



## Artikel Review: Pengaruh Pemberian Induksi Aloksan Terhadap Gula Darah Tikus

Ni Luh Wayan Eva Wulandari<sup>1</sup>, Ni Nyoman Wahyu Udayani<sup>2\*</sup>, Ni Luh Kade Arman Anita Dewi<sup>3</sup>, Ginza Afriyanchika Putri Triansyah<sup>4</sup>, Ni Putu Eka Mahita Kumari Dewi<sup>5</sup>, Ida Ayu Putu Widiarsriani<sup>6</sup>, Anak Agung Sagung Sri Prabandari<sup>7</sup>

<sup>1,2,4,5,6,7</sup> Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Kota Denpasar, Indonesia.

<sup>3</sup>Program Diploma Tiga Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mahasaraswati Denpasar, Kota Denpasar, Indonesia.

\*E-mail: [udayani.wahyu@unmas.ac.id](mailto:udayani.wahyu@unmas.ac.id)

### Article Info:

Received: 16 Maret 2024  
in revised form: 27 April 2024  
Accepted: 29 Mei 2024  
Available Online: 1 Juni 2024

### Keywords:

Alloxan;  
Diabetes Mellitus;  
Blood Glucose Levels

### Corresponding Author:

Ni Nyoman Wahyu Udayani  
Program Studi Sarjana Farmasi  
Fakultas Farmasi  
Universitas Mahasaraswati  
Denpasar  
Kota Denpasar  
Indonesia  
E-mail:  
[udayani.wahyu@unmas.ac.id](mailto:udayani.wahyu@unmas.ac.id)

### ABSTRACT

Diabetes mellitus is known as a condition where metabolic disorders occur accompanied by increased blood sugar levels in the body. Antidiabetic agent testing was developed using experimental animals and involves chemical components that have diabetogenic agents. Alloxan is one of several chemical compound options that is often used to determine the incidence of diabetes in experimental animals in research. This literature review aims to examine and provide a brief overview of the effect of administering alloxan on rat blood sugar. The preparation of this review article was carried out using the literature study method in the form of literature searches in the form of articles, national and international journals online through databases (Google scholar, PubMed, NCBI). Alloxan had a significant effect in increasing blood sugar levels in mice. Hyperglycemia that occurs in mice after alloxan induction is caused by the specific and very toxic activity of alloxan, resulting in damage to pancreatic  $\beta$ -cells and causing a lack of insulin production. Based on the results of the literature search, it can be concluded that alloxan is a diabetogenic agent that can significantly increase blood sugar levels in experimental animal models.



This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

### How to cite (APA 6<sup>th</sup> Style):

Wulandari, N.L.W.E., Udayani, N.N.W.U., Dewi, N.L.K.A., Triansyah, G.A.P, Dewi, N.P.E.M.K, Widiarsriani, I.A.P., Prabandari, A.A.S.S (2024). Artikel Review: Pengaruh Pemberian Induksi Aloksan Terhadap Gula Darah Tikus. *Indonesian Journal of Pharmaceutical (e-Journal)*, 4(2), 205-216.

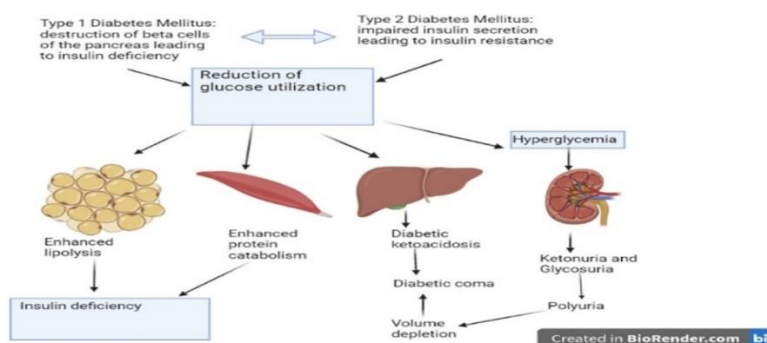
## ABSTRAK

Diabetes melitus diketahui sebagai suatu keadaan dimana terjadi gangguan metabolik disertai peningkatan kadar gula darah dalam tubuh. Pengujian agen antidiabetes dikembangkan dengan menggunakan hewan coba dan melibatkan komponen kimia yang memiliki agen diabetogenik. Aloksan menjadi salah satu dari beberapa opsi senyawa kimia yang kerap digunakan untuk memperoleh kejadian diabetes pada hewan coba dalam suatu penelitian. Literature review ini bertujuan untuk mengkaji dan memberikan gambaran secara ringkas mengenai pengaruh pemberian aloksan terhadap gula darah tikus. Penyusunan artikel review ini, dilakukan dengan metode studi pustaka berupa pencarian literatur dalam bentuk artikel, jurnal nasional maupun internasional secara daring melalui database (*Google scholar, PubMed, NCBI*). Aloksan berpengaruh secara bermakna dalam menaikkan kadar gula darah pada hewan coba tikus. Hiperglikemia yang terjadi pada tikus setelah penginduksian aloksan disebabkan karena aktivitas aloksan yang spesifik dan sangat toksik sehingga mengakibatkan kerusakan pada sel  $\beta$ -pankreas dan menyebabkan kekurangan pengeluaran insulin. Berdasarkan hasil penelusuran literatur, dapat disimpulkan bahwa aloksan merupakan agen diabetogenik yang secara signifikan dapat meningkatkan kadar gula darah pada model hewan coba.

**Kata Kunci:** Aloksan, Diabetes Melitus, Kadar Gula Darah

### 1. Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan suatu keadaan klinis yang ditandai dengan gangguan toleransi glukosa yang disebabkan oleh gangguan sensitivitas insulin, defisiensi insulin dan resistensi insulin di tempat kerjanya [1]. Secara umum diabetes digolongkan ke dalam empat jenis antara lain, diabetes tipe 1 atau T1DM, diabetes tipe 2 atau T2DM, diabetes gestasional, dan diabetes tipe lainnya. Menurut organisasi kesehatan dunia (WHO), prevalensi diabetes global adalah sebesar 8,5% yang dialami oleh orang dewasa. *Internasional Diabetes Federation* (IDF) melaporkan bahwa kasus diabetes diseluruh dunia telah mengantongi sebanyak 382 juta orang [2]. Keadaan hiperglikemia ditunjukkan dengan kadar gula darah sewaktu mencapai lebih dari atau sama dengan 200 mg/dl, dan kadar gula darah dalam keadaan puasa mencapai lebih dari 126 mg/dl [3]. Peningkatan glukosa pada penderita diabetes sering dikaitkan dengan stres oksidatif dan juga menyebabkan aktivasi faktor nuklir-kappa (NFkB), suatu mediator respon inflamasi penting yang memainkan peran krusial dalam patogenesis diabetes kompleks [4].



**Gambar 1.** Patofisiologi Diabetes [5]

Proses terjadinya diabetes sebagian besar didasarkan pada resistensi insulin. Hal ini bergantung pada sensitivitas dan penggunaan insulin dalam tubuh. Pada diabetes tipe 1 tidak terdapat insulin, sementara pada diabetes tipe 2 efeknya dikurangi oleh

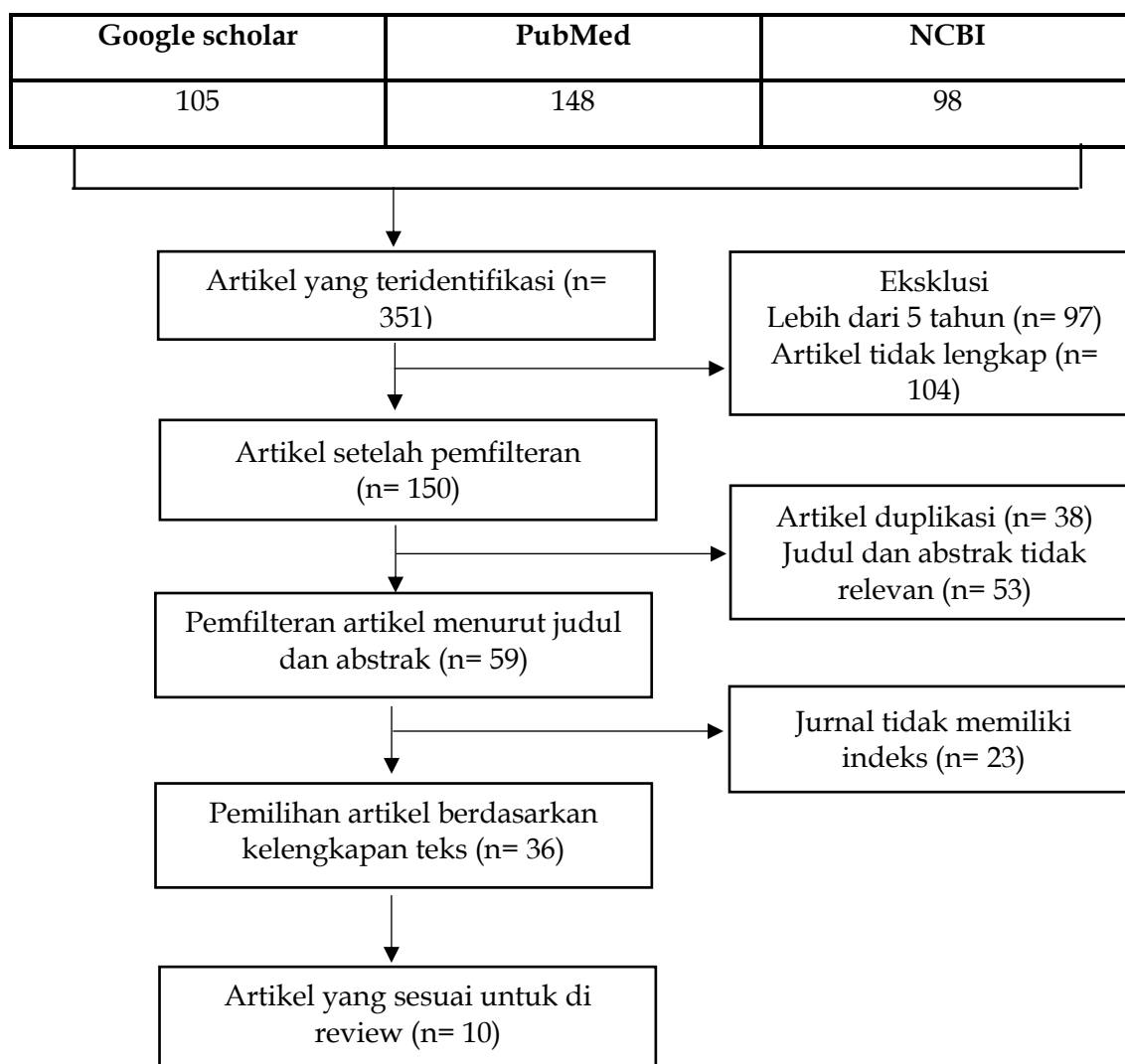
jaringan perifer. Terjadinya hiperglikemia pada diabetes tipe 1 berkorelasi dengan tingkat autoimunitas dalam sel  $\beta$ -pankreas. Pada kondisi ini, tubuh memecah lemak lebih cepat dari biasanya dan menyebabkan hati memproses lemak menjadi keton dan membuat darah menjadi asam. Hal tersebut merupakan sindrom serius yang terjadi pada pasien diabetes yang dikenal ketoasidosis diabetik (KAD) [5]. Sementara patofisiologis pada diabetes tipe 2 dibedakan oleh kekurangan insulin dan resisten insulin yang berhubungan dengan sitokin inflamasi dalam plasma dan kadar asam lemak yang tinggi, sehingga mengakibatkan defisiensi pengiriman glukosa ke dalam sel target, peningkatan pemecahan lemak dan produksi glukosa hepatic [6].

Uji efektivitas senyawa anti-diabetes dengan tujuan menemukan obat baru telah dilakukan dari tahun ke tahun dengan menggunakan hewan coba. Sebagai model ekperimental diabetes, hewan pengerat telah banyak digunakan dan dianggap sebagai pilihan terbaik karena memiliki ukuran yang kecil, periode induksi yang singkat dan mudah, serta efisiensi ekonomi [7]. Model diabetes pada hewan coba diperoleh dengan melibatkan suatu bahan kimia yang dapat merangsang terjadinya kenaikan kadar gula darah. Terdapat berbagai agen diabetogenik yang kerap digunakan sebagai penginduksi diabetes pada hewan coba, diantaranya streptozotocin, aloksan, vacor, dithizone, 8-dihidrosikuinon [8].

Aloksan merupakan salah satu dari beberapa agen diabetogenik yang sering dipakai untuk menguji efektivitas suatu anti-diabetes dari zat murni maupun ekstrak dari tumbuhan dalam penelitian yang berkaitan dengan diabetes. Aloksan pertama kali diisolasi oleh Brugnatelli pada tahun 1818 dan pertama kali dijelaskan oleh Frederick whler dan Justin Liebig pada tahun 1838. Penggunaan aloksan sebagai agen diabetogenik pada hewan coba pertama kali dilaporkan oleh Dunn dan mcLetchie dalam penelitian mereka yang berhasil menginduksi diabetes pada kelinci percobaan. Nekrosis sel beta pankreas yang diinduksi aloksan dimediasi oleh pembentukan radikal bebas berlebih pada kelinci. Kemudian pada tahun-tahun berikutnya, aloksan digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan pengerat seperti tikus dan mencit [9]. Namun, saat ini pemakaian aloksan sebagai pemicu diabetes melitus kurang digemari dibandingkan agen diabetogenik lainnya, karena aktivitasnya yang tidak memuaskan dan memiliki tingkat keberhasilan yang rendah serta menimbulkan efek nefrotoksik dan hepatotoksik pada hewan coba [10]. Sehingga pada review artikel ini akan dibahas pengaruh pemberian induksi aloksan terhadap gula darah tikus.

## **2. Metode**

Penyusunan artikel review ini, dilakukan dengan metode studi pustaka berupa pencarian literatur dalam bentuk artikel, jurnal nasional maupun internasional secara daring melalui database (*Google scholar, PubMed, NCBI*). Kriteria inklusi meliputi artikel yang diterbitkan dalam 5 tahun terakhir (2019-2024), sumber dari literatur jelas dan terindex serta artikel memuat studi intervensi pengaruh pemberian induksi aloksan terhadap gula darah tikus. Kriteria eksklusi yaitu artikel tidak menunjukkan adanya pengaruh aloksan terhadap gula darah tikus, artikel tidak lengkap, duplikat, serta artikel diterbitkan lebih dari 5 tahun terakhir.



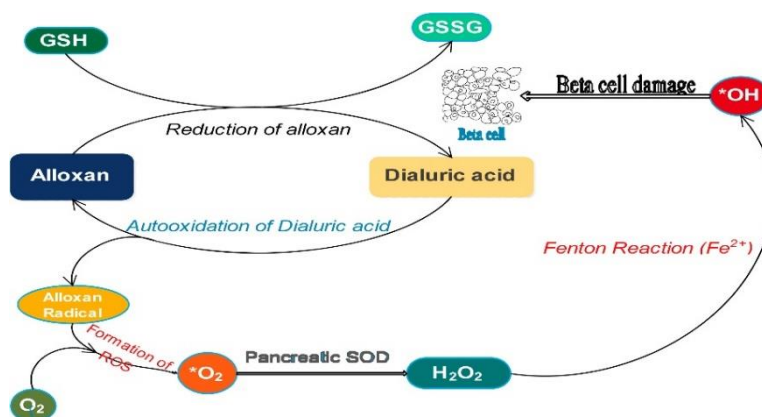
**Gambar 2.** Tahap Pencarian Artikel

### 3. Hasil dan Pembahasan

Aktivitas hiperglikemik pada hewan coba dengan teknik induksi bahan kimia sudah dibuktikan melalui banyak penelitian, yang dapat dijadikan sebagai model in vivo. Aloksan diketahui sebagai pilihan yang banyak digunakan dalam penelitian untuk menghasilkan kondisi diabetik (hiperglikemia) pada hewan coba, hal ini karena aktivitasnya yang relatif cepat dan permanen dalam meningkatkan glukosa darah dalam selang waktu 2-3 hari dengan keadaan yang identik dan menyerupai diabetes melitus tipe 1 pada manusia ([8], [11]). Aloksan memiliki struktur 5,5-dihidroksil pirimidin-2,4,6-trion yang merupakan suatu senyawa turunan urea dengan rumus molekul  $C_4H_2N_2O_4$  dan mempunyai masa molekul relatif yaitu sebesar 142,06 [8]. Aloksan dibuat melalui oksidasi asam urat oleh asam nitrat dan dalam bentuk monohidratnya secara bersamaan diproduksi melalui oksidasi asam barbiturat oleh kromium trioksida [12].

Mekanisme aloksan dalam memicu terjadinya diabetes dapat melalui 2 cara yaitu inhibisi sekresi insulin dengan menghalangi aktivitas glukokinase dan dengan

pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Pada glukokinase, kekurangan pembentukan insulin karena pemberian aloksan terjadi akibat pengikatan gugus thiol. Penghambatan glukokinase akan mengurangi oksidase glukosa sehingga juga menurunkan pembentukan ATP dan pembentukan insulin [13]. Sementara peningkatan spesies oksigen reaktif juga memicu penghancuran pada struktur DNA sel beta pankreas. Penumpukkan molekul ini dapat mempengaruhi sel beta pankreas sehingga mengalami kematian atau nekrosis dan kehilangan kemampuannya dalam pembentukan insulin [14].



**Gambar 3.** Pembentukan ROS Melalui Siklus Redoks Aloksan [15]

Stres oksidatif muncul ketika terdapat ketidakseimbangan antara pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dalam tubuh dan kemampuannya untuk menetralkan dan mendetoksifikasi molekul-molekul berbahaya [16]. Pada kondisi diabetes, ketidakseimbangan ini diakibatkan karena faktor-faktor seperti hiperglikemia dan kelainan metabolik lainnya, sehingga menyebabkan peningkatan produksi ROS, mengganggu mekanisme pertahanan antioksidan tubuh, dan mengakibatkan ketidakseimbangan redoks. Dengan demikian, beban oksidatif tersebut memperparah proses patofisiologis yang terkait dengan diabetes, seperti sintesis insulin, dan disfungsi sel beta pankreas yang bertanggung jawab untuk pembentukan insulin [17].

**Tabel 1.** Hasil Pencarian Literatur

No.	Judul Penelitian	Metode	Dosis Aloksan	Hasil	Literatur
1	Effect Caesalpinia bonduc Polyphenol Extract Alloxan-Induced Diabetic Rats in Attenuating Hyperglycemia by Upregulating insulin secretion and Inhibiting JNK Signaling Pathway	Induksi Aloksan Intraperitoneal	120 mg/KgBB	Berdasarkan hasil, terjadi kenaikan kadar gula darah yang bermakna ( $P \leq 0,05$ ) setelah induksi aloksan. Kadar gula serum juga mengalami peningkatan pada semua tikus	[18]

				hiperglikemia dibandingkan dengan kelompok normal.
2	Aktivitas Antihiperglikemia Fraksi Etil Asetat Daun Salam ( <i>Syzygium polyanthum</i> ) Terhadap Tikus Putih yang Diinduksi Aloksan Monohidrat	Induksi Aloksan Intraperitoneal	170 mg/KgBB	Hasil penelitian [11] memperlihatkan bahwa sebelum pemberian aloksan, semua tikus berada dalam keadaan normal dan terjadi kenaikan kadar gula darah yang bermakna ( $P < 0,05$ ) pada semua kelompok setelah pemberian aloksan.
3	Effect of Co-Administration of Metformin and Extract of <i>Costus pictus</i> D.Don Leaves on Alloxan-Induced Diabetes in Rats	Induksi Aloksan Intraperitoneal	150 mg/KgBB	Tikus diabetes [19] yang diberikan aloksan menunjukkan kenaikan kadar glukosa darah yang bermakna. Aloksan mengurangi sekresi insulin dan menyebabkan hiperglikemia.
4	Histologic and Biochemical effect of Balanite aegyptiaca Fruit Extract on Alloxan-Induced Diabetes in Wistar Rats	Induksi Aloksan Intraperitoneal	150 mg/KgBB	Pemberian [20] aloksan secara bermakna meningkatkan kadar glukosa darah dibandingkan kelompok normal dan menyebabkan perubahan yang merusak pankreas, hati, ginjal dan testis.

5	Gamma-Tocopherol Ameliorates Hyperglykemia-Induced Hepatic Inflammation Associated with NLRP3 Inflammasome in Alloxan-Induced Diabetic Mice	Induksi Aloksan Intraperitoneal	150 mg/KgBB	Terjadi peningkatan signifikan kadar gula darah pada tikus setelah satu minggu pemberian aloksan, dan tikus diabetes memiliki berat badan lebih rendah dibandingkan kelompok normal	[21]
6	The Combined Effect of Trigonella Foenum Seeds and Coriandrum sativum Leaf Extracts in Alloxan-Induced Diabetes Mellitus Wistar Albino Rats	Induksi Aloksan Intraperitoneal	150 mg/KgBB	Tikus yang diberikan aloksan menunjukkan hiperglikemia berat dibandingkan dengan hewan normal. Pada hari ke-1 adalah kadar gula darah $206,25 \pm 9,84$ mg/dl dan pada hari ke-21 adalah $318,66 \pm 14,25$ mg/dL	[22]
7	Effect of Ethanolic Preparation of Cinnamon ( <i>Cinnamomum zeylanicum</i> ) Exctract on Hematologic and Histometric Parameters of Selected Organs in Alloxan-Induced Diabetic Female Albino Rats	Induksi Aloksan Intraperitoneal	150 mg/kgBB	Pemberian aloksan menyebabkan peningkatan kadar gula darah secara bermakna pada tikus	[23]
8	Protective Role of Phyllanthus Fraternus in	Induksi Aloksan Intraperitoneal	130 mg/KgBB	Berdasarkan penelitian diperoleh hasil bahwa aloksan	[24]

	Alloxan-Induced Diabetes in Rats				menyebabkan peningkatan signifikan pada kadar gula darah tikus. Aloksan mengakibatkan gangguan pankreas dinilai dari perubahan biokimia dan histopatologi yang relevan.	
9	Evaluating the Antihyperalgesic Potential of Sildenafil-Metformin Combination and Its Impact on Biochemical Markers in Alloxan-Induced Diabetic Neuropathy in Rats	Induksi Aloksan Intraperitoneal	130 mg/KgBB		Setelah pemberian aloksan, perubahan kadar glukosa darah terdeteksi saat membandingkan kelompok non diabetes dengan kelompok diabetes. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah diseluruh kelompok diabetes.	[25]
10	Antioxidant, Hypoglycemic, Antilipidemic, and Protective Effect of Polyherbal Emulsion (F6-SMONSECCE) on Alloxan-Induced Diabetic Rats	Induksi Aloksan Intraperitoneal	150 mg/KgBB		Hasil menunjukkan bahwa pemberian aloksan secara bermakna dapat menaikkan kadar gula darah dan kandungan lipid.	[26]

Berdasarkan penelitian [11] mengenai aktivitas antihiperглиkemia terhadap tikus yang diberikan suntikan aloksan monohidrat dosis 170 mg/KgBB secara intraperitoneal memperoleh hasil yang sama yaitu terjadi kenaikan tingkat gula darah pada tikus setelah pemberian aloksan. Ia menjelaskan bahwa gula darah tikus berada pada keadaan normal sebelum pemberian aloksan yaitu < 100 mg/dl. Kondisi hiperglikemia diamati setelah induksi dimana terjadi peningkatan kadar gula darah sebesar > 200 mg/dl. Tingginya kadar gula darah setelah induksi aloksan berhubungan dengan absorpsi



aloksan yang secara cepat terserap ke dalam sel beta karena molekulnya yang mirip dengan glukosa yang memiliki sifat hidrofilik sehingga dapat terabsorpsi ke dalam plasma membran pada sel beta yang diperantarai oleh glucose transporter 2 (GLUT2), ketika aloksan menembus sel beta maka terjadi penciptaan superoksida yang merupakan radikal bebas yang terbentuk akibat adanya suatu reaksi pada aloksan yaitu reaksi redoks [11]. Menurut [18] dalam penelitiannya tentang penurunan hiperglikemia dengan pemberian ekstrak polifenol *Caesalpinia bonduc* pada tikus yang diberikan aloksan monohidrat 120 mg/KgBB melalui intraperitoneal menghasilkan data bahwa setelah induksi memperlihatkan kadar gula darah dan serum pada tikus yang semakin meningkat. Ia juga menjelaskan bahwa jaringan pankreas pada tikus diabetes yang diberikan aloksan memperlihatkan degenerasi dan infiltrasi sel, inflamasi, vakuolisasi, atrofi, dan regresi ukuran semua sel beta dibandingkan dengan kelompok kontrol [18].

Penelitian yang dilakukan [20], [23], [26] mengenai uji aktivitas suatu antidiabetes pada tikus dengan pemberian aloksan dosis yang sama yaitu 150 mg/KgBB secara intraperitoneal memperoleh hasil yang sama pula bahwa aloksan menyebabkan peningkatan kadar gula darah secara bermakna pada tikus. Penilaian histopatologi menunjukkan bukti perubahan degeneratif pada sel-sel pulau Langerhans pada kelompok diabetes yang menandakan terjadi defisiensi sel  $\beta$  fungsional yang bertanggung jawab atas peningkatan glukosa darah [20]. Hal ini konsisten dengan penelitian [1] bahwa diabetes diakibatkan oleh gangguan pada aksi insulin, sekresi insulin, atau keduanya. Sama halnya dengan penelitian [19] tentang efek pemberian metformin dan ekstrak daun *Costus pictus* D. Don terhadap kejadian diabetes yang diberikan aloksan monohidrat dalam dosis 150 mg/KgBB melalui intraperitoneal pada tikus menghasilkan data bahwa kelompok tikus yang diberi suntikan aloksan memperlihatkan kenaikan secara bermakna pada gula darah tikus. Aloksan mengurangi pengeluaran insulin dan menyebabkan hiperglikemia dengan merusak sel-sel  $\beta$  pulau Langerhans. Dengan kadar insulin yang lebih rendah, absorpsi glukosa dikurangi oleh jaringan adiposa perifer dan otot rangka, sehingga jalur perubahan glukosa menjadi lemak diblokir dan menghasilkan sejumlah besar pengendapan glukosa dalam darah [19].

Pemberian aloksan pada hewan uji dapat dilakukan secara intravena, intraperitoneal, dan subkutan. Menurut [27] pemberian aloksan melalui rute intraperitoneal merupakan metode induksi diabetes yang paling banyak digunakan pada penelitian menggunakan tikus Wistar hal tersebut sesuai dengan beberapa hasil penelitian diatas dimana keseluruhan menggunakan metode induksi aloksan secara intraperitoneal, ini dikarenakan aloksan memiliki kesamaan struktural dengan glukosa. Integritas struktural sitoskeleton, lisosom, DNA dan mitokondria akan hilang, dan sel  $\beta$ -pankreas hancur sehingga mengakibatkan kurangnya produksi insulin ketika aloksan diambil oleh sel  $\beta$ -pankreas. Dosis aloksan yang diperlukan untuk menginduksi tingkat diabetes harus ditentukan secara optimal untuk mencegah insiden kematian hewan coba karena pemberian aloksan dosis tinggi. Berdasarkan hasil beberapa literatur penelitian, diketahui bahwa dosis pemberian aloksan pada hewan coba tikus berada pada rentang 120 - 170 mg/KgBB, dimana dosis yang dominan dipakai dalam memperoleh model diabetes pada tikus adalah dosis 150 mg/KgBB [9].

#### 4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelusuran beberapa literatur di atas disimpulkan bahwa pemberian induksi aloksan berpengaruh secara bermakna dalam meningkatkan kadar gula darah pada hewan coba tikus. Pemberian aloksan sebagai pemicu kondisi hiperglikemik juga memberikan perubahan histopatologi pada jaringan lainnya seperti hati. Aloksan menjadi salah satu bahan kimia yang sering dimanfaatkan dalam studi diabetes. Mekanisme aloksan dalam menyebabkan diabetes yaitu dengan menghambat pengeluaran insulin dengan cara menghambat kerja dari glukokinase dan merangsang terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS) sehingga terjadi penghancuran atau kerusakan struktur DNA pada sel beta pankreas.

#### Referensi

- [1] A. Utia Detty, N. Fitriyani, T. Prasetya, And B. Florentina, 'Karakteristik Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Melitus The Characteristics Of Diabetic Ulcer In Patients With Diabetes Mellitus', *Juni*, Vol. 11, No. 1, Pp. 258–264, 2020, Doi: 10.35816/Jiskh.V10i2.261.
- [2] L. A. Dra Et Al., 'Antidiabetic Potential Of Caralluma Europaea Against Alloxan-Induced Diabetes In Mice', *Saudi J Biol Sci*, Vol. 26, No. 6, Pp. 1171–1178, Sep. 2019, Doi: 10.1016/J.Sjbs.2018.05.028.
- [3] M. Srikandi Fitria Et Al., 'Edukasi Pencegahan Penyakit Diabetes Melitus Dan Pemeriksaan Kadar Gula Darah Sewaktu Di Panti Asuhan', *Jurnal Inovasi Dan Pengabdian Masyarakat Indonesia*, Vol. 2, No. 3, 2023, [Online]. Available: <https://jurnalnew.unimus.ac.id/index.php/jipmi>
- [4] A. Hamadjida, R. E. A. Mbomo, S. E. Minko, F. Ntchapda, J. P. Kilekoug Mingoas, And N. Nnanga, 'Antioxidant And Anti-Inflammatory Effects Of Boswellia Dalzielii And Hibiscus Sabdariffa Extracts In Alloxan-Induced Diabetic Rats', *Metabol Open*, Vol. 21, P. 100278, Mar. 2024, Doi: 10.1016/J.Metop.2024.100278.
- [5] O. A. Ojo, H. S. Ibrahim, D. E. Rotimi, A. D. Ogunlakin, And A. B. Ojo, 'Diabetes Mellitus: From Molecular Mechanism To Pathophysiology And Pharmacology', *Medicine In Novel Technology And Devices*, Vol. 19. Elsevier B.V., Sep. 01, 2023. Doi: 10.1016/J.Medntd.2023.100247.
- [6] U. Galicia-Garcia Et Al., 'Pathophysiology Of Type 2 Diabetes Mellitus', *International Journal Of Molecular Sciences*, Vol. 21, No. 17. Mdpi Ag, Pp. 1–34, Sep. 01, 2020. Doi: 10.3390/Ijms21176275.
- [7] I. G. Gvazava, M. V. Karimova, A. V. Vasiliev, And E. A. Vorotelyak, 'Type 2 Diabetes Mellitus: Pathogenic Features And Experimental Models In Rodents', *Acta Naturae*, Vol. 14, No. 3, Pp. 57–68, 2022, Doi: 10.32607/Actanaturae.11751.
- [8] V. O. Nifadila Dachi Et Al., 'Pengaruh Variasi Pemberian Dosis Aloksan Terhadap Angka Kadar Gula Darah Hewan Coba', *Jurnal Prima Medika Sains*, Vol. 4, No. 1, 2020, Doi: 10.34012/Jpms.V4i1.2460.
- [9] I. Fajarwati, D. D. Solihin, T. Wresdiyati, And I. Batubara, 'Self-Recovery In Diabetic Sprague Dawley Rats Induced By Intraperitoneal Alloxan And

- Streptozotocin', *Heliyon*, Vol. 9, No. 5, May 2023, Doi: 10.1016/J.Heliyon.2023.E15533.
- [10] F. Husna, F. D. Suyatna, W. Arozal, And E. H. Purwaningsih, 'Model Hewan Coba Pada Penelitian Diabetes Animal Model In Diabetes Research', *Mini Review Article Pharmaceutical Sciences And Research (Psr)*, Vol. 6, No. 3, Pp. 131–141, 2019.
- [11] D. T. A. Prambudi, D. K. Meles, And T. V. Widiyatno, 'Aktivitas Antihiperqlikemia Fraksi Etil Asetat Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) Terhadap Tikus Putih Yang Diinduksi Aloksan Monohidrat', *Jurnal Kajian Veteriner*, Vol. 10, No. 1, Pp. 20–28, Jun. 2022, Doi: 10.35508/Jkv.V10i1.6469.
- [12] H. Markakere, 'Alloxan And Streptozotocin: Diabetogenic Agents For Experimental Diabetes', 2019. [Online]. Available: [Http://Www.Inosr.Net/Inosr-Applied-Sciences/](http://Www.Inosr.Net/Inosr-Applied-Sciences/)
- [13] Hasim, N. D. Faridah, M. Safithri, Husnawati, A. Setiyono, And A. H. Manshur, 'Aktivitas Penurunan Kadar Glukosa Pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan Dari Ekstrak Air Angkak, Bekatul Dan Kombinasinya', 2020.
- [14] C. Sindi, B. Fitriyasti, G. Mahatma, And S. Salmi, 'Penurunan Kadar Glukosa Darah Mencit (*Mus Musculus*) Yang Diinduksi Hiperqlikemia Oleh Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona Muricata L.*)', *Ekotonia: Jurnal Penelitian Biologi, Botani, Zoologi Dan Mikrobiologi*, Vol. 7, No. 1, Pp. 23–30, Jun. 2022, Doi: 10.33019/Ekotonia.V7i1.3140.
- [15] O. M. Ighodaro, A. M. Adeosun, And O. A. Akinloye, 'Alloxan-Induced Diabetes, A Common Model For Evaluating The Glycemic-Control Potential Of Therapeutic Compounds And Plants Extracts In Experimental Studies', *Medicina (Lithuania)*, Vol. 53, No. 6. Elsevier B.V., Pp. 365–374, Jan. 01, 2017. Doi: 10.1016/J.Medici.2018.02.001.
- [16] G. Pizzino *Et Al.*, 'Oxidative Stress: Harms And Benefits For Human Health', *Oxidative Medicine And Cellular Longevity*, Vol. 2017. Hindawi Limited, 2017. Doi: 10.1155/2017/8416763.
- [17] E. Indla, K. Rajasekar, B. Naveen Kumar, S. S. Kumar, U. K. P, And S. B. Sayana, 'Modulation Of Oxidative Stress And Glycemic Control In Diabetic Wistar Rats: The Therapeutic Potential Of Theobroma Cacao And Camellia Sinensis Diets', *Cureus*, Mar. 2024, Doi: 10.7759/Cureus.55985.
- [18] A. Iftikhar *Et Al.*, 'Effect Of Caesalpinia Bonduc Polyphenol Extract On Alloxan-Induced Diabetic Rats In Attenuating Hyperglycemia By Upregulating Insulin Secretion And Inhibiting Jnk Signaling Pathway', *Oxid Med Cell Longev*, Vol. 2020, 2020, Doi: 10.1155/2020/9020219.
- [19] A. Naik, S. B. Adeyemi, B. Vyas, And R. Krishnamurthy, 'Effect Of Co-Administration Of Metformin And Extracts Of *Costus Pictus* D.Don Leaves On Alloxan-Induced Diabetes In Rats', *J Tradit Complement Med*, Vol. 12, No. 3, Pp. 269–280, May 2022, Doi: 10.1016/J.Jtcme.2021.08.007.
- [20] S. M. Gamde, C. J. Ugwah-Oguejiofor, A. Garba, G. O. Avwioro, A. Moronkeji, And A. A. Jimoh, 'Histologic And Biochemical Effect Of Balanite *Aegyptiaca* Fruit Extract On Alloxan-Induced Diabetes In Wistar Rats', *Ethiop J Health Sci*, Vol. 33, No. 3, Pp. 441–450, May 2023, Doi: 10.4314/Ejhs.V33i3.7.

- [21] H. Lee And Y. Lim, 'Gamma-Tocopherol Ameliorates Hyperglycemia-Induced Hepatic Inflammation Associated With Nlrp3 Inflammasome In Alloxan-Induced Diabetic Mice', *Nutr Res Pract*, Vol. 13, No. 5, Pp. 377-383, Oct. 2019, Doi: 10.4162/Nrp.2019.13.5.377.
- [22] T. S. Sudha, 'The Combined Effect Of Trigonella Foenum Seeds And Coriandrum Sativum Leaf Extracts In Alloxan Induced Diabetes Mellitus Wister Albino Rats', *Bioinformation*, Vol. 15, No. 10, Pp. 716-722, Oct. 2019, Doi: 10.6026/97320630015716.
- [23] A. S. Qureshi, J. Ghaffor, M. Usman, N. Ehsan, Z. Umar, And A. Sarfraz, 'Effect Of Ethanolic Preparations Of Cinnamon (Cinnamomum Zeylanicum) Extract On Hematologic And Histometric Parameters Of Selected Organs In Alloxan® Induced Diabetic Female Albino Rats', *J Diabetes Metab Disord*, Vol. 18, No. 2, Pp. 505-512, Dec. 2019, Doi: 10.1007/S40200-019-00457-4.
- [24] H. Singh *Et Al.*, 'Protective Role Of Phyllanthus Fraternus In Alloxan-Induced Diabetes In Rats', *J Ayurveda Integr Med*, Vol. 11, No. 4, Pp. 391-398, Oct. 2020, Doi: 10.1016/J.Jaim.2019.09.008.
- [25] C. Puşcaşu *Et Al.*, 'Evaluating The Antihyperalgesic Potential Of Sildenafil-Metformin Combination And Its Impact On Biochemical Markers In Alloxan-Induced Diabetic Neuropathy In Rats', *Pharmaceuticals*, Vol. 17, No. 6, P. 783, Jun. 2024, Doi: 10.3390/Ph17060783.
- [26] M. T. Akhtar *Et Al.*, 'Antioxidant, Hypoglycemic, Antilipidemic, And Protective Effect Of Polyherbal Emulsion (F6-Smonsecce) On Alloxan-Induced Diabetic Rats', *Acs Omega*, Vol. 8, No. 24, Pp. 21642-21652, Jun. 2023, Doi: 10.1021/Acsomega.3c01027.
- [27] R. R. Cheekati, A. S. Rao, And R. Vijayaraghavan, 'A Histological Study Of Alloxan-Induced Diabetes On Experimental Male Wistar Rats', *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*, Vol. 7, No. 12, Pp. 1329-1334, 2017, Doi: 10.5455/Njppp.2017.7.0622711072017.