

**PENGARUH DOSIS KOMBINASI COENZYM Q10  
DAN RESVERATROL TERHADAP KADAR IL-1 $\beta$  DAN  
SOD**

**(Studi Eksperimental pada Tikus Model Diabetes Tipe 2 yang  
Diinduksi dengan Streptozotocin)**

Tesis

Untuk memenuhi sebagai persyaratan mencapai derajat Magister (S2)



Magister Ilmu Biomedik

Alfina Rizky Rahmina D

MBK2424010497

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2026**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**TESIS**

**PENGARUH DOSIS KOMBINASI COENZYM Q10 DAN  
RESVERATROL TERHADAP KADAR IL-1 $\beta$  DAN SOD  
(Studi Eksperimental pada Tikus Model Diabetes Tipe 2 yang  
Diinduksi dengan Streptozotocin)**

Disusun oleh:

**Alfina Rizky Rahmina D**

**MBK2424010497**

akan dipertahankan didepan Tim Penguji pada tanggal 16 Februari 2026 dan  
dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II



Digitally signed  
by Suparmi  
Date:  
2026.02.13  
14:21:59 +07'00'



Dr. Suparmi, S.Si, M.Si (ERT)  
NIK. 210109126

Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes  
NIK. 210198046

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung



Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes

NIK. 210198046

## LEMBAR PENGESAHAN DEWAN PENGUJI

Laporan Tesis dengan Judul “PENGARUH DOSIS KOMBINASI COENZYM Q10 DAN RESVERATROL TERHADAP KADAR IL-1 $\beta$  DAN SOD (Studi Eksperimental pada Tikus Model Diabetes Tipe 2 yang Diinduksi dengan Streptozotocin)” ini telah dipertahankan di depan Penguji Sidang Akhir pada:

Hari : Senin

Tanggal : 16 Febuari 2026

NO	NAMA	JABATAN	TANDA TANGAN
1.	Dr. dr. Eko Setiawan,Sp.B, FINACS	Penguji I	
2.	Prof.DR.DRs.Atina Husana, M.Si, Apt	Penguji II	
3.	DR.dr.Chodidijah, M.Kes	Penguji II	
4.	DR.Suparmi, S.Si, M.Si	Pembimbing I	
5.	Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes	Pembimbing II	

## HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 16 Februari 2026



Alfina Rizky Rahmina D

MBK2424010497

# RIWAYAT HIDUP

## A. Identitas

Nama : Alfina Rizky Rahmina Dalimunthe  
Tempat, Tanggal Lahir : Padang, 14 Juni 1990  
Agama : Islam  
Jenis Kelamin : Wanita

## B. Riwayat Pendidikan

1. TK : Barunawati Palembang (1996)
2. SD : Al-Azhar 4 Kebayoran Lama Jakarta Selatan (1997-2003)
3. SMP : Al-Azhar 3 Bintaro Tangerang Selatan (2003-2005)
4. SMA : SMAN 29 Jakarta Selatan (2005-2008)
5. S1 : Universitas Sumatera Utara (2008-2012)
6. Profesi Dokter : Universitas Sumatera Utara (2012-2014)
7. S2 : Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung (2024-sekarang)

## C. Riwayat Keluarga

Nama Ayah : Alm.Zainal Arifin Dalimunthe  
Nama Ibu : Elfi Hanim Nasution  
Nama Suami : Tengku Qivi hady daholi  
Nama Anak : 1.Tengku Muhammad Alqi  
2.Tengku Mayesha Alqaanita  
3.Tengku Malik Alfaqih

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan ridho-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis berjudul **“PENGARUH DOSIS KOMBINASI COENZYM Q10 DAN RESVERATROL TERHADAP KADAR IL-1 $\beta$  DAN SOD (Studi Eksperimental pada Tikus Model Diabetes Tipe 2 yang Diinduksi dengan Streptozotocin)”**. Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk meraih gelar Magister Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada berbagai pihak yang telah memberikan dukungan, arahan, dan bantuan dalam proses penyusunan tesis ini, khususnya kepada:

1. Prof. Dr. H. Gunarto, SH, M. Hum selaku Rektor Universitas Islam Sultan Agung beserta para wakil rektor yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menempuh dan menyelesaikan pendidikan Magister Biomedik.
2. Dr. dr. Eko Setiawan Sp. B. FINACS selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang dan Penguji I yang telah memberikan masukan, saran, serta koreksi yang sangat berharga demi penyempurnaan penelitian ini.
3. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo, M.Kes selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Islam Sultan Agung Semarang dan Pembimbing II

yang telah memberikan bimbingan, dukungan, serta motivasi selama proses penelitian ini.

4. Dr. Suparmi, S.Si, M.Si (ERT), selaku Pembimbing I yang dengan penuh ketulusan telah memberikan arahan ilmiah serta bimbingan dalam penyusunan dan penyelesaian penelitian ini.
5. Prof. Dr. DRs. Atina Husana, M.Si., Apt, selaku Penguji II yang telah memberikan arahan ilmiah, kritik konstruktif, dan evaluasi yang membangun dalam penyusunan penelitian ini.
6. Dr. dr. Chodidjah, M.Kes, selaku Penguji III yang telah memberikan saran, masukan, serta perbaikan yang berarti bagi kesempurnaan karya ilmiah ini.
7. Seluruh tenaga pendidik dan staff administrasi di Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang secara langsung maupun tidak langsung telah memberi bantuan kepada penulis dalam menyelesaikan penulisan tesis.
8. Segenap staf administrasi Program Magister Ilmu Biomedik yang telah membantu dalam kelancaran proses akademik.
9. Semua pihak lain yang turut berkontribusi, baik langsung maupun tidak langsung, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini masih terdapat banyak aspek yang perlu diperbaiki. Oleh karena itu, segala masukan dan saran konstruktif dari berbagai pihak sangat diharapkan. Penulis berharap penelitian ini dapat memberikan kontribusi yang berarti dalam pengembangan terapi berbasis antioksidan untuk menekan respons inflamasi dan meningkatkan aktivitas sistem

pertahanan antioksidan pada diabetes tipe 2, yang pada akhirnya dapat berkontribusi pada pengembangan ilmu pengetahuan dan peningkatan kesehatan.

Semarang, 16 Februari 2026

Penulis

Alfina Rizky Rahmina D



## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Diabetes tipe 2 ditandai hiperglikemia, resistensi insulin, dan inflamasi kronis, termasuk peningkatan IL-1 $\beta$  dan stres oksidatif yang menurunkan aktivitas SOD. Coenzyme Q10 (CoQ10) bersifat antioksidan mitokondrial, sedangkan resveratrol (RSV) adalah polifenol antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh kombinasi CoQ10 dan RSV terhadap kadar IL-1 $\beta$  dan SOD pada tikus model diabetes tipe 2 yang diinduksi streptozotocin.

**Metode:** Penelitian eksperimental *in vivo* dengan rancangan *post-test only control group design*. 36 ekor tikus Wistar dibagi acak menjadi enam kelompok: tikus sehat, kontrol negatif, kontrol positif, serta kelompok perlakuan CoQ10, resveratrol, dan kombinasi keduanya. Tikus diinduksi STZ 50 mg/kgBB intraperitoneal, 72 jam setelahnya dilakukan validasi diabetes dengan pengukuran glukosa darah puasa. Perlakuan diberikan secara oral satu kali sehari selama 28 hari. Pada hari ke-29, serum darah diambil untuk analisis IL-1 $\beta$  dan SOD menggunakan ELISA.

**Hasil:** Rata-rata kadar IL-1 $\beta$  tertinggi pada kontrol negatif (K2, 13,84  $\pm$  3,84 ng/mL) dan terendah pada kombinasi CoQ10 + RSV (K6, 7,77  $\pm$  3,61 ng/mL), perbedaan antar kelompok signifikan ( $p=0,041$ ). Kadar SOD terendah pada K2 (1,93  $\pm$  0,49 ng/mL) dan tertinggi pada K6 (3,22  $\pm$  0,47 ng/mL), perbedaan signifikan ( $p<0,001$ ). Hasil ini menandakan kombinasi CoQ10–RSV efektif menurunkan inflamasi dan meningkatkan antioksidan tikus diabetes tipe 2.

**Kesimpulan:** Pemberian kombinasi CoQ10 10 mg/kg dan resveratrol 10 mg/kg secara signifikan menurunkan kadar IL-1 $\beta$  dan meningkatkan aktivitas SOD pada tikus model diabetes tipe 2 yang diinduksi STZ, menunjukkan efek protektif terhadap inflamasi dan stres oksidatif dibandingkan perlakuan tunggal maupun kontrol.

**Kata Kunci:** coenzyme Q10, diabetes tipe 2, IL-1 $\beta$ , resveratrol, SOD

## ABSTRACT

**Background:** Type 2 diabetes (T2D) is marked by hyperglycemia, insulin resistance, and chronic inflammation, including elevated IL-1 $\beta$  and oxidative stress that reduce SOD activity. Coenzyme Q10 (CoQ10) is a mitochondrial antioxidant, while resveratrol (RSV) is an anti-inflammatory polyphenol. This study evaluated the effect of CoQ10 and RSV combination on serum IL-1 $\beta$  and SOD in streptozotocin-induced T2D rats.

**Methods:** An in vivo experimental study with post-test only control group design was conducted. Thirty-six Wistar rats were randomly divided into six groups: healthy control, negative control, positive control, and treatment groups receiving CoQ10, RSV, or their combination. Diabetes was induced by STZ (50 mg/kg BW, intraperitoneally), and fasting blood glucose was measured 72 hours later. Treatments were given orally once daily for 28 days. On day 29, blood samples were collected for serum IL-1 $\beta$  and SOD measurement using ELISA.

**Results:** IL-1 $\beta$  was highest in the negative control (K2, 13.84  $\pm$  3.84 ng/mL) and lowest in the CoQ10 + RSV group (K6, 7.77  $\pm$  3.61 ng/mL,  $p=0.010$ ). SOD was lowest in K2 (1.93  $\pm$  0.49 ng/mL) and highest in K6 (3.22  $\pm$  0.47 ng/mL,  $p=0.003$ ). These results indicate that the combination effectively reduces inflammation and enhances antioxidant activity in T2D rats.

**Conclusion:** CoQ10 (10 mg/kg) combined with RSV (10 mg/kg) significantly lowered IL-1 $\beta$  and increased SOD in STZ-induced T2D rats, demonstrating a synergistic protective effect against inflammation and oxidative stress compared to single treatments or controls.

**Keywords:** coenzyme Q10, type 2 diabetes, IL-1 $\beta$ , resveratrol, SOD.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN DEWAN PENGUJI.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iv
RIWAYAT HIDUP.....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
ABSTRAK .....	ix
<i>ABSTRACT</i> .....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum .....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis .....	4
1.4.2. Manfaat Praktis .....	4
1.5. Originalitas Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1. Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2).....	11
2.2. Interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ).....	14
2.2.1. Definisi dan Fungsi IL-1 $\beta$ .....	14
2.2.2. Mekanisme Kerja dalam Proses Inflamasi pada DMT2 .....	15
2.2.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi Kadar IL-1 $\beta$ .....	16
2.3. Superoksida Dismutase (SOD) .....	20
2.3.1. Definisi dan Fungsi SOD .....	20
2.3.2. Mekanisme Kerja dalam Proses Inflamasi pada DMT2 .....	21
2.3.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi Kadar SOD.....	22
2.4. Coenzyme Q10 (CoQ10).....	24
2.4.1. Definisi dan Sumber.....	24
2.4.2. Fungsi CoQ10 .....	25
2.4.3. Mekanisme Kerja .....	26

2.4.4.	Faktor-faktor yang Mempengaruhi Aktivitas CoQ10 .....	27
2.5.	Resveratrol .....	29
2.5.1.	Definisi dan Sumber.....	29
2.5.2.	Fungsi Resveratrol .....	29
2.5.3.	Mekanisme Kerja .....	30
2.5.4.	Faktor-faktor yang Mempengaruhi Aktivitas Resveratrol ....	30
2.6.	Tikus dan Metode Induksi pada Tikus .....	31
2.6.1.	Tikus Wistar .....	31
2.6.2.	Induksi Tikus Model DMT2 .....	32
2.7.	Pengaruh Kombinasi CoQ10 dan Resveratrol terhadap Kadar IL-1 $\beta$ dan SOD pada DMT2 .....	35
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS .....</b>		<b>39</b>
3.1.	Kerangka Teori.....	39
3.2.	Kerangka Konsep.....	43
3.3.	Hipotesis.....	43
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>		<b>44</b>
4.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	44
4.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	45
4.2.1.	Variabel Penelitian.....	45
4.2.2.	Definisi Operasional.....	46
4.3.	Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian.....	47
4.3.1.	Subjek Penelitian.....	47
4.3.2.	Sampel Penelitian .....	48
4.3.3.	Cara Pengambilan Sampel Penelitian.....	48
4.3.4.	Besar Sampel .....	49
4.4.	Alat dan Bahan.....	50
4.4.1.	Alat .....	50
4.4.2.	Bahan.....	50
4.5.	Cara Penelitian .....	51
4.5.1.	Perolehan <i>Ethical Clearance</i> .....	51
4.5.2.	Prosedur Induksi Diabetes Tipe 2.....	51
4.5.3.	Randomisasi Kelompok Perlakuan.....	53
4.5.4.	Pembuatan dan Pemberian Intervensi .....	54
4.5.5.	Pengambilan Sampel Darah dan Serum .....	56
4.5.6.	Pemeriksaan Kadar IL-1 $\beta$ .....	57
4.5.7.	Pemeriksaan Kadar SOD.....	58
4.6.	Alur Penelitian .....	60
4.7.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	61
4.8.	Analisis Data .....	61
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>		<b>62</b>
5.1	Hasil Penelitian .....	62
5.1.1	Validasi Model Diabetes Tipe 2 .....	63
5.1.2	Hasil Pemeriksaan Kadar IL-1 $\beta$ .....	65
5.1.3	Hasil Pemeriksaan Kadar SOD .....	68
5.2	Pembahasan.....	71

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	79
6.1 Kesimpulan .....	79
6.2 Saran.....	79
DAFTAR PUSTAKA .....	82
LAMPIRAN.....	92



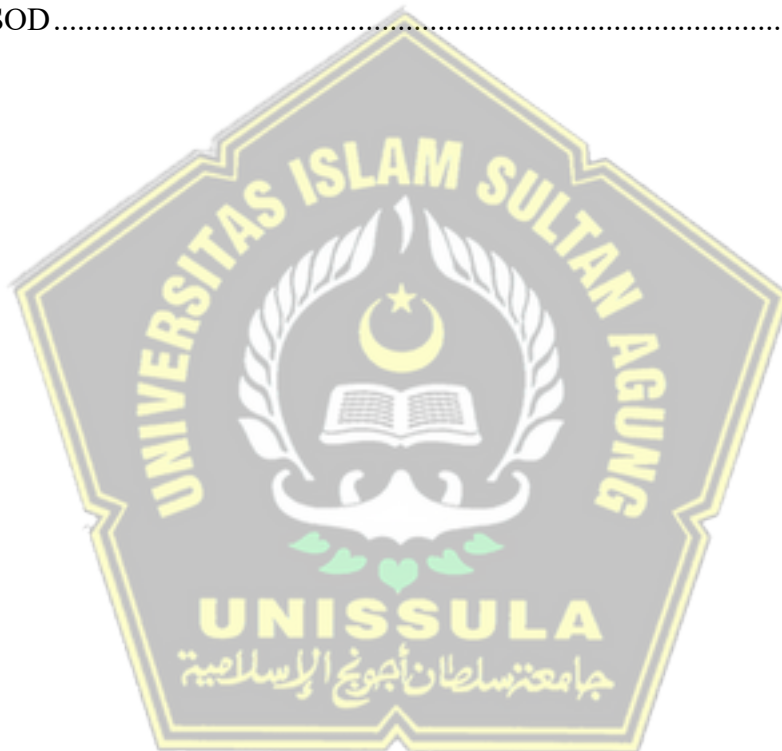
## DAFTAR SINGKATAN

AGEs	: <i>Advanced Glycation End Products</i>
AMPK	: <i>AMP-Activated Protein Kinase</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
CMC-Na	: <i>Carboxymethyl Cellulose Sodium</i>
CoQ10	: <i>Coenzyme Q10</i>
Cu/Zn-SOD	: <i>Copper/Zinc Superoxide Dismutase</i>
DMT2	: <i>Diabetes Mellitus Type 2</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FOXO	: <i>Forkhead Box O</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: <i>Hydrogen Peroxide</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IL-1 $\alpha$	: <i>Interleukin-1 Alpha</i>
IL-1 $\beta$	: <i>Interleukin-1 Beta</i>
IL-1RA	: <i>Interleukin-1 Receptor Antagonist</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
i.p.	: <i>Intraperitoneal (route of injection)</i>
IRS-1	: <i>Insulin Receptor Substrate 1</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
Mn-SOD	: <i>Manganese Superoxide Dismutase</i>

NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (Reduced Form)</i>
NF-κB	: <i>Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of Activated B Cells</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
NLRP3	: <i>NOD-, LRR-, and Pyrin Domain-Containing Protein 3</i>
Nrf2	: <i>Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2</i>
Nrf2-ARE	: <i>Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2-Antioxidant Response Element</i>
O <sub>2</sub>	: <i>Molecular Oxygen</i>
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: <i>Superoxide Anion</i>
PGC-1α	: <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SIRT1	: <i>Sirtuin 1</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
SOD1	: <i>Superoxide Dismutase 1</i>
SOD2	: <i>Superoxide Dismutase 2</i>
SOD3	: <i>Superoxide Dismutase 3</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
TLRs	: <i>Toll-Like Receptors</i>
TNF-α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
UNISSULA	: <i>Universitas Islam Sultan Agung</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.1</b> Originalitas Penelitian .....	5
<b>Tabel 5.1</b> Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) 72 Jam setelah Induksi STZ.....	63
<b>Tabel 5.2</b> Deskriptif Rata-rata Kadar IL-1 $\beta$ dan Uji <i>Kruskal-Wallis</i> .....	65
<b>Tabel 5.3</b> Hasil Uji <i>Post Hoc Mann Whitney</i> setelah Perlakuan terhadap rata-rata kadar IL-1 $\beta$ .....	66
<b>Tabel 5.4</b> Deskriptif Rata-rata Kadar SOD dan Uji <i>One Way-ANOVA</i> .....	68
<b>Tabel 5.5</b> Hasil Uji <i>Post Hoc Tukey HSD</i> setelah Perlakuan terhadap rata-rata kadar SOD.....	69



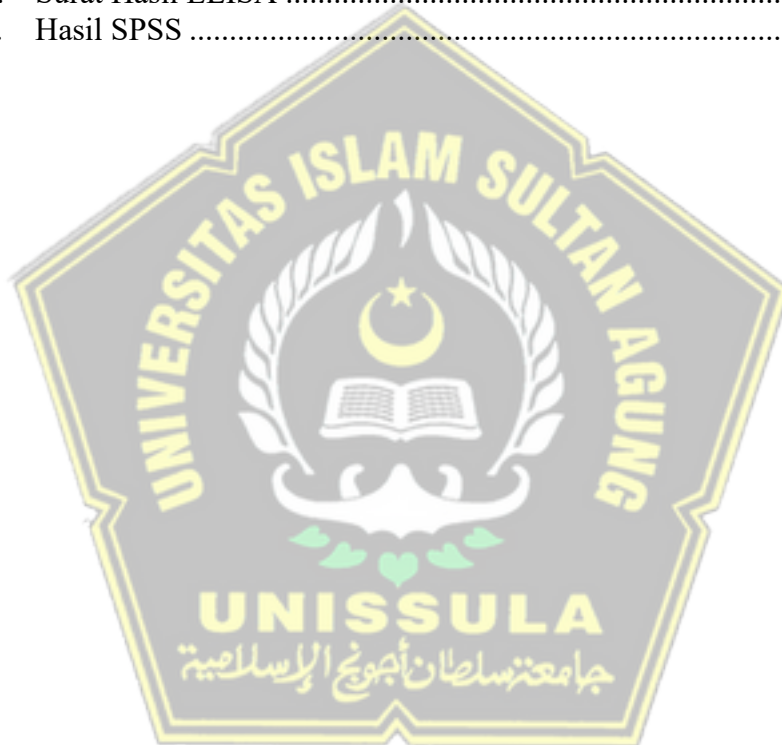
## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Peran inflamasi kronik dan stres oksidatif dalam komplikasi DMT2 .....	13
Gambar 2.2. Peran IL-1 $\beta$ dalam progresi inflamasi pada DMT2 .....	16
Gambar 2.3. Efek CoQ10 terhadap jalur inflamasi.....	27
Gambar 3.1. Kerangka Teori.....	39
Gambar 3.2. Kerangka Konsep.....	40
Gambar 4.1. Alur Rancangan Penelitian.....	42
Gambar 4.2. Alur Penelitian.....	60
Gambar 5.4 Perbandingan Kadar IL-1 $\beta$ antar Kelompok Perlakuan .....	67
Gambar 5.5 Perbandingan Kadar SOD antar Kelompok Perlakuan .....	70



## DAFTAR LAMPIRAN

1.	<i>Ethical Clearance</i> .....	92
2.	Surat Ijin Penelitian.....	93
3.	Sertifikat Hewan.....	94
4.	Surat Keterangan Kesehatan Hewan.....	96
5.	CoA Streptozotocin.....	97
6.	MSDS Streptozotocin.....	98
7.	CoA Coenzim Q10.....	109
8.	MSDS Coenzim Q10.....	110
9.	Dokumentasi Penelitian.....	116
10.	Surat Hasil ELISA.....	119
11.	Hasil SPSS.....	124



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1.Latar Belakang

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia, resistensi insulin, dan inflamasi sistemik. DMT2 masih menjadi masalah kesehatan global, di mana IDF tahun 2025 melaporkan 589 juta kasus diabetes pada 2024 dan diperkirakan meningkat menjadi 853 juta pada 2050.<sup>1</sup> Hiperglikemia memicu jalur inflamasi dan stres oksidatif yang merusak sel  $\beta$  pankreas, termasuk peningkatan IL-1 $\beta$  sebagai sitokin proinflamasi utama serta akumulasi radikal bebas seperti superoksida ( $O_2^-$ ) yang memengaruhi aktivitas SOD.<sup>2,3</sup> Coenzyme Q10 (CoQ10) bekerja sebagai antioksidan mitokondrial dengan menstabilkan membran sel, meningkatkan efisiensi rantai transpor elektron, dan menetralkan radikal bebas, sedangkan resveratrol berperan melalui titik tangkap berbeda yaitu aktivasi jalur SIRT1–AMPK–PGC-1 $\alpha$  yang menekan inflamasi dan meningkatkan pertahanan antioksidan endogen. Potensi efek sinergis dari dua antioksidan ini dalam menurunkan IL-1 $\beta$  dan memperbaiki status oksidatif pada DMT2 diperkirakan dapat diperoleh melalui kombinasi mekanisme kerja CoQ10 dan aktivasi jalur antioksidan resveratrol.<sup>4</sup>

Antioksidan dapat mencegah kerusakan sel akibat stres oksidatif dengan mengurangi akumulasi radikal bebas yang berlebihan, yang berkontribusi pada aktivasi jalur inflamasi.<sup>5</sup> Antioksidan meningkatkan aktivitas SOD sebagai enzim utama yang mengonversi superoksida menjadi hidrogen peroksida, sehingga mengurangi beban radikal bebas.<sup>6</sup> Radikal bebas yang berlebihan memicu

peningkatan produksi IL-1 $\beta$ , yaitu sitokin proinflamasi yang memperburuk peradangan kronis. Antioksidan menurunkan ekspresi IL-1 $\beta$  sehingga membantu menekan respons inflamasi dan memberikan perlindungan terhadap kerusakan jaringan akibat stres oksidatif berkepanjangan.<sup>7</sup>

CoQ10 merupakan koenzim dan antioksidan yang berfungsi memperkuat membran mitokondria dan mengurangi produksi *reactive oxygen species* (ROS). Penggunaan Q10 pada pasien DMT2 berpengaruh positif terhadap kontrol glikemik dan profil lipid. Hasil penelitian Jbrael dan Hamad (2024) melaporkan bahwa suplementasi CoQ10 pada tikus model DMT2 dapat menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan resistin, serta meningkatkan kadar omentin, yang berkontribusi pada perbaikan profil inflamasi.<sup>8</sup> Resveratrol merupakan senyawa polifenolik yang berfungsi menekan ekspresi IL-1 $\beta$  melalui jalur SIRT1 dan NF- $\kappa$ B serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan.<sup>9-11</sup> Terapi resveratrol pada pasien DMT2 dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki fungsi ginjal, serta menurunkan kadar glukosa darah puasa.<sup>12</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kombinasi CoQ10 dan resveratrol terhadap kadar IL-1 $\beta$  dan SOD pada tikus DMT2. Induksi DMT2 dilakukan menggunakan streptozotocin (STZ) untuk menghasilkan kondisi hiperglikemia dan resistensi insulin yang menyerupai patofisiologi DMT2 pada manusia.<sup>13</sup> Penggunaan CoQ10 maupun resveratrol secara terpisah telah dilaporkan menurunkan stres oksidatif dan inflamasi, namun hasilnya belum konsisten sehingga penting untuk mengevaluasi potensi kombinasi keduanya.<sup>14,15</sup> Kombinasi CoQ10 dan resveratrol, yang bekerja pada titik tangkap antioksidan berbeda,

berpotensi memberikan efek sinergis dalam menurunkan IL-1 $\beta$  dan meningkatkan aktivitas SOD. Penelitian ini dilakukan untuk menilai apakah kombinasi CoQ10 dan resveratrol dapat memberikan efek protektif yang lebih optimal dan berpotensi menjadi terapi adjuvan bagi pengendalian glikemik pada DMT2.

## 1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang dapat dirumuskan adalah “apakah terdapat pengaruh pemberian kombinasi Coenzyme Q10 dan resveratrol terhadap kadar IL-1 $\beta$  dan SOD pada model tikus diabetes tipe 2 yang diinduksi Streptozotocin?”

### 1.3. Tujuan Penelitian

#### 1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh pemberian kombinasi Coenzyme Q10 dan resveratrol terhadap kadar IL-1 $\beta$  dan SOD pada tikus model diabetes tipe 2 yang diinduksi streptozotocin.

#### 1.3.2. Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan khusus antara lain untuk:

- a. Menganalisis pengaruh pemberian kombinasi Coenzyme Q10 dan resveratrol terhadap kadar IL-1 $\beta$  dalam serum darah tikus model diabetes tipe 2 yang diinduksi streptozotocin.
- b. Menganalisis pengaruh pemberian kombinasi Coenzyme Q10 dan resveratrol terhadap kadar SOD dalam serum darah tikus model diabetes tipe 2 yang diinduksi streptozotocin.
- c. Menentukan dosis perlakuan yang paling efektif, baik perlakuan tunggal CoQ10 20 mg/kg, resveratrol 20 mg/kg, maupun

kombinasi CoQ10 10 mg/kg + resveratrol 10 mg/kg, dalam menurunkan peradangan dan meningkatkan aktivitas antioksidan pada tikus model diabetes tipe 2 yang diinduksi streptozotocin.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat memperluas wawasan dalam ilmu biomedik, khususnya terkait peran Coenzyme Q10 dan resveratrol dalam modulasi inflamasi dan stres oksidatif pada kondisi diabetes. Melalui data empiris mengenai efek kombinasi Coenzyme Q10 dan resveratrol terhadap biomarker inflamasi (IL-1 $\beta$ ) dan antioksidan (SOD), hasil studi ini dapat menjadi pijakan teoritis dalam pengembangan strategi nutrisi terapeutik untuk mendukung pengelolaan penyakit metabolik seperti diabetes tipe 2.

##### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Manfaat secara praktis dari penelitian ini adalah:

1. Memberikan kontribusi terhadap pengembangan intervensi Coenzyme Q10 dan resveratrol yang dapat membantu mengurangi inflamasi dan stres oksidatif pada kondisi diabetes tipe 2.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar ilmiah dalam merancang suplemen nutrasetikal yang lebih aman, efektif, dan mudah digunakan untuk mendukung manajemen klinis diabetes dan sindrom metabolik.

3. Menyediakan data awal yang bermanfaat bagi industri nutrasetikal dalam pengembangan produk sebagai alternatif atau pelengkap terapi diabetes yang lebih terjangkau dan aplikatif.

### 1.5. Originalitas Penelitian

**Tabel 1.1** Originalitas Penelitian

<b>Nama Peneliti</b>	<b>Judul Penelitian</b>	<b>Metode Penelitian</b>	<b>Hasil Penelitian</b>
Jbrael et al (2024) <sup>8</sup>	<i>Ameliorating impact of coenzyme Q10 on the profile of adipokines, cardiomyopathy, and hematological markers correlated with the glucotoxicity sequelae in diabetic rats</i>	Penelitian eksperimen in vivo pada tikus model diabetes tipe 2 yang diinduksi streptozotocin dan diet tinggi lemak, dengan pemberian CoQ10 sebagai intervensi.	Pemberian CoQ10 secara signifikan menurunkan kadar adipokin (resistin, omentin, TNF- $\alpha$ ) dan biomarker kardiomiopati (enzim jantung dan <i>Lipoprotein-Associated Phospholipase A2</i> (LPPLA2)) pada tikus diabetes. Selain itu, CoQ10 juga menurunkan kadar glukosa darah dan memodulasi profil hematologi, dengan penurunan persentase limfosit dan peningkatan persentase granulosit dan MID
Sharma et al (2023) <sup>16</sup>	<i>Induction of a single dose of streptozotocin (50 mg) in rat model causes insulin resistance with type 2 diabetes mellitus</i>	Eksperimen in vivo pada tikus Sprague-Dawley; induksi dengan STZ 50 mg/kg BB intraperitoneal; pemeriksaan glukosa darah puasa, insulin resistance, serta analisis biokimia, histologi, dan ekspresi gen di plasma,	STZ dosis tunggal menyebabkan kerusakan sel $\beta$ pankreas, peningkatan glukosa darah, resistensi insulin, dan stres oksidatif. STZ juga menginduksi kerusakan hati, ginjal, hiperlipidemia, serta gangguan jalur pensinyalan insulin yang menunjukkan

		pankreas, hati, ginjal, dan otot polos	karakteristik diabetes tipe 2 pada tikus percobaan.
Ma et al. (2022) <sup>12</sup>	<i>Effects of resveratrol therapy on glucose metabolism, insulin resistance, inflammation, and renal function in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus</i>	Uji klinis acak terkontrol (RCT) pada pasien diabetes tipe 2 usia lanjut, mengamati efek terapi resveratrol terhadap metabolisme glukosa, resistensi insulin, peradangan, dan fungsi ginjal.	Terapi resveratrol meningkatkan metabolisme glukosa, toleransi insulin, dan metabolisme insulin dibandingkan dengan plasebo. Resveratrol juga mengurangi produksi dan aktivitas glukosa-6-fosfatase, serta menurunkan kadar HbA1c, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan IL-1 $\beta$ pada pasien diabetes lanjut usia.
Luo et al. (2019) <sup>17</sup>	<i>Therapeutic potential of coenzyme Q10 in mitochondrial dysfunction during tacrolimus-induced beta cell injury</i>	Penelitian eksperimen <i>in vivo</i> dengan penggunaan tikus Sprague-Dawley jantan yang diberi CoQ10 10 mg/kg BB secara oral. Induksi Diabetes dengan pemberian tacrolimus (5 mg/kg/hari) selama 4 minggu.	Pemberian CoQ10 efektif mengurangi stres oksidatif dan melindungi fungsi mitokondria pada sel beta pankreas yang cedera akibat tacrolimus, menunjukkan potensi terapeutiknya dalam mengatasi disfungsi sel beta terkait stres oksidatif pada DMT2.
Sadi et al. (2018) <sup>18</sup>	<i>Modulation of Renal Insulin Signaling Pathway and Antioxidant Enzymes with Streptozotocin-Induced Diabetes: Effects of Resveratrol</i>	Penelitian eksperimen <i>in vivo</i> dengan penggunaan tikus model diabetes tipe 2 yang diinduksi streptozotocin, ditambah terapi resveratrol 20 mg/kg BB untuk memodulasi jalur sinyal insulin ginjal dan enzim antioksidan.	Resveratrol meningkatkan ekspresi gen dan protein dari enzim antioksidan (SOD, CAT, GPX, GST) serta komponen jalur sinyal insulin (Insulin R $\beta$ , IRS-1, PI3K, Akt, mTOR) pada jaringan ginjal tikus diabetes, menunjukkan potensi resveratrol dalam memperbaiki stres oksidatif dan

peradangan ginjal akibat diabetes.

---

Penelitian yang terdapat dalam tabel originalitas memberikan wawasan penting terkait penggunaan CoQ10, resveratrol, dan model diabetes tipe 2. Jbrael et al. (2024) meneliti pengaruh CoQ10 terhadap profil adipokin dan kardiomiopati pada tikus diabetes tipe 2 yang diinduksi dengan streptozotocin (STZ) dan diet tinggi lemak (HFD), sementara Ma et al. (2022) mengeksplorasi efek resveratrol pada metabolisme glukosa dan peradangan pada pasien diabetes tipe 2 lanjut usia.<sup>8,12</sup> Penelitian oleh Sharma et al. (2023) menunjukkan bahwa induksi streptozotocin (STZ) dosis tunggal 50 mg/kg berat badan pada tikus Sprague–Dawley mampu menghasilkan model diabetes melitus tipe 2 yang ditandai oleh hiperglikemia persisten dan resistensi insulin.<sup>16</sup> Pemberian STZ secara intraperitoneal menyebabkan kerusakan parsial sel  $\beta$  pankreas tanpa destruksi total, sehingga masih mencerminkan kondisi patofisiologi DM tipe 2 dibandingkan DM tipe 1. Selain gangguan metabolisme glukosa, penelitian ini juga melaporkan terjadinya hiperlipidemia, peningkatan stres oksidatif, serta gangguan jalur pensinyalan insulin pada berbagai organ target seperti hati, ginjal, dan jaringan otot. Temuan tersebut mengindikasikan bahwa induksi STZ dosis tunggal merupakan model eksperimental yang efektif dan relevan untuk mempelajari mekanisme resistensi insulin serta mengevaluasi potensi terapi antidiabetik. Sadi et al. (2018) meneliti potensi resveratrol dalam memperbaiki stres oksidatif dan jalur sinyal insulin pada ginjal tikus diabetes.<sup>13,18</sup> Terakhir, Luo et al. (2019) menguji efek CoQ10 dalam melindungi sel beta pankreas dari cedera yang disebabkan oleh

tacrolimus, menunjukkan potensi CoQ10 dalam mengatasi disfungsi mitokondria dan stres oksidatif pada sel beta.<sup>17</sup>

Penelitian ini menawarkan kontribusi baru yang signifikan dalam bidang pengelolaan diabetes tipe 2 melalui penggunaan kombinasi CoQ10 dan resveratrol untuk memodulasi kadar IL-1 $\beta$  dan SOD dalam model tikus diabetes tipe 2 yang diinduksi dengan STZ. Meskipun beberapa penelitian sebelumnya telah mengeksplorasi efek terapi CoQ10 dan resveratrol secara terpisah pada model DMT2, tidak ada yang secara langsung menggabungkan keduanya untuk mengukur dampaknya pada parameter inflamasi dan antioksidan yang lebih spesifik, seperti IL-1 $\beta$  dan SOD. Sebagian besar penelitian yang ada lebih fokus pada efek tunggal atau menilai parameter lain seperti profil adipokin, kardiomiopati, atau fungsi mitokondria, tanpa memperhatikan peran keduanya dalam menurunkan peradangan dan meningkatkan pertahanan antioksidan pada model diabetes.

Penelitian ini menggunakan model DMT2 yang diinduksi dengan STZ, yang telah terbukti efektif dalam mereplikasi kondisi hiperglikemia, resistensi insulin, dan komplikasi terkait yang terjadi pada manusia. Beberapa studi sebelumnya, seperti yang dilakukan oleh Sharma et al. (2023), menggunakan model yang serupa, namun lebih banyak berfokus pada validasi model diabetes melitus tipe 2 melalui pengamatan hiperglikemia, resistensi insulin, dan kerusakan sel  $\beta$  pankreas.<sup>16</sup> Sebaliknya, penelitian ini menitikberatkan pada evaluasi efek terapeutik kombinasi Coenzyme Q10 dan resveratrol terhadap biomarker inflamasi dan stres oksidatif, yaitu interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) dan superoxide dismutase (SOD), pada tikus model DMT2 yang diinduksi STZ. Selain itu, penelitian ini secara spesifik mengkaji

pengaruh variasi dosis kombinasi kedua senyawa tersebut, yang belum banyak dilaporkan sebelumnya, sehingga memberikan kontribusi baru dalam memahami potensi pendekatan nutraseutik kombinasi dalam menekan inflamasi dan meningkatkan sistem antioksidan pada kondisi diabetes melitus tipe 2.

Keunikan lain dari penelitian ini terletak pada penggunaan dosis berbeda dari CoQ10 dan resveratrol, yakni 20 mg/kg, 20 mg/kg, dan kombinasi CoQ10 10 mg/kg + resveratrol 10 mg/kg, untuk menilai potensi efek sinergis CoQ10 + resveratrol pada berbagai dosis. Pendekatan ini memungkinkan untuk mengeksplorasi dosis optimal yang dapat memberikan dampak maksimal terhadap parameter inflamasi dan antioksidan, yang belum banyak dijelajahi dalam literatur yang ada. Banyak penelitian sebelumnya yang menguji CoQ10 dan resveratrol dengan dosis tetap atau dalam bentuk tunggal, namun tidak ada yang menggabungkan keduanya dengan variasi dosis untuk mengeksplorasi potensi sinergisnya dalam pengelolaan DM2.

Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya memperkenalkan pendekatan baru melalui kombinasi terapi, tetapi juga memberikan kontribusi penting dalam menentukan dosis optimal yang dapat memaksimalkan efek terapeutiknya terhadap peradangan dan stres oksidatif. Penelitian ini berpotensi membuka jalan bagi pengembangan terapi yang lebih efektif dalam menangani diabetes tipe 2 dengan menargetkan jalur inflamasi dan oksidatif secara lebih tepat. Keberhasilan dalam memodulasi kadar IL-1 $\beta$  dan SOD dengan kombinasi CoQ10 dan resveratrol dapat memberikan dasar ilmiah yang kuat untuk penggunaan CoQ10 dan resveratrol

dalam terapi diabetes tipe 2, yang saat ini masih memerlukan pendekatan tambahan selain obat-obatan konvensional.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2)

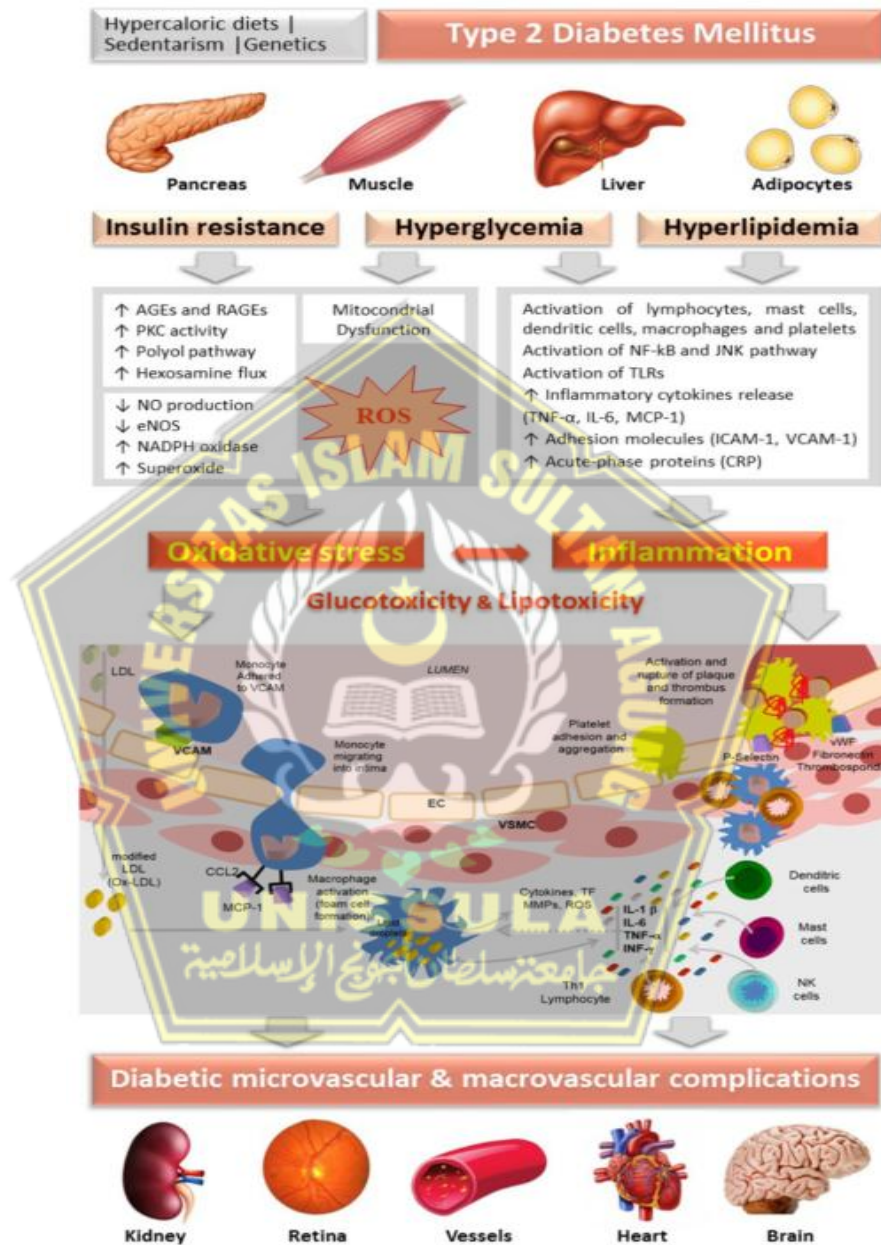
Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan salah satu gangguan metabolik kronis yang paling banyak ditemukan di seluruh dunia. DMT2 ditandai oleh gangguan pengaturan kadar glukosa darah yang diakibatkan oleh kombinasi resistensi insulin dan disfungsi sel  $\beta$  pankreas. Menurut klasifikasi dari *World Health Organization* (WHO), diabetes melitus dibagi menjadi empat tipe utama, yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes gestasional, dan tipe lain yang disebabkan oleh kondisi spesifik seperti gangguan endokrin atau genetik. DMT2 merupakan tipe yang paling umum, mencakup lebih dari 90 persen kasus diabetes pada orang dewasa dan sangat berkaitan dengan gaya hidup tidak aktif, obesitas, dan faktor genetik.<sup>1</sup> Penegakan diagnosis DMT2 didasarkan pada kriteria kadar glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL, hasil tes toleransi glukosa  $\geq 200$  mg/dL, atau kadar HbA1c  $\geq 6,5$  persen sebagaimana dinyatakan oleh *American Diabetes Association* (ADA).<sup>19</sup>

Secara patofisiologi, DMT2 ditandai oleh tiga gangguan utama, yaitu resistensi insulin perifer, penurunan sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas, dan peningkatan produksi glukosa oleh hati. Resistensi insulin, yaitu ketidakmampuan jaringan otot dan lemak untuk merespons insulin secara efisien, menjadi gejala awal DMT2 yang kemudian menyebabkan

peningkatan produksi insulin sebagai kompensasi. Namun, dalam jangka panjang, sel  $\beta$  pankreas mengalami stres metabolik yang semakin berat akibat glukotoksisitas dan lipotoksisitas, hingga akhirnya mengalami kelelahan dan apoptosis.<sup>20</sup> Salah satu mekanisme penting yang terlibat dalam proses ini adalah peningkatan stres oksidatif, yaitu ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas, seperti *reactive oxygen species* (ROS), dan kemampuan sistem antioksidan endogen, seperti enzim superoksida dismutase (SOD) dan katalase. ROS yang berlebihan dapat merusak lipid, protein, dan DNA serta memicu jalur inflamasi yang memperparah kerusakan sel  $\beta$  pancreas.<sup>21</sup>

Inflamasi kronik dan stres oksidatif telah diketahui menjadi faktor utama dalam perkembangan berbagai komplikasi DM2, baik makrovaskular maupun mikrovaskular, seperti nefropati, retinopati, dan neuropati. Aktivasi jalur inflamasi (Gambar 2.1) ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), dan interleukin-6 (IL-6) menyebabkan resistensi insulin dan mempercepat kerusakan sel  $\beta$  pankreas. IL-1 $\beta$ , misalnya, dapat meningkatkan ekspresi iNOS dan mendorong produksi nitrit oksida (NO) secara berlebihan, yang kemudian menimbulkan stres nitrosatif dan kematian sel. Selain itu, inflamasi kronik juga menyebabkan infiltrasi makrofag ke dalam jaringan adiposa dan pankreas, yang pada akhirnya memperkuat siklus destruktif antara peradangan dan gangguan metabolik.<sup>22</sup> Kombinasi dari stres oksidatif dan inflamasi inilah yang

membentuk lingkaran patologis, yang menjadi salah satu sasaran penting dalam pengembangan terapi berbasis antioksidan dan antiinflamasi.



**Gambar 2.1.** Peran inflamasi kronik dan stres oksidatif dalam komplikasi DMT<sup>23</sup>

## 2.2. Interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )

### 2.2.1. Definisi dan Fungsi IL-1 $\beta$

Sitokin merupakan molekul protein berukuran kecil yang memiliki peran penting dalam mengatur sistem imun, proses inflamasi, serta pembentukan sel darah. Dalam kelompok sitokin, terdapat sitokin proinflamasi yang berperan sebagai mediator utama dalam merespons infeksi atau kerusakan jaringan. Namun, bila produksinya terjadi secara berlebihan atau berlangsung kronis, sitokin ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih luas dan berkontribusi terhadap perkembangan penyakit kronis seperti diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Salah satu sitokin proinflamasi utama yang banyak diteliti dalam konteks ini adalah Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), yang merupakan bagian dari keluarga IL-1 bersama dengan IL-1 $\alpha$  dan IL-1Ra.<sup>24</sup> IL-1 $\beta$  berfungsi sebagai mediator utama dalam proses inflamasi, aktivasi jalur pensinyalan seperti NF- $\kappa$ B dan MAPK, dan berperan dalam berbagai respons imun terhadap infeksi, cedera jaringan, dan kondisi patologis lainnya. Sebagai bagian dari jalur inflamasi, IL-1 $\beta$  memainkan peran penting dalam pengaturan sistem kekebalan tubuh, namun produksi berlebihan atau disfungsi dalam regulasinya dapat berkontribusi pada perkembangan berbagai penyakit kronis, termasuk diabetes melitus tipe 2.<sup>25</sup>

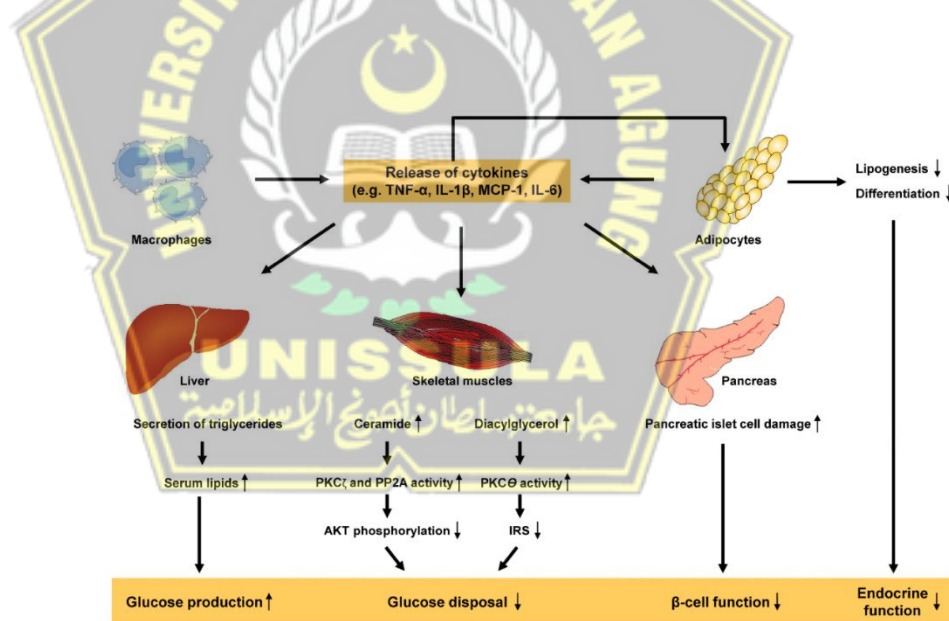
Produksi IL-1 $\beta$  terjadi melalui dua tahap utama. Tahap pertama disebut sinyal pemicu (*priming*), yang biasanya dimulai oleh

pengenalan molekul patogen melalui reseptor seperti *Toll-like receptors* (TLRs). Aktivasi TLRs menstimulasi transkripsi gen IL-1 $\beta$  melalui aktivasi jalur NF- $\kappa$ B. Tahap kedua melibatkan pemrosesan pro-IL-1 $\beta$  menjadi bentuk aktif melalui aktivasi kompleks inflammasom, khususnya inflammasom NLRP3, yang kemudian mengaktifkan enzim caspase-1. Inflammasom diaktifkan oleh berbagai sinyal metabolik, termasuk asam lemak bebas, glukosa tinggi, serta kristal kolesterol, yang sering ditemukan pada penderita DMT2.<sup>26</sup> Stres oksidatif berperan dalam proses aktivasi inflammasom, terutama melalui pelepasan ROS dari mitokondria yang memperkuat aktivasi inflammasom.<sup>27</sup> Setelah dilepaskan, IL-1 $\beta$  akan berikatan dengan reseptor IL-1R1 pada permukaan sel target dan menimbulkan respons inflamasi yang lebih luas serta memicu gangguan metabolik lanjutan.

### 2.2.2. Mekanisme Kerja dalam Proses Inflamasi pada DMT2

IL-1 $\beta$  berperan penting dalam menyebabkan disfungsi sel  $\beta$  pancreas pada penderita DMT2 melalui induksi apoptosis, penurunan kemampuan sintesis insulin, serta peningkatan ekspresi enzim prooksidatif seperti iNOS.<sup>28</sup> IL-1 $\beta$  juga terlibat dalam proses resistensi insulin pada jaringan perifer dengan menghambat jalur pensinyalan insulin melalui aktivasi serin kinases yang memodifikasi IRS-1 secara negatif. IL-1 $\beta$  tidak hanya berperan pada fase awal inflamasi, tetapi juga turut mempertahankan kondisi

inflamasi kronis yang menjadi ciri khas gangguan metabolik seperti DMT2. Gambar 2.2 menunjukkan peran IL-1 $\beta$  dalam progresi inflamasi pada DMT2. Penelitian pada jaringan adiposa penderita DMT2 menunjukkan bahwa kadar IL-1 $\beta$  lebih tinggi dibandingkan individu sehat, terutama pada makrofag yang berakumulasi di jaringan adiposa viseral.<sup>29</sup> IL-1 $\beta$  merupakan penghubung utama antara inflamasi jaringan dan gangguan metabolik sistemik. Penelitian eksperimental pada model hewan DMT2 juga menunjukkan peningkatan kadar IL-1 $\beta$  baik dalam sirkulasi maupun jaringan target seperti pankreas dan hati.



**Gambar 2.2.** Peran IL-1 $\beta$  dalam progresi inflamasi pada DMT2<sup>30</sup>

### 2.2.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi Kadar IL-1 $\beta$

Kadar IL-1 $\beta$  dalam tubuh dipengaruhi oleh berbagai faktor yang dapat mengatur atau merangsang sekresinya, serta faktor-faktor yang dapat menghambat atau mengatur aktivitasnya. Faktor-faktor yang

mempengaruhi kadar IL-1 $\beta$  ini mencakup baik faktor genetik, lingkungan, metabolik, serta mekanisme molekuler yang berhubungan dengan berbagai jalur pensinyalan inflamasi.

### 1. Faktor Genetik

Faktor genetik memainkan peran yang signifikan dalam mengatur kadar IL-1 $\beta$ . Polimorfisme genetik pada gen IL-1 $\beta$  yang mengkode IL-1 $\beta$  telah diketahui mempengaruhi produksi sitokin ini. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa varian genetik tertentu dapat meningkatkan ekspresi IL-1 $\beta$ , yang pada gilirannya dapat meningkatkan kerentanannya terhadap inflamasi kronis. Penelitian oleh Tayel et al. (2018) melakukan studi untuk menyelidiki tingkat ekspresi IL-1 $\beta$  dan hubungannya dengan polimorfisme IL-1 $\beta$  - 511T>C pada pasien diabetes tipe 2. Hasilnya menunjukkan bahwa polimorfisme ini mempengaruhi tingkat ekspresi IL-1 $\beta$  pada pasien DMT2.<sup>31</sup>

### 2. Faktor Metabolik

Kondisi metabolik seperti obesitas, kadar glukosa tinggi, dan dislipidemia dapat meningkatkan produksi IL-1 $\beta$ . Obesitas adalah faktor risiko yang dikenal luas untuk meningkatkan inflamasi sistemik, dan akumulasi lemak visceral dapat mempengaruhi sel-sel imun, terutama makrofag, untuk menghasilkan lebih banyak IL-1 $\beta$ . Thrum et al. (2022) menyatakan bahwa pada obesitas, makrofag menunjukkan peningkatan pelepasan IL-1 $\beta$  sebagai respons

terhadap sinyal dari reseptor kalsium-sensing, menjadikannya lebih rentan terhadap inflamasi.<sup>32</sup>

Pada diabetes melitus tipe 2 (DMT2), kadar glukosa yang tinggi menyebabkan stres oksidatif, yang dapat mengaktifkan inflammasom NLRP3, sebuah kompleks protein yang memainkan peran kunci dalam aktivasi IL-1 $\beta$ . Penelitian oleh Wang et al. (2020) menunjukkan bahwa stres oksidatif yang terjadi akibat hiperglikemia dapat mempercepat aktivasi inflammasome NLRP3, yang pada akhirnya meningkatkan kadar IL-1 $\beta$  dalam tubuh.<sup>33</sup>

### 3. Faktor Lingkungan

Paparan terhadap faktor-faktor lingkungan juga dapat mempengaruhi kadar IL-1 $\beta$ . Infeksi atau paparan terhadap patogen dapat meningkatkan produksi IL-1 $\beta$  sebagai bagian dari respons imun tubuh. Aktivasi reseptor seperti *Toll-like receptors* (TLRs) oleh molekul patogen dapat merangsang sel-sel imun untuk melepaskan IL-1 $\beta$ . Selain itu, polusi udara dan bahan kimia lingkungan juga dapat memicu peningkatan IL-1 $\beta$ , yang berperan dalam peradangan sistemik. Sebuah studi oleh Zhao et al. (2019) mengungkapkan bahwa paparan jangka panjang terhadap polusi udara dapat meningkatkan ekspresi IL-1 $\beta$  dalam jaringan paru dan memperburuk kondisi inflamasi pada individu yang rentan seperti pasien DMT2.

#### 4. Faktor Diet dan Mikrobiota Usus

Diet memainkan peran penting dalam mengatur kadar IL-1 $\beta$ . Diet tinggi lemak atau makanan olahan dapat merangsang peradangan sistemik yang meningkatkan kadar IL-1 $\beta$ . Penelitian oleh Murphy et al. (2019) menunjukkan bahwa pola makan yang kaya akan lemak jenuh dapat meningkatkan aktivasi inflammasom dan memperburuk inflamasi sistemik. Selain itu, mikrobiota usus juga berperan dalam pengaturan IL-1 $\beta$ .<sup>34</sup> Disbiosis atau ketidakseimbangan dalam mikrobiota usus dapat mengaktifkan jalur inflamasi, yang menyebabkan peningkatan kadar IL-1 $\beta$ . Manshoury et al. (2024) menjelaskan bahwa inflammasom berperan dalam pemotongan dan pelepasan IL-1 $\beta$  dan IL-18 yang tidak aktif, yang memicu respons inflamasi terhadap pola molekul yang terkait dengan kerusakan (DAMPs) atau patogen (PAMPs). Mikroba usus memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis usus.<sup>35</sup>

#### 5. Faktor Stres Oksidatif dan Inflamasi

Stres oksidatif merupakan faktor utama yang dapat merangsang peningkatan produksi IL-1 $\beta$ . Radikal bebas dan produk sampingan reaksi oksidatif dapat merusak sel dan jaringan tubuh, yang kemudian memicu respons inflamasi. Penelitian oleh Sokolova et al. (2018) menunjukkan bahwa stres oksidatif yang dihasilkan oleh radikal bebas dapat memperburuk kondisi inflamasi dan meningkatkan produksi IL-1 $\beta$  melalui aktivasi inflammasom

NLRP3. Aktivasi jalur pensinyalan seperti NF- $\kappa$ B dan MAPK juga berperan dalam kerusakan pulau pankreas dan merangsang sekresi IL-1 $\beta$  sebagai bagian dari respons inflamasi.<sup>36</sup>

#### 6. Faktor Hormonal

Beberapa hormon juga mempengaruhi kadar IL-1 $\beta$ . Misalnya, insulin, yang berfungsi dalam pengaturan metabolisme glukosa, dapat memodulasi aktivitas IL-1 $\beta$ . Estrogen pada wanita juga diketahui memiliki efek anti-inflamasi, sehingga kadar IL-1 $\beta$  pada wanita pasca-menopause sering kali lebih tinggi dibandingkan wanita yang masih dalam fase reproduktif. Hwu et al. (2018) menunjukkan adanya korelasi positif antara kadar interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) dan resistensi insulin pada wanita pascamenopause. Meskipun IL-1Ra adalah antagonis antiinflamasi, peningkatan kadar IL-1Ra dapat mencerminkan aktivasi jalur inflamasi yang melibatkan IL-1 $\beta$ .<sup>37</sup>

### 2.3. Superoksida Dismutase (SOD)

#### 2.3.1. Definisi dan Fungsi SOD

Superoksida dismutase (SOD) merupakan enzim utama dalam sistem pertahanan antioksidan tubuh yang berperan penting dalam menetralkan radikal bebas, khususnya spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*/ROS). Enzim ini mengkatalisis konversi superoksida ( $O_2^-$ ) menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) dan oksigen ( $O_2$ ), sehingga melindungi sel dari kerusakan oksidatif yang dapat merusak lipid,

protein, dan DNA. Terdapat tiga isoform utama SOD berdasarkan lokasi kerja dan kandungan logam sebagai kofaktornya, yaitu SOD1 (mengandung Cu/Zn) di sitoplasma, SOD2 (mengandung Mn) di mitokondria, dan SOD3 yang berfungsi di ruang antar sel.<sup>38</sup> Ketiga isoform ini bekerja sama untuk mempertahankan keseimbangan redoks dalam tubuh.

### 2.3.2. Mekanisme Kerja dalam Proses Inflamasi pada DMT2

SOD berperan penting dalam menjaga homeostasis oksidatif dengan mengurangi akumulasi superoksida yang dihasilkan selama aktivitas metabolik, terutama dalam mitokondria. Produksi ROS meningkat pada kondisi hiperglikemia kronis, glukotoksisitas, dan peningkatan aktivitas enzim seperti NADPH oksidase, sehingga menyebabkan penurunan ekspresi gen SOD, kerusakan struktur enzim, dan kerusakan seluler.<sup>39,40</sup>

Penurunan aktivitas SOD dalam jangka panjang menyebabkan berbagai komplikasi DMT2 seperti kerusakan ginjal, saraf, dan pembuluh darah. Hiperglikemia yang berkelanjutan menyebabkan gangguan pada transkripsi gen SOD2 melalui perubahan epigenetik dan menurunnya aktivitas faktor transkripsi seperti Nrf2. ROS yang meningkat juga mempercepat peroksidasi lipid, mengaktifkan jalur inflamasi seperti NF- $\kappa$ B, dan merangsang pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ .<sup>41</sup>

### 2.3.3. Faktor-faktor yang mempengaruhi Kadar SOD

Kadar SOD dalam tubuh dipengaruhi oleh berbagai faktor yang berperan dalam regulasi aktivitas enzim ini. Faktor-faktor tersebut dapat berasal dari kondisi internal tubuh maupun pengaruh eksternal.

#### 1. Faktor Genetik

Kadar SOD dalam tubuh sebagian besar dipengaruhi oleh faktor genetik, yaitu variasi gen yang mengkode enzim SOD. Ada tiga jenis utama SOD, yaitu SOD1 (terdapat di sitosol), SOD2 (terdapat di mitokondria), dan SOD3 (terdapat di luar sel). Variasi dalam gen-gen pengkode SOD ini dapat menyebabkan perbedaan dalam kadar SOD di berbagai individu. Misalnya, mutasi pada gen SOD1 dapat menyebabkan penurunan fungsi enzim ini, yang berpotensi meningkatkan kerusakan oksidatif dalam tubuh.

#### 2. Kondisi Kesehatan dan Penyakit

Beberapa kondisi medis dapat mempengaruhi kadar SOD, baik dengan menurunkan maupun meningkatkan aktivitasnya. Pada kondisi yang melibatkan stres oksidatif yang tinggi, seperti pada penyakit neurodegeneratif (misalnya, penyakit Alzheimer dan Parkinson) atau penyakit kardiovaskular, kadar SOD sering kali ditemukan menurun. Sebaliknya, pada kondisi seperti kanker, kadar SOD dapat meningkat sebagai respons terhadap peningkatan radikal bebas.<sup>42</sup>

### 3. Faktor Lingkungan

Paparan terhadap faktor lingkungan seperti polusi udara, paparan radiasi, dan bahan kimia beracun dapat meningkatkan stres oksidatif, yang pada gilirannya dapat memengaruhi aktivitas SOD. Misalnya, paparan asap rokok dan polusi udara dapat menurunkan kadar SOD dalam tubuh. Sebaliknya, lingkungan yang lebih bersih dan sehat dapat mendukung kadar SOD yang optimal.

### 4. Diet dan Nutrisi

Konsumsi makanan kaya antioksidan, seperti vitamin C, vitamin E, selenium, dan zinc, dapat meningkatkan aktivitas SOD. Berbagai penelitian juga menunjukkan bahwa asupan polifenol dari buah dan sayuran berperan dalam meningkatkan aktivitas SOD dalam tubuh. Sebaliknya, defisiensi mineral kofaktor SOD, terutama tembaga dan mangan, dapat menghambat aktivitas enzim tersebut.

### 5. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik yang teratur dapat memengaruhi kadar SOD. Aktivitas fisik moderat dapat meningkatkan aktivitas SOD sebagai bagian dari respons adaptif terhadap stres oksidatif yang dihasilkan selama latihan. Namun, latihan yang berlebihan atau intensitas tinggi dapat meningkatkan stres oksidatif secara berlebihan dan mengurangi efektivitas sistem pertahanan tubuh, termasuk kadar SOD.

### 6. Kondisi Hormon dan Stres

Hormon juga dapat memainkan peran dalam regulasi SOD. Sebagai contoh, hormon estrogen diketahui memiliki efek protektif terhadap stres oksidatif dan dapat meningkatkan kadar SOD pada wanita. Stres psikologis dan fisiologis dapat memengaruhi produksi radikal bebas dan, secara tidak langsung, memengaruhi aktivitas SOD. Stres kronis sering kali terkait dengan penurunan kadar SOD dalam.

## **2.4. Coenzyme Q10 (CoQ10)**

### **2.4.1. Definisi dan Sumber**

Coenzyme Q10 (CoQ10), yang juga dikenal sebagai ubiquinon, merupakan senyawa lipid larut lemak yang secara alami ditemukan hampir di seluruh sel tubuh, terutama di dalam mitokondria. Struktur kimianya terdiri dari cincin benzoquinon dan rantai isoprenoid panjang yang mendukung perannya dalam berbagai proses biokimia penting. CoQ10 terdapat dalam dua bentuk, yaitu bentuk teroksidasi (ubiquinone) dan bentuk tereduksi (ubiquinol), yang berfungsi sebagai pembawa elektron dalam rantai transport elektron mitokondria serta sebagai antioksidan lipofilik yang kuat.<sup>43</sup> Meskipun tubuh manusia dapat mensintesis CoQ10 melalui jalur biosintesis mevalonat, kadar CoQ10 cenderung menurun seiring bertambahnya usia dan dalam kondisi stres oksidatif kronis seperti pada diabetes melitus tipe 2 (DMT2).<sup>44</sup> Sumber makanan seperti daging merah, ikan berlemak, dan biji-bijian mengandung CoQ10, tetapi asupan dari diet harian biasanya tidak cukup untuk mencapai kadar terapeutik.

### 2.4.2. Fungsi CoQ10

Secara fisiologis, CoQ10 memiliki dua fungsi utama. Pertama, sebagai kofaktor penting dalam pembentukan energi sel melalui fosforilasi oksidatif di mitokondria. Kedua, sebagai antioksidan yang melindungi membran sel dari kerusakan oksidatif terhadap lipid, protein, dan DNA. Dalam rantai transport elektron, CoQ10 mentransfer elektron dari kompleks I dan II ke kompleks III, yang mendukung produksi adenosin trifosfat (ATP).<sup>45</sup> Selain itu, CoQ10 membantu mengembalikan bentuk aktif dari antioksidan lain, seperti vitamin E. Dalam situasi stres metabolik seperti DM2, di mana kadar ROS meningkat akibat hiperglikemia dan disfungsi mitokondria, suplementasi CoQ10 terbukti dapat mengurangi stres oksidatif dan memperbaiki fungsi mitokondria.<sup>46</sup>

Selain sebagai antioksidan, CoQ10 juga memiliki sifat antiinflamasi. Efek ini diperoleh melalui kemampuannya dalam menekan ekspresi sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , dan IL-6. CoQ10 bekerja dengan menghambat aktivasi jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B, serta mengurangi ekspresi gen inflamasi dengan memodulasi stres oksidatif dan respons redoks seluler.<sup>47</sup> CoQ10 juga diketahui mampu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, seperti superoksida dismutase (SOD), baik secara langsung melalui stabilisasi ekspresi enzim tersebut, maupun secara tidak langsung dengan menurunkan kadar ROS yang dapat merusak

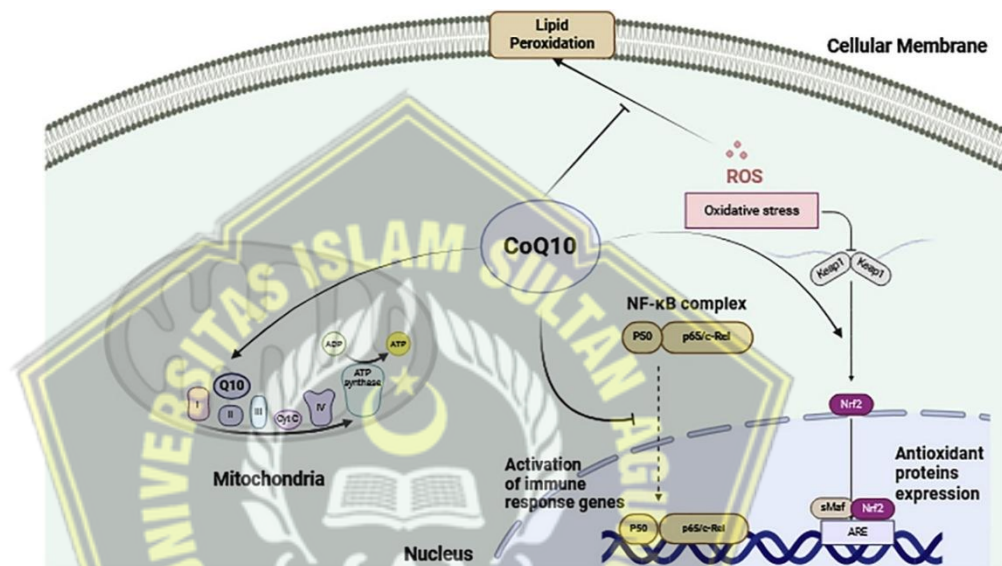
enzim.<sup>48</sup> Dengan kemampuan tersebut, CoQ10 berpotensi memberikan perlindungan ganda terhadap kerusakan sel akibat inflamasi dan stres oksidatif, menjadikannya agen yang menjanjikan dalam pengelolaan penyakit metabolik kronis.

### 2.4.3. Mekanisme Kerja

CoQ10 berperan sebagai komponen penting dalam rantai transpor elektron mitokondria yang mendukung proses fosforilasi oksidatif dan produksi ATP. CoQ10 berfungsi sebagai carrier elektron antara kompleks I/II dan kompleks III, sehingga menjaga efisiensi bioenergetik dan menurunkan kebocoran elektron yang dapat membentuk ROS. CoQ10 juga memperkuat stabilitas membran mitokondria, sehingga jaringan tetap terlindungi terhadap kerusakan struktural selama kondisi stres oksidatif. CoQ10 bertindak sebagai antioksidan lipofilik yang mampu menangkap radikal bebas pada membran sel, sehingga menghambat peroksidasi lipid dan mempertahankan integritas seluler.<sup>49</sup>

CoQ10 memengaruhi jalur inflamasi dengan mengurangi pembentukan ROS yang menjadi pemicu aktivasi NF- $\kappa$ B. CoQ10 menurunkan akumulasi ROS, sehingga sinyal proinflamasi ke kompleks NF- $\kappa$ B (p50/p65) berkurang dan aktivasi gen imun dapat ditekan. CoQ10 juga meningkatkan aktivasi jalur Nrf2, yaitu faktor transkripsi yang menginduksi ekspresi enzim antioksidan melalui elemen respons antioksidan (ARE). CoQ10 membantu

mempertahankan Nrf2 dalam keadaan aktif dengan menurunkan ikatan antara Nrf2 dan Keap1, sehingga translokasi Nrf2 ke inti dapat meningkat. CoQ10 melalui mekanisme ini berkontribusi menurunkan stres oksidatif sekaligus menekan respons inflamasi, sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 2.3.<sup>49</sup>



**Gambar 2.3.** Efek CoQ10 terhadap jalur inflamasi<sup>49</sup>

#### 2.4.4. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Aktivitas CoQ10

Coenzim Q10 (CoQ10) berperan penting dalam rantai transportasi elektron mitokondria untuk produksi energi seluler (ATP) dan berfungsi sebagai antioksidan yang melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Aktivitas CoQ10 dalam tubuh dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik internal maupun eksternal, yang dapat memengaruhi kadar dan fungsinya.

##### 1. Usia

Seiring bertambahnya usia, kadar CoQ10 cenderung menurun dan dapat mempengaruhi produksi energi sel dan meningkatkan kerentanannya terhadap stres oksidatif. Penurunan kadar CoQ10 ini telah dikaitkan dengan berbagai kondisi terkait usia, seperti penurunan fungsi kognitif dan otot.

## 2. Kondisi Medis

Beberapa kondisi medis dapat mempengaruhi kadar CoQ10 dalam tubuh. Misalnya, pada penyakit jantung, kadar CoQ10 sering kali menurun, yang dapat memperburuk fungsi jantung. Penelitian menunjukkan bahwa suplementasi CoQ10 dapat meningkatkan fungsi jantung pada pasien dengan gagal jantung. Selain itu, pada kondisi seperti diabetes dan hipertensi, kadar CoQ10 juga dapat berkurang, yang berkontribusi pada peningkatan stres oksidatif dan kerusakan seluler.<sup>50</sup>

## 3. Stres Oksidatif dan Aktivitas Fisik

Stres oksidatif yang tinggi dapat menurunkan kadar CoQ10 dalam tubuh. Aktivitas fisik yang intens dapat meningkatkan produksi radikal bebas, yang pada gilirannya dapat mengurangi kadar CoQ10. Namun, latihan fisik yang moderat dapat meningkatkan kadar CoQ10 dan meningkatkan kapasitas aerobik.<sup>50</sup>

## 2.5. Resveratrol

### 2.5.1. Definisi dan Sumber

Resveratrol merupakan senyawa polifenol alami yang termasuk dalam kelompok stilbenoid dan banyak ditemukan dalam tanaman seperti anggur merah, kulit kacang, serta buah beri. Senyawa ini mulai menarik perhatian peneliti karena dikaitkan dengan rendahnya angka kejadian penyakit jantung koroner pada kelompok masyarakat yang mengonsumsi makanan tinggi lemak, tetapi tetap memiliki kesehatan kardiovaskular yang baik. Fenomena ini memicu berbagai penelitian lanjutan mengenai komponen bioaktif dalam anggur merah yang ternyata mengandung resveratrol.<sup>51</sup> Penelitian-penelitian tersebut kemudian mengungkap bahwa resveratrol memiliki beragam aktivitas biologis, termasuk sebagai antioksidan, antiinflamasi, serta agen pelindung terhadap stres metabolik.

### 2.5.2. Fungsi Resveratrol

Secara molekuler, efek farmakologis resveratrol sebagian besar dimediasi melalui aktivasi jalur Sirtuin 1 (SIRT1) dan *AMP-activated protein kinase* (AMPK). Aktivasi SIRT1 menyebabkan deasetilasi berbagai faktor transkripsi seperti PGC-1 $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, dan FOXO, yang berperan dalam regulasi metabolisme energi, mekanisme pertahanan antioksidan, serta penghambatan proses inflamasi<sup>52</sup>. Di sisi lain, aktivasi AMPK berkontribusi dalam meningkatkan sensitivitas insulin, mempercepat oksidasi asam lemak, dan menurunkan sintesis

lipid. Oleh karena itu, resveratrol sangat relevan untuk dikaji lebih lanjut dalam konteks terapi penyakit metabolik seperti diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Resveratrol juga dapat menekan ekspresi sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , dan IL-6 melalui penghambatan jalur NF- $\kappa$ B dan MAPK.<sup>53</sup>

Selain sifat antiinflamasinya, resveratrol juga dikenal sebagai agen antioksidan yang bekerja dengan meningkatkan ekspresi dan aktivitas enzim seperti superoksida dismutase (SOD), katalase, dan glutathion peroksidase. Mekanisme ini sebagian besar melibatkan aktivasi jalur pensinyalan Nrf2-ARE yang mengatur ekspresi gen antioksidan, serta kemampuan resveratrol dalam menetralkan radikal bebas secara langsung. Peningkatan aktivitas SOD oleh resveratrol telah menjadi parameter penting dalam berbagai studi preklinik untuk menunjukkan kapasitas antioksidan senyawa ini dalam model diabetes.<sup>54</sup> Di samping itu, penurunan kadar IL-1 $\beta$  akibat pemberian resveratrol juga telah dibuktikan melalui penelitian *in vitro* maupun *in vivo*, baik pada serum maupun jaringan pankreas tikus model DMT2 yang diinduksi oleh streptozotocin (STZ).<sup>55</sup>

### **2.5.3. Mekanisme Kerja**

### **2.5.4. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Aktivitas Resveratrol**

Beberapa studi eksperimental telah menilai potensi resveratrol sebagai agen terapeutik pada model hewan diabetes. Misalnya, penelitian oleh Yonamine et al. (2017) menunjukkan bahwa resveratrol mampu menurunkan kadar glukosa darah,

menekan ekspresi IL-1 $\beta$ , serta meningkatkan aktivitas SOD pada jaringan pankreas dan jaringan adiposa tikus DMT2.<sup>56</sup> Studi yang dilakukan oleh Zhang et al. (2022), yang menunjukkan bahwa resveratrol menurunkan aktivasi inflammasom NLRP3 dan caspase-1, serta memperbaiki morfologi sel  $\beta$  pankreas tikus diabetes.<sup>27</sup> Bukti-bukti ini menegaskan bahwa resveratrol tidak hanya berperan dalam regulasi kadar glukosa, tetapi juga memiliki efek protektif terhadap disfungsi metabolik melalui mekanisme antiinflamasi dan peningkatan sistem pertahanan antioksidan. Oleh karena itu, resveratrol memiliki potensi yang besar untuk dikembangkan sebagai agen nutrasetik dalam pengelolaan diabetes tipe 2, terutama melalui pengaruhnya terhadap IL-1 $\beta$  dan SOD.

## **2.6. Tikus dan Metode Induksi pada Tikus**

### **2.6.1. Tikus Wistar**

Tikus Wistar merupakan salah satu strain tikus laboratorium yang paling sering digunakan dalam penelitian biomedis karena sifatnya yang jinak, mudah dipelihara, serta memiliki stabilitas genetik yang baik.<sup>57</sup> Strain Wistar dikembangkan pertama kali pada tahun 1906 di Wistar Institute, Amerika Serikat, dan sejak itu menjadi model standar untuk studi farmakologi, toksikologi, dan penelitian penyakit metabolik termasuk diabetes melitus.<sup>58</sup>

Sebagai hewan model, tikus Wistar memiliki respons metabolik dan fisiologis yang relatif konsisten, sehingga memungkinkan pengukuran berbagai parameter biokimia dan inflamasi secara valid. Tikus Wistar juga memiliki laju pertumbuhan

yang cepat, ukuran tubuh sedang, serta tingkat stres yang rendah dibanding strain lainnya, sehingga sering dipilih untuk penelitian yang melibatkan perlakuan berulang, induksi penyakit, maupun uji toksisitas. Keunggulan karakteristik biologis dan reproduktif ini menjadikan tikus Wistar sebagai model hewan yang direkomendasikan dalam standar penelitian *in vivo*.<sup>58</sup>

### 2.6.2. Induksi Tikus Model DMT2

Berbagai model hewan telah dikembangkan dalam penelitian eksperimental untuk meniru kondisi DMT2 pada manusia. Salah satu model yang paling representatif adalah induksi dengan streptozotocin (STZ) dosis sedang. STZ merupakan senyawa diabetogenik yang secara selektif merusak sel  $\beta$  pankreas melalui mekanisme stres oksidatif dan fragmentasi DNA. Ketika diberikan dalam dosis tunggal 50 mg/kg berat badan pada tikus, STZ mampu menghasilkan model diabetes melitus tipe 2 yang ditandai oleh hiperglikemia persisten dan resistensi insulin.<sup>16</sup> Pemberian STZ secara intraperitoneal menyebabkan kerusakan parsial sel  $\beta$  pankreas tanpa destruksi total, sehingga mencerminkan patofisiologi diabetes melitus tipe 2. Induksi STZ juga menimbulkan gangguan metabolisme glukosa yang disertai hiperlipidemia, peningkatan stres oksidatif, serta gangguan jalur pensinyalan insulin pada hati, ginjal, dan jaringan otot. Model induksi STZ dosis tunggal dengan demikian merupakan pendekatan eksperimental yang efektif dan

relevan untuk mempelajari mekanisme resistensi insulin serta mengevaluasi potensi terapi antidiabetik.<sup>16</sup>

Awad et al. (2022) melaporkan bahwa Streptozotocin (STZ) menginduksi peningkatan IL-1 $\beta$  melalui aktivasi stres oksidatif yang memicu jalur HMGB1–TLR4–NF- $\kappa$ B, diikuti aktivasi inflammasom NLRP3, sehingga memperkuat respons inflamasi dan kerusakan jaringan pada kondisi diabetes.<sup>59</sup> Sejalan dengan temuan tersebut, Jiang et al. (2017) menunjukkan bahwa STZ juga meningkatkan ekspresi IL-1 $\beta$  melalui kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan stres oksidatif yang memicu aktivasi NF- $\kappa$ B dan NLRP3, yang selanjutnya berkontribusi terhadap disfungsi insulin dan progresi diabetes.<sup>60</sup> IL-1 $\beta$  bukan hanya indikator inflamasi sistemik, tetapi juga target terapi potensial dalam penanganan DMT2 melalui pendekatan antiinflamasi.

Berbagai penelitian pada model hewan DMT2 telah menunjukkan penurunan kadar dan aktivitas SOD. Guo et al. (2020) melaporkan bahwa STZ dapat menurunkan aktivitas dan ekspresi SOD melalui peningkatan stres oksidatif akibat kelebihan produksi ROS yang mengganggu jalur pertahanan antioksidan seluler, sehingga mempercepat kerusakan jaringan dan disfungsi metabolik pada kondisi diabetes.<sup>61</sup> Temuan ini sejalan dengan penelitian Hussain et al. (2021) yang menunjukkan bahwa STZ menekan aktivitas SOD melalui peningkatan ROS, gangguan keseimbangan redoks, serta

penurunan sistem antioksidan endogen, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap kerusakan jaringan pada kondisi diabetes.<sup>62</sup> Hasil ini menegaskan pentingnya SOD sebagai indikator status antioksidan dan sebagai sasaran potensial dalam terapi nutrasetik untuk menangani DMT2.

Penelitian pada model hewan DMT2 mendukung potensi terapeutik CoQ10. Studi oleh Karaca et al. (2024) menunjukkan bahwa pemberian CoQ10 secara sistemik pada tikus yang diinduksi dengan STZ memperbaiki struktur jaringan kornea, mengurangi stres oksidatif, serta meningkatkan aktivitas SOD secara bermakna<sup>7</sup>. Penelitian lain oleh Delkhosh et al. (2021) melaporkan bahwa suplementasi CoQ10 menurunkan kadar IL-1 $\beta$  dalam plasma, mengurangi ekspresi inflammasom NLRP3, serta meningkatkan ekspresi SOD2 pada jaringan hati dan ginjal tikus diabetes.<sup>63</sup> Hasil ini menunjukkan bahwa CoQ10 tidak hanya bertindak sebagai antioksidan pasif, tetapi juga secara aktif memodulasi jalur inflamasi dan meningkatkan sistem antioksidan tubuh. Oleh karena itu, pemanfaatan CoQ10 sebagai bagian dari strategi terapi tambahan dalam penanganan DMT2 sangat layak untuk terus dikembangkan dalam studi klinis dan eksperimental ke depan.

Induksi streptozotocin (STZ) dosis tunggal 50 mg/kg berat badan telah dilaporkan mampu menghasilkan kondisi metabolik yang menyerupai diabetes melitus tipe 2 (DMT2) pada model tikus.

Pemberian STZ secara intraperitoneal menyebabkan kerusakan parsial sel  $\beta$  pankreas yang diikuti oleh hiperglikemia dan resistensi insulin tanpa destruksi total sel  $\beta$ , sehingga lebih merepresentasikan patofisiologi DMT2 dibandingkan diabetes tipe 1. Selain gangguan regulasi glukosa, model ini juga menunjukkan adanya gangguan jalur pensinyalan insulin, stres oksidatif, dan perubahan metabolik sistemik.<sup>16</sup> Oleh karena itu, induksi STZ dosis tunggal dinilai relevan dan tepat digunakan untuk meniru kondisi metabolik DMT2 pada manusia dalam penelitian pra-klinis.

### **2.7. Pengaruh Kombinasi CoQ10 dan Resveratrol terhadap Kadar IL-1 $\beta$ dan SOD pada DMT2**

Pendekatan kombinatorial CoQ10 dan Resveratrol memiliki potensi sinergis terhadap jalur inflamasi dan stres oksidatif semakin banyak dikembangkan sebagai strategi pendukung dalam pengelolaan penyakit metabolik kronis seperti DMT2. CoQ10 dan resveratrol merupakan dua senyawa bioaktif yang masing-masing telah banyak diteliti karena kemampuannya dalam mengurangi stres oksidatif dan inflamasi sistemik. Meskipun keduanya bekerja melalui jalur molekuler yang berbeda, efek yang saling melengkapi menjadikan kombinasi ini sangat menjanjikan untuk memberikan dampak terapeutik yang lebih kuat daripada jika digunakan secara tunggal.

Pada tingkat molekuler, CoQ10 membantu menstabilkan membran mitokondria dan mengurangi produksi ROS pada kompleks I dan II rantai transport elektron. Di sisi lain, resveratrol mampu meningkatkan ekspresi antioksidan endogen seperti superoksida dismutase (SOD) melalui aktivasi jalur Nrf2 dan penurunan aktivitas jalur inflamasi seperti NF- $\kappa$ B. Dalam keadaan hiperglikemia kronis seperti pada DMT2, inflammasom NLRP3 menjadi aktif dan memicu pelepasan IL-1 $\beta$  secara berlebihan, yang selanjutnya menyebabkan disfungsi sel  $\beta$  pankreas dan memperburuk resistensi insulin. Kombinasi CoQ10 dan resveratrol bekerja secara bersamaan untuk menghambat proses inflamasi ini serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD, sehingga mampu mengurangi beban stres oksidatif dan memperbaiki parameter metabolik secara keseluruhan.<sup>44</sup> Efek ini menunjukkan adanya potensi sinergisme yang dapat memutus hubungan timbal balik antara inflamasi kronis dan stres oksidatif yang menjadi dasar patogenesis DMT2.

Beberapa penelitian eksperimental pada hewan telah memperkuat potensi tersebut. Tippairote et al. (2021) melaporkan bahwa pemberian CoQ10 dan resveratrol secara bersamaan pada tikus DMT2 mampu menurunkan kadar IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  secara lebih signifikan dibandingkan dengan pemberian tunggal. Selain itu, kombinasi tersebut juga meningkatkan aktivitas SOD secara bermakna pada jaringan pankreas dan hati.<sup>64</sup> Data ini menunjukkan bahwa kombinasi CoQ10 dan resveratrol tidak

hanya efektif sebagai agen antiinflamasi dan antioksidan, tetapi juga mampu memperbaiki kerusakan jaringan yang relevan dalam konteks DMT2.

Walaupun hasil penelitian awal menjanjikan, sebagian besar studi masih terbatas pada satu parameter dan belum membandingkan efek pemberian kombinasi CoQ10 dan resveratrol terhadap kadar IL-1 $\beta$  dan SOD. Penelitian lebih lanjut yang mengevaluasi kedua parameter ini secara bersamaan sangat diperlukan untuk memahami efek kombinasi tersebut serta mengembangkan strategi nutrasetik yang lebih efektif dalam pengelolaan DMT2 dan komplikasinya.<sup>11</sup>

Ahmadvand et al. (2012) menemukan bahwa CoQ10 dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan mengurangi glomerulosklerosis pada tikus diabetes tipe 1 yang diinduksi dengan alloxan. Penelitian ini menunjukkan potensi CoQ10 dalam mengatasi gangguan metabolik yang terkait dengan diabetes.<sup>65</sup> Gherardi et al. (2022) mengkaji efek kombinasi CoQ10 dan resveratrol dalam memperbaiki fungsi mitokondria dan parameter metabolik pada pasien dengan DMT2, menegaskan manfaat sinergis kedua senyawa tersebut untuk terapi penuaan dan gangguan metabolik. Soliman et al. (2025) melaporkan bahwa resveratrol yang distabilkan dengan kitosan dan selenium dapat menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan sensitivitas insulin pada model DMT2, serta mengurangi stres oksidatif yang memperburuk kondisi tersebut.<sup>66,67</sup> Mahjabeen et al. (2022) menyoroti peran resveratrol dalam pengaturan kontrol glikemik dan pencegahan progresi DMT2, yang

mendukung potensi terapeutik resveratrol dalam manajemen penyakit ini. Samimi (2024) menjelaskan bahwa CoQ10 memainkan peran penting dalam mengelola DMT2 dan komplikasi kardiovaskular yang sering menyertai, memperbaiki kesehatan metabolik pasien.<sup>50,68</sup>



## BAB III

### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

#### 3.1. Kerangka Teori

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia, resistensi insulin, dan kerusakan progresif sel  $\beta$  pankreas. Patogenesis DMT2 tidak hanya melibatkan gangguan regulasi glukosa, tetapi juga diwarnai oleh peningkatan stres oksidatif dan aktivasi proses inflamasi yang menyebabkan kerusakan jaringan secara sistemik. Jika tidak ditangani dengan baik, kondisi ini akan mempercepat munculnya berbagai komplikasi, baik yang bersifat mikrovaskular maupun makrovaskular, melalui akumulasi produk akhir glikasi (AGEs), gangguan imun, dan penurunan kapasitas antioksidan tubuh.<sup>19</sup> . Streptozotocin (STZ), senyawa yang digunakan dalam penelitian untuk menginduksi DMT2, bekerja dengan merusak sel  $\beta$  pankreas dan mengurangi produksi insulin, yang langsung menyebabkan hiperglikemia. Oleh karena itu, strategi pengelolaan DMT2 seharusnya tidak hanya terfokus pada penurunan kadar glukosa, tetapi juga mencakup penanganan aspek inflamasi dan redoks secara menyeluruh. Stres oksidatif yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara spesies oksigen reaktif (ROS) dan antioksidan dapat memperburuk resistensi insulin dan kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Mengelola stres oksidatif melalui peningkatan kapasitas antioksidan dapat membantu memperbaiki kondisi metabolik dan mengurangi peradangan pada pasien DMT2.

Salah satu indikator utama dari aktivitas inflamasi pada DMT2 adalah interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), yakni sitokin proinflamasi yang disekresikan oleh makrofag, sel dendritik, dan bahkan oleh sel  $\beta$  pankreas sebagai respons terhadap stres metabolik. IL-1 $\beta$  berkontribusi terhadap kematian sel  $\beta$ , penurunan produksi insulin, serta peningkatan resistensi insulin melalui aktivasi inflammasom NLRP3 dan jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B.<sup>69</sup> Kadar IL-1 $\beta$  yang tinggi telah ditemukan pada pasien DMT2 dan juga pada model hewan diabetes, dan peningkatan ini diketahui berkaitan erat dengan keparahan penyakit serta komplikasi kronis seperti nefropati, retinopati, dan neuropati. Dengan demikian, IL-1 $\beta$  menjadi target yang relevan dalam pendekatan terapi antiinflamasi yang bersifat adjuvan.

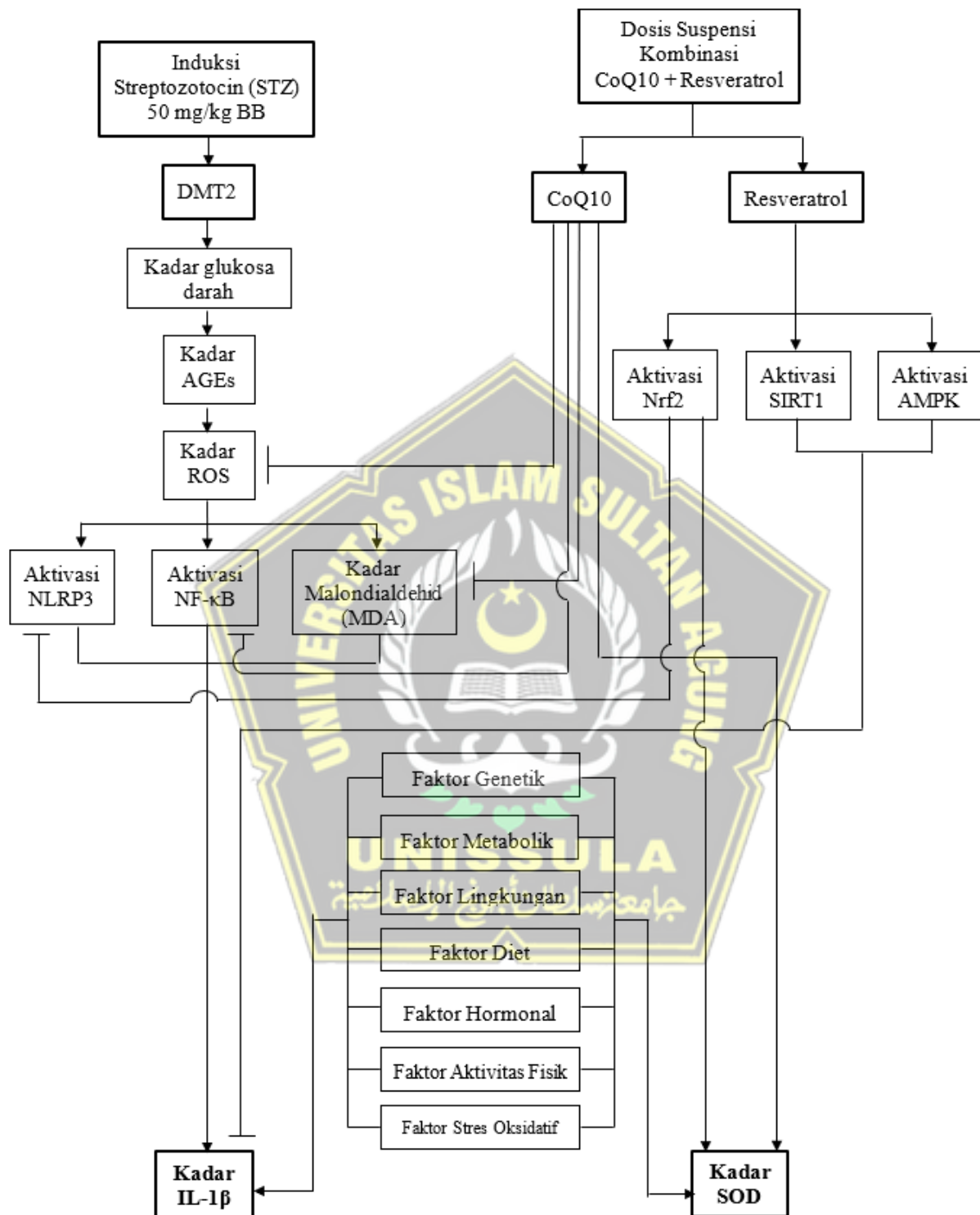
Selain inflamasi, stres oksidatif juga merupakan faktor penting yang memperparah kondisi DMT2. Salah satu komponen utama dalam sistem pertahanan tubuh terhadap stres oksidatif adalah enzim superoksida dismutase (SOD). Enzim ini hadir dalam tiga bentuk utama, yaitu SOD1 (Cu/Zn-SOD) yang berada di sitoplasma, SOD2 (Mn-SOD) di mitokondria, dan SOD3 yang terdapat di ruang ekstraseluler. Fungsi utama SOD adalah mengkonversi superoksida menjadi hidrogen peroksida, yang kemudian didegradasi lebih lanjut oleh enzim lain seperti katalase dan glutathion peroksidase.<sup>38</sup> Pada penderita DMT2, stres oksidatif kronis menyebabkan penurunan aktivitas dan ekspresi SOD, sehingga meningkatkan kerusakan lipid, protein, dan DNA, terutama di jaringan metabolik seperti pankreas dan hati.

Terapi adjuvan untuk DMT2 menggunakan Coenzyme Q10 (CoQ10) dan resveratrol telah banyak dikaji karena sifat antioksidan dan antiinflamasi yang

dimilikinya. CoQ10 merupakan senyawa lipofilik yang terlibat dalam proses transport elektron di mitokondria dan memiliki fungsi sebagai antioksidan endogen. Pada penderita DMT2, CoQ10 dapat membantu menstabilkan fungsi mitokondria, menurunkan produksi ROS, serta menghambat aktivasi jalur inflamasi seperti NF- $\kappa$ B. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa suplementasi CoQ10 dapat meningkatkan kadar SOD, menurunkan malondialdehid (MDA), serta memperbaiki fungsi sel  $\beta$  pankreas.<sup>44</sup>

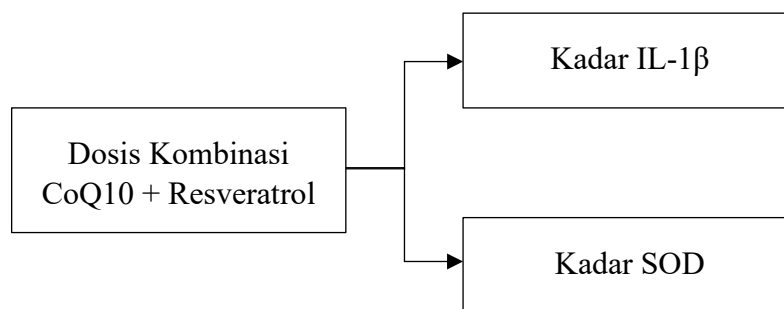
Resveratrol merupakan polifenol yang banyak ditemukan dalam kulit anggur, buah beri, dan kacang-kacangan. Resveratrol bekerja dengan mengaktifkan jalur SIRT1 dan AMPK yang diketahui dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan menekan ekspresi IL-1 $\beta$ . Selain itu, resveratrol juga meningkatkan ekspresi antioksidan melalui aktivasi jalur pensinyalan Nrf2 dan menghambat inflammasom NLRP3. Studi-studi eksperimental menunjukkan bahwa resveratrol mampu menurunkan kadar glukosa darah, menekan IL-1 $\beta$ , serta meningkatkan aktivitas SOD di berbagai jaringan metabolik.<sup>52</sup>

Kombinasi CoQ10 dan resveratrol diharapkan memberikan efek sinergis dalam menurunkan inflamasi dan stres oksidatif secara bersamaan. Mihailovic dan Mohamed (2021) memperlihatkan bahwa kombinasi kedua senyawa ini lebih efektif dibandingkan monoterapi dalam memperbaiki kadar IL-1 $\beta$  dan aktivitas SOD pada model tikus DMT2.<sup>64</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengisi kesenjangan ilmiah tersebut dan memberikan dasar bagi pengembangan terapi nutrasetik yang lebih terarah dalam penanganan komplikasi inflamasi dan stres oksidatif pada DMT2.



Gambar 3.1. Kerangka Teori

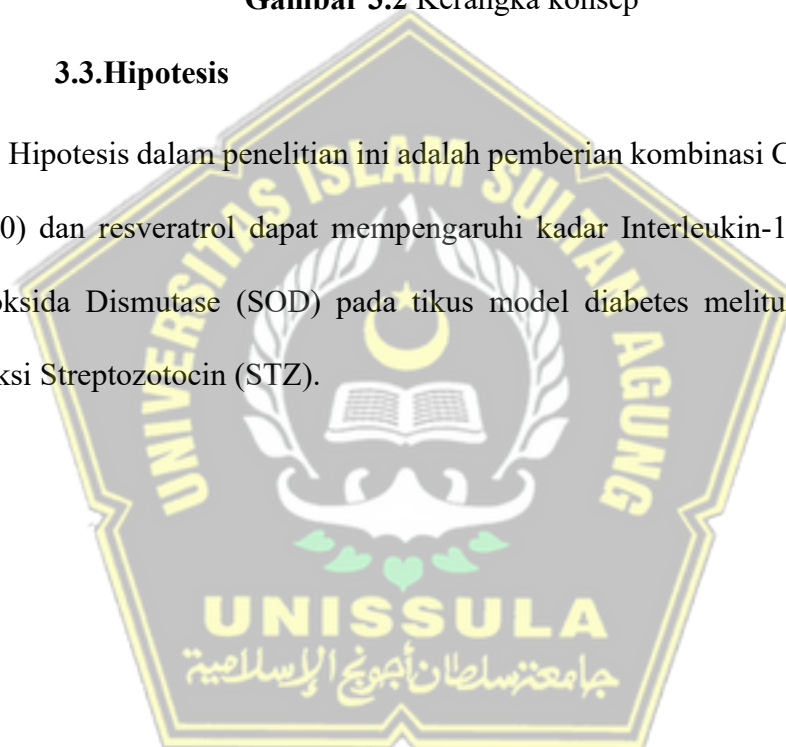
### 3.2. Kerangka Konsep



**Gambar 3.2** Kerangka konsep

### 3.3. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah pemberian kombinasi Coenzyme Q10 (CoQ10) dan resveratrol dapat mempengaruhi kadar Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) dan Superoksida Dismutase (SOD) pada tikus model diabetes melitus tipe 2 yang diinduksi Streptozotocin (STZ).

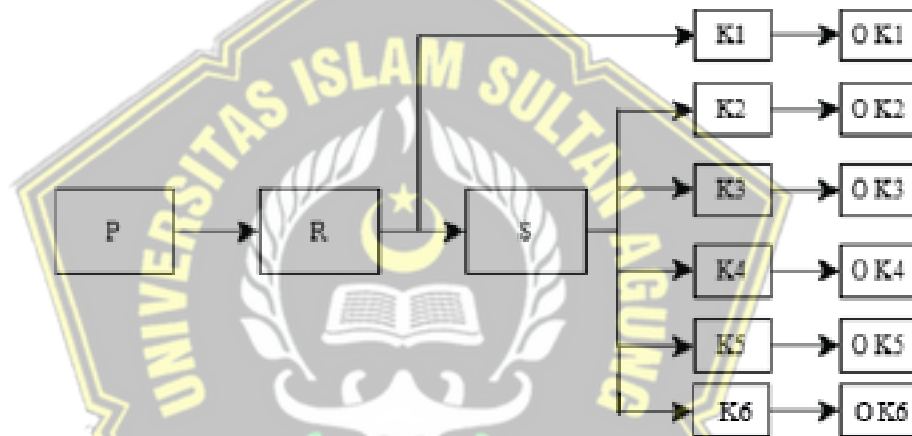


## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* yang menggunakan rancangan *post-test only control group design* dengan pendekatan acak lengkap. Desain penelitian disajikan pada Gambar 4.1.



**Gambar 4.1.** Alur Rancangan Penelitian

Keterangan:

P : Populasi

R : Randomisasi

S : Sampel

O : Observasi

Kelompok Perlakuan:

K1 (kontrol normal): Tikus sehat tanpa induksi diabetes dan tanpa perlakuan

K2 (kontrol negatif): Tikus yang diinduksi STZ dan CMC-Na 0,5%

K3 (kontrol positif): Tikus yang diinduksi STZ dengan pemberian Metformin dosis 100 mg/kgBB<sup>70</sup>

K4 (Perlakuan 1): Tikus yang diinduksi STZ dengan CoQ10 20 mg/kg<sup>17</sup>

K5 (Perlakuan 2): Tikus yang diinduksi STZ dengan resveratrol 20 mg/kg<sup>18</sup>

K6 (Perlakuan 3): Tikus yang diinduksi STZ dengan kombinasi CoQ10 10 mg/kg + resveratrol 10 mg/kg

## 4.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

### 4.2.1. Variabel Penelitian

#### 4.2.1.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah dosis Coenzyme Q10 dan resveratrol yang diberikan secara oral selama periode tertentu setelah induksi DMT2, yaitu:

- a. Dosis CoQ10 tunggal: CoQ10 20 mg/kg BB
- b. Dosis resveratrol tunggal: resveratrol 20 mg/kg BB
- c. Dosis kombinasi: CoQ10 10 mg/kg BB + resveratrol 10 mg/kg BB

Selain itu, kelompok kontrol negatif (tanpa terapi) dan kontrol positif (pemberian Metformin 100 mg/kg BB) digunakan untuk pembandingan.

#### 4.2.1.2. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah:

- a. Kadar IL-1 $\beta$  (Interleukin-1 beta) sebagai indikator tingkat inflamasi sistemik. Pengukuran dilakukan menggunakan

metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dari serum darah tikus.

- b. Kadar Superoksida Dismutase (SOD) sebagai penanda status antioksidan endogen. Aktivitas enzim SOD diukur menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dari serum darah tikus.

#### **4.2.2. Definisi Operasional**

##### **4.2.2.1. Pemberian Kombinasi Coenzyme Q10 dan Resveratrol**

Pemberian CoQ10 dan resveratrol secara oral pada tikus model DMT2 dilakukan dalam tiga kelompok perlakuan, yaitu CoQ10 tunggal dosis 20 mg/kg BB, resveratrol tunggal dosis 20 mg/kg BB, serta kombinasi CoQ10 10 mg/kg BB dan resveratrol 10 mg/kg BB. Sediaan dibuat dalam bentuk suspensi dan diberikan menggunakan sonde lambung satu kali per hari selama 28 hari setelah tikus terinduksi DMT2.

Satuan: mg/kg BB

Skala: Nominal

##### **4.2.2.2. Metformin (Kontrol Positif)**

Metformin diberikan sebagai kontrol positif dengan dosis 100 mg/kg BB secara oral menggunakan sonde, satu kali per hari selama 28 hari, berdasarkan dosis terapeutik standar untuk model tikus diabetes.

Satuan: mg/kg BB

Skala: Rasio

#### 4.2.2.3. Kadar IL-1 $\beta$

Kadar IL-1 $\beta$  diukur dari serum darah tikus menggunakan metode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-29 setelah perlakuan. Pembacaan absorbansi dilakukan dengan spektrofotometer mikroplate reader pada panjang gelombang 450 nm menggunakan ELISA Kit dari *Bioassay Technology Laboratory*.

Satuan: ng/mL

Skala: Rasio

#### 4.2.2.4. Kadar Superoksida Dismutase (SOD)

Aktivitas enzim SOD diukur dari serum darah menggunakan metode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Pengukuran dilakukan pada hari ke-29 setelah perlakuan untuk menilai status antioksidan sistemik.

Satuan: ng/mL

Skala: Rasio

### 4.3. Subjek Penelitian dan Sampel Penelitian

#### 4.3.1. Subjek Penelitian

Subjek dalam penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang berusia antara 8–10 minggu dengan berat badan 200–250 g. Tikus telah melalui proses aklimatisasi selama satu minggu dalam kondisi kandang yang terstandarisasi, meliputi suhu 22–

25°C, kelembaban 50–60%, serta siklus terang-gelap 12 jam. Seluruh tikus dinyatakan sehat secara klinis oleh dokter hewan sebelum dilakukan perlakuan. Tikus digunakan sebagai model diabetes tipe 2 yang diinduksi dengan injeksi streptozotocin (STZ) intraperitoneal dengan dosis sedang (50 mg/kgBB).

#### 4.3.2 Sampel Penelitian

##### 4.3.2.1 Kriteria Inklusi

- a. Tikus jantan galur wistar
- b. Usia 8–10 minggu
- c. Berat badan antara 200–250 g
- d. Sehat dan tidak menunjukkan tanda-tanda kelainan atau infeksi

##### 4.3.2.2 Kriteria Eksklusi

Tikus yang telah diinduksi streptozotocin (STZ) namun tidak mengalami kenaikan kadar glukosa darah >200 mg/dL.

##### 4.3.2.3 Kriteria Drop Out

Tikus yang mengalami kematian selama proses penelitian

#### 4.3.3 Cara Pengambilan Sampel Penelitian

Metode *simple random sampling* digunakan untuk memastikan distribusi sampel yang acak dan tidak bias dalam penelitian ini. Sebanyak 36 ekor tikus jantan galur Wistar yang memenuhi kriteria inklusi dipilih secara acak dan dibagi ke dalam 6 kelompok, dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus. Kelompok penelitian terdiri dari 3

kelompok kontrol (kontrol normal, negatif dan positif) serta 3 kelompok perlakuan yang diberikan kombinasi CoQ10 dan resveratrol dengan konsentrasi berbeda. Tikus dalam setiap kelompok dipilih secara acak untuk memastikan homogenitas perlakuan dan meminimalkan faktor bias dalam penelitian.

#### 4.3.4 Besar Sampel

Perhitungan menggunakan rumus Federer:<sup>71</sup>

Rumus Federer :  $(n-1) \times (t-1) \geq 15$

Keterangan : n = Jumlah sampel

: t = Jumlah kelompok

Banyak Kelompok : 6 kelompok (t =)

Sampel tiap kelompok :  $(n-1) \times (t-1) \geq 15$

$(n-1) \times (6-1) \geq 15$

$(n-1) \times 5 \geq 15$

$5n - 5 \geq 15$

$n \geq (15+5)/5$

$n \geq 4$

Berdasarkan rumus Federer, jumlah sampel tikus yang didapatkan yaitu berjumlah 4 ekor perkelompok.<sup>71</sup> Namun, untuk meningkatkan validitas statistik, mengantisipasi variasi biologis, dan mengurangi dampak dropout, maka dalam penelitian ini digunakan 6 ekor tikus per kelompok.

Dengan demikian, jumlah total tikus Wistar yang digunakan adalah:

6 ekor / kelompok  $\times$  6 kelompok = 36 ekor tikus

Penggunaan 6 tikus per kelompok memberikan *robustness* terhadap variabilitas data dan memastikan uji statistik dapat dilakukan dengan *confidence* yang lebih tinggi. Jumlah ini juga masih sesuai dengan prinsip etik penelitian hewan (3R: *Reduction, Refinement, Replacement*), karena mempertimbangkan keseimbangan antara kebutuhan ilmiah dan kesejahteraan hewan.

#### 4.4. Alat dan Bahan

##### 4.4.1. Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi jarum suntik insulin 1 mL dan spuit 1 mL, mikropipet beserta tip, vial tube 1,5 mL, timbangan digital, *centrifuge*, *water bath*, *feeding tube (oral gavage)*, *magnetic stirrer*, *ELISA plate reader* (spektrofotometer 450 nm), kandang hewan uji standar, alat dokumentasi berupa kamera dan catatan laboratorium, laptop atau komputer untuk analisis data, serta alat pelindung diri yang terdiri atas sarung tangan, masker, dan jas laboratorium.

##### 4.4.2. Bahan

Bahan yang digunakan meliputi streptozotocin (STZ) dengan dosis 50 mg/kg BB secara intraperitoneal, Coenzyme Q10 (CoQ10) murni farmasi ((Selco™), resveratrol murni farmasi ((Selco™), metformin HCl sebagai kontrol positif dengan dosis 100 mg/kg BB, pelarut CoQ10 dan resveratrol berupa CMC Na 0,5%, anestesi ketamin dan xylazine, NaCl

fisiologis 0,9%, aquades steril, reagen ELISA untuk IL-1 $\beta$  (Bioassay Technology Laboratory), serta reagen kit aktivitas enzimatis SOD.

#### **4.5. Cara Penelitian**

##### **4.5.1. Perolehan *Ethical Clearance***

Penelitian ini diawali dengan pengajuan persetujuan etik (*ethical clearance*) kepada Komisi Etik Penelitian Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung Semarang. Persetujuan etik diperlukan guna memastikan bahwa seluruh tahapan penelitian termasuk induksi diabetes menggunakan streptozotocin serta pemberian intervensi kombinasi Coenzyme Q10 dan resveratrol secara oral telah sesuai dengan standar etika yang berlaku pada penelitian hewan.

Protokol penelitian disusun berdasarkan prinsip 3R (*Replacement, Reduction, Refinement*), guna meminimalkan penderitaan hewan coba dan meningkatkan kesejahteraan selama proses eksperimental. Semua prosedur dilakukan secara terstandar untuk menjamin keamanan hewan, validitas ilmiah, serta integritas moral data yang diperoleh.

##### **4.5.2. Prosedur Induksi Diabetes Tipe 2**

Induksi Diabetes Mellitus Tipe 2 pada hewan coba dilakukan dengan injeksi Streptozotocin (STZ).

Langkah-langkah sistematisnya adalah sebagai berikut:

###### **1. Adaptasi Tikus:**

- a. Tikus jantan galur Wistar sebanyak 36 ekor (umur 2–3 bulan, berat badan 200–250 g) diadaptasikan selama 7 hari.

- b. Tikus ditempatkan dalam kandang individu dengan suhu 22–25°C, kelembapan 50–70%, dan pencahayaan 12 jam terang/12 jam gelap.
  - c. Pakan standar dan air minum diberikan ad libitum.
2. Injeksi Streptozotocin (STZ):
- a. Tikus disuntikkan STZ intraperitoneal sebanyak 50 mg/kgBB.
  - b. STZ dilarutkan dalam buffer sitrat pH 4,5 dan disiapkan segar sebelum injeksi.
  - c. Injeksi dilakukan satu kali untuk menimbulkan kerusakan parsial sel  $\beta$  pankreas.
3. Monitoring Glukosa Darah:
- a. 72 jam setelah injeksi STZ, tikus dipuasakan selama 8 jam, kemudian kadar glukosa darah puasa diukur menggunakan glucometer.
  - b. Tikus dinyatakan berhasil mengalami diabetes tipe 2 bila glukosa darah puasa  $>200$  mg/dL.

4. Observasi Klinis:

Selama masa induksi, tikus diamati setiap hari untuk memantau perubahan aktivitas, berat badan, asupan makanan, dan gejala klinis hiperglikemia.

#### 4.5.3. Randomisasi Kelompok Perlakuan

Randomisasi dalam penelitian eksperimental bertujuan untuk menghindari bias seleksi dan memastikan bahwa setiap hewan percobaan memiliki peluang yang sama untuk dimasukkan ke dalam kelompok perlakuan tertentu. Dalam penelitian ini, proses randomisasi dilakukan secara terpisah antara kelompok sehat dan kelompok tikus yang mengalami induksi diabetes. Sebanyak 6 ekor tikus sehat (tidak diberi streptozotocin) ditetapkan terlebih dahulu sebagai kelompok kontrol normal (K1) melalui *simple random sampling* dari populasi awal tikus sehat yang telah beradaptasi dan memenuhi kriteria inklusi. Tikus kelompok ini tidak menjalani prosedur induksi dan tidak menerima intervensi apapun.

Sementara itu, 30 ekor tikus lainnya menjalani induksi diabetes tipe 2 menggunakan kombinasi STZ. Setelah masa induksi, hanya tikus dengan kadar glukosa puasa  $>200$  mg/dL yang dianggap valid sebagai model diabetes tipe 2 dan diikutsertakan dalam randomisasi kelompok perlakuan (K2–K6). Metode randomisasi yang digunakan adalah *simple random sampling* berbasis angka acak. Hal ini bertujuan untuk menjaga objektivitas serta validitas hasil penelitian serta memastikan bahwa pengaruh intervensi terhadap kadar IL-1 $\beta$  dan SOD tidak dipengaruhi oleh variabel tersembunyi yang tidak dikontrol. Hanya tikus yang terverifikasi mengalami hiperglikemia yang dilibatkan pada pembagian kelompok.

Tikus dibagi secara merata ke dalam enam kelompok, masing-masing terdiri dari 6 ekor:

- a. K1 (Kontrol sehat): Tikus sehat tanpa induksi STZ
- b. K2 (kontrol negatif): Tikus yang diinduksi STZ tanpa terapi
- c. K3 (kontrol positif): Tikus yang diinduksi STZ dengan pemberian Metformin dosis 100 mg/kgBB
- d. K4 (Perlakuan 1): Tikus yang diinduksi STZ dengan kombinasi CoQ10 20 mg/kg
- e. K5 (Perlakuan 2): Tikus yang diinduksi STZ dengan kombinasi CoQ10 20 mg/kg
- f. K6 (Perlakuan 3): Tikus yang diinduksi STZ dengan kombinasi CoQ10 10 mg/kg + resveratrol 10 mg/kg

#### **4.5.4. Pembuatan dan Pemberian Intervensi**

Intervensi diberikan melalui rute oral (per sonde lambung) menggunakan suspensi dalam larutan CMC-Na 0,5% selama 28 hari berturut-turut.

##### **4.5.4.1. Pembuatan Suspensi Kombinasi Coenzyme Q10 dan Resveratrol**

Sebanyak 1 g CoQ10 dan 1 g Resveratrol masing-masing dicampurkan ke dalam 1 L larutan CMC-Na 0,5%. Proses pencampuran dilakukan dengan pengadukan kontinu untuk memastikan bahwa kedua zat aktif tersebut terdispersi secara merata dalam larutan hingga tercapai kondisi homogen. Setelah suspensi tercampur dengan baik, campuran tersebut kemudian

dipindahkan ke dalam botol penyimpanan yang telah disiapkan. CoQ10 dan Resveratrol dicampur dalam satu suspensi dengan perbandingan 1:1 (mg/kgBB) untuk pembuatan kombinasi.

#### 4.5.4.2. Pemberian Intervensi

##### 1. Metode Pemberian:

Intervensi diberikan secara oral menggunakan sonde lambung (*feeding needle*) satu kali sehari selama 28 hari. Pemberian dilakukan setiap hari pada waktu yang sama untuk menjaga konsistensi.

- a. K1 (Kontrol sehat): tidak diberikan intervensi.
- b. K2 (Kontrol negatif): diberikan CMC-Na 0,5%
- c. K3 (Kontrol positif): diberikan Metformin 100 mg/kgBB.
- d. K4: diberikan suspensi CoQ10 20 mg/kgBB.
- e. K5: diberikan suspensi Resveratrol 20 mg/kgBB.
- f. K6: diberikan suspensi kombinasi CoQ10 10 mg/kgBB + Resveratrol 10 mg/kgBB.

##### 2. Monitoring Selama Perlakuan:

Selama 28 hari perlakuan, tikus dimonitor setiap hari untuk mengamati perubahan perilaku, berat badan, dan kondisi umum. Konsumsi pakan dan air juga dicatat untuk menilai efek samping potensial dari pemberian kombinasi senyawa.

##### 3. Pencatatan Dosis dan Volume:

Volume suspensi yang diberikan disesuaikan dengan berat badan masing-masing tikus, dihitung berdasarkan mg/kgBB dan diperbarui secara berkala. Seluruh proses pencampuran dan pemberian intervensi dicatat secara rinci dalam lembar observasi harian.

#### **4.5.5. Pengambilan Sampel Darah dan Serum**

Pengambilan sampel darah dilakukan pada akhir masa intervensi (hari ke-29) untuk mendapatkan serum yang akan dianalisis kadar IL-1 $\beta$  dan aktivitas enzim SOD. Langkah-langkah pengambilan sampel darah dan serum pada tikus dilakukan sesuai prosedur. Tikus dipuasakan selama 8 jam sebelum pengambilan darah, dengan tetap memberikan akses air minum *ad libitum*, untuk menstabilkan kadar glukosa darah dan menghindari fluktuasi metabolik yang dapat mempengaruhi biomarker inflamasi dan antioksidan. Setelah itu, tikus dibius menggunakan kombinasi ketamin (60 mg/kgBB) dan xylazine (20 mg/kgBB) secara intraperitoneal, dan prosedur pengambilan darah dilakukan setelah hewan kehilangan refleks nyeri. Sampel darah diambil sebanyak 3-5 mL dari vena orbital atau vena jantung menggunakan spuit dan jarum steril, lalu ditampung dalam tabung EDTA untuk plasma dan/atau tabung kosong untuk serum, sesuai dengan kebutuhan analisis. Darah yang telah diambil kemudian disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit pada suhu 4°C untuk memisahkan serum dari komponen darah lainnya. Serum yang terpisah dipindahkan ke dalam vial mikrotube steril dan disimpan

pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  atau  $-80^{\circ}\text{C}$  hingga waktu analisis biomarker. Serum ini selanjutnya digunakan untuk pemeriksaan kadar IL-1 $\beta$  dan aktivitas enzim SOD menggunakan metode ELISA.

#### 4.5.6. Pemeriksaan Kadar IL-1 $\beta$

Pemeriksaan kadar Interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) bertujuan untuk menilai tingkat inflamasi sistemik pada tikus model diabetes tipe 2 yang telah diberikan intervensi kombinasi Coenzyme Q10 dan resveratrol. IL-1 $\beta$  merupakan sitokin proinflamasi utama yang banyak digunakan sebagai indikator peradangan pada berbagai kondisi patologis, termasuk diabetes melitus. Metode yang digunakan adalah *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), yang mampu mendeteksi dan mengukur konsentrasi IL-1 $\beta$  secara kuantitatif dalam sampel serum.

Langkah-langkah pemeriksaan kadar IL-1 $\beta$  dimulai dengan mempersiapkan kit dan reagen sesuai petunjuk, termasuk standard IL-1 $\beta$ , substrat, buffer, dan stop solution, serta mikrotiter plate yang telah dilapisi antibodi anti-IL-1 $\beta$  pada suhu ruang. Sampel serum yang telah disentrifugasi kemudian dimasukkan ke dalam well mikrotiter sebanyak 50–100  $\mu\text{L}$ , dengan masing-masing sampel dimasukkan secara duplo untuk meningkatkan akurasi. Selanjutnya, reagen deteksi spesifik IL-1 $\beta$  (*conjugate antibody*) ditambahkan ke tiap sumur, dan inkubasi dilakukan pada suhu ruang selama 30–60 menit untuk membentuk kompleks antigen-antibodi. Setelah inkubasi, plate dicuci dengan washing buffer sebanyak 3–5 kali untuk menghilangkan reagen yang tidak berikatan. Substrat

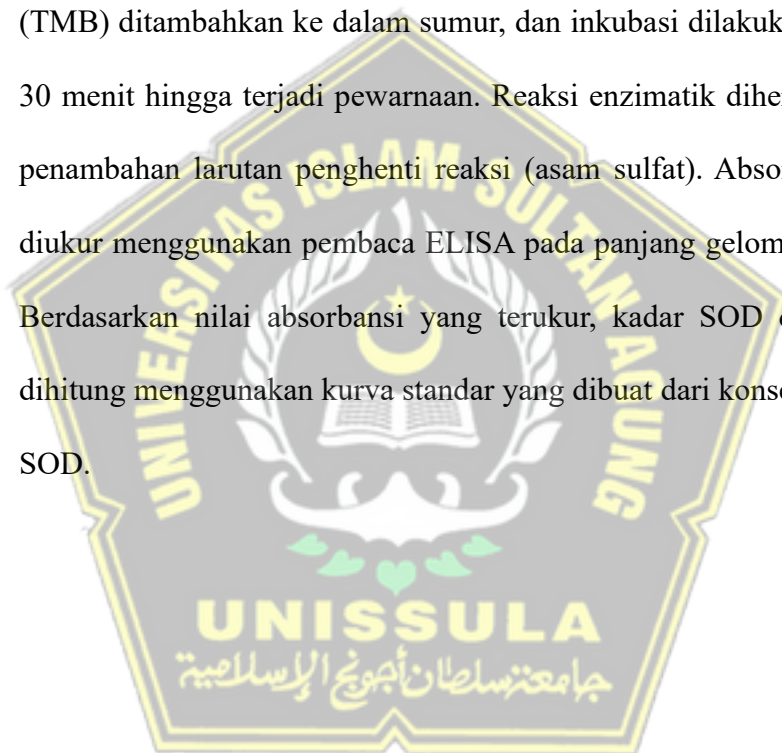
kromogenik (TMB) kemudian ditambahkan, dan reaksi dibiarkan berlangsung hingga warna biru terbentuk. Proses ini dihentikan dengan penambahan stop solution, yang mengubah warna menjadi kuning. Absorbansi sampel dibaca menggunakan *ELISA plate reader* pada panjang gelombang 450 nm, di mana nilai absorbansi yang terbaca berkorelasi langsung dengan konsentrasi IL-1 $\beta$  dalam sampel. Untuk analisis hasil, kurva standar dibuat dari serial konsentrasi IL-1 $\beta$  untuk menghitung kadar IL-1 $\beta$  setiap sampel, yang akhirnya dilaporkan dalam satuan pg/mL.

#### 4.5.7. Pemeriksaan Kadar SOD

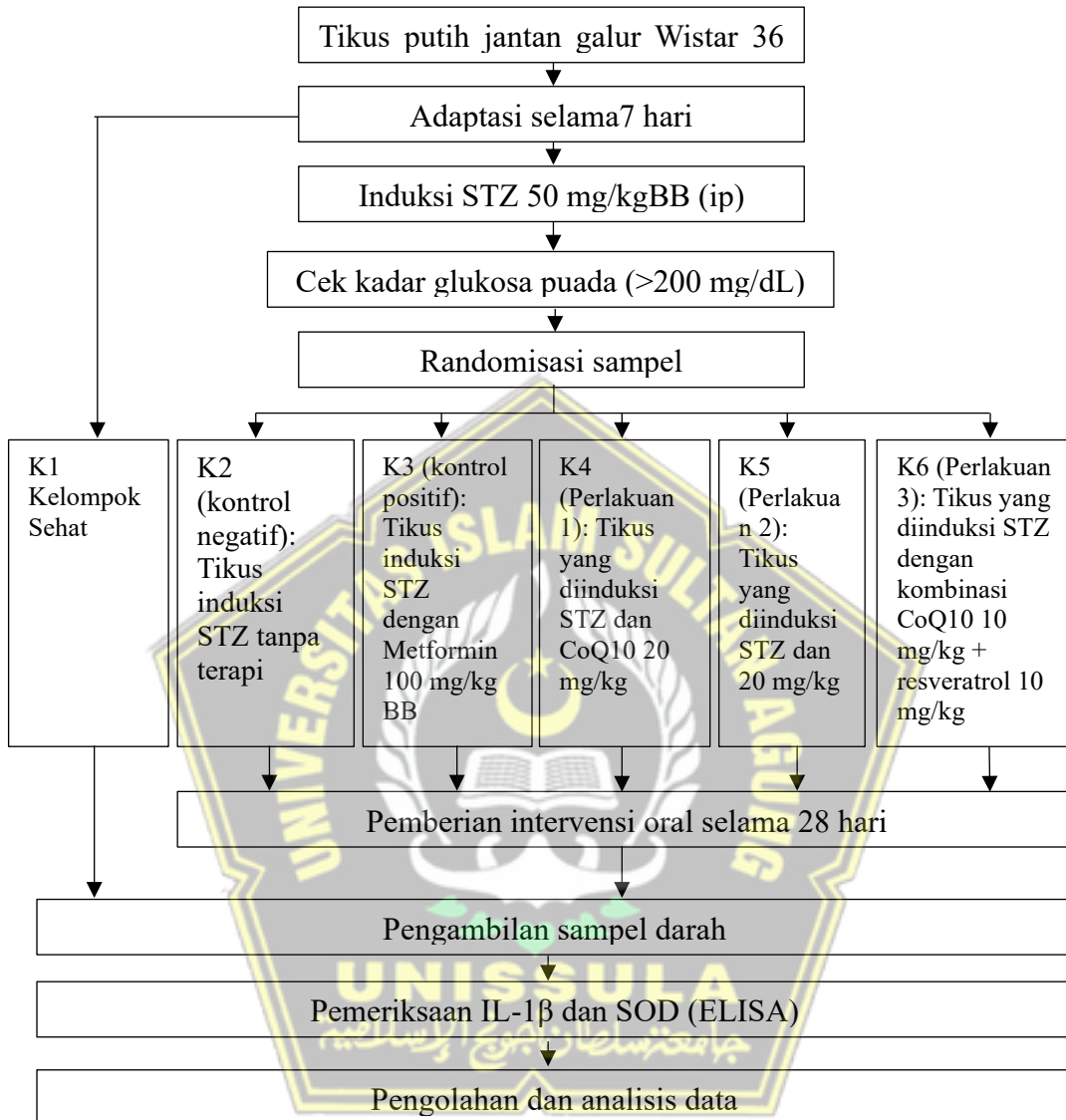
Pemeriksaan ini dilakukan untuk menilai kemampuan kombinasi CoQ10 dan resveratrol dalam meningkatkan sistem pertahanan antioksidan pada model diabetes. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode ELISA.

Pemeriksaan kadar SOD dimulai dengan menyiapkan mikrotiter *plate* (*ELISA plate*) yang telah dilapisi dengan antibodi spesifik terhadap SOD. *Plate* harus diperiksa untuk memastikan jumlah sumur yang tepat dan bebas dari kontaminasi. Selanjutnya, sampel serum atau plasma ditambahkan ke dalam sumur *plate* dengan volume sekitar 50-100  $\mu$ L per sumur. Larutan standar SOD dengan konsentrasi yang diketahui ditambahkan ke dalam sumur lainnya untuk membuat kurva standar. *Plate* kemudian diinkubasi pada suhu kamar atau 37°C selama 1-2 jam untuk memungkinkan interaksi antara sampel dan antibodi spesifik. Setelah inkubasi, *plate* dicuci menggunakan buffer pencucian untuk

menghilangkan senyawa yang tidak terikat, dengan pencucian dilakukan sebanyak 3-5 kali sesuai protokol kit. Kemudian, antibodi konjugat yang terikat pada enzim (seperti HRP atau AP) ditambahkan untuk mengenali SOD dalam sampel. Inkubasi dilanjutkan selama 1 jam pada suhu kamar atau sesuai petunjuk kit. Setelah inkubasi, pencucian plate dilakukan kembali untuk menghilangkan antibodi yang tidak terikat. Substrat enzim (TMB) ditambahkan ke dalam sumur, dan inkubasi dilakukan selama 15-30 menit hingga terjadi pewarnaan. Reaksi enzimatik dihentikan dengan penambahan larutan penghenti reaksi (asam sulfat). Absorbansi sampel diukur menggunakan pembaca ELISA pada panjang gelombang 450 nm. Berdasarkan nilai absorbansi yang terukur, kadar SOD dalam sampel dihitung menggunakan kurva standar yang dibuat dari konsentrasi standar SOD.



#### 4.6. Alur Penelitian



Gambar 4.2. Alur Penelitian

#### 4.7. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung (UNISSULA), Semarang, Jawa Tengah. Penelitian direncanakan berlangsung mulai bulan Januari 2026.

#### 4.8. Analisis Data

Data kadar IL-1 $\beta$  dan SOD dianalisis statistik deskriptif untuk menentukan rata-rata dan standar deviasi ( $\text{mean} \pm \text{SD}$ ). Normalitas distribusi data diuji menggunakan *Shapiro-Wilk test*, dan homogenitas varians antar kelompok diuji dengan *Levene's Test*. Data SOD terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ) dan varians homogen ( $p > 0,05$ ) sehingga uji beda antar kelompok dilakukan menggunakan *One-Way ANOVA* dengan uji *Post Hoc Tukey HSD*. Data IL-1 $\beta$  yang tidak terdistribusi normal ( $p < 0,05$ ) menggunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis Test* dan didapat hasil perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ ) sehingga analisis dilanjutkan dengan *Mann-Whitney Test*. Semua analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 27.0, dan nilai  $p < 0,05$  dianggap signifikan secara statistik. Hasil analisis akan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik batang untuk memvisualisasikan perbedaan kadar IL-1 $\beta$  dan SOD antar kelompok perlakuan.

## BAB V

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek pemberian kombinasi Coenzyme Q10 dan resveratrol terhadap kadar IL-1 $\beta$  dan SOD pada tikus model diabetes tipe 2 yang diinduksi streptozotocin (STZ). Studi ini menggunakan desain eksperimental *in vivo* dengan rancangan *post-test only control group design* selama 31 hari, melibatkan 36 ekor tikus Wistar jantan yang telah diadaptasi di laboratorium selama 7 hari.

Setelah periode adaptasi, tikus dibagi secara acak ke dalam enam kelompok perlakuan. Kelompok K1 berperan sebagai kontrol normal tanpa induksi diabetes dan tanpa terapi. Kelompok K2 adalah kontrol negatif, yaitu tikus yang diinduksi STZ tanpa terapi. Kelompok K3 berfungsi sebagai kontrol positif, diberikan Metformin 100 mg/kgBB. Kelompok K4 menerima CoQ10 20 mg/kgBB, K5 menerima Resveratrol 20 mg/kgBB, dan K6 menerima kombinasi CoQ10 10 mg/kgBB + Resveratrol 10 mg/kgBB.

Induksi diabetes tipe 2 dilakukan melalui injeksi STZ intraperitoneal 50 mg/kgBB, diikuti pemeriksaan glukosa darah puasa setelah 72 jam untuk memastikan keberhasilan model diabetes (glukosa puasa >200 mg/dL). Selama periode perlakuan, intervensi diberikan secara oral setiap hari pada waktu yang konsisten. Tikus dimonitor harian terkait perilaku, berat badan, konsumsi pakan, dan tanda klinis hiperglikemia.

Pada akhir penelitian, sampel darah diambil setelah puasa 8 jam, dan serum dipisahkan melalui sentrifugasi untuk pemeriksaan kadar IL-1 $\beta$  dan aktivitas SOD menggunakan metode ELISA. Analisis statistik dilakukan untuk membandingkan perbedaan antar kelompok perlakuan.

### 5.1.1 Validasi Model Diabetes Tipe 2

Pemantauan glukosa darah dilakukan 72 jam setelah injeksi Streptozotocin (STZ) untuk menilai keberhasilan induksi diabetes tipe 2 pada tikus. Pemeriksaan ini bertujuan untuk memastikan keberhasilan induksi diabetes tipe 2, di mana tikus yang mengalami hiperglikemia dengan GDS >200 mg/dL dianggap berhasil menjadi model diabetes. Sebelum pengukuran, tikus dipuasakan selama 8 jam untuk menstabilkan kadar glukosa darah dan mengurangi pengaruh pakan terhadap hasil. Kadar glukosa darah puasa diukur menggunakan glucometer dari sampel darah tikus. Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa (GDP) pada setiap kelompok setelah induksi STZ disajikan pada Tabel 5.1.

**Tabel 5.1** Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP) 72 Jam setelah Induksi STZ.

<b>GDP (mg/dL)</b>	<b>Tikus Sehat (K1)</b>	<b>Kontrol Negatif (K2)</b>	<b>Kontrol Positif (K3)</b>	<b>CoQ10 20mg (K4)</b>	<b>RSV 20mg (K5)</b>	<b>CoQ10 10mg + RSV 10mg (K6)</b>
Mean	68,17	360,50	366,50	338,17	379,00	327,67
SD	16,67	131,17	115,60	154,44	144,79	122,22

Berdasarkan Tabel 5.1, tikus sehat (K1) menunjukkan kadar glukosa darah puasa yang rendah dan konsisten, dengan rata-rata  $68,17 \pm 16,67$  mg/dL, menandakan kondisi fisiologis normal sebelum perlakuan. Sebaliknya, tikus yang diinduksi STZ (K2–K6) menunjukkan peningkatan

kadar glukosa yang jelas, menegaskan keberhasilan induksi model diabetes tipe 2.

Pada kelompok kontrol negatif (K2), sebagian besar tikus memiliki kadar glukosa yang sangat tinggi, melebihi 400 mg/dL, meskipun ada satu tikus yang berada di bawah 200 mg/dL (102 mg/dL). Kondisi ini menghasilkan rata-rata GDP  $360,50 \pm 131,17$  mg/dL, mencerminkan adanya variasi individu namun secara keseluruhan hiperglikemia berhasil tercapai. Kelompok kontrol positif (K3) menunjukkan pola serupa, dengan sebagian besar tikus memiliki GDP di atas 400 mg/dL dan rata-rata  $366,50 \pm 115,60$  mg/dL.

Kelompok perlakuan CoQ10 20 mg/kg (K4) dan RSV 20 mg/kg (K5) menampilkan tren serupa, dengan rata-rata masing-masing  $338,17 \pm 154,44$  mg/dL dan  $379,00 \pm 144,79$  mg/dL. Beberapa tikus menunjukkan kadar glukosa yang relatif lebih rendah, namun mayoritas berada di kisaran 400–500 mg/dL. Pada kelompok kombinasi CoQ10 + RSV 10 mg/kg (K6), rata-rata GDP tercatat  $327,67 \pm 122,22$  mg/dL, dengan sebagian besar tikus menunjukkan hiperglikemia nyata.

Hasil ini menegaskan bahwa induksi STZ berhasil menciptakan model diabetes tipe 2 pada tikus, dengan mayoritas tikus yang diinduksi mengalami hiperglikemia di atas 200 mg/dL. Tikus K1 tetap berada dalam kondisi normal, sehingga perbedaan antara kelompok sehat dan kelompok diabetes menjadi jelas. Validasi ini memastikan bahwa kelompok K2–K6

dapat digunakan sebagai model diabetes tipe 2 yang valid untuk uji intervensi CoQ10, RSV, maupun kombinasi keduanya.

### 5.1.2 Hasil Pemeriksaan Kadar IL-1 $\beta$

Kadar IL-1 $\beta$  pada serum tikus model diabetes tipe 2 diperiksa setelah 28 hari perlakuan untuk mengevaluasi respons inflamasi akibat induksi STZ serta pengaruh pemberian CoQ10, resveratrol (RSV), dan kombinasi keduanya. Hasil analisis kadar IL-1 $\beta$  disajikan pada Tabel 5.2.

**Tabel 5.2** Deskriptif Rata-rata Kadar IL-1 $\beta$  dan Uji *Kruskal-Wallis*

Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kontrol Negatif (K2)	Kontrol Positif (K3)	CoQ10 20mg (K4)	RSV 20mg (K5)	CoQ10 10mg + RSV 10mg (K6)	<i>P</i> value
<b>Kadar IL-1<math>\beta</math> (ng/mL) (n=6)</b>							
<i>Mean</i>	7,56	13,84	9,61	10,84	11,49	7,77	
<i>SD</i>	1,27	3,84	3,13	1,48	2,62	3,61	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0,636	0,105	0,423	0,006	0,058	0,022	
<i>Levene Test</i>							0,321
<i>Kruskal-Wallis</i>							0,010

Keterangan:

*Shapiro-Wilk* = Distribusi tidak normal ( $p < 0,05$ )

*Levene Test* = Data homogen ( $p > 0,05$ )

*Kruskal-Wallis* = Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ( $p < 0,05$ )

Berdasarkan Tabel 5.2, kadar IL-1 $\beta$  tertinggi ditemukan pada kelompok kontrol negatif (K2) yang diinduksi STZ tanpa terapi, yaitu 13,84  $\pm$  3,84 ng/mL, menandakan peningkatan respons inflamasi akibat diabetes tipe 2. Kadar IL-1 $\beta$  berikutnya terdapat pada kelompok yang menerima perlakuan tunggal, yaitu kelompok RSV 20 mg/kg (K5) sebesar 11,49  $\pm$  2,62 ng/mL, diikuti oleh kelompok CoQ10 20 mg/kg (K4) sebesar 10,84  $\pm$  1,48 ng/mL. Kelompok kontrol positif (K3) yang menerima metformin memiliki kadar IL-1 $\beta$  sebesar 9,61  $\pm$  3,13 ng/mL. Kadar IL-1 $\beta$  terendah di antara tikus

yang diinduksi diabetes terdapat pada kelompok kombinasi CoQ10 + RSV 10 mg/kg (K6) yaitu  $7,77 \pm 3,61$  ng/mL, mendekati nilai pada kelompok tikus sehat (K1) sebesar  $7,56 \pm 1,27$  ng/mL.

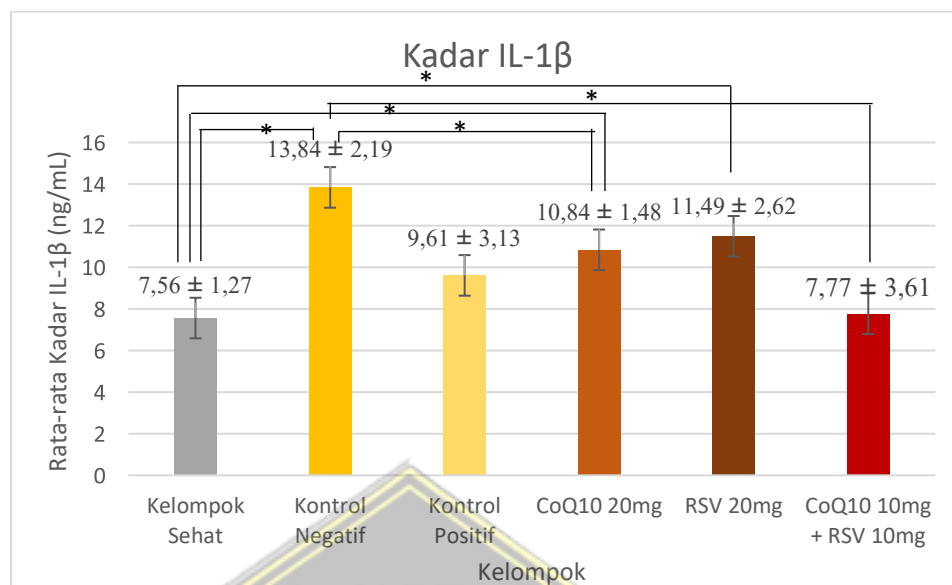
Hasil uji normalitas *Shapiro–Wilk* menunjukkan bahwa beberapa kelompok tidak terdistribusi normal ( $p < 0,05$ ), yaitu K4 ( $p = 0,006$ ) dan K6 ( $p = 0,022$ ). Uji homogenitas varians dengan *Levene test* menunjukkan data bersifat homogen ( $p = 0,321$ ;  $p > 0,05$ ), sehingga analisis perbedaan antar kelompok dilakukan menggunakan uji nonparametrik *Kruskal–Wallis*.

Hasil uji *Kruskal–Wallis* menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kadar IL-1 $\beta$  antar kelompok perlakuan ( $p = 0,010$ ), menunjukkan bahwa pemberian CoQ10, RSV, maupun kombinasi keduanya mampu menurunkan respons inflamasi pada tikus diabetes tipe 2. Analisis lanjutan menggunakan uji *post hoc Mann–Whitney* dilakukan untuk mengetahui perbedaan spesifik antar kelompok. Hasil analisis *Post Hoc Mann Whitney* ditampilkan pada Tabel 5.3

**Tabel 5.3** Hasil Uji *Post Hoc Mann Whitney* setelah Perlakuan terhadap rata-rata kadar IL-1 $\beta$

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6
K1	-	0,004*	0,297	0,004*	0,037*	0,423
K2		-	0,078	0,037*	0,337	0,037*
K3			-	0,262	0,262	0,200
K4				-	0,749	0,055
K5					-	0,078
K6						-

Keterangan: \*Bermakna  $p < 0,05$



\* = berbeda signifikan ( $p < 0,05$ )

**Gambar 5.4** Perbandingan Kadar IL-1β antar Kelompok Perlakuan

Tabel 5.3 dan Gambar 5.1 menunjukkan perbedaan signifikan kadar IL-1β hasil uji *post hoc Mann-Whitney* pada beberapa pasangan kelompok. Kadar IL-1β pada kelompok tikus sehat (K1) berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol negatif (K2) ( $p=0,004$ ), kelompok CoQ10 20 mg/kg (K4) ( $p=0,004$ ), dan kelompok RSV 20 mg/kg (K5) ( $p=0,037$ ). Kelompok kontrol negatif (K2) juga berbeda signifikan dengan kelompok CoQ10 20 mg/kg (K4) ( $p=0,037$ ) serta kelompok kombinasi CoQ10 + RSV 10 mg/kg (K6) ( $p=0,037$ ).

Perbedaan antara kelompok kontrol positif (K3) dengan kelompok lainnya tidak signifikan ( $p > 0,05$ ). Perbandingan antar kelompok perlakuan tunggal (K4 dan K5) maupun kombinasi (K6) secara umum juga tidak menunjukkan perbedaan signifikan satu sama lain ( $p > 0,05$ ), kecuali K6 yang menunjukkan penurunan signifikan bila dibandingkan dengan K2. Hasil ini mengindikasikan bahwa pemberian CoQ10, RSV, maupun

kombinasi keduanya mampu menurunkan kadar IL-1 $\beta$  pada tikus diabetes tipe 2, dengan efek paling nyata terlihat pada kelompok kombinasi CoQ10 + RSV (K6).

### 5.1.3 Hasil Pemeriksaan Kadar SOD

Kadar SOD pada serum tikus model diabetes tipe 2 diperiksa setelah 28 hari perlakuan untuk menilai aktivitas sistem pertahanan antioksidan dan efek pemberian CoQ10, resveratrol (RSV), maupun kombinasi keduanya.

Hasil analisis kadar SOD disajikan pada Tabel 5.4.

**Tabel 5.4** Deskriptif Rata-rata Kadar SOD dan Uji *One Way-ANOVA*

Kelompok	Tikus Sehat (K1)	Kontrol Negatif (K2)	Kontrol Positif (K3)	CoQ10 20mg (K4)	RSV 20mg (K5)	CoQ10 10mg + RSV 10mg (K6)	<i>P value</i>
<b>Kadar SOD (ng/mL) (n=6)</b>							
<i>Mean</i>	2,64	1,93	2,48	2,83	2,41	3,22	
<i>SD</i>	0,50	0,49	0,38	0,58	0,49	0,47	
<i>Shapiro-Wilk</i>	0,629	0,361	0,942	0,499	0,186	0,921	
<i>Levene Test</i>							0,771
<i>One Way-ANOVA</i>							0,003

Keterangan:

*Shapiro-Wilk* = Distribusi normal ( $p > 0,05$ )

*Levene Test* = Data homogen ( $p > 0,05$ )

*One Way-ANOVA* = Terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ( $p < 0,05$ )

Berdasarkan Tabel 5.4, kadar SOD terendah terdapat pada kelompok kontrol negatif (K2) yang mengalami induksi STZ tanpa terapi, yaitu  $1,93 \pm 0,49$  ng/mL. Kadar SOD berikutnya terdapat pada kelompok RSV 20 mg/kg (K5) sebesar  $2,41 \pm 0,49$  ng/mL, diikuti oleh kelompok kontrol positif (K3) yang menerima Metformin sebesar  $2,48 \pm 0,38$  ng/mL. Kelompok tikus sehat (K1) memiliki kadar SOD sebesar  $2,64 \pm 0,50$  ng/mL, sedangkan kelompok CoQ10 20 mg/kg (K4) menunjukkan peningkatan

menjadi  $2,83 \pm 0,58$  ng/mL. Kadar SOD tertinggi dicapai pada kelompok kombinasi CoQ10 + RSV 10 mg/kg (K6) yaitu  $3,22 \pm 0,47$  ng/mL.

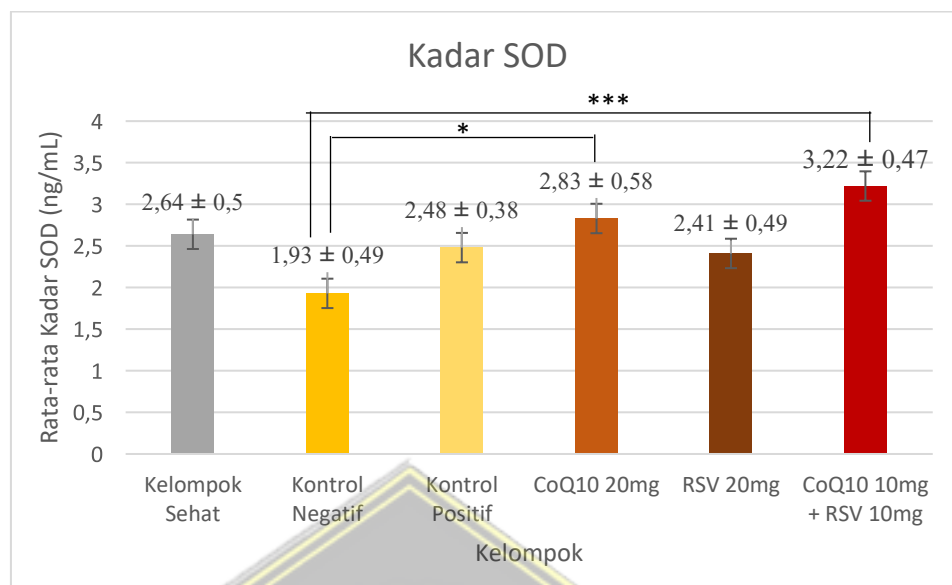
Hasil uji normalitas *Shapiro–Wilk* menunjukkan bahwa seluruh kelompok terdistribusi normal ( $p>0,05$ ), dan uji homogenitas varians dengan *Levene test* menunjukkan data bersifat homogen ( $p=0,771$ ). Analisis *One Way ANOVA* menunjukkan perbedaan signifikan kadar SOD antar kelompok perlakuan ( $p=0,003$ ), menandakan bahwa pemberian CoQ10, RSV, maupun kombinasi keduanya meningkatkan aktivitas antioksidan pada tikus diabetes tipe 2, dengan efek paling nyata terlihat pada kombinasi CoQ10 + RSV (K6).

Analisis *post hoc Tukey HSD* dilakukan untuk mengetahui perbedaan spesifik kadar SOD antar pasangan kelompok setelah perlakuan. Uji ini bertujuan mengidentifikasi kelompok mana saja yang menunjukkan peningkatan aktivitas antioksidan secara signifikan dibandingkan kelompok lainnya. Hasil uji *post hoc Tukey HSD* disajikan pada Tabel 5.5.

**Tabel 5.5** Hasil Uji *Post Hoc Tukey HSD* setelah Perlakuan terhadap rata-rata kadar SOD

Kelompok	K1	K2	K3	K4	K5	K6
<b>K1</b>	-	0,152	0,994	0,981	0,966	0,332
<b>K2</b>		-	0,382	0,034*	0,532	<0,001*
<b>K3</b>			-	0,816	1,000	0,126
<b>K4</b>				-	0,672	0,742
<b>K5</b>					-	0,074
<b>K6</b>						-

Keterangan: \*Bermakna  $p<0,05$



\* = berbeda signifikan ( $p < 0,05$ )

**Gambar 5.5** Perbandingan Kadar SOD antar Kelompok Perlakuan

Berdasarkan hasil uji *post hoc Tukey HSD* pada Tabel 5.2 dan Gambar 5.5, terdapat perbedaan signifikan kadar SOD pada beberapa pasangan kelompok. Kelompok kontrol negatif (K2) berbeda signifikan dengan kelompok CoQ10 20 mg/kg (K4) ( $p=0,034$ ) dan kelompok kombinasi CoQ10 + RSV 10 mg/kg (K6) ( $p < 0,001$ ). Perbedaan antar kelompok lainnya, termasuk kelompok kontrol sehat (K1), kontrol positif (K3), serta perlakuan tunggal RSV 20 mg/kg (K5), tidak menunjukkan signifikansi ( $p > 0,05$ ).

Temuan ini menegaskan bahwa pemberian CoQ10, terutama dalam kombinasi dengan RSV, secara signifikan meningkatkan aktivitas antioksidan SOD pada tikus diabetes tipe 2. Efek peningkatan yang diberikan oleh pemberian tunggal RSV atau metformin tidak menunjukkan perbedaan signifikan dibandingkan kelompok kontrol negatif maupun kelompok lainnya.

## 5.2 Pembahasan

Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh kombinasi Coenzyme Q10 (CoQ10) dan resveratrol (RSV) terhadap kadar IL-1 $\beta$  dan aktivitas SOD pada tikus model diabetes tipe 2. Diabetes tipe 2 merupakan kondisi metabolik kronis yang ditandai oleh resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin, sehingga menyebabkan hiperglikemia, stres oksidatif, dan aktivasi mediator inflamasi.<sup>20</sup> Gangguan ini dapat menimbulkan kerusakan jaringan dan komplikasi sistemik, sehingga strategi pengurangan inflamasi dan peningkatan antioksidan menjadi fokus penting dalam terapi suplementasi.<sup>21</sup>

Model diabetes tipe 2 pada tikus Wistar direplikasi melalui induksi Streptozotocin (STZ), yang secara selektif merusak sel  $\beta$  pankreas, menurunkan sekresi insulin, dan meningkatkan kadar glukosa darah.<sup>13</sup> Validasi model dilakukan dengan pengukuran glukosa darah puasa 72 jam setelah injeksi STZ. Hasil menunjukkan bahwa semua kelompok yang diinduksi STZ (K2–K6) mayoritas mengalami hiperglikemia dengan kadar glukosa di atas 200 mg/dL. Temuan ini menegaskan bahwa induksi STZ berhasil menciptakan model diabetes tipe 2 yang konsisten dan dapat digunakan untuk mengevaluasi efek intervensi CoQ10, RSV, maupun kombinasi keduanya terhadap respons inflamasi dan aktivitas antioksidan pada tikus.

Hiperglikemia yang terjadi setelah induksi STZ memicu stres oksidatif dan aktivasi jalur inflamasi, sehingga pengukuran kadar IL-1 $\beta$  diperlukan untuk menilai sejauh mana intervensi CoQ10, RSV, maupun kombinasi keduanya mampu menekan respons inflamasi pada tikus diabetes tipe 2. Tikus sehat (K1) tetap

menunjukkan kadar IL-1 $\beta$  yang rendah, menegaskan kondisi fisiologis normal tanpa stimulasi inflamasi akibat hiperglikemia.<sup>72</sup> Perbandingan ini menegaskan bahwa penurunan IL-1 $\beta$  pada K3–K6 merupakan efek dari intervensi masing-masing, dengan kombinasi CoQ10 dan RSV memberikan efek paling optimal dalam menekan respons inflamasi pada diabetes tipe 2.

Kadar IL-1 $\beta$  yang tinggi pada kelompok kontrol negatif (K2) menegaskan bahwa induksi STZ berhasil memicu respons inflamasi pada tikus diabetes tipe 2. Dalam model tikus *in vivo*, induksi diabetes tipe 2 dengan streptozotocin secara signifikan meningkatkan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) bersama IL-6 dan TNF- $\alpha$ , mencerminkan aktivasi respons inflamasi kronik akibat hiperglikemia dan stres oksidatif. Tingginya IL-1 $\beta$  juga berhubungan dengan aktivasi makrofag dan jalur inflamasi seperti NF- $\kappa$ B dalam jaringan hati dan pankreas tikus diabetes.<sup>73</sup> Hiperglikemia yang dihasilkan oleh STZ menyebabkan stres oksidatif, aktivasi makrofag, dan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi termasuk IL-1 $\beta$ , sehingga menegaskan validitas model diabetes ini.<sup>74</sup> Kondisi ini juga konsisten dengan teori bahwa diabetes tipe 2 tidak hanya melibatkan gangguan metabolik, tetapi juga peradangan kronis yang berkontribusi pada kerusakan jaringan.<sup>75</sup>

Kelompok kontrol positif (K3) yang menerima metformin menunjukkan penurunan kadar IL-1 $\beta$  dibanding K2, meskipun tidak mencapai level tikus sehat. Hal ini sesuai dengan mekanisme metformin yang dapat mengaktifkan AMPK dan menekan jalur NF- $\kappa$ B, sehingga menurunkan produksi sitokin proinflamasi.<sup>76</sup> Hasil ini sejalan dengan temuan sebelumnya yang menunjukkan metformin menurunkan

kadar IL-1 $\beta$  pada tikus diabetes melalui aktivasi *AMP-activated protein kinase* (AMPK) yang pada gilirannya menghambat jalur NF- $\kappa$ B dan inflammasom NLRP3, mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi termasuk IL-1 $\beta$  di jaringan target. Efek anti-inflamasi ini, meskipun lebih moderat dibanding kombinasi antioksidan tertentu, konsisten dengan bukti yang menunjukkan bahwa metformin memiliki aktivitas imunomodulator di luar kontrol glikemik melalui penekanan sinyal inflamasi kronis pada diabetes tipe 2.<sup>76,77</sup>

Pemberian CoQ10 tunggal pada kelompok K4 menurunkan IL-1 $\beta$  dibanding K2, menandakan bahwa antioksidan ini mampu mengurangi stres oksidatif dan menekan aktivasi inflamasi.<sup>50,78</sup> Efek ini dapat dijelaskan oleh peran CoQ10 dalam menstabilkan membran mitokondria dan meningkatkan kapasitas antioksidan intrinsik sel. Dalam konteks diabetes, CoQ10 telah dilaporkan menekan stres oksidatif dan modulasi jalur inflamasi melalui penghambatan aktivasi NF- $\kappa$ B serta penurunan sitokin pro-inflamasi, sehingga berkontribusi pada penurunan ekspresi mediator inflamasi seperti IL-1 $\beta$  yang diinduksi oleh hiperglikemia dan ROS. Dukungan konsep ini ditemukan pada ulasan dan studi preklinis terbaru yang menunjukkan efek anti-inflamasi CoQ10 di berbagai model stres oksidatif termasuk diabetes.<sup>78</sup> Hasil ini konsisten dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan CoQ10 dapat menurunkan sitokin inflamasi pada model diabetes dan kondisi oksidatif tinggi.<sup>79,80</sup>

Kelompok yang menerima RSV tunggal (K5) juga menurunkan IL-1 $\beta$ , meskipun efeknya sedikit lebih rendah dibanding K4. Resveratrol (RSV), sebagai aktivator alami SIRT1, telah dilaporkan menurunkan ekspresi sitokin pro-inflamasi

seperti IL-1 $\beta$  melalui mekanisme aktivasi SIRT1 yang menghambat aktivitas transkripsi NF- $\kappa$ B, sehingga menekan respon inflamasi kronis yang terkait dengan diabetes tipe 2. Efek ini konsisten dengan temuan meta-analisis dan studi eksperimental yang menunjukkan bahwa RSV dapat mengatur jalur AMPK/SIRT1/NF- $\kappa$ B untuk mengurangi stres oksidatif dan inflamasi sistemik pada penderita dan model diabetes.<sup>81,82</sup>

Efek paling jelas terlihat pada kelompok kombinasi CoQ10 + RSV (K6), di mana kadar IL-1 $\beta$  hampir mendekati tikus sehat (K1). Efek antioksidan CoQ10 dan resveratrol bekerja pada target molekuler yang berbeda namun saling melengkapi, yaitu stabilisasi membran mitokondria dan peningkatan kapasitas antioksidan intrinsik (CoQ10) serta aktivasi jalur SIRT1 yang berujung pada penekanan NF- $\kappa$ B dan produksi sitokin inflamasi (RSV). Kombinasi ini mengurangi beban stres oksidatif dan inflamasi lebih efektif daripada masing-masing senyawa karena aksi multipronged pada jalur yang sama. Hal ini menunjukkan efek sinergis dari kedua senyawa, yang kemungkinan bekerja dengan mengurangi stres oksidatif melalui jalur CoQ10 sekaligus menekan ekspresi sitokin proinflamasi melalui jalur SIRT1/NF- $\kappa$ B yang dimediasi RSV.<sup>83</sup> Literatur sinergisme menunjukkan bahwa kombinasi antioksidan polifenolik sering menghasilkan efek yang lebih kuat dalam mengurangi ROS, meningkatkan kapasitas antioksidan seluler, dan menurunkan mediator inflamasi, yang mendukung rationale mengapa kombinasi CoQ10+RSV dapat menurunkan IL-1 $\beta$  lebih efektif daripada pemberian tunggal.<sup>84</sup>

Tikus sehat (K1) menunjukkan kadar SOD yang relatif tinggi, yaitu 2,64 ng/mL, menegaskan kapasitas antioksidan fisiologis normal tanpa paparan stres

oksidatif berlebih. SOD merupakan enzim antioksidan endogen utama yang secara fisiologis diekspresikan pada kondisi normal untuk mengkatalisis dismutasi radikal superoksida menjadi molekul yang kurang reaktif, sehingga berperan penting dalam pertahanan terhadap stres oksidatif basal. Kondisi ini sesuai dengan teori bahwa SOD merupakan garis pertahanan utama terhadap radikal bebas superoksida, mempertahankan homeostasis redoks, dan mencegah kerusakan sel akibat stres oksidatif.<sup>85</sup>

Kelompok kontrol negatif (K2), yang diinduksi STZ tanpa perlakuan, memiliki kadar SOD terendah. Penurunan aktivitas SOD pada tikus yang diinduksi streptozotocin mencerminkan meningkatnya stres oksidatif sebagai konsekuensi hiperglikemia yang menghasilkan produksi ROS berlebih. Studi pada model STZ-induksi diabetes melaporkan bahwa aktivitas SOD menurun signifikan pada berbagai jaringan setelah perkembangan diabetes, menunjukkan bahwa stres oksidatif kronis mampu menghabiskan kapasitas antioksidan endogen seperti SOD dan berkontribusi pada kerusakan jaringan pada diabetes tipe 2. Aktivasi jalur stres oksidatif pada sel endotel dan pankreas serta penumpukan radikal bebas menurunkan aktivitas SOD. Hasil ini sejalan dengan teori diabetes tipe 2 yang menekankan peran stres oksidatif pada kerusakan jaringan, serta konsisten dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan penurunan SOD pada model STZ.<sup>86,87</sup>

Kelompok kontrol positif (K3) yang menerima metformin menunjukkan kadar SOD sedikit meningkat dibanding K2. Meskipun peningkatan ini tidak signifikan, hal ini dapat dijelaskan oleh kemampuan metformin dalam mengaktifkan AMPK dan meningkatkan efisiensi mitokondria, sehingga menurunkan stres oksidatif dan

mempertahankan aktivitas enzim antioksidan.<sup>88</sup> Penelitian eksperimental melaporkan bahwa metformin dapat menginduksi ekspresi proteins antioksidan dan menekan produksi ROS melalui jalur regulator seperti AMPK yang berkaitan dengan efisiensi mitokondria dan homeostasis redoks sel. Hal ini mendukung teori bahwa metformin tidak hanya bekerja sebagai antihiperlikemik tetapi juga memiliki *pleiotropic effects* terhadap stres oksidatif.<sup>89</sup>

Kelompok CoQ10 tunggal (K4) menunjukkan peningkatan kadar SOD yang lebih tinggi daripada K2 maupun K3. Pemberian CoQ10 pada model tikus diabetes STZ telah terbukti meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD dan parameter lain dalam sistem pertahanan antioksidan dibandingkan dengan tikus diabetes tanpa perlakuan, menunjukkan peran CoQ10 dalam memperbaiki stres oksidatif melalui mekanisme antioksidan lipofiliknya.<sup>50</sup> Temuan ini konsisten dengan Meta-analisis terkini tentang suplementasi CoQ10 pada manusia dan kondisi kronis termasuk diabetes menunjukkan bahwa CoQ10 berpotensi meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD dan *total antioxidant capacity* (TAC) serta menurunkan produk oksidatif seperti malondialdehid (MDA), meskipun masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk konsistensi hasilnya.<sup>90</sup>

Kelompok RSV tunggal (K5) memiliki kadar SOD yang serupa dengan K3, lebih rendah dibanding K4 namun tetap lebih tinggi dari K2. Resveratrol diketahui mengaktifkan jalur SIRT1 dan Nrf2, yang menstimulasi ekspresi gen antioksidan termasuk SOD, sehingga membantu mengurangi stres oksidatif pada kondisi diabetes atau model oksidatif.<sup>91</sup> Meskipun efeknya moderat dibanding CoQ10,

mekanisme ini mendukung peningkatan aktivitas antioksidan dan sejalan dengan temuan sebelumnya yang menunjukkan RSV mampu mengurangi stres oksidatif pada diabetes tipe 2 melalui modulasi ekspresi enzim antioksidan.<sup>92</sup>

Kelompok kombinasi CoQ10 + RSV (K6) menunjukkan kadar SOD tertinggi, menandakan efek sinergis kedua senyawa. CoQ10 secara langsung mengurangi stres oksidatif pada mitokondria, sementara RSV meningkatkan ekspresi enzim antioksidan melalui jalur SIRT1/Nrf2.<sup>93</sup> Kombinasi ini memberikan perlindungan optimal terhadap radikal bebas, sehingga aktivitas SOD meningkat secara signifikan dibanding K2, dan lebih tinggi dibanding K3 maupun perlakuan tunggal. Hasil ini mendukung teori bahwa kombinasi antioksidan dapat menghasilkan efek sinergis lebih efektif daripada pemberian tunggal dan konsisten dengan penelitian terdahulu yang melaporkan peningkatan SOD dan penurunan stres oksidatif pada model penyakit metabolik dengan kombinasi *nutraceutical*.<sup>83,84</sup>

Beberapa keterbatasan perlu diperhatikan dalam penelitian ini. Pertama, penelitian ini hanya mengukur kadar IL-1 $\beta$  dan SOD sebagai indikator inflamasi dan stres oksidatif; parameter lain seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, atau aktivitas enzim antioksidan tambahan dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif. Kedua, variasi individu antar tikus menyebabkan deviasi data yang cukup tinggi, terutama pada kelompok yang diinduksi STZ, sehingga interpretasi hasil perlu mempertimbangkan heterogenitas respons biologis. Ketiga, penelitian ini hanya menilai parameter biologis dalam serum, sehingga efek jaringan spesifik atau organ target seperti pankreas, hati, atau otot (kadar GLUT4, aktivitas jalur pensinyalan insulin (IRS-1/PI3K/Akt)) tidak dianalisis secara langsung, sehingga mekanisme

molekuler di tingkat jaringan tetap bersifat inferensial. Keempat, penelitian ini tidak melakukan pemeriksaan glukosa darah sewaktu (GDS) pasca perlakuan, sehingga perubahan status glikemik setelah intervensi tidak dapat dievaluasi secara langsung. Keterbatasan ini menyebabkan hubungan antara perbaikan parameter inflamasi dan stres oksidatif dengan kontrol glukosa darah belum dapat digambarkan secara komprehensif. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan yang mengevaluasi mekanisme molekuler pada jaringan target untuk memperoleh pemahaman yang lebih mendalam mengenai efek kombinasi CoQ10 dan RSV.



## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1 Kesimpulan

1. Pemberian kombinasi Coenzyme Q10 dan resveratrol berpengaruh terhadap kadar IL-1 $\beta$  dan SOD pada tikus model diabetes tipe 2 yang diinduksi streptozotocin.
2. Pemberian kombinasi Coenzyme Q10 dan resveratrol secara signifikan menurunkan kadar IL-1 $\beta$  dalam serum darah tikus model diabetes tipe 2 yang diinduksi streptozotocin.
3. Pemberian kombinasi Coenzyme Q10 dan resveratrol secara signifikan meningkatkan kadar SOD dalam serum darah tikus model diabetes tipe 2 yang diinduksi streptozotocin.
4. Dosis kombinasi CoQ10 10 mg/kg + RSV 10 mg/kg terbukti paling efektif dalam menurunkan kadar IL-1 $\beta$  dan meningkatkan aktivitas SOD pada tikus model diabetes tipe 2 yang diinduksi streptozotocin, dibandingkan dengan perlakuan tunggal CoQ10 20 mg/kg maupun RSV 20 mg/kg.

#### 6.2 Saran

1. Penelitian selanjutnya disarankan untuk menambahkan pengukuran indikator inflamasi dan aktivitas antioksidan lain, seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, atau enzim antioksidan tambahan, guna memperoleh gambaran respons biologis yang lebih komprehensif.
2. Perlu dilakukan pra-seleksi atau penyesuaian karakteristik individu tikus, seperti pemeriksaan berat badan dan parameter metabolik awal, sehingga

kelompok perlakuan lebih homogen secara biologis, dan analisis data dapat memperhitungkan variasi individual secara lebih akurat.

3. Direkomendasikan dilakukan analisis langsung pada jaringan target (pankreas, hati, atau otot rangka), termasuk histopatologi dan penanda jalur insulin seperti GLUT4 dan IRS-1/PI3K/Akt, untuk mengevaluasi mekanisme molekuler secara lebih spesifik.
4. Penelitian selanjutnya perlu melakukan pemeriksaan GDS secara serial pasca intervensi untuk menilai perubahan status glikemik dan memperjelas hubungannya dengan parameter inflamasi serta stres oksidatif.





## DAFTAR PUSTAKA

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas (11th Ed.)*. 2025. Accessed June 20, 2025. <http://www.diabetesatlas.org>
2. Krawczyk M, Burzynska-Pedziwiatr I, Wozniak LA, Bukowiecka-Matusiak M. Impact of Polyphenols on Inflammatory and Oxidative Stress Factors in Diabetes Mellitus: Nutritional Antioxidants and Their Application in Improving Antidiabetic Therapy. *Biomolecules. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. 2023;13(9). doi:10.3390/biom13091402
3. Su M, Zhao W, Xu S, Weng J. Resveratrol in Treating Diabetes and Its Cardiovascular Complications: A Review of Its Mechanisms of Action. *Antioxidants. MDPI*. 2022;11(6). doi:10.3390/antiox11061085
4. Fanaro GB, Marques MR, Calaza K da C, et al. New Insights on Dietary Polyphenols for the Management of Oxidative Stress and Neuroinflammation in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants. MDPI*. 2023;12(6). doi:10.3390/antiox12061237
5. Blagov A V., Summerhill VI, Sukhorukov VN, Zhigmitova EB, Postnov AY, Orekhov AN. Potential use of antioxidants for the treatment of chronic inflammatory diseases. *Front Pharmacol*. 2024;15. doi:10.3389/fphar.2024.1378335
6. Liu T, Shang J, Chen Q. Superoxide Dismutases in Immune Regulation and Infectious Diseases. *Antioxidants*. 2025;14(7):809. doi:10.3390/antiox14070809
7. Chen L, Liu Y, Zhang Y, et al. Superoxide dismutase ameliorates oxidative stress and regulates liver transcriptomics to provide therapeutic benefits in hepatic inflammation. *PeerJ*. 2023;11:e15829. doi:10.7717/peerj.15829
8. Jbrael YJ, Hamad BK. Ameliorating impact of coenzyme Q10 on the profile of adipokines, cardiomyopathy, and hematological markers correlated with the glucotoxicity sequelae in diabetic rats. *PLoS One*. 2024;19(1):e0296775. doi:10.1371/journal.pone.0296775
9. Mihailović M, Dinić S, Jovanović JA, Uskoković A, Grdović N, Vidaković M. The influence of plant extracts and phytoconstituents on antioxidant enzymes activity and gene expression in the prevention and treatment of impaired glucose homeostasis and diabetes complications. *Antioxidants. MDPI*. 2021;10(3):1-25. doi:10.3390/antiox10030480
10. Youssef AM, Mohamed DA, Hussein S, Abdullah DM, Abdelrahman SA. Effects of Quercetin and Coenzyme Q10 on Biochemical, Molecular, and

- Morphological Parameters of Skeletal Muscle in Trained Diabetic Rats. *Curr Mol Pharmacol*. 2022;15(1):239-251.
11. Hu HC, Lei YH, Zhang WH, Luo XQ. Antioxidant and Anti-inflammatory Properties of Resveratrol in Diabetic Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis of Animal Studies. *Front Pharmacol. Frontiers Media S.A.* 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.841818
  12. Ma N, Zhang Y. Effects of resveratrol therapy on glucose metabolism, insulin resistance, inflammation, and renal function in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial protocol. *Medicine*. 2022;101(32):e30049. doi:10.1097/MD.00000000000030049
  13. Racine KC, Iglesias-Carres L, Herring JA, et al. The high-fat diet and low-dose streptozotocin type-2 diabetes model induces hyperinsulinemia and insulin resistance in male but not female C57BL/6J mice. 2024;131:135-146. doi:10.1016/j.nutres.2024.09.008
  14. Omidian M, Abdolahi M, Daneshzad E, et al. The Effects of Resveratrol on Oxidative Stress Markers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(5):718-727. doi:10.2174/1871530319666191116112950
  15. Dabbaghi Varnousfaderani S, Musazadeh V, Ghalichi F, et al. Alleviating effects of coenzyme Q10 supplements on biomarkers of inflammation and oxidative stress: results from an umbrella meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14. doi:10.3389/fphar.2023.1191290
  16. Sharma M, Chan HK, Lavilla CA, Uy MM, Froemming GRA, Okechukwu PN. Induction of a single dose of streptozotocin (50 mg) in rat model causes insulin resistance with type 2 diabetes mellitus. *Fundam Clin Pharmacol*. 2023;37(4):769-778. doi:10.1111/fcp.12892
  17. Luo K, Yu JH, Quan Y, et al. Therapeutic potential of coenzyme Q10 in mitochondrial dysfunction during tacrolimus-induced beta cell injury. *Sci Rep*. 2019;9(1):7995. doi:10.1038/s41598-019-44475-x
  18. Sadi G, Şahin G, Bostanci A. Modulation of Renal Insulin Signaling Pathway and Antioxidant Enzymes with Streptozotocin-Induced Diabetes: Effects of Resveratrol. *Medicina (B Aires)*. 2018;55(1):3. doi:10.3390/medicina55010003
  19. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(1):S20-S42. doi:10.2337/dc24-S002

20. Khin PP, Lee JH, Jun HS. Pancreatic Beta-cell Dysfunction in Type 2 Diabetes. *Eur J Inflamm. SAGE Publications Inc.* 2023;21. doi:10.1177/1721727X231154152
21. Zhang Z, Huang Q, Zhao D, Lian F, Li X, Qi W. The impact of oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction on diabetic microvascular complications. *Front Endocrinol (Lausanne). Frontiers Media S.A.* 2023;14. doi:10.3389/fendo.2023.1112363
22. Iacobini C, Vitale M, Pesce C, Pugliese G, Menini S. Diabetic complications and oxidative stress: A 20-year voyage back in time and back to the future. *Antioxidants. MDPI.* 2021;10(5). doi:10.3390/antiox10050727
23. Teodoro JS, Nunes S, Rolo AP, Reis F, Palmeira CM. Therapeutic options targeting oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammation to hinder the progression of vascular complications of diabetes. *Front Physiol. Frontiers Media S.A.* 2019;10(JAN). doi:10.3389/fphys.2018.01857
24. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev. Blackwell Publishing Ltd.* 2018;281(1):8-27. doi:10.1111/imr.12621
25. Fields JK, Günther S, Sundberg EJ. Structural basis of IL-1 family cytokine signaling. *Front Immunol. Frontiers Media S.A.* 2019;10(JUN). doi:10.3389/fimmu.2019.01412
26. Blevins HM, Xu Y, Biby S, Zhang S. The NLRP3 Inflammasome Pathway: A Review of Mechanisms and Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Front Aging Neurosci. Frontiers Media S.A.* 2022;14. doi:10.3389/fnagi.2022.879021
27. Zhang X, Zeng W, Zhang Y, et al. Focus on the role of mitochondria in NLRP3 inflammasome activation: A prospective target for the treatment of ischemic stroke (Review). *Int J Mol Med. Spandidos Publications.* 2022;49(6). doi:10.3892/ijmm.2022.5130
28. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. The role of inflammation in diabetes: Current concepts and future perspectives. *European Cardiology Review . Radcliffe Cardiology.* 2019;14(1):50-59. doi:10.15420/ecr.2018.33.1
29. Zatterale F, Longo M, Naderi J, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol. Frontiers Media S.A.* 2020;10. doi:10.3389/fphys.2019.01607

30. Chandrasekaran P, Weiskirchen R. The Role of Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus—An Overview. *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. 2024;25(3). doi:10.3390/ijms25031882
31. Tayel SI, Fouda EAM, Elshayeb EI, Eldakamawy ARA, El-kousy SM. Biochemical and molecular study on interleukin-1 $\beta$  gene expression and relation of single nucleotide polymorphism in promoter region with Type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem*. 2018;119(7):5343-5349. doi:10.1002/jcb.26667
32. Thrum S, Sommer M, Raulien N, et al. Macrophages in obesity are characterised by increased IL-1 $\beta$  response to calcium-sensing receptor signals. *Int J Obes*. 2022;46(10):1883-1891. doi:10.1038/s41366-022-01135-x
33. Wang J, Shen X, Liu J, et al. High glucose mediates NLRP3 inflammasome activation via upregulation of ELF3 expression. *Cell Death Dis*. 2020;11(5):383. doi:10.1038/s41419-020-2598-6
34. Murphy AM, Smith CE, Murphy LM, et al. Potential Interplay between Dietary Saturated Fats and Genetic Variants of the NLRP3 Inflammasome to Modulate Insulin Resistance and Diabetes Risk: Insights from a Meta-Analysis of 19 005 Individuals. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(22). doi:10.1002/mnfr.201900226
35. Manshouri S, Seif F, Kamali M, Bahar MA, Mashayekh A, Molatefi R. The interaction of inflammasomes and gut microbiota: novel therapeutic insights. *Cell Communication and Signaling*. 2024;22(1):209. doi:10.1186/s12964-024-01504-1
36. Sokolova M, Sahraoui A, Høyem M, et al. NLRP3 inflammasome mediates oxidative stress-induced pancreatic islet dysfunction. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2018;315(5):E912-E923. doi:10.1152/ajpendo.00461.2017
37. Hwu CM, Liou HH, Lee CJ, Hsu BG. A positive association between interleukin-1 receptor antagonist and insulin resistance in postmenopausal women. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(7):574-578. doi:10.1080/09513590.2018.1427225
38. Azadmanesh J, Borgstahl GEO. A review of the catalytic mechanism of human manganese superoxide dismutase. *Antioxidants. MDPI*. 2018;7(2). doi:10.3390/antiox7020025
39. Liu R, Shu Y, Qi W, et al. Protective Effects of Almond Oil on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats via Regulating Nrf2/HO-1 Pathway and Gut Microbiota. *J Food Qual*. 2021;2021. doi:10.1155/2021/5599219

40. Martiniakova M, Sarocka A, Penzes N, et al. Protective Role of Dietary Polyphenols in the Management and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. 2025;17(2). doi:10.3390/nu17020275
41. Li B, Ming H, Qin S, et al. Redox regulation: mechanisms, biology and therapeutic targets in diseases. *Signal Transduct Target Ther. Springer Nature*. 2025;10(1). doi:10.1038/s41392-024-02095-6
42. Chidambaram SB, Anand N, Varma SR, et al. Superoxide dismutase and neurological disorders. *IBRO Neurosci Rep*. 2024;16:373-394. doi:10.1016/j.ibneur.2023.11.007
43. Gutierrez-Mariscal FM, de la Cruz-Ares S, Torres-Peña JD, Alcalá-Díaz JF, Yubero-Serrano EM, López-Miranda J. Coenzyme q10 and cardiovascular diseases. *Antioxidants*. *MDPI*. 2021;10(6). doi:10.3390/antiox10060906
44. Aaseth J, Alexander J, Alehagen U. Coenzyme Q10 supplementation – In ageing and disease. *Mech Ageing Dev. Elsevier Ireland Ltd*. 2021;197. doi:10.1016/j.mad.2021.111521
45. Crane FL. Biochemical Functions of Coenzyme Q10. *J Am Coll Nutr*. 2001;20(6):591-598. doi:10.1080/07315724.2001.10719063
46. Pan W, Zhou G, Hu M, et al. Coenzyme Q10 mitigates macrophage mediated inflammation in heart following myocardial infarction via the NLRP3/IL1 $\beta$  pathway. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1). doi:10.1186/s12872-024-03729-x
47. Hernández-Camacho JD, García-Corzo L, Fernández-Ayala DJM, López-Lluch G, Navas P. Coenzyme q at the hinge of health and metabolic diseases. *Antioxidants*. *MDPI*. 2021;10(11). doi:10.3390/antiox10111785
48. Elena Díaz-Casado M, Quiles JL, Barriocanal-Casado E, et al. The paradox of coenzyme Q10 in aging. *Nutrients*. 2019;11(9). doi:10.3390/nu11092221
49. Qu Hui, Qu Yueyao. Can coenzyme Q10 supplementation reduce exercise-induced muscle damage and oxidative stress in athletes? A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2025;60.
50. Samimi F, Namiranian N, Sharifi-Rigi A, Siri M, Abazari O, Dastghaib S. Coenzyme Q10: A Key Antioxidant in the Management of Diabetes-Induced Cardiovascular Complications—An Overview of Mechanisms and Clinical Evidence. *Int J Endocrinol*. 2024;2024:1-13. doi:10.1155/2024/2247748

51. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, et al. Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. *Biomedicines*. MDPI AG. 2018;6(3). doi:10.3390/biomedicines6030091
52. Ma S, Feng J, Zhang R, et al. SIRT1 Activation by Resveratrol Alleviates Cardiac Dysfunction via Mitochondrial Regulation in Diabetic Cardiomyopathy Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/4602715
53. Shabani M, Sadeghi A, Hosseini H, et al. Resveratrol alleviates obesity-induced skeletal muscle inflammation via decreasing M1 macrophage polarization and increasing the regulatory T cell population. *Sci Rep*. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-60185-1
54. Bhatt JK, Thomas S, Nanjan MJ. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. 2012;32(7):537-541. doi:10.1016/j.nutres.2012.06.003
55. Chen M, Hou P, Zhou M, et al. Resveratrol attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by maintaining gut barrier integrity and inhibiting gut inflammation through regulation of the endocannabinoid system. *Clinical Nutrition*. 2020;39(4):1264-1275. doi:10.1016/j.clnu.2019.05.020
56. Yonamine CY, Pinheiro-Machado E, Michalani ML, et al. Resveratrol Improves Glycemic Control in Type 2 Diabetic Obese Mice by Regulating Glucose Transporter Expression in Skeletal Muscle and Liver. *Molecules*. 2017;22(7). doi:10.3390/molecules22071180
57. Mukti WA, Darwati S, Mendrofa VA. *Performa Tikus Putih Rattus Norvegicus Jantan Strain Sprague Dawley Dan Wistar Selama Pengangkutan*. 2025.
58. Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int J Prev Med*. 2013;4(6):624-630.
59. Awad AM, Elshaer SL, Gangaraju R, Abdelaziz RR, Nader MA. Ameliorative effect of montelukast against STZ induced diabetic nephropathy: targeting HMGB1, TLR4, NF- $\kappa$ B, NLRP3 inflammasome, and autophagy pathways. *Inflammopharmacology*. 2024;32(1):495-508. doi:10.1007/s10787-023-01301-1
60. Jiang GJ, Han X, Tao YL, et al. Metformin ameliorates insulinitis in STZ-induced diabetic mice. *PeerJ*. 2017;5:e3155. doi:10.7717/peerj.3155

61. Guo S, Mao X, Yan Y, Zhang Y, Ming L. Changes of liver transcriptome profiles following oxidative stress in streptozotocin-induced diabetes in mice. *PeerJ*. 2020;8:e8983. doi:10.7717/peerj.8983
62. Hussain Lodhi A, Ahmad F ud D, Furwa K, Madni A. Role of Oxidative Stress and Reduced Endogenous Hydrogen Sulfide in Diabetic Nephropathy. *Drug Des Devel Ther*. 2021;Volume 15:1031-1043. doi:10.2147/DDDT.S291591
63. Delkhosh A, Shoorei H, Niazi V, et al. Coenzyme Q10 ameliorates inflammation, oxidative stress, and testicular histopathology in rats exposed to heat stress. *Hum Exp Toxicol*. 2021;40(1):3-15. doi:10.1177/0960327120940366
64. Tippairote T, Bjørklund G, Gasmi A, et al. Combined Supplementation of Coenzyme Q10 and Other Nutrients in Specific Medical Conditions. *Nutrients*. MDPI. 2022;14(20). doi:10.3390/nu14204383
65. Ahmadvand H, Tavafi M, Khosrowbeygi A. Amelioration of altered antioxidant enzymes activity and glomerulosclerosis by coenzyme Q10 in alloxan-induced diabetic rats. *J Diabetes Complications*. 2012;26(6):476-482. doi:10.1016/j.jdiacomp.2012.06.004
66. Gherardi G, Corbioli G, Ruzza F, Rizzuto R. CoQ10 and Resveratrol Effects to Ameliorate Aged-Related Mitochondrial Dysfunctions. *Nutrients*. 2022;14(20):4326. doi:10.3390/nu14204326
67. Soliman AY, Elguindy NM, Saleh AM, Balbaa M. Biochemical and molecular evaluation of resveratrol and selenium nanoparticles in managing type 2 diabetes and its complications. *Sci Rep*. 2025;15(1):25565. doi:10.1038/s41598-025-11156-x
68. Mahjabeen W, Khan DA, Mirza SA. Role of resveratrol supplementation in regulation of glucose hemostasis, inflammation and oxidative stress in patients with diabetes mellitus type 2: A randomized, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2022;66:102819. doi:10.1016/j.ctim.2022.102819
69. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011;117(14):3720-3732. doi:10.1182/blood-2010-07-273417
70. Li Z, Wang B, Bai D, Zhang L. Brazil nut (*Bertholletia excelsa*) and metformin abrogate cardiac complication in fructose/STZ-induced type 2 diabetic rats by attenuating oxidative stress and modulating the MAPK-mTOR/NFkB/IL-10 signaling pathways. *Food Nutr Res*. 2024;68. doi:10.29219/fnr.v68.10749

71. Ihwah A, Deoranto P, Wijana S, Dewi IA. Comparative study between Federer and Gomez method for number of replication in complete randomized design using simulation: study of Areca Palm (*Areca catechu*) as organic waste for producing handicraft paper. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2018;131:012049. doi:10.1088/1755-1315/131/1/012049
72. Alfadul H, Sabico S, Al-Daghri NM. The role of interleukin-1 $\beta$  in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. doi:10.3389/fendo.2022.901616
73. Palupi FD. Pengaruh Ekstrak Pegagan (*Centella asiatica*) terhadap Ekspresi IL-1 $\beta$  pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 2. *JURNAL Riset GIZI*. 2025;13(2):146-154. doi:10.31983/jrg.v13i2.14128
74. Guo W, Yang C, Zou J, et al. Interleukin-1 $\beta$  polarization in M1 macrophage mediates myocardial fibrosis in diabetes. *Int Immunopharmacol*. 2024;131:111858. doi:10.1016/j.intimp.2024.111858
75. Song S, Ni J, Sun Y, et al. Association of inflammatory cytokines with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a bidirectional Mendelian randomization study. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11. doi:10.3389/fmed.2024.1459752
76. Ullah A, Shen B. Immunomodulatory effects of anti-diabetic therapies: Cytokine and chemokine modulation by metformin, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (2013–2025). *Eur J Med Chem*. 2025;299:118065. doi:10.1016/j.ejmech.2025.118065
77. Khinchin J, Rakoubian A, Romano V, et al. Repurposing metformin for cardioprotection: mechanisms and therapeutic potential across cardiovascular pathologies. *Front Pharmacol*. 2026;17. doi:10.3389/fphar.2026.1681783
78. Xia J, Li X, Bai C, Han X. Research Progress of Coenzyme Q in Diabetes Mellitus and Its Common Complications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2024;Volume 17:3629-3641. doi:10.2147/DMSO.S481690
79. Uluisik D, Keskin E. The Effects of Coenzyme Q10 on Inflammation Markers in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Acta Sci Vet*. 2017;45(1):5. doi:10.22456/1679-9216.80002
80. Li X, Guo Y, Huang S, et al. Coenzyme Q10 Prevents the Interleukin-1 Beta Induced Inflammatory Response via Inhibition of MAPK Signaling Pathways in Rat Articular Chondrocytes. *Drug Dev Res*. 2017;78(8):403-410. doi:10.1002/ddr.21412

81. Zhu P, Jin Y, Sun J, Zhou X. The efficacy of resveratrol supplementation on inflammation and oxidative stress in type-2 diabetes mellitus patients: randomized double-blind placebo meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;15. doi:10.3389/fendo.2024.1463027
82. Wątroba M, Szukiewicz D. Anti-Inflammatory Properties of Resveratrol. *Int J Mol Sci*. 2025;26(23):11710. doi:10.3390/ijms262311710
83. Neacșu SM, Mititelu M, Ozon EA, et al. Comprehensive Analysis of Novel Synergistic Antioxidant Formulations: Insights into Pharmacotechnical, Physical, Chemical, and Antioxidant Properties. *Pharmaceuticals*. 2024;17(6):690. doi:10.3390/ph17060690
84. Yousaf M, Razmovski-Naumovski V, Zubair M, Chang D, Zhou X. Synergistic Effects of Natural Product Combinations in Protecting the Endothelium Against Cardiovascular Risk Factors. *J Evid Based Integr Med*. 2022;27. doi:10.1177/2515690X221113327
85. Manful CF, Fordjour E, Subramaniam D, Sey AA, Abbey, Lord, Thomas R. Antioxidants and Reactive Oxygen Species: Shaping Human Health and Disease Outcomes. *Int J Mol Sci*. 2025;26(15):7520. doi:10.3390/ijms26157520
86. YANG H, FAN S, SONG D, et al. Long-term streptozotocin-induced diabetes in rats leads to severe damage of brain blood vessels and neurons via enhanced oxidative stress. *Mol Med Rep*. 2013;7(2):431-440. doi:10.3892/mmr.2012.1227
87. Angie E, Ikhtiari R, Girsang E. *Role of SOD and GPx in Mitigating Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats*. 2023.
88. Zhang S, Xu H, Yu X, Wu Y, Sui D. Metformin ameliorates diabetic nephropathy in a rat model of low-dose streptozotocin-induced diabetes. *Exp Ther Med*. 2017;14(1):383-390. doi:10.3892/etm.2017.4475
89. Buczyńska A, Sidorkiewicz I, Krętowski AJ, Adamska A. Examining the clinical relevance of metformin as an antioxidant intervention. *Front Pharmacol*. 2024;15. doi:10.3389/fphar.2024.1330797
90. Sangsefidi ZS, Yaghoubi F, Hajiahmadi S, Hosseinzadeh M. The effect of coenzyme Q10 supplementation on oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Food Sci Nutr*. 2020;8(4):1766-1776. doi:10.1002/fsn3.1492
91. Xu G, Zhao X, Fu J, Wang X. Resveratrol increase myocardial Nrf2 expression in type 2 diabetic rats and alleviate myocardial

ischemia/reperfusion injury (MIRI). *Ann Palliat Med.* 2019;8(5):565-575. doi:10.21037/apm.2019.11.25

92. Yasmin T, Menon SN, Pandey A, et al. Resveratrol attenuates hepatic oxidative stress and preserves gut mucosal integrity in high-fat diet-fed rats by modulating antioxidant and anti-inflammatory pathways. *Sci Rep.* 2025;15(1):25162. doi:10.1038/s41598-025-08450-z
93. Hernández-Pérez OR, Juárez-Navarro KJ, Diaz NF, et al. Biomolecules resveratrol + coenzyme Q10 recover the cell state of human mesenchymal stem cells after 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced damage and improve proliferation and neural differentiation. *Front Neurosci.* 2022;16. doi:10.3389/fnins.2022.929590

