

**PENGARUH VARIASI INDIKATOR PADA INDEKS KADAR
GLUKOSA DAN BERAT BADAN MENCIT BALB/C YANG
MENDAPATKAN EVALUASI GLIBENKLAMID**

KARYA TULIS ILMIAH

Diajukan Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Mencapai
Gelar Ahli Madya Farmasi Pada D III Farmasi
Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Magelang



Disusun oleh:

Listiana Luthfianti

NPM 20.0602.0020

**PROGRAM STUDI DIPLOMA III FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MAGELANG
2023**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pengembangan obat baru melibatkan hewan uji. Sebelum diujikan pada manusia, calon obat harus teruji kelayakan dan keamanannya pada hewan (Ridwan, 2013), sehingga tidak mengancam keselamatan manusia yang menjadi subjek pengujian (Aske & Waugh, 2017; Singh & Seed, 2021). Pada pengembangan obat antidiabetes, tersedia dua jenis model hewan uji: genetik dan modifikasi (Husna *et al.*, 2019). Induksi pemodelan hewan uji antidiabetes lazimnya menggunakan aloksan, streptozotocin, deksametason, dan dekstrosa monohidrat (Al-awar *et al.*, 2016; Islam & Venkatesan, 2016; Putra *et al.*, 2022).

Dosis sediaan dan durasi induksi dua variabel penentu keberhasilan prosedur pemodelan hiperglikemia. Efektivitas aloksan teruji pada rentang paparan 150-200 mg/Kg BB selama 7 hari (Ighodaro *et al.*, 2017; Mostafavinia *et al.*, 2016), sedangkan induksi streptozotocin memerlukan dosis 30-40 mg/kg BB dengan durasi 7 hari (Mostafavinia *et al.*, 2016). Alternatif sediaan induksi lain melibatkan deksametason 150 mg/kg BB selama 10 hari (El-Helbawy *et al.*, 2020), dan dekstrosa memiliki aksi setara dengan streptozotocin setelah 9 hari pemodelan (Saputra *et al.*, 2018).

Asam propionat teridentifikasi memicu hiperglikemia (Ringer, 1912). Peningkatan kadar glukosa berlangsung melalui meningkatkan resistensi insulin dan menghambat sintesis lipid hati (Adler *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2022). Meski begitu, penggunaan asam propionat berhubungan dengan neurotoksisitas dan perilaku hiperaktif berulang yang reversible (Natus *et al.*, 2022; Tirosh *et al.*, 2019).

Pemodelan hewan uji hiperglikemia diperlukan dalam pengembangan obat antidiabetes. Aloksan, streptozotocin, deksametason, dan dekstrosa selama ini menjadi alternatif sediaan penginduksi hiperglikemia. Meski begitu, asam propionat berkaitan dengan peningkatan resistensi insulin.

Berdasarkan latar belakang tersebut penelitian hendak membuktikan pengaruh induksi asam propionat terhadap kadar glukosa mencit BALB/C. Sehingga diharapkan temuan yang diperoleh dapat menjadi senyawa baru dalam pemodelan hewan uji hiperglikemia.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana indeks kadar glukosa dan berat badan mencit selama masa variasi induksi hiperglikemia?
2. Bagaimana potensi induktor dilihat dari indeks kadar glukosa dan berat badan mencit selama evaluasi?

C. Tujuan Penelitian

1. Hasil penelitian ini akan menyajikan data pengaruh indeks kadar glukosa dan berat badan mencit selama masa variasi induksi hiperglikemia
2. Hasil penelitian ini akan menyajikan data pengaruh indeks kadar glukosa dan berat badan mencit selama masa evaluasi

D. Manfaat Penelitian

1. Landasan bagi peneliti selanjutnya dalam penggunaan asam propionat pada ruang lingkup farmakologi
2. Pembuktian mengenai pengaruh asam propionat dalam meningkatkan kadar glukosa mencit.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian penelitian

Peneliti	Judul	Hasil	Perbedaan
(Natus et al., 2022)	Effect of Propionic Acid on Diabetes-Induced Impairment of Unfolded Protein Response Signaling and Astrocyte/Microglia Crosstalk in Rat Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus	Asam propionat mampu meningkatkan kadar glukosa	Lokasi penelitian, waktu penelitian, hewan uji, pemodelan
(Adler et	Acute effects of the food	Asam propionat	Lokasi

Peneliti	Judul	Hasil	Perbedaan
<i>al.</i> , 2021)	preservative propionic acid on glucose metabolism in humans	meningkatkan glukagon, norepinefrin, dan epinefrin	penelitian, waktu penelitian, objek penelitian, pemodelan
(Chambers <i>et al.</i> , 2019)	Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomized crossover trial	Suplementasi dan inulin meningkatkan resistensi insulin dibandingkan dengan suplementasi selulosa,	Lokasi penelitian, waktu penelitian, objek penelitian, pemodelan

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Teori Masalah Yang Diteliti

1. Standar Glukosa Mencit

Glukosa adalah karbohidrat yang tidak dihidrolisis atau dipecah menjadi sakarida yang lebih sederhana. Glukosa juga merupakan bentuk karbohidrat yang beredar ke seluruh tubuh dan merupakan sumber sel energi (Lesmana & Broto, 2019). Glukosa yang terbentuk disimpan dalam aliran darah sebagai glukosa darah dan cadangan energi dalam bentuk glikogen di hati dan otot (Qodriyah & Gayatri, 2021).

Glukosa darah diatur melalui umpan balik negatif untuk mempertahankan keseimbangan dalam tubuh. Tingkat konsentrasi glukosa darah monitor oleh pankreas. Jika konsentrasi glukosa berkurang karena dikonsumsi memenuhi kebutuhan energi tubuh, pankreas melepaskan glukagon, hormon yang menargetkan sel-sel di hati. Sel-sel ini kemudian mengubah glikogen menjadi glukosa (proses ini disebut glikogenolisis). Glukosa dilepaskan ke dalam aliran darah, hingga menaikkan level glukosa darah. Dalam keadaan normal sel β pankreas dari pulau Langerhans melepaskan insulin dalam jumlah yang cukup untuk mengatasi penurunan kadar insulin, sehingga menjaga toleransi glukosa normal (Algoblan *et al.*, 2014).

Rata-rata kadar glukosa mencit dalam keadaan normal yaitu 115 mg/dl, dengan kondisi kadar glukosa diabetes normal yaitu 170 mg/dl, dengan kondisi kadar glukosa diabetes sedang yaitu 315 mg/dl dan kondisi diabetes berat yaitu dengan rata-rata kadar 410 mg/dl (Saputra *et al.*, 2018). Rata-rata kadar glukosa normal mencit jantan yaitu 71-124 mg/dL (Kumalasari *et al.*, 2019). Kemudian kadar glukosa normal mencit dalam rentang 70-120 mg/dl (Qodriyah & Gayatri, 2021). Rentan kadar glukosa darah mencit yaitu 62-126 mg/dl (Kusuma, 2021). Tikus yang memiliki kadar glukosa >135 mg/dl menandakan sudah berada pada keadaan

hiperglikemia (Husfa, 2020). Pembuktian mencit mengalami diabetes yaitu mengalami kenaikan kadar glukosa diatas batas normal >200 mg/dl (Prameswari & Widjanarko, 2014).

Glukosa darah yang tinggi menunjukkan bahwa telah terjadi kerusakan sel β pankreas yang menyebabkan produksi insulin terganggu. Glukosa darah yang tinggi dapat merusak dinding pembuluh darah pada sel endotel yang menyebabkan penumpukan lemak dan penyempitan pembuluh darah. Setelah itu terjadi proses oksidasi, glukosa bereaksi dengan protein dari dinding pembuluh darah yang menyebabkan AGEs. *Advanced Glycosylated Endproducts* (AGEs) adalah zat yang terbentuk dari kelebihan gula dan protein yang berikatan. Keadaan ini menghancurkan dinding bagian dalam pembuluh darah dan menarik lemak jenuh atau kolesterol menempel pada dinding pembuluh darah, sehingga terjadi reaksi inflamasi. Proses inflamasi yang mengakibatkan timbulnya plaque yang dapat membuat dinding pembuluh darah menjadi keras, kaku dan menebal dan akhirnya menjadikan perubahan tekanan darah (Dewi *et al.*, 2021; Widyaswara *et al.*, 2022).

2. Mencit sebagai Hewan Uji

Mencit seringkali digunakan dalam penelitian di laboratorium yang berkaitan dengan bidang fisiologi, farmakologi, toksikologi, patologi, histopatologi (Herrmann, 2019; Wuri *et al.*, 2021). Penggunaan mencit sebagai hewan uji karena memiliki keunggulan seperti umur yang relatif pendek, jumlah keturunan yang banyak per kelahiran, kemudahan penanganan, karakteristik reproduksi yang mirip dengan mamalia lain, struktur anatomi, fisiologis dan genetik yang mirip dengan manusia (Herrmann, 2019; Mu'nisa *et al.*, 2022). Secara umum, model hewan uji diklasifikasikan menjadi dua yaitu model hewan uji genetik dan model hewan uji diinduksi secara eksperimental atau non genetik.

Model genetik adalah hewan normal yang memiliki kemiripan fenotip dengan manusia atau spesies hewan yang abnormal karena disebabkan oleh

mutasi spontan. Mencit genetik yang digunakan untuk penelitian di laboratorium adalah:

- a) Tikus LEW 1AR1, model ini digunakan untuk memahami mekanisme yang terlibat dalam perkembangan diabetes tipe 1 dari sudut genetik dan patogenesis insulitis (A. King & Austin, 2017). Periode pra-diabetes yang relatif singkat memungkinkan analisis yang efektif dari berbagai tahap infiltrasi sel imun, serta tidak menunjukkan penyakit autoimun lainnya (A. J. King, 2012).
- b) Tikus Akita, tikus karena mutasi spontan di gen insulin 2 yang menyebabkan pengolahan proinsulin yang salah. Mutasi ini menyebabkan agregasi protein yang salah lipatan pengumpulan dan selanjutnya menyebabkan stress retikulum endoplasma (ER). Tikus ini digunakan sebagai model diabetes tipe 1, penyakit makrovaskular dan neuropati, selain itu digunakan untuk menyelidiki potensi pengurang stress ER di pulau langerhans
- c) Tikus ZDF (Zucker Diabetic Fatty), ditandai dengan mutasi reseptor leptin yang menginduksi hyperphagia dan tikus bertambah berat pada usia 4 minggu. Mutasi homozigot pada reseptor hormon leptin menyebabkan perkembangan diabetes tipe 2 pada tikus jantan yang diberi diet hewan pengerat berkalori tinggi. Tikus ini mengembangkan resistensi insulin dan intoleransi glukosa pada usia 3-8 minggu dan menjadi diabetes pada usia 8-10 minggu dengan kadar glukosa normal 500 mg/dL pada usia 10-11 minggu. Model ini dapat digunakan untuk meneliti mekanisme resistensi insulin dan disfungsi sel β .
- d) Tikus Goto-Kakizaki, model hewan terbaik untuk DM tipe 2 non obesitas karena memberikan gambaran klinis yang biasanya terjadi pada pasien DM. tikus ini secara spontan menjadi DM melalui berbagai mekanisme yang memodifikasi gen, merusak metabolis gestasional, sehingga memicu gangguan berbagai organ seperti pankreas dan jaringan yang menjadi target utama insulin pada keturunannya (Al-awar *et al.*, 2016; Katsuda *et al.*, 2013).

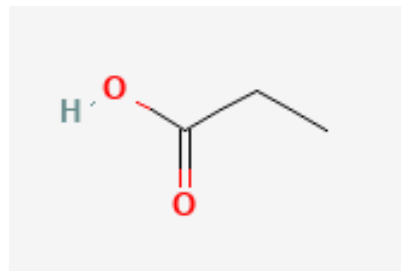
Model hewan induksi atau non genetik adalah hewan yang diubah status fisiologis normalnya melalui pembedahan, modifikasi genetik dan pemberian zat kimia. Beberapa jenis atau *strain* mencit yang umum digunakan untuk penelitian di laboratorium adalah:

- a) Swiss Webster, mencit jenis ini umumnya memiliki bulu berwarna putih dan sering digunakan sebagai hewan uji untuk penelitian transfer embrio dan studi obat-obatan.
- b) C57BL/6, mencit jenis ini memiliki kepekaan yang tinggi terhadap suara dan bau, berwarna coklat tua hingga hitam dan sering digunakan dalam penelitian percobaan transgenik dan kecenderungan untuk mengkonsumsi HFD secara berlebihan, sehingga meniru perilaku manusia yang menghasilkan fenotip obesitas (Glastras *et al.*, 2016; Kleinert *et al.*, 2018).
- c) BALB/c, umum digunakan untuk penelitian produksi plasmacytomas dan sedang dikembangkan untuk dapat digunakan dalam penelitian kanker paru-paru, tumor renal dan retikuler neoplasma

3. Sediaan yang Mempengaruhi Glukosa Mencit

a. Asam Propionat

Asam propionat adalah senyawa yang termasuk dalam golongan asam karboksilat dengan rumus molekul $C_3H_6O_2$. Stabilitas fisiknya yaitu cair, tidak berwarna, berminyak, bau sedikit menyengat dan tengik, sedikit asam seperti keju, mudah larut dalam air, larut dalam etanol dan eter, sedikit larut dalam kloroform. Stabilitas kimianya yaitu titik didih 141.1°C dan titik leleh -21°C .



Gambar 1 Struktur kimia asam propionat (PubChem, 2022)

Asam propionat yang merupakan asam karboksilat memiliki interaksi dipol-pol (gaya tarik menarik sehingga bagian positif dengan negatif saling berdekatan) karena memiliki ikatan C-O dan O-H yang bersifat polar. Selain itu terdapat ikatan hidrogen antarmolekul karena terdapat atom H yang terikat pada atom O yang bersifat elektronegatif.

Dalam penggunaan suatu zat perlu terjamin keamanannya, agar terhindar dari efek yang tidak diinginkan. Untuk mengevaluasi suatu zat kimia perlu mengumpulkan dan menyusun data toksisitas, dapat menggunakan nilai LD50. LD50 (Lethal Dosis) merupakan dosis yang menimbulkan efek kematian 50% hewan uji (Sulastra *et al.*, 2020). Pada penelitian sebelumnya LD50 pada mencit dengan pemberian asam propionat sebanyak 625 mg/kg melalui intravena dapat menyebabkan kejang, pingsan, pernafasan berhenti 1-2 menit dan hiperapnea (Orö & Wretlind, 2009).

Toksisitas asam propionat adalah menunjukkan luka bakar kulit ringan hingga sedang, mata merah ringan, dan satu kasus batuk ringan dan respons asma. Pada penelitian (Al-Dbass, 2014) asam propionat sering muncul selama periode neonatus ditandai dengan kelesuan, makanan yang buruk, dan muntah. Selain itu asam propionat dapat meningkatkan kadar urea dalam serum tikus.

Asam propionat berperan dalam metabolisme glukosa. Asam propionat meningkatkan siklus piruvat hepatik melalui konversinya menjadi suksinat, sehingga meningkatkan glukoneogenesis. Seiring dengan peningkatan produksi glukosa dan sekresi insulin, asam propionat merangsang pelepasan glukagon, protein mengikat asam lemak, dan norepinefrin, serta meningkatkan resistensi insulin (Adler *et al.*, 2021).

Induksi asam propionat dapat dilakukan melalui induksi intraperitoneal, intravena, dan oral (Behera *et al.*, 2021; Canfora *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2022). Pada induksi hewan uji glukosa pada mencit yang menggunakan asam propionat dengan dosis 60 mg/kg selama 14 hari menghasilkan peningkatan glukosa darah sebesar $10.5 \pm 0.55 \text{ mmol/l}$

(Natrus *et al.*, 2022). Pemodelan yang dilakukan (Abildgaard *et al.*, 2018) *Indole-3-propionic acid* (IPA) dengan dosis 562.5 mg/kg selama 6 minggu mampu meningkatkan kadar glukosa darah dengan rata-rata asupan 27,3 mg/kg. Menurut pedoman UE (Otoritas Keamanan Pangan Eropa, E281:natrium propionat) dosis maksimum yang diperbolehkan tanpa risiko toksisitas yaitu 3 g/kg (Brauckmann *et al.*, 2022).

b. Dekstrosa

Induksi hewan uji glukosa pada mencit menggunakan aquades dan glukosa selama 2 jam menghasilkan rata-rata kadar glukosa 113 mg/dl (Simatupang, 2018). Sedangkan induksi hewan uji dengan pemberian CMC 0,5% dan glukosa, pemberian glukosa sebesar 2 ml (bobot 200 g) dan CMC 0.5 g yang dilarutkan pada 10 ml add 100 ml (0.5% c/v), pemberian pertama yaitu CMC melalui oral 30 menit kemudian diberikan larutan glukosa melalui oral, selanjutnya tiap 15 menit dilakukan pengukuran kadar glukosa darah sampai 2 jam menghasilkan rata-rata 120,4 mg/dl (Sitanggang, 2018). Kemudian induksi dekstrosa monohidrat 40% menghasilkan rata-rata kadar glukosa 108,33-139,67 mg/dL (Feri Ira W & Ikhda NHS, 2015).

c. Streptozotocin

Induksi streptozotocin mampu meningkatkan kadar glukosa hewan uji mencapai 284,4-364,8 mg/dl selama waktu 1 minggu dengan sebelum penginduksian diberi pakan tinggi lemak selama 4 minggu (Marcedes, 2017). Induksi streptozotocin selama 4 minggu dengan dosis 40 mg/kg dan pemberian larutan sukrosa 30% menghasilkan kadar glukosa dengan rata-rata 146 mg/dl (Marliyati & Roosita, 2016). Dan induksi streptozotocin dengan dosis 40 mg/kg BB selama 30 hari tidak banyak perubahan sebelum dilakukan induksi 273,63 mg/dl dan sesudah induksi kadar glukosanya 280,82 mg/dl (Kartika *et al.*, 2016). Kemudian pemberian induksi streptozotocin dosis 40 mg/kg selama 24 jam menghasilkan rata-rata 126 mg/dl (Rosyadi *et al.*, 2018).

d. Aloksan

Pemberian aloksan meningkatkan kadar glukosa darah diatas batas normal 70-110 mg/dl selama pemberian induksi 14 hari yang dilakukan 2 hari sekali dengan perhitungan dosis 0,03 gram yang dilarutkan pada aquades menghasilkan kadar rata-rata 221 mg/dl (Rochmawati & Ardiansyah, 2018). Induksi aloksan dosis 180 mg/kg selama 3 hari berturut-turut mengakibatkan peningkatan kadar glukosa dengan rata-rata 164-209 mg/dl (Dewi *et al.*, 2021). Kemudian penginduksian aloksan 70 mg/kg BB selama 8 hari meningkatkan glukosa berkisar antara 253,4-393,2 mg/dl (Hikmah *et al.*, 2016).

e. Deksametason

Induksi deksametason dosis oral 0,070 mg/20 gr BB dapat meningkatkan kadar glukosa darah dengan perlakuan selama 5 hari menghasilkan kadar rata-rata 129,33 mg/dl (Marcedes, 2017). Induksi deksametason dosis 1 mg/g BB selama 15 hari menghasilkan rata-rata 106,67 mg/dL, deksametason dosis 2,5 mg/g BB menghasilkan rata-rata 131,57 mg/dL deksametason dosis 5 mg/g BB menghasilkan rata-rata 181,71 mg/dL (Hanim *et al.*, 2018). Kemudian penginduksian deksametason 10 mg/kg BB secara subkutan selama 10 hari menghasilkan rata-rata 168-200 mg/dL (Rachmansyah *et al.*, 2020).

4. Sediaan yang Mempengaruhi Berat Badan Mencit

a) Pakan diet standar AIN-93M

Pakan standar AIN-93M adalah pakan atau diet standar internasional yang diformulasikan kandungan gizi dan tekstur sudah sesuai dengan kebutuhan hewan coba tikus. Pakan standar ini belum banyak digunakan di Indonesia karena harganya cukup mahal dari segi bahan pembuatannya dan dari segi pakan yang sudah jadi. Selain itu, dari segi pembuatan pakan standar AIN-93M terdapat kesulitan dalam mencampurkan bahan kering yang digunakan. Kandungan gizi yang terdapat pada pakan standar ini yaitu karbohidrat 75,9%, protein 14,7%, dan lemak 9,4% dengan densitas energi 3.85 kkal/g. Pakan standar AIN-

93M terbukti mampu menaikkan berat badan (Kusumawardani *et al.*, 2020).

b) Pakan standar Brailleur-II pellet (BR-II)

Pakan standar yang dipakai untuk mencit pada umumnya adalah *brailleur-II* pellet (BR-11) yang mengandung *wheat pollard*, jagung, bungkil kelapa, bungkil kedelai, tepung daging, tepung beras, tepung ikan, tapioka, minyak ikan premix, dan minyak kelapa. Kenaikan berat badan mencit dipengaruhi oleh pakan yang diberikan, dimana kandungan lemak pada jagung sekitar 8-13%. Kandungan asam lemak jenuh pada minyak jagung relatif rendah, yaitu asam palmitat 11% dan asam stearat 2%. Sehingga sumber pakan dari pellet BR-II yang berbahan dasar jagung menyebabkan berat badan mencit tidak mengalami kenaikan yang drastis.

c) Pakan standar CP 551

Pakan standar ini biasanya diberikan pada mencit, yang memiliki kandungan nutrisi protein 18,5-20,5%. Komposisi yang terkandung yaitu jagung, dedak, bungkil. Kedelai, tepung daging dan tulang, pecahan gandum, canola, kalsium, phosphorus dan vitamin. Pakan standar CP 551 mampu menaikkan berat badan mencit (Yulianti *et al.*, 2019).

d) Pakan tinggi lemak

Pakan tinggi lemak merupakan pakan yang dibuat dengan komposisi bahan yang memiliki kandungan lemak yang tinggi atau pakan standar yang dicampur dengan makanan berlemak (telur bebek dan lemak sapi cair (Mundiri *et al.*, 2019). Pemberian pakan tinggi lemak berhasil menaikkan berat badan tikus secara signifikan (Samsudin, 2017).

5. Terapi Antidiabetes sebagai Masa Evaluasi Mencit

Terapi farmakologi dengan obat modern pada diabetes terdiri atas obat hipoglikemik oral, injeksi insulin dan injeksi antidiabetes yang lain. Obat antidiabetes oral digolongkan menjadi 6 golongan yaitu golongan sulfonilurea, golongan glinid, golongan biguanid, golongan tiazolidinedion

(TZD), golongan penghambat glucosidase alfa, dan golongan penghambat DPP-IV.

a. Golongan Sulfonilurea

Obat golongan sulfonilurea yaitu glibenklamid, glimepiride, glipizide, gliklazid dan gliquidone. Mekanisme kerja yaitu dengan cara menstimulasi pelepasan insulin yang tersimpan dan meningkatkan sekresi insulin. Efek samping sulfonilurea yang paling sering adalah hipoglikemik dan peningkatan berat badan (± 2 kg) (Irawan *et al.*, 2022).

Glibenklamid merupakan obat golongan sulfonilurea yang sering digunakan. Efek samping pada penggunaan glibenklamid adalah hipoglikemia dengan muncul gejala lemas, jantung berdebar, pucat dan muncul keringat (Irawan *et al.*, 2022). Dosis untuk pemberian awal 2,5 mg/hari dan rata-rata dosis pemeliharaan adalah 5-10 mg/hari dengan dosis maksimal 20 mg/hari. Glibenklamid telah digunakan sebagai kontrol positif dalam pengujian ekstrak etanol akar trembesi pada mencit jantan (Noer *et al.*, 2015). Glibenklamid juga digunakan sebagai pembanding dalam penelitian uji efektivitas antidiabetes kombinasi ekstrak daun senggani dan glibenklamid dalam menurunkan kadar glukosa darah pada mencit (Widyastuti *et al.*, 2022).

b. Golongan Glinid

Obat golongan ini memiliki mekanisme kerja sebagai insulin secretagogues dengan menutup kanal kalium yang tidak bergantung ATP pada sel β pankreas sehingga merangsang sekresi insulin. Golongan obat yang termasuk adalah nateglinid dan repaglinide. Efek samping yang muncul akibat penggunaan obat ini juga serupa dengan sulfonilurea yaitu potensi hipoglikemia (Leander & Tahapary, 2021).

c. Golongan Biguanid

Mekanisme kerja golongan biguanid yaitu bekerja langsung pada hepar dengan cara menurunkan produksi glukosa hati, tidak merangsang sekresi insulin oleh kelenjar pankreas dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemia serta meningkatkan sensitivitas jaringan otot dan adiposa

terhadap insulin (Ariesnawati, 2018). Metformin merupakan satu-satunya golongan biguanid yang tersedia. Efek samping utama dalam penggunaan metformin adalah adanya gangguan saluran pencernaan yang meliputi perut tidak nyaman, sakit perut, dan diare.

d. Golongan Tiazolidinedion

Mekanisme kerja obat golongan dengan berikatan pada peroxisomen proliferasi reseptor gamma (PPAR gamma) yang merupakan suatu reseptor inti di sel otak dan sel lemak. Sehingga obat ini memiliki efek dalam menurunkan resistensi insulin dan meningkatkan sensitivitas jaringan perifer untuk insulin (insulin sensitizers) (Adi Soelistijo *et al.*, 2021; Mulyadi, 2020). Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah pioglitazon dan rosiglitazon.

e. Golongan α -Glucosidase Inhibitor

Akarbose dan miglitol merupakan obat golongan ini. Mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat enzim (maltase, isomaltase, sukrase, and glucoamylase) secara kompetitif di usus halus sehingga menghambat pemecahan karbohidrat kompleks dan sukrosa sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan (Adi Soelistijo *et al.*, 2021; Leander & Tahapary, 2021). Efek samping yang dilaporkan akibat penggunaan obat golongan ini adalah terjadinya gangguan saluran pencernaan seperti perut kembung dan diare

f. Golongan DPP-IV Inhibitor

Inhibitor DPP-IV adalah golongan OAD yang bekerja dengan memblokir DPP-IV dan mencegah kerusakan GLP-1 (inkretin mimetik). Inhibitor DPP-IV yang tersedia yaitu sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin, dan vidagliptin. Keuntungan dari penghambat DPP-IV adalah efek netral terhadap peningkatan berat badan dan rendahnya risiko hipoglikemia. Obat golongan ini juga memiliki tolerabilitasnya cukup baik, walaupun Sebagian kecil pasien mengeluh adanya gangguan gastrointestinal (Leander & Tahapary, 2021).

6. Metode Pemeriksaan Glukosa Mencit

Metode yang biasa dilakukan untuk pemeriksaan glukosa diantaranya:

a. Metode Point of Care Testing (POCT)

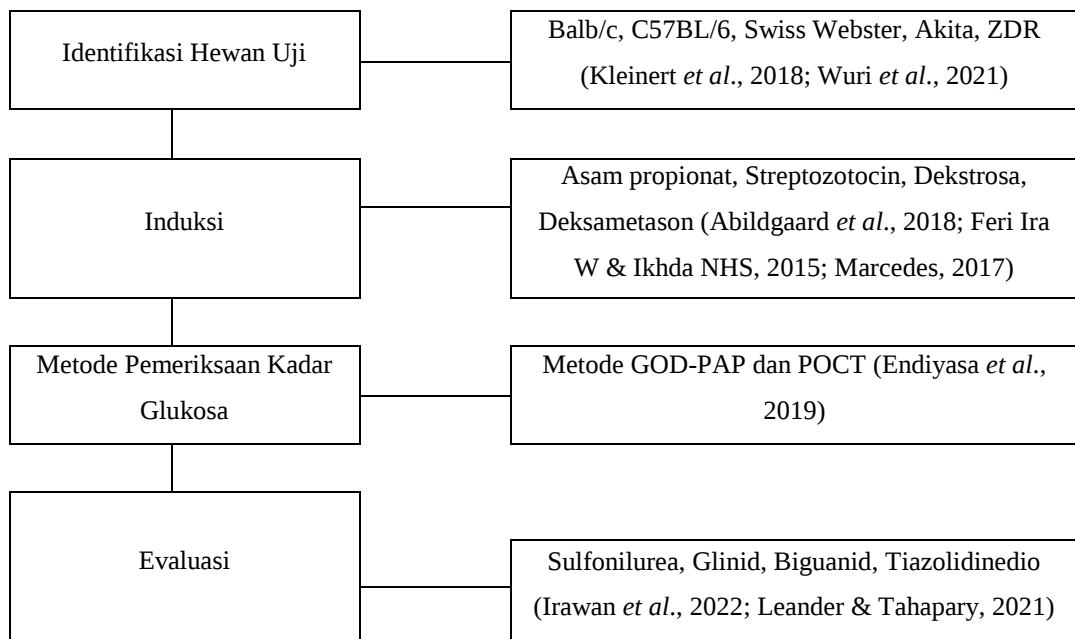
POCT adalah alat yang digunakan untuk mengukur kadar glukosa berdasarkan deteksi elektrokimia dengan dilapisi enzim glukosa oksidase pada strip membran. Salah satu alatnya adalah glukosameter. Penggunaan alat glukosameter yaitu untuk memonitoring karena terdapat beberapa limitasi dari glukosameter yakni hanya dapat menggunakan sampel darah kapiler. Jenis-jenis pemeriksaan yang dapat dilakukan dengan POCT yaitu glukosa darah, kolesterol, asam urat dan pemeriksaan hemoglobin.

Kelebihan dari alat POCT yaitu alat mudah digunakan, hasil yang relatif singkat, volume sampel yang dipakai sedikit, alat kecil sehingga tidak memerlukan ruang khusus. Adapun kekurangannya yaitu kemampuan pengukuran terbatas, hasil dipengaruhi oleh suhu, hematokrit dan dapat terintervensi dengan zat tertentu (Endiyasa *et al.*, 2019).

b. Metode GOD-PAP

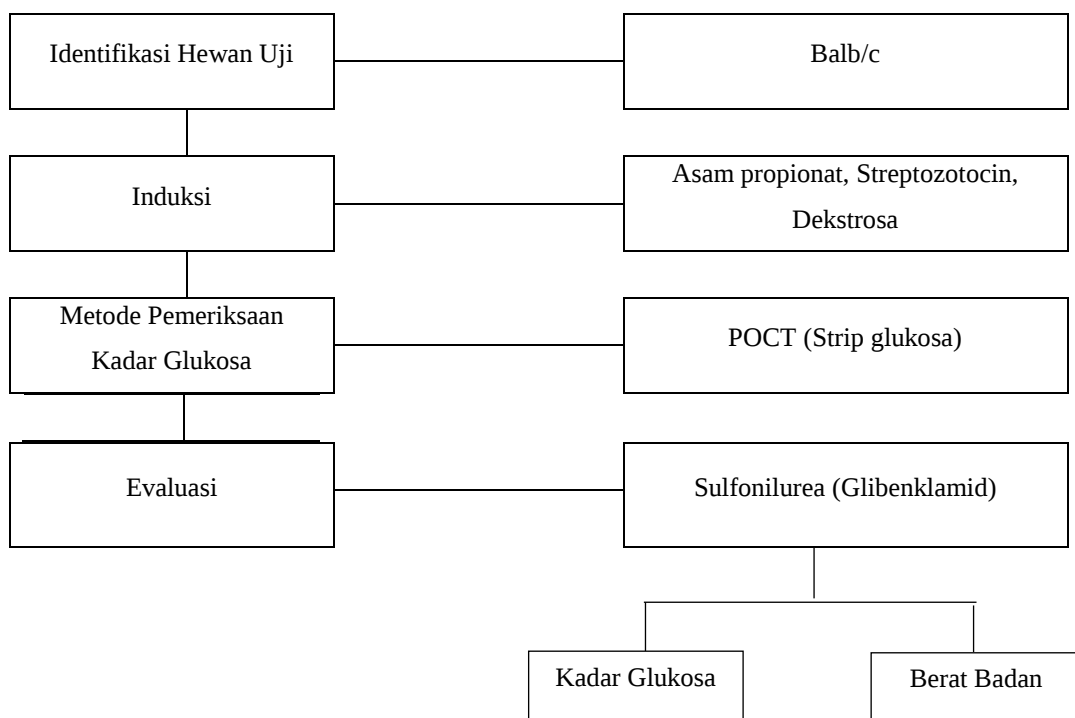
Metode GOD-PAP adalah cara menetapkan glukosa dari sampel serum atau plasma secara enzimatis menggunakan *Glukosa Oksidase Para Amino Phenazone* menghasilkan warna merah, yang diukur dengan fotometer pada Panjang gelombang 546 nm (Harlita & Anggrieni, 2017). Kelebihan metode GOD-PAP adalah efisiensi harga dan penggunaannya lebih praktis dan efisien. Akan tetapi kekurangan dari metode GOD-PAP adalah relatif mahal dan membutuhkan waktu cukup lama (Nur Aini *et al.*, 2022).

B. Kerangka Teori



Gambar 2 Kerangka teori penelitian

C. Kerangka Konsep



Gambar 3 Kerangka konsep penelitian

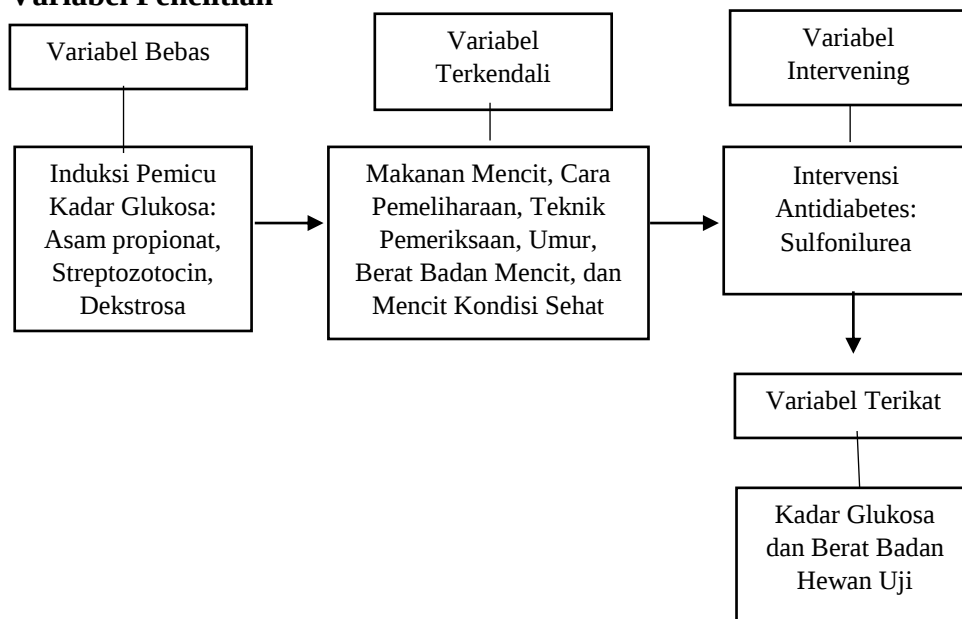
BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian bersifat eksperimental. Penelitian ini menggunakan desain pre-test dan post-test, yaitu hewan uji dilakukan pengukuran pada saat sebelum dan sesudah diberikan perlakuan. Kemudian pengujian nilai glukosa pada hewan uji dilakukan dengan sampel darah pada setiap mencit dari masing-masing kelompok induksi.

B. Variabel Penelitian



Gambar 4 Variabel penelitian

C. Definisi Operasional

1. Mencit merupakan hewan uji penelitian dengan kriteria mencit jantan strain Balb/c dengan bobot 20-40 gr, berumur 2-3 bulan dan dalam kondisi sehat.
2. Variasi induktor adalah senyawa penginduksi hiperglikemia menggunakan asam propionat, streptozotocin, dan dekstrosa 40%
3. Kadar glukosa adalah kadar yang diukur dengan kadar normal berkisar 70-120 mg/dL dan kadar glukosa >135 mg/dL menandakan hiperglikemia.

4. Berat badan adalah pengukuran pertumbuhan fisik dan digunakan untuk menerima dosis yang diperlukan.
5. Evaluasi adalah pengukuran kadar glukosa selama masa pemberian obat antidiabetes yaitu glibenklamid.

D. Kriteria Hewan Uji

Hewan uji dalam penelitian ini adalah mencit Balb/c umur 2-3 bulan dengan berat badan 20-40 gram, yang diperoleh dari Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penelitian ini menggunakan 28 hewan uji yang dibagi menjadi 4 kelompok masing-masing kelompok berisi 7 hewan uji terdiri atas 5 hewan uji utama dan 2 hewan uji cadangan.

E. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Magelang. Waktu penelitian dilakukan pada bulan Maret-April 2023

F. Alat dan Metode Pengumpulan Data

Alat

Tabel 2. Alat

No	Alat	Spesifikasi	Jumlah	Justifikasi Fungsi
1.	Timbangan Analitik	<i>Ohaus Pioneer®</i> Ketelitian 0,001 gr. Kapasitas 320 gr	1	Untuk menimbang berat badan hewan uji
2.	Sonde oral		4	Alat induksi
3.	Set kandang mencit		4	Sebagai tempat tinggal hewan uji
4.	Spidol		1	Untuk alat penandaan hewan uji
5.	Glucosa meter	<i>Easy Touch®</i>	2	Untuk mengukur kadar glukosa darah hewan uji
6	Kaki Tiga		1	Penyanggak Erlenmeyer
7	Pembakar Bunsen		1	Memanaskan air untuk melarutkan Na-CMC
8	Erlenmeyer	50 ml	2	Melarutkan Na-CMC dan glibenklamid

Bahan

Tabel 3. Bahan

No	Bahan	Spesifikasi	Jumlah	Justifikasi Fungsi
1.	Asam Propionat		5.880 ml	Penginduksi hewan uji
2.	Pakan standar		Secukupnya	Pakan hewan uji
3.	Handscoon	Sensi	50 pasang	Alat pelindung diri
4.	Syringe	1 ml	140 buah	Alat untuk menginduksi
5.	Streptozotocin		705,6 g	Penginduksi hewan uji
6.	Dekstrosa 40%		100 ml	Penginduksi hewan uji
7.	Glibenklamid	Tablet 5mg	10 tablet	Intervensi obat
8.	Na-CMC		40 g	Pelarut Glibenklamid
9.	Aquades		400 ml	Pelarut Na-CMC
10.	Strip tes glukosa	<i>Easy Touch®</i>	357 strip	Alat ukur glukosa
11.	Blood lancet		12 buah	Alat untuk mengambil sampel darah

G. Cara Kerja

1. Aklimatisasi Hewan Uji
 - a) Hewan uji diadaptasikan pada lingkungan sekitar 7 hari
 - b) Kemudian hewan uji dibagi dalam 4 kandang dan setiap kandang berisi 7 ekor hewan uji
 - c) Selanjutnya dilakukan penandaan hewan uji pada bagian pangkal ekor menggunakan spidol
2. Masa Induksi
 - a) Pada hari ke 8 hewan uji ditimbang dan diukur kadar glukosa sebelum diberi induksi (Kadar glukosa *baseline*)
 - b) Dari hasil penimbangan kemudian dilakukan perhitungan dosis induksi yang akan diberikan
 - c) Induksi dilakukan selama 36 hari pasca aklimatisasi dan pengukuran kadar glukosa selama masa induksi dilakukan pada hari ke-0, 7, 9, 14, 16, 21, 23, 28, 30, 35, dan hari ke-36
3. Masa Evaluasi
 - a) Pada hari ke-36 kelompok 1, 2, dan 3 mulai diberi evaluasi selama 12 hari
 - b) Selama masa evaluasi, hewan uji tetap diberi makan standar

- c) Pengukuran kadar glukosa dilakukan pada hari ke-38, 40, 42, 44, 46, dan hari ke-48

Tabel 4. Skema induksi kadar glukosa dan evaluasi antidiabetes pada 28 hewan uji

Kelompok Hewan Uji		
	Induksi Hewan Uji (Hari Ke-1 hingga ke-36)	Evaluasi Antidiabetes (Hari Ke-36 hingga Ke-48)
1	Asam Propionat 500 mg/kg BB hewan uji	Sulfonilurea 0,026/20 gr BB Hewan Uji
2	Streptozotocin 50 mg/kg BB hewan uji	
3	Dekstrosa 40% 6ml/ 20 gr BB hewan uji	
4	Tanpa perlakuan	Tanpa perlakuan

H. Simulasi Perhitungan Dosis

Larutan stok adalah larutan yang konsentrasinya dipekatkan atau ditinggikan dari konsentrasi media. Tujuannya untuk menghindari penimbangan yang berulang-ulang setiap kali pembuatan. Larutan stok hanya dibuat untuk satu jenis bahan karena untuk menghindari pengendapan larutan (Wulan *et al.*, 2019).

1. Perhitungan Dosis Glibenklamid

Dosis glibenklamid yang diberikan sebesar 5 mg. Kemudian faktor konversi dari dosis manusia (70 kg) ke mencit (20 gr) adalah 0,0026. Sehingga dosis glibenklamid yang diberikan pada mencit adalah :

$$0,0026 \times 5 \text{ mg} = 0,013 \text{ mg/20 gr BB hewan Uji}$$

2. Perhitungan dosis glibenklamid dalam larutan stok

Glibenklamid dibuat dalam sediaan larutan stok 25 ml, maka jumlah larutan stok yang harus diambil agar sesuai dosis yaitu :

$$\frac{0.013}{5} \times 30 \text{ ml} = 0.078 \text{ ml}$$

I. Metode Pengolahan dan Analisis Data

Analisis Data

Data dimasukkan dan diolah menggunakan software Microsoft excel untuk mengetahui standar deviasi setiap kelompok hewan uji. Dalam pengolahan data menggunakan analisis *survival*. Analisis *survival* atau analisis ketahanan adalah metode statistik yang digunakan untuk suatu objek dapat bertahan atau tidak mengalami kejadian sampai waktu akhir penelitian. Terdapat 3 elemen

untuk menentukan waktu survival yaitu waktu dimulai penelitian, akhir penelitian, dan skala ukuran.

Dalam analisis survival, hanya ada satu kejadian yang menjadi fokus penilaian meskipun sebenarnya dapat terjadi lebih dari satu kejadian dalam penelitian yang sama. Kejadian ini dapat dinyatakan sebagai *failure* ($d=1$) atau tersensor ($d=0$). Tersensor berarti kejadian belum terjadi pada titik waktu yang diamati atau tidak terjadi. Jika kejadian terjadi pada titik waktu tertentu, maka status kejadian adalah *failure* ($d=1$) menunjukkan bahwa induktor mampu mempertahankan kondisi yang diinginkan dengan baik dan jika induktor tidak mempertahankan kondisi yang diinginkan adalah tersensor ($d=0$). Fokus penelitian pada penelitian ini menggunakan nilai rentang 0-1, nilai 1 menunjukkan bahwa induktor mampu bertahan dengan baik, sedangkan nilai 0 menunjukkan bahwa induktor tidak mampu bertahan. Jika nilai >1 menunjukkan bahwa induktor tidak mampu bertahan dengan baik.

Rumus yang digunakan dalam tabel yaitu :

1. Selisih nilai Δ kadar glukosa pemodelan

$$\Delta \text{ Pemodelan (mg/dL)} = \text{nilai glukosa pemodelan} - \text{baseline}$$

2. Indeks Capaian Pemodelan

$$\text{Indeks Capaian Pemodelan} = \frac{(\text{nilai glukosa pemodelan} - \text{baseline})}{\text{baseline}}$$

3. Selisih nilai kadar glukosa pemodelan dan evaluasi (hari ke-2 dan 12)

$$\Delta \text{ Evaluasi } (\Delta E) \text{ (mg/dL)} = \text{nilai glukosa pemodelan} - \text{nilai evaluasi (hari ke-)}$$

4. $Survival = 1 - \frac{\Delta \text{ evaluasi}}{\Delta \text{ pemodelan}}$

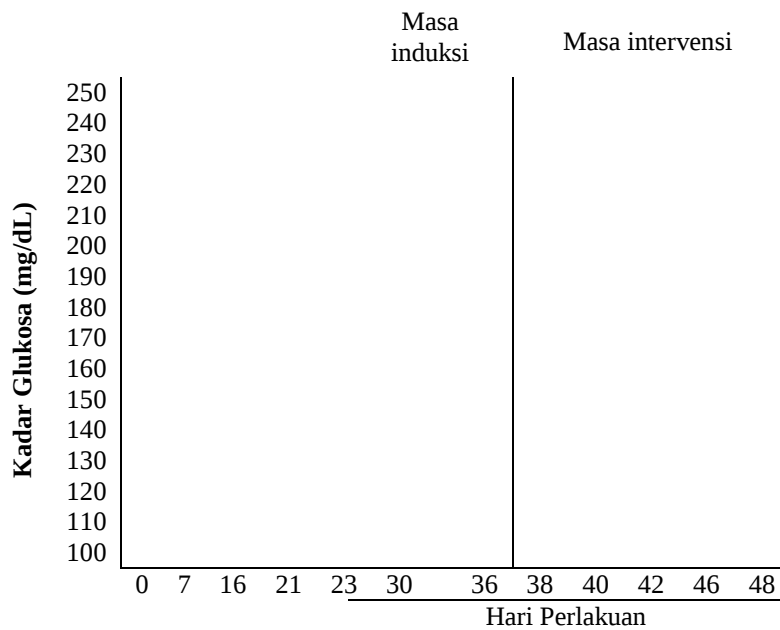
Keterangan :

1. Δ Pemodelan = selisih nilai glukosa darah setelah pemodelan dengan nilai awal glukosa (*baseline*)
2. Nilai glukosa pemodelan = nilai glukosa darah setelah pemodelan
3. *Baseline* = nilai glukosa darah sebelum dilakukan pemodelan
4. ΔE = selisih nilai glukosa darah setelah pemodelan dengan nilai glukosa setelah sekian hari pasca pemodelan

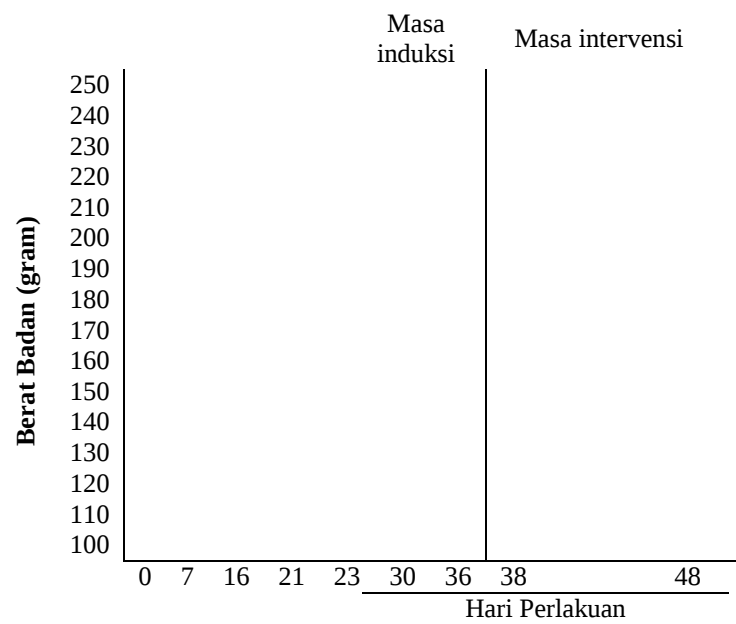
5. Nilai evaluasi = glukosa darah setelah sekian hari pasca pemodelan

Penyajian Data

Hasil disajikan dalam bentuk grafik dan tabel yang menampilkan hasil pengukuran kadar glukosa dan berat badan hewan uji selama masa induksi dan masa evaluasi.

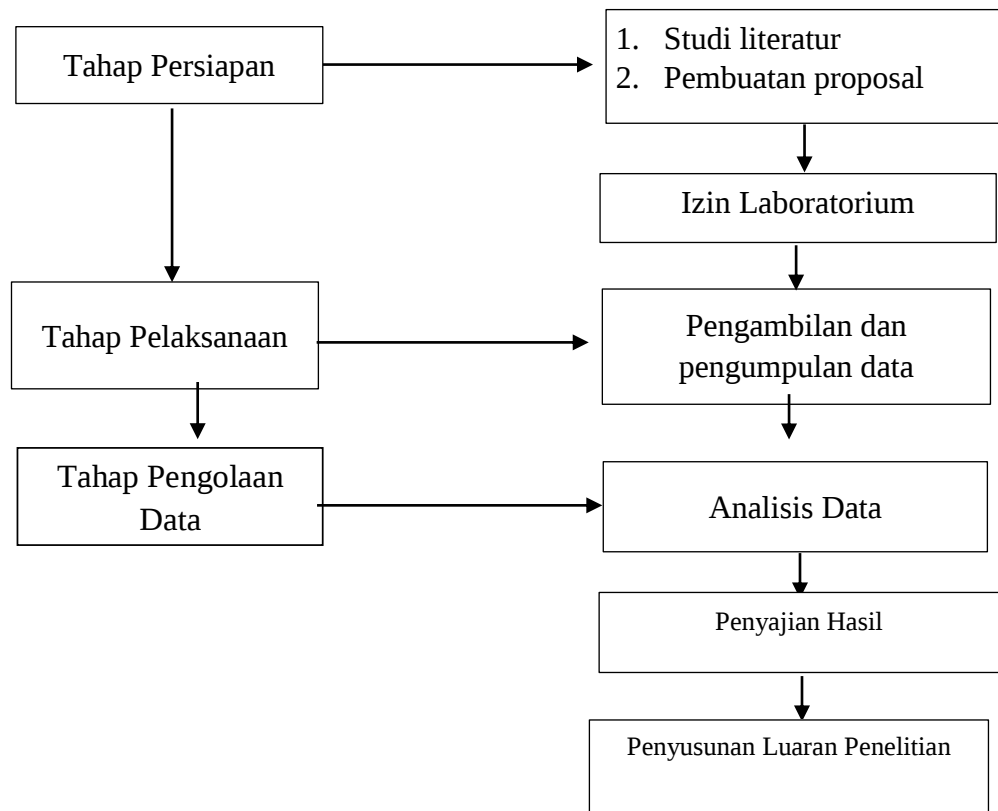


Gambar 5 Skema penyajian plot hasil pengukuran berat badan hewan uji selama 36 hari penginduksian dan 12 hari intervensi



Gambar 6 Skema penyajian plot hasil pengukuran kadar glukosa hewan uji selama 36 hari penginduksian dan 12 hari intervensi

J. Jalannya Penelitian



Gambar 7 Jalannya penelitian

BAB V

KESIMPULAN

A. Kesimpulan

Kesimpulan penelitian ini adalah:

1. Induksi kadar glukosa darah dengan variasi streptozocotin mengalami peningkatan sebesar 180,80 mg/dL (84%), dekstroza sebesar 134,80 mg/dL (62%), dan model induksi asam propionat sebesar 121,60 mg/dL (34%). Induksi streptozotocin meningkatkan berat badan sebesar 34,54 gram (2%), induksi dekstroza sebesar 26,45 gram (16%), dan induksi asam propionat sebesar 33,02 gram (27%).
2. Berdasarkan masa evaluasi dapat dilihat bahwa induktor asam propionat memberikan indeks survival mempertahankan kadar glukosa dan menurunkan berat badan, induktor streptozotocin dan dekstroza memberikan indeks survival menurunkan kadar glukosa dan meningkatkan berat badan.
3. Pemberian induksi asam propionat mempengaruhi peningkatan glukosa akan tetapi tidak sekuat induksi streptozocotin. Pada masa evaluasi glibenklamid induksi asam propionat mengalami penurunan kadar glukosa.

B. Saran

1. Pada penelitian pemodelan hewan uji hiperglikemik perlu ditambahkan kelompok kontrol negatif.
2. Pada pembagian kelompok hewan uji perlu dilakukan secara acak, agar kadar glukosa darah dan berat badan awal hewan uji terdistribusi secara merata

DAFTAR PUSTAKA

- Abildgaard, A., Elfving, B., Hokland, M., Wegener, G., & Lund, S. (2018). The microbial metabolite indole-3-propionic acid improves glucose metabolism in rats, but does not affect behaviour. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 124(4), 306–312. <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1398262>
- Adi Soelistijo, Dr. dr. S., Suastika, K., Lindarto, D., Decroli, E., & Permana, H. (2021). *Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di INDONESIA - 2021*. 119.
- Adler, G. K., Hornik, E. S., Murray, G., Bhandari, S., Yadav, Y., Heydarpour, M., Basu, R., Garg, R., & Tirosh, A. (2021). Acute effects of the food preservative propionic acid on glucose metabolism in humans. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 9(1), e002336. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002336>
- Akanada, S. R., Rahman, I., Das, S., & Hoque, D. M. (2023). *Mechanism of Streptozotocin while causing Diabetes Mellitus*. 10(2).
- Al-awar, A., Kupai, K., Veszeka, M., Szűcs, G., Attieh, Z., Murlasits, Z., Török, S., Pósa, A., & Varga, C. (2016). Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2016/9051426>
- Al-Dbass, A. M. (2014). N-Acetylcysteine reduces the neurotoxic effects of propionic acid in rat pups. *Journal of King Saud University - Science*, 26(4), 254–260. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2013.08.006>
- Algoblan, A., Alalfi, M., & Khan, M. (2014). Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 587. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S67400>
- Al-Lahham, S. H., Peppelenbosch, M. P., Roelofsen, H., Vonk, R. J., & Venema, K. (2010). Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801(11), 1175–1183. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.07.007>
- Al-Lahham, S., Roelofsen, H., Rezaee, F., Weening, D., Hoek, A., Vonk, R., & Venema, K. (2012). Propionic acid affects immune status and metabolism in adipose tissue from overweight subjects: PROPIONIC ACID AFFECTS IMMUNE STATUS IN ADIPOSE TISSUE. *European Journal of Clinical Investigation*, 42(4), 357–364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02590.x>

- Ariesnawati, A. D. (2018). *Pola Penggunaan Obat Antidiabetes Melitus Pada Apotek Rawat Jalan Di Rumah Sakit X Purworejo Periode Juni-Desember 2018*.
- Aske, K. C., & Waugh, C. A. (2017). Expanding the 3R principles: More rigour and transparency in research using animals. *EMBO Reports*, 18(9), 1490–1492. <https://doi.org/10.15252/embr.201744428>
- Behera, J., Ison, J., Voor, M. J., & Tyagi, N. (2021). Probiotics Stimulate Bone Formation in Obese Mice via Histone Methylations. *Theranostics*, 11(17), 8605–8623. <https://doi.org/10.7150/thno.63749>
- Brauckmann, V., Nambiar, S., Potthoff, A., Höxtermann, S., Wach, J., Kayser, A., Tiemann, C., Schuppe, A. K., Brockmeyer, N. H., & Skaletz-Rorowski, A. (2022). Influence of dietary supplementation of short-chain fatty acid sodium propionate in people living with HIV (PLHIV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 36(6), 881–889. <https://doi.org/10.1111/jdv.18006>
- Calcutt, N. A. (2004). Modeling Diabetic Sensory Neuropathy in Rats. In Z. D. Luo (Ed.), *Pain Research: Methods and Protocols* (pp. 55–65). Humana Press. <https://doi.org/10.1385/1-59259-770-X:225>
- Canfora, E. E., Jocken, J. W., & Blaak, E. E. (2015). Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(10), 577–591. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128>
- Chambers, E. S., Byrne, C. S., Morrison, D. J., Murphy, K. G., Preston, T., Tedford, C., Garcia-Perez, I., Fountana, S., Serrano-Contreras, J. I., Holmes, E., Reynolds, C. J., Roberts, J. F., Boyton, R. J., Altmann, D. M., McDonald, J. A. K., Marchesi, J. R., Akbar, A. N., Riddell, N. E., Wallis, G. A., & Frost, G. S. (2019). Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: A randomised cross-over trial. *Gut*, 68(8), 1430–1438. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318424>
- Chen, Y.-T., Hsu, A.-H., Chiou, S.-Y., Lin, Y.-C., & Lin, J.-S. (2021). AB-Kefir Reduced Body Weight and Ameliorated Inflammation in Adipose Tissue of Obese Mice Fed a High-Fat Diet, but Not a High-Sucrose Diet. *Nutrients*, 13(7), 2182. <https://doi.org/10.3390/nu13072182>
- Cheng, V., & Kashyap, S. R. (2011). Weight Considerations in Pharmacotherapy for Type 2 Diabetes. *Journal of Obesity*, 2011, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/984245>

- Dewi, R. S., Rahayu, L., Sandhiutami, N. M. D., Khairani, S., & Atika, I. (2021). Efek Penurunan Kadar Glukosa Darah Rebusan Asparagus (*Asparagus officinalis* L.) Pada Mencit yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 19(1), Article 1. <https://doi.org/10.35814/jifi.v19i1.956>
- Do, M., Lee, E., Oh, M.-J., Kim, Y., & Park, H.-Y. (2018). High-Glucose or -Fructose Diet Cause Changes of the Gut Microbiota and Metabolic Disorders in Mice without Body Weight Change. *Nutrients*, 10(6), 761. <https://doi.org/10.3390/nu10060761>
- El-Helbawy, N. F., Abd Al-Salam, A. A. A.-H., El-Sawaf, M. E.-S., & El-Deeb, S. A. E.-A. (2020). Hyperbaric Oxygen Therapy Ameliorates the Harmful Effects of Dexamethasone Induced Diabetes on Liver and Pancreas of Adult Male Albino Rats. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 40–54. <https://doi.org/10.9734/jammr/2020/v32i530415>
- Endiyasa, E., Ariami, P., & Urip, U. (2019). Perbedaan Kadar Glukosa Darah Metode Poin Of Care Test (Poc) Dengan Photometer Pada Sampel Serum di Wilayah Kerja Puskesmas Jereweh. *Jurnal Analis Medika Biosains (JAMBS)*, 5(1), 40. <https://doi.org/10.32807/jambs.v5i1.102>
- Feri Ira W, C. D., & Ikhdha NHS, C. (2015). Sebagai Antihiperglikemia pada Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Dextrosa Monohidrat 40%.
- Glastras, S. J., Chen, H., Teh, R., McGrath, R. T., Chen, J., Pollock, C. A., Wong, M. G., & Saad, S. (2016). Mouse Models of Diabetes, Obesity and Related Kidney Disease. *PLOS ONE*, 11(8), e0162131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162131>
- Gumantara, M. P. B., & Oktarlina, R. Z. (2017). Perbandingan Monoterapi dan Kombinasi Terapi Sulfonilurea-Metformin terhadap Pasien Diabetes Melitus Tipe 2.
- Hanim, R., Darusman, H. S., & Rahminiwati. (2018). Studi Karakteristik Tipe Diabetes pada Tikus (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi Deksametason (Characteristic Study Of The Type Of Diabetes In Rat (*Rattus Novergicus*) Model Induced By Dexamethasone). *Jurnal Veteriner*, 19(1), 1. <https://doi.org/10.19087/jveteriner.2018.19.1.1>
- Harlita, T. D., & Anggrieni, N. (2017). Kesesuaian Hasil Pemeriksaan Glukosa Darah Metode Stik Dengan Metode GOD-PAP.
- Herrmann, K. (2019). Beyond the 3Rs: Expanding the use of human-relevant replacement methods in biomedical research. *ALTEX*, 343–352. <https://doi.org/10.14573/altex.1907031>

- Hikmah, N., Yuliet, Y., & Khaerati, K. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Salam (*Syzygium Polyanthum* Wight.) Terhadap Glibenklamid Dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus Musculus*) Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 2(1), 24–30. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2016.v2.i1.5300>
- Husfa, R. K. (2020). Pengaruh Teh Hijau Terhadap Kadar Gula Darah dan MDA Serum Mencit Diabetes. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 1(2). <https://doi.org/10.25077/jikesi.v1i2.24>
- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., Purwaningsih, E. H., & Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia. (2019). Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3). <https://doi.org/10.7454/psr.v6i3.4531>
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. (2017). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*, 53(6), 365–374. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2018.02.001>
- Irawan, D. A. H., Ryandha, M. G., Nibullah, S. G., Abbas, Z. A., Rahmawati, N. D., Mulki, M. A., & Malau, J. (2022). REVIEW: Mekanisme Molekuler Obat Glibenklamid (Obat Anti Diabetes TIPE-2) Sebagai Target Aksi Obat Kanal Ion Kalium.
- Islam, S., & Venkatesan, V. (2016). *Experimentally-Induced Animal Models Of Prediabetes And Insulin Resistance: A Review*.
- Jakobsdottir, G., Xu, J., Molin, G., Ahrné, S., & Nyman, M. (2013). High-Fat Diet Reduces the Formation of Butyrate, but Increases Succinate, Inflammation, Liver Fat and Cholesterol in Rats, while Dietary Fibre Counteracts These Effects. *PLoS ONE*, 8(11), e80476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080476>
- Kartika, N., Rachmawati, B., & Johan, A. (2016). *Pengaruh Pemberian Zn Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Kadar Superoksida Dismutase Pada Tikus Wistar Yang Diinduksi Streptozotocin*. 1(1).
- Katsuda, Y., Ohta, T., Shinohara, M., Bin, T., & Yamada, T. (2013). Diabetic mouse models. *Open Journal of Animal Sciences*, 03(04), 334–342. <https://doi.org/10.4236/ojas.2013.34050>
- Kinanti, A. P., Lestari, A., Nabilah, Z. M., Maulida, R., Widiastuti, T. C., & Kiromah, N. Z. W. (2023). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Ganitri (*Elaeocarpus ganitrus* Roxb.) Pada Tikus Wistar Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Streptozotocin. *JPSCR: Journal of*

Pharmaceutical Science and Clinical Research, 8(1), 139.
<https://doi.org/10.20961/jpscr.v8i1.64771>

- King, A., & Austin, A. (2017). Animal Models of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. In *Animal Models for the Study of Human Disease* (pp. 245–265). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809468-6.00010-3>
- King, A. J. (2012). The use of animal models in diabetes research: Animal models of diabetes. *British Journal of Pharmacology*, 166(3), 877–894. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x>
- Kleinert, M., Clemmensen, C., Hofmann, S. M., Moore, M. C., Renner, S., Woods, S. C., Huypens, P., Beckers, J., de Angelis, M. H., Schürmann, A., Bakhti, M., Klingenspor, M., Heiman, M., Cherrington, A. D., Ristow, M., Lickert, H., Wolf, E., Havel, P. J., Müller, T. D., & Tschöp, M. H. (2018). Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(3), 140–162. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.161>
- Kumalasari, E., Susanto, Y., Rahmi, M. Y., & Febrianty, D. R. (2019). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Ramania (*Bouea Macrophylla* Griffith) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Mencit Putih (*Mus Muscullus*) Yang Diinduksi Aloksan. *JCPS (Journal of Current Pharmaceutical Sciences)*, 2(2), Article 2.
- Kumar, V., Ahmed, D., Gupta, P. S., Anwar, F., & Mujeeb, M. (2013). RETRACTED ARTICLE: Anti-diabetic, anti-oxidant and anti-hyperlipidemic activities of *Melastoma malabathricum* Linn. leaves in streptozotocin induced diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13(1), 222. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-222>
- Kusuma, G. P. O. R. (2021). Antihyperglycemic Test of Ethanol Extract of Sour sop Leaf (*Annona muricata* L.) on Blood Sugar Levels of Male Mouse (*Mus musculus*) Induced by Glucose. *Jurnal Natur Indonesia*, 19(1), 1. <https://doi.org/10.31258/jnat.19.1.1-5>
- Kusumawardani, H. D., Juwantoro, D., & Mohamad. (2020). Berat Badan Dan Fungsi Tiroid Tikus Hiperkolesterolemia. *Media Gizi Mikro Indonesia*, 12(1), 15–26. <https://doi.org/10.22435/mgmi.v12i1.3936>
- Leander, D. J., & Tahapary, D. L. (2021). Pemilihan Obat Antidiabetik Oral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Risiko Tinggi untuk Kejadian Kardiovaskular. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(4), 240. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i4.292>
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216–226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>

- Lesmana, H. S., & Broto, E. P. (2019). Profil Glukosa Darah Sebelum, Setelah Latihan Fisik Submaksimal dan Setelah Fase Pemulihan Pada Mahasiswa FIK UNP. *Media Ilmu Keolahragaan Indonesia*, 8(2), 44–48. <https://doi.org/10.15294/miki.v8i2.12726>
- Maliangkay, H. P., Rumondor, R., & Kantohe, M. (2019). Skrining Fitokimia dan Potensi Antidiabetes Ekstrak Etanol Herba Ciplukan (*Physalis Angulata* L) pada Tikus Putih (*Rattus Novergicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Bio-Edu: Jurnal Pendidikan Biologi*, 4(3), 98–107. <https://doi.org/10.32938/jbe.v4i3.422>
- Marcedes, A. (2017). *Aktivitas Antidiabetes Kombinasi Ekstrak Daun Gedi Merah Dan Daun Semak Bunga Putih Tikus Induksi Streptozotocin*. 8.
- Marliyati, S. A., & Roosita, K. (2016). *Model Tikus Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin- Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Melitus Gestasional*. 12(1), 6.
- Mostafavinia, A., Amini, A., Ghorishi, S. K., Pouriran, R., & Bayat, M. (2016). The effects of dosage and the routes of administrations of streptozotocin and alloxan on induction rate of typel diabetes mellitus and mortality rate in rats. *Laboratory Animal Research*, 32(3), 160–165. <https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.3.160>
- Mulyadi, A. A. (2020). *Evaluasi Penggunaan Obat Antidiabetes Dalam Rangka Perencanaan Di Salah Satu Apotek Pada Pasien Program Rujuk Balik (Prb) Dari Salah Satu Puskesmas Di Kecamatan Lembang*.
- Mundiri, N. A., Damayanti, M. M., Tejasari, M., Furqaani, A. R., & Ekowati, R. A. R. (2019). Pengaruh Fraksi Air Buah Lemon terhadap Gambaran Morfologi Jaringan Hati Mencit Tua yang Diberi Pakan Tinggi Lemak. *Jurnal Integrasi Kesehatan & Sains*, 1(1), 49–53. <https://doi.org/10.29313/jiks.v1i1.4321>
- Mu'nisa, D. A., Si, S., Si, M., Jumadi, O., Si, S., & Phil, M. (2022). *Memahami Perawatan Dan Kesejahteraan Hewan Percobaan*. 109.
- Natrus, L. V., Osadchuk, Y. S., Lisakovska, O. O., Labudzinskyi, D. O., Klys, Y. G., & Chaikovsky, Y. B. (2022). Effect of Propionic Acid on Diabetes-Induced Impairment of Unfolded Protein Response Signaling and Astrocyte/Microglia Crosstalk in Rat Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus. *Neural Plasticity*, 2022, 1–26. <https://doi.org/10.1155/2022/6404964>
- Nilamsari, K. A., Fatimah, N., & Prabowo, G. I. (2020). Aktivitas Antiangiogenesis Ekstrak Daun Dewandaru (*Eugenia uniflora* L.) pada

- Retina Tikus Wistar yang Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Medik Veteriner*, 3(1), 9. <https://doi.org/10.20473/jmv.vol3.iss1.2020.9-16>
- Noer, S. F., Rusdi, M., & Bariun, H. (2015). *Uji Efek Hipoglikemik Ekstrak Etanol Akar Trembesi*. 3.
- Nur Aini, A., Juwita, R., & Melani MS, E. (2022). Perbandingan Hasil Pemeriksaan Glukosa Darah Menggunakan Metode GOD-PAP dan Metode Strip Dilaboratorium Klinik Harapan Sehat Cianjur. *Cerdika: Jurnal Ilmiah Indonesia*, 2(2), 231–235. <https://doi.org/10.36418/cerdika.v2i2.340>
- Orö, L., & Wretlind, A. (2009). Pharmacological Effects of Fatty Acids, Triolein and Cottonseed Oil. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 18(2), 141–152. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1961.tb00323.x>
- Pasaribu, F., & Sitorus, P. (2012). *Uji Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (Garcinia mangostana L.) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah*.
- Prameswari, O. M., & Widjanarko, S. B. (2014). *Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus*.
- Pramushinta, Sukarjati, & Nurhayati, U. (2019). *SNHRP-II : Seminar Nasional Hasil Riset dan Pengabdian, Ke-II, 2019, halaman 443-449*.
- PubChem. (2022). *Propionic Acid*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1032>
- Putra, D. Y. S., Santoso, S. B., & Lutfiyati, H. (2022). The Weight Performance Stability of Mice on Modeling Obesity-Associated Hyperglycemia Induced by Dextrose Monohydrate. *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry*, 11(2), 169–173. <https://doi.org/10.14421/biomedich.2022.112.169-173>
- Qodriyah, L., & Gayatri, Y. (2021). Efektivitas Pemberian Perasan Umbi Bit (Beta Vulgaris L) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit (Mus Musculus). *Pedago Biologi: Jurnal Pendidikan dan Pembelajaran Biologi*, 8(2), Article 2. <http://dx.doi.org/10.30651/jpb.v8i2.9328>
- Rachmansyah, M. S., Junaidi, E., & Effendi, E. (2020). Reduction of Blood Glucose Levels by Apple Vinegar in Mice Induced by Dexamethasone. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 6(3), 143. <https://doi.org/10.19184/ams.v6i3.11481>

- Ridwan, E. (2013). *Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan*.
- Ringer, A. I. (1912). The Chemistry Of Gluconeogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 12(3), 511–515. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)88686-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)88686-0)
- Rochmawati, A., & Ardiansyah, S. (2018). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Bonggol Nanas (*Ananas comusus L.*) pada Tikus yang Di induksi Aloksan. *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology)*, 1(1), 36. <https://doi.org/10.21070/medicra.v1i1.1473>
- Rosyadi, I., Romadhona, E., Utami, A. T., Hijrati, Y. N., & Santosa, C. M. (2018). Gambaran kadar gula darah tikus wistar diabetes hasil induksi streptozotocin dosis tunggal. *ARSHI Veterinary Letters*, 2(3), 41–42. <https://doi.org/10.29244/avl.2.3.41-42>
- Samsudin, R. R. (2017). Bioaktifitas Bunga Sepatu (*Hibiscus rosa-sinensis L.*) Terhadap Kadar Kolesterol Darah Mencit (*Mus musculus*) Yang Mengalami Hiperkolesterolemia Dengan Diet Tinggi Lemak. *The Journal Of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist*, 1(1), 84. <https://doi.org/10.30651/jmlt.v1i1.1013>
- Saputra, N. T., Suartha, I. N., & Dharmayudha, A. A. G. O. (2018). Agen Diabetagonik Streptozotocin untuk Membuat Tikus Putih Jantan Diabetes Mellitus. *Buletin Veteriner Udayana*, 116. <https://doi.org/10.24843/bulvet.2018.v10.i02.p02>
- Setyaningrum, A. A., Sutoyo, D. A. R., & Atmaka, D. R. (2020). *DIET TINGGI SUKROSA DAN FRUKTOSA TERHADAP OBESITAS*.
- Simatupang, T. Y. (2018). Uji Efek Penurunan Kadar Glukosa Darah Ekstrak Etanol Daun Kenikir (*Cosmos Caudatus Kunth.*) Terhadap Mencit Dengan Glibenklamida Sebagai Pembanding. 53.
- Singh, V. K., & Seed, T. M. (2021). How necessary are animal models for modern drug discovery? *Expert Opinion on Drug Discovery*, 16(12), 1391–1397. <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1972255>
- Sitanggang, A. K. (2018). Uji Efek Infusa Daun Kembang Bulan (*Tithonia Diversivolia (Hermsl.) A. Gray*) Terhadap Penurunan. 57.
- Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Keim, N. L., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Graham, J. L., Hatcher, B., Cox, C. L., Dyachenko, A., Zhang, W., McGahan, J. P., Seibert, A., Krauss, R. M., Chiu, S., Schaefer, E. J., Ai, M., Otokozawa, S., Nakajima, K., Nakano, T., ... Havel, P. J. (2009). Consuming Fructose-Sweetened, Not Glucose-Sweetened, Beverages

- Increases Visceral Adiposity and Lipids and Decreases Insulin Sensitivity in Overweight/Obese Humans. *Journal of Clinical Investigation*, 119(5), 1322–1334. <https://doi.org/10.1172/JCI37385>
- Sulastra, C. S., Khaerati, K. K. K., & Ihwan. (2020). Toksisitas Akut Dan Lethal Dosis (Ld50) Ekstrak Etanol Uwi Banggai Ungu (*Dioscorea Alata* L.) Pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*). *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 6(1), 10–14. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v6i1.715>
- Suwanto, S., & Rahmawati, R. (2019). Aktivitas Hipoglikemik Diet Pakan Ekstrak Biji Labu Kuning (*Cucurbita moschata* Duch) Pada Mencit Diabetes Melitus Terpapar Streptozotocin. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 4(1), 39. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v4i1.27292>
- Tillman, E. J., Morgan, D. A., Rahmouni, K., & Swoap, S. J. (2014). Three Months of High-Fructose Feeding Fails to Induce Excessive Weight Gain or Leptin Resistance in Mice. *PLoS ONE*, 9(9), e107206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107206>
- Tirosh, A., Calay, E. S., Tuncman, G., Claiborn, K. C., Inouye, K. E., Eguchi, K., Alcala, M., Rathaus, M., Hollander, K. S., Ron, I., Livne, R., Heianza, Y., Qi, L., Shai, I., Garg, R., & Hotamisligil, G. S. (2019). The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans. *Science Translational Medicine*, 11(489), eaav0120. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav0120>
- Tresnawati, W., & Saputri, F. A. (2016). *REVIEW: ANALISIS PENENTUAN GLIBENKLAMID DALAM*. 14.
- Wibawa, D. A. A., Wiriana, K., Inandha, L. V., & Samsumaharto, R. A. (2017). *Antihiperglikemik Kombinasi Minyak Biji Mahoni (Swietenia mahogani (L.) Jacq-Glibenklamid pada Tikus Diinduksi Aloksan*. 15.
- Widyastuti, S., Usman, S., & Rahayu, D. (2022). Uji Efektivitas Antidiabetik Kombinasi Ekstrak Daun Senggani (*Melastomapolyanthum* .Bl) dan Glibenklamid dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Mencit (*Mus Musculus*): Antidiabetic Effectiveness Test of A Combination of Senggani (*Melastoma Polyanthum* .Bl) and Glibenclamide Leaf Extract in Reducing Blood Glucose Levels in Mice (*Mus Musculus*). *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 4(3), 262–267. <https://doi.org/10.25026/jsk.v4i3.1028>
- Widyaswara, G., Wulandari, T., & Putri, A. C. (2022). *Hubungan Kadar Glukosa Darah Dan Tekanan Darah Pada Anggota Proklam Di Desa Purbayan, Baki, Sukoharjo*. 5(1), 8.

- Wulan, W., Yudistira, A., & Rotinsulu, H. (2019). Uji Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Etanol Daun *Mimosa pudica* Linn. Menggunakan Metode DPPH. *PHARMACON*, 8(1), 106. <https://doi.org/10.35799/pha.8.2019.29243>
- Wuri, R., Rosdianto, A. M., & Goenawan, H. (2021a). UTILIZATION OF RATS AS BLUNT TRAUMA ANIMALS MODEL: A LITERATURE REVIEW. *Indonesia Medicus Veterinus*, 10(2), 338–354. <https://doi.org/10.19087/imv.2021.10.2.338>
- Yulianti, A. B., Widayanti, Rahmawaty, I., Novarez Nasa, Y., & Ahmadillah, F. (2019). *Malnutrisi Pada Induk Mencit: Hambatan Pertumbuhan Lintas Generasi*.
- Zhang, B., Jiang, M., Zhao, J., Song, Y., Du, W., & Shi, J. (2022). The Mechanism Underlying the Influence of Indole-3-Propionic Acid: A Relevance to Metabolic Disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 841703. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.841703>