oral glucose test tolerance*

PARP = Poly (ADP-ribosa) polimerase

ROS = *oxygen reactive species*

STZ = Streptozotosin