

# Dosis Streptozotocyn Mempengaruhi Mortalitas Mencit Balb-C dalam Proses induksi Hewan Model Diabetes Mellitus

Sodiq Kamal<sup>1\*</sup>, Margono<sup>2</sup>, Nurul Hidayah<sup>3</sup>, Rohmayanti<sup>2</sup>, Heni Luthfiyati<sup>4</sup>

1S1 Keperawatan/Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Magelang (penulis 1)

2D3 Keperawatan/Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Magelang (penulis 2)

3Profesi Ners/Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Magelang (penulis 3)

4S1 Farmasi/ Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Magelang (penulis 4)

\*Email: sodiq.kamal@ummgl.ac.id

## Abstrak

**Keywords:**  
*streptozotocyn,  
nicotinamide,  
diabetes mellitus,  
mortalitas*

*Diabetes mellitus memberikan dampak yang merugikan bagi tubuh dengan berbagai komplikasi yang muncul. Mengkaji tentang diabetes mellitus menjadi suatu hal yang strategis dalam upaya kesehatan. Keberadaan hewan model diabetes sangat penting untuk kajian diabetes. Namun kematian hewan model menjadi ancaman bagi kelangsungan riset yang sedang dijalankan. Tujuan artikel ini adalah mengkaji pengaruh dosis Streptozotocyn (STZ) terhadap mortalitas atau kematian mencit Balb-C sebagai hewan model diabetes mellitus. Metode yang digunakan adalah dengan menginduksi mencit dengan Nicotinamide 15 menit sebelum diberikan STZ (dosis 120, 150, dan 180 mg/KgBB). Kemudian diamati status kesehatan mencit. Hasilnya Mortalitas terjadi didominasi pada mencit yang mendapat STZ dengan dosis 180 mg/KgBB. Kesimpulannya adalah dosis STZ berpengaruh terhadap mortalitas mencit model diabetes mellitus ( $P$  value 0,000).*

## 1. PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia yang merupakan akibat dari kerusakan pankreas, gangguan kinerja insulin atau kedua-duanya. Penderita diabetes di Indonesia sebanyak 10,021 juta jiwa dan diperkirakan akan meningkat menjadi 16,168 juta pada tahun 2040[1]. DM memiliki berbagai macam komplikasi pada berbagai system dalam tubuh manusia. Mata, Jantung, Vaskuler, Kulit, Imunitas dan persarafan terdampak oleh penyakit ini.

Berbagai komplikasi tersebut mendorong upaya untuk mencegah, mengobati dan menghindari dampak negative dari DM

menjadi salah satu agenda strategis riset bidang kesehatan di Indonesia bahkan di dunia.

Dalam penelitian pre klinik, maka keberadaan hewan model DM sangat diperlukan untuk mempelajari berbagai mekanisme yang menyokong penemuan obat atau penjelasan fenomeda terkait dengan penyakit DM.

Dalam dunia penelitian saat ini sudah terdapat beberapa hewan model DM. terdapat jenis hewan model DM yang dikembangkan melalui modifikasi genetic, sehingga sejak lahir hewan model tersebut sudah berpotensi DM. ada juga hewan model yang dibuat dengan memberikan diit tinggi karbohidrat. Yang terakhir adalah hewan model yang

dibuat dengan memberikan zat kimia yang dapat merusak pancreas seperti Streptozotocyn (STZ), Aloxxan. Masing-masing metode tersebut memiliki kelebihan dan kekurangan[2].

Penggunaan STZ dalam induksi hewan model DM lebih mudah dibandingkan dengan Aloxxan. Hal ini terjadi karena aloxxan menimbulkan kerusakan pada organ selain pancreas, sehingga resiko kematian lebih besar[3].

Berbicara tentang resiko kematian, walaupun STZ menunjukkan angka kematian yang lebih rendah, bukan berarti tidak ada resiko kematian sama sekali. Dalam bidang penelitian menggunakan hewan coba, kematian hewan coba merupakan suatu hal yang merugikan secara material. Sehingga pencegahan kematian hewan coba menjadi suatu perhatian tersendiri dalam membuat hewan coba model DM menggunakan STZ.

Salah satu factor yang mempengaruhi kematian hewan coba dalam proses induksi DM adalah dosis STZ[4]. Beberapa peneliti menggunakan NA untuk mengatasi resiko kematian tersebut. Namun berdasarkan studi literature yang peneliti lakukan variasi dosis NA dan STZ sangat bervariasi. Hal ini membuat beberapa pengalaman peneliti pemula dalam melakukan induksi hewan model DM mengalami kegagalan, baik karena tidak berhasil menjadi hewan model DM atau hewan model DM mati.

Pada artikel ini akan dibahas pengaruh variasi dosis STZ terhadap kematian hewan model DM. Dalam artikel ini kita akan dapat mengetahui berapa dosis STZ yang aman untuk membuat model DM dengan menggunakan mencit Balb-C.

## 2. METODE

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan kelaikan etik oleh LPPT UGM dengan nomor sertifikat 0056/04/LPPT/V/2017. Penelitian ini merupakan penelitian pre eksperimen dengan

menggunakan hewan coba berupa mencit Balb-C umur 8 minggu dengan berat badan 25-35 gram sejumlah..... Mencit didapatkan dari LPPT UGM. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Ilmu Alam Dasar Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Magelang.

Langkah-langkah penelitian yang kami laksanakan sebagai berikut : langkah yang pertama adalah adaptasi hewan coba dengan lingkungan yang baru selama 3 hari. Hewan coba ditempatkan di kandang individual dan mendapatkan minuman dan makanan ad libitum. Makanan yang diberikan adalah berupa pelet merek Cutis.

Langkah selanjutnya tikus dipuasakan overnight sebelum diinduksi, namun tetap diberikan minuman. Setelah dipuasakan tikus diperiksa kadar glukosa darahnya dan diberikan injeksi Nicotinamide (70 mg/KgBB terlarut dalam NaCl fisiologis) 15 menit sebelum injeksi Streptozotocyn dengan 3 variasi dosis (120,150 dan 180 mg/KgBB terlarut dalam buffer citrate 0,1M pH 4,5)[5].

Kadar Glukosa darah diperiksa pada hari ke-8 setelah induksi. Kadar glukosa darah diperiksa menggunakan alat glukostrip test (Glucodector Korea)[6]. Hewan yang tidak berhasil DM dikorbankan dengan cara diberikan anestesi (Ketamin HCl dan Xylazine) dosis letal (200mg/Kgbb)[7].

Data yang diambil meliputi data kuantitatif dan data kualitatif. Data kuantitatif meliputi dosis STZ. Dosis 120 mg/KgBB diberi kode 1, dosis 150 mg/KgBB diberi kode 2, dosis 180 mg/KgBB diberi kode 3. Kematian hewan coba dengan kode 0 dan hewan yang hidup diberikan kode 1. Data yang sudah dilakukan pengkodean dianalisis menggunakan SPSS dengan One Way ANNOVA.

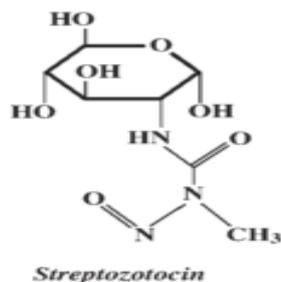
## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan mortalitasnya didapatkan bahwa dosis STZ berpengaruh terhadap mortalitas mencit yang diinduksi diabetes (p

value 0,000). Berdasarkan pengamatan yang peneliti lakukan kematian mencit berada pada rentang 1-7 hari setelah induksi. STZ dengan dosis 180 mg/KgBB menunjukkan dosis mematikan dalam penelitian ini. Mencit yang mendapatkan dosis tersebut sebanyak 10 dan seluruhnya mati pada rentang waktu 1-7 hari. Hal tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis STZ yang diberikan akan menyebabkan kematian pada mencit[4].

Kondisi sakit DM sangat dipengaruhi oleh status produksi insulin. Insulin merupakan hormone yang berfungsi untuk uptake glukosa ke dalam sel. Produksi insulin yang menurun oleh sel beta pancreas menyebabkan keadaan hiperglikemia.

STZ (2-deoxy-2(3-methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose) adalah bahan inductor diabetes yang sudah banyak diketahui oleh para peneliti. Bahan ini menyebabkan kematian sel beta pancreas. Jumlah sel beta pancreas yang menurun akan diikuti oleh penurunan sekresi insulin ke dalam darah [5].



**Gambar 1** : Struktur Kimia Streptozotocin

Kematian mencit yang diberi STZ pada tahap awal terjadi karena factor hipoglikemia(8). Pemeriksaan gula darah kami lakukan secara acak pada mencit yang lemas pada hari 1 setelah induksi menunjukkan kadar glukosa darah mencit pada level 50 mg/dl. Kondisi hipoglikemia menyebabkan otak tidak mendapatkan energy untuk metabolisme. Hal ini menyebabkan

jaringan otak rusak yang dapat berdampak pada mortalitas [9].

Selain karena hipoglikemia, mortalitas juga disebabkan oleh hiperglikemia. Hiperglikemia mengindikasikan nutrisi sel tidak cukup. Ketika nutrisi sel tidak cukup maka akan terjadi stress pada sel. Nutrisi sel yang tidak cukup berdampak pada penurunan berat badan [10] Data lain yang memperkuat analisis adalah terdapat hubungan antara status DM dengan penurunan berat badan mencit (p value 0,009). Hal ini menunjukkan bahwa status diabetes mellitus pada mencit menyebabkan terjadinya penurunan berat badan. Hal ini terjadi pada hampir semua tikus. Kekentalan darah menyebabkan perfusi jaringan ke berbagai organ vital tidak mencukupi [11]. Penelitian lain menemukan bahwa hiperglikemia menyebabkan fungsi endotel pembuluh darah, sehingga menyebabkan vasodilatasi akut pada pembuluh darah [12][13].

Selama pengamatan terhadap hewan coba, kami juga menemukan fakta bahwa mencit yang memiliki perilaku yang lincah cenderung lebih dapat bertahan hidup dibandingkan dengan mencit yang perilakunya biasa. Penjelasan terkait hal ini mungkin berhubungan dengan tingkat kesehatan hewan. Semakin lincah gerak hewan, maka hal tersebut menunjukkan kondisi tubuh hewan tersebut dalam keadaan baik.

Berdasarkan pengamatan secara sepintas terhadap keadaan umum kandang didapatkan bahwa kandang dalam kondisi bersih dengan luas ruangan yang cukup besar yaitu 8X8 meter persegi. Mencit ditempatkan dalam kandang individu. Kekurangan dari ruangan tempat dilaksanakannya penelitian ini adalah bahwa kandang tidak bisa dikondisikan pencahayaannya. Kondisi kandang murni mengikuti gelap terang sesuai dengan sirkulasi siang dan malam. Selain itu kandang berada pada lingkungan aktivitas mahasiswa

Hal ini berpotensi menimbulkan stress pada hewan coba(14).

#### 4. KESIMPULAN

Dosis STZ berpengaruh terhadap kematian Mencit BALB-C dalam proses induksi Hewan Model Diabetes mellitus.

#### UCAPAN TERIMA KASIH (jika ada)

Kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya bagi pihak DRPM KEMENRISTEK DIKTI yang telah memberikan dana hibah penelitian dosen pemula, seluruh pimpinan Fikes, Akintya yang telah membantu penelitian di laboratorium Ilmu Alam Dasar (IAD).

#### REFERENSI

- [1] IDF. IDF DIABETES ATLAS 2015. International Diabetes Federation. 2015. 144 p.
- [2] King AJF. The use of animal models in diabetes research. 2012;
- [3] Islam M, Rupeshkumar M, Reddy KB. Streptozotocin is more convenient than Alloxan for the induction of Type 2 diabetes. 2017;7(1):6–11.
- [4] Boone D. Effect of Varying Dose and Administration of Streptozotocin on Blood Sugar in Male CD1 Mice. *Proc West Pharmacol Soc.* 2017;54(January 2011):5–9.
- [5] Szkudelski T. Streptozotocin – nicotinamide-induced diabetes in the rat. *Exp Biol Med.* 2012;(237):481–90.
- [6] MC Deeds, JM Anderson, AS Armstrong, DA Gastineau, HJ Hiddinga, A Jahangir, NL Eberhardt, , and YC Kudva H. Single Dose Streptozotocin Induced Diabetes: Considerations for Study Design in Islet Transplantation Models MC. *Lab Anim.* 2014;45(3):131–40.
- [7] Kamal S, Ghufron M, Susiolowati R. Sodiq Kamal, The Effect of Etanolic Extract Salf From Mahkota Dewa Leaf (Phaleria Macrocarpa Scheff Boerl) (EEMDL) On Skin Wound Healing. *gadjah mada university;* 2015.
- [8] Maheandiran M, Mylvaganam S, Wu C, El-hayek Y, Sugumar S, Hazrati L, et al. Severe Hypoglycemia in a Juvenile Diabetic Rat Model: Presence and Severity of Seizures Are Associated with Mortality. *plosone.* 2013;8(12).
- [9] Maheshwari M, Jain R. Hypoglycemic Brain Injury: A Case Report. *Indian J Clin Pract.* 2014;25(4).
- [10] Graham ML, Janecek JL, Kittredge JA, Hering BJ, Schuurman H. The Streptozotocin-Induced Diabetic Nude Mouse Model: Differences between Animals from Different Sources. *Comp Med.* 2011;61(4):356–60.
- [11] Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Glucose metabolism and hyperglycemia 1 – 5. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:217–22.
- [12] Dye AS, Huang H, Bauer JA, Hoffman RP. Hyperglycemia Increases Muscle Blood Flow and Alters Endothelial Function in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:9.
- [13] McNulty PH, Tulli MA, Robertson BJ, Lendel V, Harach LA, Scott S, et al. Effect of simulated postprandial hyperglycemia on coronary blood flow in cardiac transplant recipients. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 2007;13326(293):103–8.
- [14] Baumans V. The impact of light , noise , cage cleaning and in-house. *Lab Anim.* 2009;(43):311–27.

LAMPIRAN

**Tabel 1.** Rerata Kadar Glukosa Darah

Dosis STZ (mg/KgBB)	Kadar Glukosa Darah	
	Rerata	Std. Error
120	263.22	5.66
150	248.89	99.75
180	TK	TK

TK : Tidak Dikaji

Sumber: data yang diolah (2017)

**Tabel 2.** Status DM dan Mortalitas Mencit Saat Induksi

Dosis STZ (mg/KgBB)	Status DM dan Mortalitas		
	DM	Tidak DM	Mati
120	10	8	2
150	11	8	1
180			15

Sumber: data yang diolah (2017)

