



Mekanisme Kerusakan Hepar Akibat Induksi Aloksan pada Model Tikus Diabetes: Suatu Tinjauan Literatur

Reimma Emily Rachman

Universitas Lampung

Waluyo Rudiyanto

Universitas Lampung

Septia Eva Lusina

Universitas Lampung

Susianti

Universitas Lampung

Alamat: Jl Prof. Dr. Ir. Soemantri Brodjonegoro, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung 35141

Korespondensi penulis: reimmaemilyrchmn@gmail.com

Abstract. *Alloxan is a diabetogenic agent widely used to mimic type 1 diabetes mellitus in experimental animals through the induction of oxidative stress and selective destruction of pancreatic β cells. This literature review aims to analyze the mechanisms of liver injury in alloxan-induced diabetic rat models, with a focus on biochemical alterations, oxidative stress, inflammation, and histopathological changes. A structured literature search was conducted using PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, and Garuda, covering publications from 2019 to 2025, yielding 17 articles that were narratively analyzed. The synthesis of findings indicates that alloxan induction, particularly at intraperitoneal doses of 120–150 mg/kg body weight, consistently results in hepatocellular dysfunction characterized by elevated liver enzyme levels and reduced protein synthesis capacity. This injury is mediated by redox imbalance, marked oxidative stress, depletion of endogenous antioxidant systems, and activation of inflammatory pathways that contribute to hepatocyte degeneration and necrosis. Several studies report that phytotherapeutic agents with antioxidant and anti-inflammatory properties can improve biochemical parameters and hepatic histological structure. Overall, liver injury in the alloxan-induced diabetic model arises from a complex interaction between hyperglycemia, oxidative stress, and hepatic inflammation, suggesting that modulation of these pathways represents a rational protective strategy.*

Keywords: *Alloxan, Diabetes Mellitus, Hepatotoxicity, Rat Model, Oxidative Stress*

Abstrak. Aloksan merupakan agen diabetogenik yang banyak digunakan untuk meniru kondisi diabetes melitus tipe 1 pada hewan percobaan melalui induksi stres oksidatif dan destruksi sel β pankreas. Tinjauan literatur ini bertujuan untuk menganalisis mekanisme kerusakan hepar pada model tikus diabetes yang diinduksi aloksan, dengan fokus pada perubahan biokimia, stres oksidatif, inflamasi, dan gambaran histopatologi. Penelusuran literatur dilakukan secara terstruktur melalui PubMed, ScienceDirect,

Received Desember 30, 2025; Revised Desember 30, 2025; Accepted Desember 31, 2025

* Reimma Emily Rachman, reimmaemilyrchmn@gmail.com

Google Scholar, dan Garuda pada publikasi tahun 2019–2025, dan diperoleh 17 artikel yang dianalisis secara naratif. Hasil sintesis menunjukkan bahwa induksi aloksan, terutama pada dosis 120–150 mg/kg berat badan secara intraperitoneal, secara konsisten menimbulkan disfungsi hepatoseluler yang ditandai oleh peningkatan enzim hepar dan penurunan kapasitas sintesis protein. Kerusakan ini dimediasi oleh ketidakseimbangan redoks dengan peningkatan stres oksidatif, penurunan sistem antioksidan endogen, serta aktivasi jalur inflamasi yang berkontribusi terhadap degenerasi dan nekrosis hepatosit. Beberapa studi melaporkan bahwa agen fitoterapi dengan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi mampu memperbaiki parameter biokimia dan struktur histologis hepar. Secara keseluruhan, kerusakan hepar pada model diabetes aloksan merupakan hasil interaksi kompleks antara hiperglikemia, stres oksidatif, dan inflamasi hepatik, sehingga modulasi jalur tersebut berpotensi menjadi strategi protektif yang rasional.

Kata Kunci: Aloksan, Diabetes Melitus, Hepatotoksisitas, Model Tikus, Stres Oksidatif

LATAR BELAKANG

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis dengan prevalensi global yang terus meningkat. Pada tahun 2021, tercatat sekitar 536,6 juta orang dewasa (usia 20–79 tahun) hidup dengan diabetes, dan jumlah ini diproyeksikan meningkat menjadi 783,2 juta pada tahun 2045 (International Diabetes Federation, 2021). Hiperglikemia kronis tidak hanya mengganggu regulasi glukosa, tetapi juga memicu komplikasi multisistem termasuk kerusakan hepar. Dalam penelitian eksperimental, aloksan banyak digunakan untuk meniru diabetes melitus tipe 1 pada tikus karena kemampuannya merusak sel β pankreas melalui pembentukan radikal bebas reaktif serta penurunan cadangan *glutathione* (GSH) intraseluler yang pada akhirnya menimbulkan stres oksidatif sistemik (Bukhari *et al.*, 2024). Kondisi stres oksidatif yang dihasilkan oleh hiperglikemia akibat induksi aloksan kemudian berdampak pada organ metabolik seperti hepar, ditandai dengan peningkatan *malondialdehyde* (MDA) serta penurunan enzim antioksidan seperti *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), dan *glutathione* (GSH) (Mallhi *et al.*, 2023). Kerusakan hepar yang ditimbulkan secara eksperimental pada model tikus ini relevan untuk menggambarkan perubahan patologi yang terjadi pada komplikasi hepatik diabetes, sehingga penelitian mengenai mekanisme hepatotoksisitas aloksan penting untuk memahami dasar biologis gangguan fungsi hepar pada kondisi hiperglikemia kronis (Holidah *et al.*, 2022).

Hepar memiliki peran sentral dalam metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein serta proses detoksifikasi, sehingga gangguan fungsinya dapat memperburuk kondisi

metabolik pada diabetes. Beberapa studi pada model tikus diabetes yang diinduksi aloksan melaporkan peningkatan signifikan kadar ALT dan AST sebagai indikator kerusakan hepatoseluler (Holidah *et al.*, 2022), serta peningkatan stres oksidatif yang ditandai dengan kenaikan MDA dan penurunan enzim antioksidan (Dinata *et al.*, 2024). Mekanisme ini mengindikasikan bahwa kerusakan hepar pada diabetes terjadi tidak hanya akibat hiperglikemia, tetapi juga karena disfungsi oksidatif dan inflamasi, sehingga evaluasi biokimia dan histologis menjadi penting dalam memahami patogenesisnya (Akhtar *et al.*, 2022; Gamde *et al.*, 2023).

Stres oksidatif dan inflamasi merupakan dua jalur utama yang berkontribusi terhadap kerusakan hepar pada model diabetes aloksan. Sejumlah penelitian menunjukkan peningkatan MDA sebagai indikator peroksidasi lipid, disertai penurunan aktivitas antioksidan seperti SOD dan CAT, yang mencerminkan melemahnya sistem pertahanan oksidatif hepatosit (Cordero-Pérez *et al.*, 2024; Latif *et al.*, 2024; Muzaffar *et al.*, 2023). Pada saat yang sama, kondisi hiperglikemia dan stres oksidatif memicu aktivasi NF- κ B, yang kemudian meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 serta memperburuk kerusakan sel hepar. Temuan oleh González *et al.*, (2023) memperjelas jalur ini dengan menunjukkan bahwa interaksi *advanced glycation end products* (AGEs) yang kemudian berikatan dengan reseptornya, RAGE, di membran sel meningkatkan pembentukan ROS dan mengaktifkan NF- κ B sebagai regulator utama respons inflamasi. Kondisi ini menjelaskan sifat progresif kerusakan hepatik akibat kombinasi peningkatan ROS, penurunan antioksidan, dan inflamasi (González *et al.*, 2023).

Secara histopatologis, induksi aloksan pada tikus menghasilkan berbagai perubahan struktural pada hepar, termasuk degenerasi vakuoler, nekrosis fokal, kongesti sinusoidal, serta akumulasi lemak yang menandakan terjadinya steatosis awal (Alozie *et al.*, 2023). Temuan ini sejalan dengan laporan lain yang menunjukkan bahwa paparan aloksan dapat menyebabkan kerusakan hepatosit yang ditandai oleh pembengkakan sel, disorganisasi trabekular, dan infiltrasi sel inflamasi (Akhtar *et al.*, 2022). Perubahan morfologi tersebut umumnya mulai tampak dalam 1 sampai 4 minggu setelah induksi dan mencerminkan progresivitas kerusakan hepar akibat stres oksidatif dan hiperglikemia berkelanjutan (Latif *et al.*, 2024; Rasheed *et al.*, 2022). Gambaran histopatologi ini penting untuk dipertimbangkan karena menjadi dasar dalam menilai

toksistas aloksan serta efektivitas agen hepatoprotektif (Akhtar et al., 2022; Gamde et al., 2023; Isirima & Uahomo, 2023)

Derajat kerusakan hepar dipengaruhi oleh dosis dan rute aloksan, usia dan jenis kelamin hewan, durasi pengamatan, serta status nutrisi dan agen protektif yang diberikan (Pandey et al., 2023; Wulandari et al., 2024). Variasi metodologis ini dapat menghasilkan perbedaan temuan antarpelitian, sehingga tinjauan menyeluruh diperlukan untuk mendapatkan pemahaman biologis yang konsisten. Dengan demikian, analisis mekanisme kerusakan hepar akibat aloksan menjadi penting sebagai dasar dalam mengevaluasi potensi fitoterapi dan intervensi lain sebagai agen hepatoprotektif pada model diabetes (Pandey et al., 2023).

Berbeda dengan tinjauan sebelumnya yang umumnya menekankan efek antidiabetik atau hepatoprotektif agen tertentu, tinjauan ini menyintesis bukti eksperimental untuk membangun kerangka mekanistik kerusakan hepar akibat induksi aloksan. Analisis difokuskan pada keterkaitan antara stres oksidatif, aktivasi jalur inflamasi, perubahan biokimia, dan gambaran histopatologis pada model tikus diabetes. Pendekatan ini memberikan pemahaman patogenetik yang lebih terpadu serta mendukung pengembangan strategi hepatoprotektif berbasis mekanisme.

METODE PENELITIAN

Tinjauan literatur ini disusun menggunakan pendekatan *narrative review* dengan penelusuran literatur terstruktur. Pendekatan ini dipilih untuk memungkinkan sintesis konseptual dan mekanistik mengenai kerusakan hepar akibat induksi aloksan pada model tikus diabetes melitus. Proses penelusuran literatur dilakukan pada bulan Oktober 2025 dengan tujuan mengidentifikasi dan mengintegrasikan temuan-temuan eksperimental yang relevan terkait patogenesis, perubahan biokimia, stres oksidatif, inflamasi, dan gambaran histopatologi hepar. Penelusuran dilakukan melalui beberapa basis data ilmiah, yaitu PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, serta portal jurnal nasional Garuda. Kata kunci disusun menggunakan kombinasi logika Boolean sebagai berikut: (“*alloxan*” OR “*alloxan-induced diabetes*”) AND (“*liver injury*” OR “*hepatic damage*” OR “*hepatotoxicity*” OR “*liver histopathology*”) AND (“*rat model*” OR “*Rattus norvegicus*”) AND (“*oxidative stress*” OR “*inflammation*”).

Pemilihan artikel dilakukan secara bertahap melalui penelaahan judul, abstrak, dan teks lengkap. Pada tahap awal, judul dan abstrak ditelaah untuk menilai kesesuaian

topik dengan fokus kajian, kemudian diklasifikasikan ke dalam kategori termasuk, mungkin termasuk, dan eksklusif. Artikel yang memenuhi kriteria awal selanjutnya ditinjau secara *full-text* untuk memastikan relevansinya terhadap mekanisme kerusakan hepar akibat induksi aloksan serta kelengkapan parameter yang dilaporkan. Kriteria inklusi meliputi: artikel penelitian *in vivo* yang menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai model diabetes yang diinduksi aloksan; publikasi dalam rentang tahun 2019–2025; artikel yang tersedia dalam format *open access*; ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia; serta melaporkan parameter fungsi hepar, biomarker stres oksidatif, atau gambaran histopatologi hepar. Artikel dikecualikan apabila tidak melibatkan model tikus aloksan atau tidak menyajikan data yang relevan dengan fungsi dan struktur hepar.

Data dari setiap artikel yang memenuhi kriteria diekstraksi ke dalam tabel sintesis yang mencakup identitas studi, karakteristik model hewan dan dosis aloksan, parameter yang dinilai, temuan utama, serta mekanisme yang dilaporkan. Analisis kualitas studi dilakukan secara naratif dengan mempertimbangkan konsistensi biologis, relevansi mekanistik, dan keselarasan temuan antar-studi. Seluruh proses pencarian, seleksi, dan ekstraksi data dilakukan menggunakan lembar kerja terstruktur untuk menjaga ketertelusuran dan keteraturan data. Temuan akhir dianalisis secara naratif dan tematik dengan menekankan perbandingan antar-studi, identifikasi pola umum, serta integrasi hasil dalam kerangka mekanistik yang menjelaskan hubungan antara stres oksidatif, inflamasi, dan kerusakan histologis hepar pada model tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Pendekatan ini memungkinkan sintesis tematik dan mekanistik tanpa bertujuan melakukan kuantifikasi efek antarstudi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penulis merujuk pada 17 artikel ilmiah terkini yang dipilih berdasarkan relevansi dengan topik toksisitas aloksan, kesesuaian model hewan, serta ketelitian metodologi eksperimental. Artikel-artikel tersebut mencakup penelitian *in vivo* pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi aloksan sebagai model diabetes melitus, dengan penilaian terhadap parameter biokimia, stres oksidatif, inflamasi, dan gambaran histopatologi hepar. Setiap studi memberikan kontribusi dalam memahami mekanisme patogenesis kerusakan hepar, mulai dari induksi hiperglikemia dan pembentukan radikal bebas hingga perubahan morfologis dan efek protektif berbagai agen fitoterapi. Dalam

bagian pembahasan ini, seluruh temuan dikaji dan diintegrasikan secara tematik dan mekanistik untuk menyajikan gambaran komprehensif dan kritis mengenai mekanisme kerusakan hepar akibat aloksan, sekaligus menggambarkan faktor-faktor yang memengaruhi derajat kerusakan dan potensi intervensi protektif berbasis senyawa alami.

Tabel 1. Hasil Tinjauan Artikel Berdasarkan Relevansi Topik

Peneliti (Tahun)	Model Hewan & Dosis Aloksan	Durasi Setelah Induksi	Parameter Relevan yang Dinilai	Hasil Temuan Kerusakan (Biokimia & Histopatologi)	Kesimpulan
Latif et al. (2024)	Tikus Albino jantan, aloksan 120 mg/kg BB i.p.	14 hari	Glukosa darah, SOD, CAT, POD, GSH, TBARS, H ₂ O ₂ , nitrit, histopatologi hepar	Penurunan enzim antioksidan; peningkatan TBARS, H ₂ O ₂ , nitrit; infiltrasi sel inflamasi, hipertrofi sel pembengkakan, dan pelebaran vena sentral.	Aloksan menimbulkan stres oksidatif dan kerusakan hepatosit melalui peningkatan ROS dan peroksidasi lipid. <i>B. oleracea</i> var. <i>italica</i> menunjukkan efek antidiabetik dan hepatoprotektif
Cordero-Pérez et al. (2024)	Tikus Wistar, aloksan 150 mg/kg BB i.p.	21 hari	Glukosa darah, ALT, AST, bilirubin, MDA, SOD	ALT/AST meningkat; MDA meningkat; SOD menurun; meningkatnya ekspresi gen inflamasi (Rela) menunjukkan perubahan hepar akibat kondisi diabetes	Aloksan menyebabkan hepatotoksisitas akibat stres oksidatif dan gangguan keseimbangan redoks. <i>C. cassia oil</i> menurunkan hiperglikemia dan inflamasi hepatik
Obasi & Ogugua (2024)	Tikus Albino jantan, aloksan 120 mg/kg BB i.p.	28 hari	Glukosa, GGT, ALT, AST, ALP, bilirubin, total protein, histopatologi hepar	Enzim hepar meningkat signifikan; degenerasi sel hepatosit, vakuolisasi sitoplasma, dan	Aloksan menimbulkan kerusakan hepar melalui mekanisme hiperglikemia dan peroksidasi

				infiltrasi sel inflamasi	lipid. <i>Ruzu Herbal Bitters</i> memperbaiki fungsi hepar dan profil lipid
Abbassi et al. (2023)	Tikus Wistar, aloksan 150 mg/kg BB i.p.	6 minggu	ALT, AST, bilirubin, MDA, GSH, CAT, histopatologi hepar	ALT/AST meningkat; MDA naik; GSH/CAT turun; kongesti sinusoid, nekrosis hepatosit, dan infiltrasi sel inflamasi	Aloksan menyebabkan stres oksidatif hepatik melalui ROS dan peroksidasi lipid. <i>P. dactylifera</i> L. memperbaiki kerusakan hepar
Muzaffar et al. (2023)	Tikus Sprague-Dawley, aloksan 120 mg/kg BB i.p.	21 hari	ALT, AST, ALP, MDA, SOD, CAT, histopatologi hepar	Aktivitas antioksidan menurun signifikan; peningkatan MDA; dilatasi ruang sinusoidal dan perisinusoidal	Aloksan menimbulkan kerusakan hepar melalui stres oksidatif dan inflamasi. <i>G. sylvestre</i> menunjukkan efek antidiabetik dan hepatoprotektif
El Ghouizi et al. (2023)	Tikus Wistar, aloksan 65 mg/kg BB i.v.	30 hari	ALT, AST, TC, TG, urea, kreatinin, MDA, CAT, GSH, GPx, histopatologi hepar	ALT/AST meningkat; MDA meningkat; CAT, GSH, GPx menurun; degenerasi vakuolar ringan dan difus pada hepatosit, serta agregasi leukosit inflamasi di sekitar area portal	Aloksan memicu stres oksidatif dan kerusakan hepar. <i>F. carica</i> menunjukkan efek antidiabetik dan hepatoprotektif
Rasheed et al. (2022)	Tikus Wistar jantan, aloksan 140 mg/kg BB i.p. + paparan asap rokok	4 minggu	ALT, AST, ALP, bilirubin, lipid (HDL, LDL), MDA, GSH, TAC, histopatologi hepar	ALT, AST, ALP, bilirubin, LDL, MDA meningkat; GSH, TAC menurun; dilatasi sinusoidal, nekrosis fokal, nukleus piknotik, nekrosis lobular (sentral),	Kombinasi aloksan dan stres oksidatif memperberat hepatotoksisitas. <i>P. stewartii</i> bersifat protektif melalui aktivitas

				nukleus eksentrik pada hepatosit, dan vakuolisasi sitoplasma	antioksidan
Eldib et al. (2025)	Tikus Albino jantan, aloksan 120 mg/kg BB i.p.	6 minggu	ALT, AST, ALP, bilirubin, total protein, albumin, MDA, SOD, CAT, GSH, histopatologi hepar	ALT, AST, ALP, bilirubin meningkat; total protein dan albumin menurun; MDA meningkat, SOD/CAT/GSH turun; degenerasi hepatoseluler, infiltrasi sel inflamasi, kongesti vaskular, dilatasi sinusoidal, vakuolisasi sitoplasma, nekrotik yang luas dengan neutrofil dan perdarahan	Aloksan menginduksi stres oksidatif dan peroksidasi lipid. Nanopartikel kitosan menunjukkan efek antidiabetik dan hepatoprotektif pada model aloksan melalui penekanan stres oksidatif
Khairunnisa et al. (2025)	Tikus Wistar jantan, aloksan 150 mg/kg BB i.p.	14 hari	Glukosa darah, ALT, AST, histopatologi hepar	ALT/AST meningkat signifikan pada kelompok aloksan; nekrosis hepatosit	Aloksan menyebabkan kerusakan hepar melalui stres oksidatif. Kandungan flavonoid dan triterpenoid <i>A. paniculata</i> memperbaiki fungsi dan struktur hepar
Udebunu et al. (2023)	Tikus Albino jantan, aloksan 140 mg/kg BB i.p.	14 hari	ALT, AST, ALP, bilirubin total, total protein, albumin, histopatologi hepar	ALT, AST, ALP, dan bilirubin meningkat signifikan; total protein dan albumin menurun; inflamasi periportal, kongesti arteri hepatika	Aloksan menyebabkan kerusakan hepar melalui stres oksidatif. <i>S. indicum</i> dan <i>M. oleifera</i> bersifat hepatoprotektif.
Raghavendra et al. (2019)	Tikus Wistar jantan,	28 hari	Glukosa darah, profil	Peningkatan MDA, dan penurunan	Aloksan menyebabkan

	aloksan monohidrat 120 mg/kg BB i.p.		lipid, MDA, GSH, total thiol, SOD, katalase, histopatologi hepar, ginjal, pankreas	GSH, SOD, serta katalase; distensi vena porta, inflamasi leukosit, dan fibrosis	kerusakan hepar melalui mekanisme stres oksidatif dan inflamasi. Ekstrak <i>R. apetalus</i> dan <i>R. steudneri</i> memiliki efek hepatoprotektif dan antioksidan yang signifikan
Mohy et al. (2023)	Tikus Wistar jantan, aloksan 150 mg/kg BB i.p.	8 minggu	ALT, AST, ALP, MDA, GSH, SOD, katalase, Gpx, glukosa darah, insulin	Peningkatan signifikan gula darah, ALT, AST, dan ALP; peningkatan MDA; penurunan GSH, katalase; Gpx menunjukkan stres oksidatif yang berat	Aloksan menginduksi hiperglikemia dan disfungsi hepar melalui peningkatan stres oksidatif
Alozie et al. (2023)	Tikus Wistar jantan, aloksan 120 mg/kg BB i.p.	14 hari	ALT, AST, ALP, total bilirubin, histopatologi hepar	Peningkatan signifikan ALT, AST, dan ALP; pelebaran dan kongesti vena sentral, infiltrasi sel inflamasi, dan nekrosis hepatosit	Aloksan menginduksi kerusakan hepar melalui stres oksidatif dan inflamasi. <i>V. amygdalina</i> menunjukkan efek hepatoprotektif
Isirima & Uahomo (2023)	Tikus Albino jantan, aloksan 150 mg/kg BB i.p.	15 hari	ALT, AST, ALP, bilirubin total, total protein, albumin, histopatologi hepar	ALT, AST, ALP, dan bilirubin meningkat; total protein dan albumin menurun; degenerasi hepatosit dan steatosis hepatosit	Aloksan menyebabkan kerusakan hepar melalui stres oksidatif, inflamasi, dan disfungsi metabolik. <i>A. wilkesiana</i> menunjukkan efek hepatoprotektif
Akhtar et al. (2022)	Tikus Wistar jantan, aloksan monohidrat	14 hari	ALT, AST, ALP, bilirubin, SOD, CAT,	ALT, AST, dan ALP meningkat signifikan, MDA meningkat; SOD,	Aloksan menyebabkan kerusakan hepar melalui

	150 mg/kg BB i.p.		GSH, MDA, histopatologi hepar dan ginjal	CAT, dan GSH menurun; nekrosis hepatosit, steatohepatitis, dan pelebaran sinusoid	mekanisme stres oksidatif dan peroksidasi lipid. <i>Olea europaea</i> memiliki efek hepatoprotektif dengan menurunkan ROS
Gamde et al. (2023)	Tikus Wistar jantan, aloksan monohidrat 150 mg/kg BB i.p.	14 hari	ALT, AST, ALP, bilirubin total & langsung, total protein, albumin, histopatologi hepar, ginjal, pankreas, testis	Peningkatan ALT, AST, ALP, dan bilirubin; albumin dan total protein menurun; peradangan, apoptosis hepatosit, dan kongesti	Aloksan menimbulkan kerusakan hepar melalui stres oksidatif dan inflamasi. <i>B. aegyptiaca</i> menunjukkan efek hepatoprotektif melalui mekanisme antioksidan
Ismail et al. (2025)	Tikus Sprague-Dawley jantan, aloksan 150 mg/kg BB i.p.	28 hari	ALT, AST, ALP, bilirubin, total protein, albumin, histopatologi hepar	ALT, AST, ALP, bilirubin meningkat; protein dan albumin menurun; nekrosis dan degenerasi hepatosit	Aloksan menyebabkan stres oksidatif dan peroksidasi lipid pada hepar. <i>C. droserifolia</i> menunjukkan efek antidiabetik dan hepatoprotektif melalui penekanan stres oksidatif

Mekanisme Induksi Diabetes oleh Aloksan

Aloksan merupakan senyawa turunan urea yang digunakan untuk menginduksi diabetes melitus tipe 1 pada hewan coba karena toksisitas selektifnya terhadap sel β pankreas (Pandey *et al.*, 2023). Setelah pemberian intraperitoneal dosis 120–150 mg/kg, aloksan masuk ke sel β melalui GLUT2 dan mengalami siklus redoks dengan dialuric acid yang menghasilkan Reactive Oxygen Species (ROS) (Raghavendra *et al.*, 2019).

ROS memicu peroksidasi lipid, fragmentasi DNA, peningkatan kalsium intraseluler, serta deplesi GSH dan penurunan aktivitas SOD dan CAT, sehingga menyebabkan nekrosis selektif sel β pankreas, yang menjelaskan kerentanan khas sel β terhadap aloksan dibandingkan jaringan lain (Gamde *et al.*, 2023; Ismail *et al.*, 2025; Udebunu *et al.*, 2023). Kerusakan ini menurunkan sekresi insulin secara drastis dan menyebabkan hiperglikemia persisten yang menyerupai diabetes melitus tipe 1 pada manusia (Alozie *et al.*, 2023; Mohy *et al.*, 2023).

Selain destruksi sel β , aloksan juga menimbulkan stres oksidatif sistemik yang memengaruhi organ lain termasuk hepar, ginjal, dan pankreas eksokrin (Gamde *et al.*, 2023; Isirima & Uahomo, 2023). Hiperglikemia yang terjadi kemudian memperkuat pembentukan ROS melalui autooksidasi glukosa, aktivasi jalur poliol, serta glikosilasi protein nonenzimatik (Akhtar *et al.*, 2022; Mohy *et al.*, 2023). Kondisi ini menempatkan hepar sebagai organ target sekunder yang sangat rentan terhadap efek lanjutan hiperglikemia dan stres oksidatif sistemik. Pada hepar, peningkatan ROS menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat dan lipid serta pelepasan ALT, AST, dan ALP akibat kerusakan membran hepatosit (Udebunu *et al.*, 2023). Ketidakseimbangan redoks ini selanjutnya mengaktifasi NF- κ B yang memperburuk inflamasi dan memperluas kerusakan jaringan (Khairunnisa *et al.*, 2025; Raghavendra *et al.*, 2019). Dengan demikian, aloksan tidak hanya menginduksi diabetes melalui destruksi sel β , tetapi juga melalui stres oksidatif dan inflamasi sistemik yang berkontribusi terhadap kerusakan hepar progresif (Akhtar *et al.*, 2022; Gamde *et al.*, 2023; Mohy *et al.*, 2023).

Perubahan Biokimia Fungsi Hepar pada Model Aloksan

Perubahan parameter biokimia merupakan indikator utama kerusakan hepatoseluler pada model tikus yang diinduksi aloksan. Sebagian besar penelitian menunjukkan peningkatan signifikan ALT, AST, dan ALP sebagai cerminan kebocoran membran hepatosit akibat peroksidasi lipid dan disintegrasi struktur sel (Abbassi *et al.*, 2023; El Ghouizi *et al.*, 2023; Eldib *et al.*, 2025; Obasi & Ogugua, 2024). Gangguan ekskresi empedu ditunjukkan oleh naiknya kadar bilirubin total dan langsung sementara penurunan albumin dan total protein menandakan berkurangnya fungsi sintesis hepar akibat stres oksidatif kronis (Eldib *et al.*, 2025; Mohy *et al.*, 2023). Pola perubahan ini menunjukkan bahwa kerusakan hepatoseluler pada model aloksan bersifat multifaset,

melibatkan gangguan integritas membran, fungsi ekskretorik, dan kapasitas sintesis hepar secara simultan. Perubahan biokimia ini konsisten pada model aloksan dosis 120–150 mg/kg, dengan disfungsi hepar biasanya muncul dalam 7–14 hari setelah induksi (Akhtar *et al.*, 2022; Gamde *et al.*, 2023).

Disfungsi tersebut berakar dari gangguan metabolisme oksidatif dan glukosa yang meningkatkan produksi ROS dan mengacaukan homeostasis energi hepatosit (Cordero-Pérez *et al.*, 2024; Khairunnisa *et al.*, 2025). Akumulasi radikal bebas merusak enzim sitosolik, meningkatkan kebocoran ion kalsium, dan mengaktifkan protease serta endonuklease yang memperparah nekrosis (Raghavendra *et al.*, 2019). Penurunan GSH serta berkurangnya aktivitas SOD, CAT, dan GPx semakin melemahkan sistem pertahanan antioksidan hepatosit (Akhtar *et al.*, 2022; Udebunu *et al.*, 2023). Sejumlah studi menunjukkan bahwa agen hepatoprotektif alami seperti *Vernonia amygdalina*, *Balanites aegyptiaca*, dan *Olea europaea* mampu memperbaiki profil biokimia tersebut, menunjukkan bahwa kerusakan hepatic dapat dimodulasi ketika stres oksidatif ditekan (Alozie *et al.*, 2023; Gamde *et al.*, 2023; Akhtar *et al.*, 2022). Secara keseluruhan, perubahan enzim hepar dan parameter protein serum ini menegaskan bahwa stres oksidatif merupakan mekanisme utama kerusakan hepatic pada model tikus aloksan (Eldib *et al.*, 2025; Mohy *et al.*, 2023).

Stres Oksidatif dan Inflamasi sebagai Jalur Utama Kerusakan

Stres oksidatif berperan sebagai jalur sentral yang menghubungkan efek diabetogenik aloksan dengan kerusakan struktural dan fungsional hepar. Paparan aloksan memicu pembentukan berlebih radikal bebas seperti superoksida, radikal hidroksil, dan hidrogen peroksida melalui reaksi redoks antara aloksan dan dialuric acid (Akhtar *et al.*, 2022; Mohy *et al.*, 2023). Akumulasi radikal bebas ini meningkatkan kadar MDA, produk peroksidasi lipid yang menandakan kerusakan membran fosfolipid hepatosit (Akhtar *et al.*, 2022; Gamde *et al.*, 2023). Aktivitas antioksidan endogen menurun signifikan sehingga keseimbangan oksidan-antioksidan terganggu (Isirima & Uahomo, 2023; Muzaffar *et al.*, 2023; Udebunu *et al.*, 2023). Pola perubahan ini konsisten lintas berbagai model aloksan, menandakan bahwa stres oksidatif bukan sekadar konsekuensi hiperglikemia, melainkan pendorong utama cedera hepatoseluler. Ketidakseimbangan ini menyebabkan disfungsi mitokondria, kebocoran membran sel, serta aktivasi jalur apoptosis intrinsik (Eldib *et al.*, 2025; Raghavendra *et al.*, 2019).

Gambaran histopatologis mendukung hal tersebut, di mana hepar tikus yang diinduksi aloksan menunjukkan degenerasi hidropik, nekrosis fokal, dan kongesti sinusoid yang berkorelasi dengan peningkatan MDA dan penurunan GSH (Akhtar *et al.*, 2022; Alozie *et al.*, 2023).

Respons inflamasi hepatis turut memperparah kerusakan hepar akibat paparan aloksan. Peningkatan ROS diketahui mengaktifkan jalur NF- κ B, sehingga memicu produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 serta mendorong infiltrasi sel imun yang memperberat nekrosis dan apoptosis hepatosit (González *et al.*, 2023; Udebunu *et al.*, 2023). Aktivasi NF- κ B pada kondisi stres oksidatif yang menetap menunjukkan bahwa inflamasi hepatis pada model aloksan bersifat sekunder namun berperan memperkuat dan memperluas kerusakan jaringan. Selain itu, beberapa penelitian juga menunjukkan peningkatan aktivitas mieloperoksidase (MPO) dan ekspresi caspase-3 sehingga menegaskan keterlibatan simultan proses inflamasi dan jalur apoptosis (Akhtar *et al.*, 2022; Gamde *et al.*, 2023). Pemberian senyawa alami dengan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi telah terbukti menurunkan MDA, menekan mediator inflamasi, serta memperbaiki struktur histologis hepar pada berbagai model hepar terinduksi aloksan (Akhtar *et al.*, 2022; Gamde *et al.*, 2023; Isirima & Uahomo, 2023). Secara keseluruhan, kombinasi stres oksidatif dan inflamasi memegang peran sentral dalam kerusakan hepatoseluler, sementara modulasi kedua mekanisme tersebut menjadi dasar utama efek hepatoprotektif agen alami (Akhtar *et al.*, 2022; González *et al.*, 2023).

Perubahan Histopatologi Hepar pada Model Tikus Aloksan

Hiperglikemia kronis pada model diabetes aloksan memperberat kerusakan histologis hepar melalui peningkatan pembentukan AGEs dan aktivasi reseptor RAGE, yang kemudian merangsang jalur prooksidatif seperti NF- κ B. Aktivasi ini memicu produksi ROS, pelepasan sitokin proinflamasi, serta gangguan metabolisme hepatosit, terutama pada zona perivena yang memiliki kapasitas antioksidan rendah sehingga lebih rentan mengalami disfungsi mitokondria dan peroksidasi lipid (Gamde *et al.*, 2023; González *et al.*, 2023; Mohy *et al.*, 2023). Kerentanan zona 3 ini sejalan dengan penjelasan Kietzmann, (2019) yang menyatakan bahwa daerah pericentral merupakan wilayah dengan suplai oksigen terendah namun aktivitas metabolisme tinggi, sehingga perubahan seperti steatosis, hipoksia, balonisasi, dan nekrosis lebih mudah terjadi.

Mekanisme ini konsisten dengan temuan pada model tikus aloksan, di mana kerusakan hepatoseluler seperti degenerasi, steatosis, dan nekrosis lebih dominan di sekitar vena sentralis (Ismail *et al.*, 2025; Udebunu *et al.*, 2023).

Perubahan histopatologi yang muncul mencakup degenerasi hidropik dan vakuoler, kongesti sinusoidal, infiltrasi sel radang, steatosis mikrovakuolar, serta nekrosis fokal, yang semuanya berhubungan dengan akumulasi ROS, penurunan GSH, serta gangguan metabolisme lipid (Akhtar *et al.*, 2022; Alozie *et al.*, 2023; Isirima & Uahomo, 2023). Peningkatan ALT dan AST pada berbagai studi menunjukkan adanya kebocoran enzim akibat disintegrasi membran hepatosit (Raghavendra *et al.*, 2019; Rasheed *et al.*, 2022). Selain itu, infiltrasi limfosit dan makrofag, serta ditemukannya piknosis, karioreksis, dan karyolisis mengindikasikan aktivasi apoptosis dan nekrosis (Abbassi *et al.*, 2023; Alozie *et al.*, 2023; Rasheed *et al.*, 2022). Beberapa agen alami terbukti mampu memperbaiki struktur hepar melalui penekanan stres oksidatif dan inflamasi berkat kandungan flavonoid, fenolat, dan saponin (Gamde *et al.*, 2023). Secara keseluruhan, pola kerusakan tersebut menggambarkan interaksi erat antara stres oksidatif, inflamasi, dan respon regeneratif dalam patogenesis kerusakan hepatik akibat aloksan (Akhtar *et al.*, 2022; Alozie *et al.*, 2023).

Faktor yang Mempengaruhi Tingkat Kerusakan Hepar

Derajat tingkat kerusakan hepar akibat induksi aloksan sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor eksperimental yang memodulasi respons biologis hewan uji. Salah satu faktor utama adalah dosis dan rute pemberian aloksan. Dosis tinggi (≥ 150 mg/kg BB intraperitoneal) dilaporkan menyebabkan kerusakan hepar lebih berat dibandingkan dosis sedang (120–130 mg/kg BB) (Latif *et al.*, 2024; Pandey *et al.*, 2023). Pemberian secara intravena menghasilkan onset diabetes yang lebih cepat tetapi disertai peningkatan mortalitas akibat toksisitas sistemik (Raghavendra *et al.*, 2019). Durasi pascainduksi juga berperan, di mana lesi akut muncul dalam 7–14 hari, sedangkan perubahan kronik seperti fibrosis dan steatosis ringan terlihat setelah 3–4 minggu (Mohy *et al.*, 2023; Udebunu *et al.*, 2023). Selain itu, spesies dan jenis kelamin memengaruhi sensitivitas terhadap aloksan. Tikus jantan lebih rentan terhadap stres oksidatif dan peningkatan enzim hepar dibandingkan betina, kemungkinan karena efek protektif hormon estrogen (Alozie *et al.*, 2023; Isirima & Uahomo, 2023).

Faktor teknis dan lingkungan penelitian juga menentukan beratnya kerusakan hepar. Kondisi nutrisi, suhu, dan tingkat stres hewan dapat memengaruhi aktivitas sistem antioksidan endogen (Latif et al., 2024; Mohy et al., 2023; Udebunu et al., 2023). Variasi metode penilaian histopatologi, baik melalui skoring semi-kuantitatif maupun deskripsi kualitatif, turut menjelaskan perbedaan hasil antarpemeriksaan (Khairunnisa *et al.*, 2025). Selain itu, pemberian agen fitoterapi atau hepatoprotektif seperti flavonoid, fenolat, dan saponin dapat menekan pembentukan ROS serta memperbaiki struktur hepatosit (Gamde *et al.*, 2023; Isirima & Uahomo, 2023). Dengan demikian, variasi dalam desain percobaan, karakteristik hewan, dan metode analisis berkontribusi terhadap heterogenitas derajat kerusakan hepar antarpemeriksaan, sehingga interpretasi toksisitas aloksan perlu mempertimbangkan konteks eksperimental secara menyeluruh untuk meningkatkan validitas dan keterbandingan model (Akhtar et al., 2022; Mohy et al., 2023).

KESIMPULAN DAN SARAN

Aloksan menginduksi diabetes melitus pada model tikus melalui destruksi sel β pankreas yang dimediasi stres oksidatif, sehingga menimbulkan hiperglikemia persisten dan peningkatan produksi ROS secara sistemik. Kondisi ini menempatkan hepar sebagai organ target sekunder yang rentan, ditandai oleh gangguan fungsi biokimia berupa peningkatan enzim hepar serta penurunan kapasitas sintesis protein, yang mencerminkan kerusakan hepatoseluler multifaset. Ketidakseimbangan redoks yang ditandai oleh peningkatan MDA dan penurunan sistem antioksidan endogen berperan sentral dalam memicu disfungsi metabolik dan kerusakan struktural jaringan hepar. Secara histopatologis, kerusakan tersebut termanifestasi sebagai degenerasi hepatosit, nekrosis fokal, dan infiltrasi sel radang, yang diperkuat oleh aktivasi jalur inflamasi seperti NF- κ B. Derajat keparahan kerusakan hepar dipengaruhi oleh berbagai faktor eksperimental, termasuk dosis dan rute pemberian aloksan, durasi paparan, karakteristik hewan uji, serta variasi metodologi pemeriksaan. Secara keseluruhan, hepatotoksitas pada model ini merupakan hasil interaksi kompleks antara hiperglikemia, stres oksidatif, dan inflamasi hepatis. Bukti literatur menunjukkan bahwa modulasi stres oksidatif dan inflamasi melalui agen alami berpotensi menjadi pendekatan protektif yang rasional, meskipun interpretasi temuan ini perlu mempertimbangkan heterogenitas

metodologi antarstudi serta keterbatasan translasi dari model hewan ke konteks klinis pada manusia.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbassi, R., Pontes, M. C., Dhibi, S., Duarte Filho, L. A. M. S., Othmani, S., Bouzenna, H., Almeida, J. R. G. S., & Hfaiedh, N. (2023). Antioxidant Properties of Date Seeds Extract (*Phoenix dactylifera* L.) in Alloxan Induced Damage in Rats. *Brazilian Journal of Biology*, 83, 1–14. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.274405>
- Akhtar, M. F., Ashraf, K. M., Saleem, A., Sharif, A., Zubair, H. M., & Anwar, F. (2022). Antidiabetic Potential and Antioxidant Activity of *Olea europaea* subsp. *Cuspidata* (Indian Olive) Seed Extracts. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/5164985>
- Alozie, E. U., Iheanacho, K. M. E., Alisi, C. S., Asiwe, E. S., & Iweala, E. (2023). Comparative Hepatoprotective Activity of *Vernonia amygdalina* Leaf Solvent Extracts in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 7(7), 3517–3523. <https://doi.org/10.26538/tjnpr/v7i7.34>
- Bukhari, H. A., Afzal, M., Al-Abbasi, F. A., Sheikh, R. A., Alqurashi, M. M., Bawadood, A. S., Alzarea, S. I., Alamri, A., Sayyed, N., & Kazmi, I. (2024). In vivo and computational investigation of butin against alloxan-induced diabetes via biochemical, histopathological, and molecular interactions. *Scientific Reports*, 14(1), 1–26. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71577-y>
- Cordero-Pérez, P., Hernández-Cruz, F. E., Garza-Guzmán, D., Moreno-Peña, D. P., Sánchez-Martínez, C., Torres-González, L., Muñoz-Espinosa, L. E., Zapata-Chavira, H., Cura-Esquivel, I., Serrano-Sandoval, M. I., & Rodríguez-Rodríguez, D. R. (2024). Antidiabetic and Anti-Inflammatory Effect of *Cinnamomum cassia* Oil in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Pharmaceuticals*, 17(9), 1–15. <https://doi.org/10.3390/ph17091135>
- Dinata, E., Halim, Y., Studi, P., Dokter, P., Kedokteran, F., Indonesia, U. P., Studi, P., Dokter, P., & Medan, I. (2024). *Evaluasi Efek Hepatoprotektif Barley terhadap Kerusakan Hati yang Diinduksi Aloksan pada Tikus Wistar Jantan Penderita Diabetes*. 6(3), 377–395.
- El Ghouizi, A., Ousaaïd, D., Laaroussi, H., Bakour, M., Aboulghazi, A., Soutien, R. S., Hano, C., & Lyoussi, B. (2023). *Ficus carica* (Linn.) Leaf and Bud Extracts and Their Combination Attenuates Type-1 Diabetes and Its Complications via the Inhibition of Oxidative Stress. *Foods*, 12(4), 1–16. <https://doi.org/10.3390/foods12040759>
- Eldib, A. M., Khedr, Y. I., El-Saad, M. A., Ghoneum, M., El-Gerbed, M. S. A., Babikir, I. H., & Altom, S. M. (2025). Modulatory Effects of Chitosan Nanoparticles Against Alloxan- Induced Diabetes in Rats Ali. *Archives of Anesthesiology and Critical Care*, 13(6), 1355.
- Gamde, S. M., Ugwah-Oguejiofor, C. J., Garba, A., Avwioro, G. O., Moronkeji, A., & Jimoh, A. A. (2023). Histologic and Biochemical Effect of Balanite aegyptiaca Fruit Extract on Alloxan-Induced Diabetes in Wistar Rats. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 33(3), 441–450. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v33i3.7>
- González, P., Lozano, P., Ros, G., & Solano, F. (2023). Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11).

- <https://doi.org/10.3390/ijms24119352>
- Holidah, D., Dewi, I. P., Siregar, I. P. A., & Aftiningsih, D. (2022). Hepatoprotective Effect of *Caesalpinia sappan* L. Ethanolic Extract on Alloxan Induced Diabetic Rats. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.22487/j24428744.2022.v8.i1.15601>
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas, 10th edition*. International Diabetes Federation.
- Isirima, J. C., & Uahomo, P. O. (2023). Effect of *Acalypha wilkesiana* on Oxidative Stress and Histopathology of Liver and Kidney in Alloxan-induced Diabetic Albino Rats. *Journal of Complementary and Alternative Medical Research*, 22(4), 11–25. <https://doi.org/10.9734/jocamr/2023/v22i4463>
- Ismail, N. S., A. Elhassaneen, Y., & O. Gouda, D. (2025). Oxidative Stress, Hyperglycemia, Hyperlipidemia, and Hemostasis Impairment as Risk Factors for Diabetes in Rats: Investigating the Therapeutic Potential of Samwa (*Cleome droserifolia*). *Alexandria Science Exchange Journal*, 46(1), 57–80. <https://doi.org/10.21608/asejaiqjsae.2025.410397>
- Khairunnisa, K., Nasution, A. R., Sebayar, R. G., Nadia, F. A., & Chiuman, L. (2025). The Effect of Sambiloto Leaf Extract (*Andrographis paniculata*) on Liver Function and Liver Histopathology of Male Wistar White Rats with Diabetes Mellitus. In S. Suhartomi & E. Fachrial (Eds.), *Proceedings of the 1st International Conference on Lifestyle Diseases and Natural Medicine (ICOLIFEMED 2024), Advances in Health Sciences Research, Vol. 84* (pp. 316–331). Atlantis Press International BV. https://doi.org/10.2991/978-94-6463-664-2_29
- Kietzmann, T. (2019). Liver Zonation in Health and Disease : Hypoxia and Hypoxia-Inducible Transcription Factors as Concert Masters. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2347). <https://doi.org/10.3390/ijms20092347>
- Latif, S., Sameeullah, M., Abbasi, H. Q., Masood, Z., Demiral Sert, T., Aslam, N., Pekdemir, T., Imren, M., Çiftçi, V., Saba, K., Malik, M. S., Ijaz, F., Batool, N., Mirza, B., & Waheed, M. T. (2024). Broccoli (*Brassica oleracea* var. *italica*) Leaves Exhibit Significant Antidiabetic Potential in Alloxan-Induced Diabetic Rats: The Putative Role of ABC Vacuolar Transporter for Accumulation of Quercetin and Kaempferol. *Frontiers in Pharmacology*, 15(December), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1421131>
- Mallhi, I. Y., Sohaib, M., Khan, A. U., & Rabbani, I. (2023). Antidiabetic, Antioxidative and Antihyperlipidemic Effects of Strawberry Fruit Extract in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Foods*, 12(15), 1–11. <https://doi.org/10.3390/foods12152911>
- Mohy, O. K., Mersal, A., El-Gendy, A. M., & Gabr, N. M. (2023). Evaluation of Biochemical Changes in Induced Diabetic Male Rats by Different Methods. *International Journal of Theoretical and Applied Research*, 2(2), 247–255. <https://doi.org/10.21608/ijtar.2023.211026.1058>
- Muzaffar, H., Qamar, I., Bashir, M., Jabeen, F., Irfan, S., & Anwar, H. (2023). *Gymnema Sylvestre* Supplementation Restores Normoglycemia, Corrects Dyslipidemia, and Transcriptionally Modulates Pancreatic and Hepatic Gene Expression in Alloxan-Induced Hyperglycemic Rats. *Metabolites*, 13, 1–16. <https://doi.org/10.3390/metabo13040516>
- Obasi, D. C., & Ogugua, V. N. (2024). Effect of Ruzu Herbal Bitters on the Liver Function and Lipid Profile Parameters of Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Journal*

- of *Clinical and Experimental Hepatology*, 14(3), 100929. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2021.09.012>
- Pandey, S., Chmelir, T., & Dvorakova, M. C. (2023). Animal Models in Diabetic Research—History, Presence, and Future Perspectives. *Biomedicines*, 11(10), 1–22. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102852>
- Raghavendra, H., Upashe, S., Reyes, D., & Floriano, J. (2019). Antidiabetic and Antioxidant Activity of *Rubus apetalus* Poir. and *Rubus steudneri* Schweinf. Leaf Extract on Alloxan Induced Diabetes Mellitus. *Journal of Bioanalysis & Biomedicine*, 11(2), 149–154.
- Rasheed, M. U., Naqvi, S. A. R., Rasool, N., Shah, S. A. A., & Zakaria, Z. A. (2022). Anti-Diabetic and Cytotoxic Evaluation of *Phlomis stewartii* Plant Phytochemicals on Cigarette Smoke Inhalation and Alloxan-Induced Diabetes in Wistar Rats. *Metabolites*, 12, 1–16. <https://doi.org/10.3390/metabo12111133>
- Udebunu, G. O., Iheanacho, K. M., Ujowudu, F. N., Ekeke, K. L., Udebunu, M. U., & Ezeokeke, T. C. (2023). Effect of Combined Seeds of *Sesemum indicum* and *Moringa oleifera* Compounded Feed on Liver Function Markers of Alloxan-Induced Diabetic Albino Rats. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 19(2), 583–596. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2023.19.2.1577>
- Wulandari, N. L. W. E., Udayani, N. N. W., Dewi, N. L. K. A. A., Triansyah, G. A. P., Dewi, N. P. E. M. K., Widiarsiani, I. A. P., & Prabandari, A. A. S. S. (2024). Artikel review: pengaruh pemberian induksi aloksan terhadap gula darah tikus. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education (e-Journal)*, 4(3), 2775–3670. <https://doi.org/10.37311/ijpe.v4i2.26494>