

LITERATUR REVIEW: PENGARUH INJEKSI INTRACEREBROVENTRIKULAR STREPTOZOTOCIN PADA OTAK MENCIT SEBAGAI KANDIDAT HEWAN MODEL ALZHEIMER

LITERATURE REVIEW: THE EFFECT OF INTRACEREBROVENTRICULAR STREPTOZOTOCIN INJECTION ON MOUSE BRAIN AS A CANDIDATE ANIMAL MODEL FOR ALZHEIMER'S

Edhita Putri Daryanti^{1,2*}, Kusnandar Anggadiredja², Agung Eru Wibowo³, Koekoeh Santoso⁴

¹Universitas Muhammadiyah Karanganyar, Kota Karanganyar, Indonesia.

²Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Kota Bandung, Indonesia.

³Pusat Riset Bahan Baku Obat dan Obat Tradisional Organisasi Riset Kesehatan BRIN, Kawasan Sain dan Teknologi Soekarno Cibinong Bogor.

⁴Departemen Fisiologi dan Farmakologi, Sekolah Veteriner, Universitas IPB, Kota Bogor, Indonesia

*Corresponding author: edhitaputri@gmail.com

ABSTRACT

Background: Animal models of Alzheimer's have now been developed in various studies to become potential animal models suitable for clinical conditions. Alzheimer's in clinical conditions is characterized by Amyloid β ($A\beta$) plaques and intracellular tangles of neurofibrillary tangles as well as disorders of the acetylcholinesterase enzyme in the hippocampus. Rodents used include rats and mice. Mice are used because they are efficient and parts of the brain can be penetrated with a needle without requiring surgery. **Objectives:** Appropriate toxicant induction is needed so that the process of developing Alzheimer's pathology is known, namely the use of Streptozotocin. Intracerebroventricular induction of streptozotocin in mice needs to be further understood. **Material and Methods:** The research method uses literature review with identification, screening, evaluation and interpretation of all research results collected through online search engines such as; Sciencedirect, Pubmed, GoogleScholar with keywords and meet the inclusion criteria **Results:** The results of the synthesis obtained selected data from 8 articles. ICV-STZ has been proven from various studies to induce Alzheimer's pathology in both young and old male mice through neuroinflammatory pathways, oxidative stress, increasing $A\beta$ expression and hyperphosphorylation of Tau as Alzheimer's markers which are similar to clinical patients.

Keywords : Alzheimer, Hewan model, Literatur review, Mencit, Streptozotocin.

ABSTRAK

Hewan model Alzheimer saat ini telah banyak dikembangkan dalam berbagai penelitian untuk dalam menjadi model hewan yang potensial sesuai keadaan klinik. Alzheimer dalam kondisi klinis ditandai dengan plak Amyloid β ($A\beta$) dan kekusutan intraselsuler dari neurofibrillary tangles serta gangguan enzim asetilkolinesterase pada hipokampus. Hewan pengerat yang digunakan diantaranya tikus dan mencit. Mencit digunakan karena efisien dan bagian otak dapat ditembus dengan jarum tanpa memerlukan proses operasi. Induksi toksikan yang sesuai diperlukan agar diketahui proses pembentukan patologi Alzheimer yakni penggunaan Streptozotocin. Induksi streptozotocin secara intracerebroventricular pada mencit perlu diketahui lebih jauh. Metode penelitian menggunakan literatur review dengan identifikasi, skirining, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian yang dikumpulkan melalui mesin pencari onlien seperti; Sciencedirect, Pubmed, GoogleScholar dengan kata kunci serta memenuhi kriteria inklusi . Hasil sintesis

diperoleh data terpilih sebanyak 8 artikel. ICV-STZ telah terbukti dari berbagai penelitian menginduksi patologi Alzheimer pada mencit jantan baik usia tua dan muda melalui jalur neuroinflamasi, stres oksidatif, meningkatkan ekspresi $A\beta$ dan hiperfosforilasi Tau sebagai marker Alzheimer memiliki kemiripan dengan pasien klinis.

Kata kunci : Alzheimer; Hewan model; Literatur review; Mencit; Streptozotocin.

PENDAHULUAN

Penggunaan hewan model dalam penelitian pengembangan obat menjadi penting untuk digunakan agar menjamin keamanan bagi manusia yang akan mengkonsumsi obatnya. Kelayakan Hewan percobaan dalam laboratorium diperlukan untuk mengamati dan mengkaji seluruh reaksi dan interaksi bahan uji yang diberikan, serta dampak yang dihasilkan secara utuh dan mendalam [1]. Pentingnya penggunaan hewan dalam penelitian pengembangan hewan model lebih ditekankan pada nilai setiap tubuh dan terdapat interaksi antara bagian tubuh tersebut sehingga semakin meningkat cara pemeliharaan hewan yang digunakan, semakin sempurna hasil percobaan pengujian obat yang dilakukan [2]. Kesesuaian dan kesejahteraan hewan perlu diperhatikan dalam penggunaan hewan sebagai model percobaan. Penggunaan hewan percobaan memperhatikan prinsip [3R] *replacement*, *reduction* dan *refinement* serta 5 *freedoms* diantaranya; bebas dari rasa lapar dan haus, tidak nyaman, rasa nyeri, luka dan penyakit, takut dan stres dan mengekspresikan tingkah laku alamiah [3]. Penggunaan hewan model dalam penyesuaian dengan penyakit neurodegeneratif perlu disesuaikan dengan kondisi patologi dari penyakit yang terjadi pada klinis.

Penyakit Alzheimer menjadi salah satu demensia yang paling banyak ditemukan di dunia. Sekitar $\pm$ 60% jumlah penderita demensia jenis Alzheimer [4]. Alzheimer merupakan penyakit yang neurodegeneratif dan patogenitasnya berkaitan dengan agregat ekstraseluler plak *Amyloid β* ($A\beta$) dan kekusutan intraseluler dari *neurofibrillary tangles* yang mengalami hiperfosforilasi pada area kortisol dan limbik otak manusia [5]. Proses perkembangan penyakit Alzheimer saat ini tidak dapat disembuhkan dan seringkali menyebabkan kematian karena bersifat multifaktor dan adanya faktor peradangan sehingga terjadi neuritis pada otak [6]. Area hipokampus menjadi bagian yang biasanya diteliti dalam pengembangan hewan model karena terjadinya gangguan kognitif akibat plak $A\beta$ dan protein Tau serta asetilkolin. Hewan yang digunakan dalam penemuan pengujian obat perlu dikonfirmasi agar menyerupai kondisi klinis.

Mencit telah umum digunakan sebagai hewan percobaan dalam laboratorium. Mencit sebagai salah satu hewan model digunakan karena mudah penanganannya dan tidak sulit dalam pemeliharannya [3]. Hewan model penting dalam eksplorasi dan karakterisasi patofisiologi, identifikasi target pengobatan, evaluasi agen terapi dan perawatan baru secara *in vivo* [8]. Penyakit Alzheimer ditandai dengan adanya gangguan sawar darah otak, stres oksidatif, gangguan mitokondria, peradangan saraf dan hipometabolisme. Hal ini mengakibatkan akumulasi peptida $A\beta$ dan hiperfosforilasi Tau serta penurunan kadar asetilkolin dan penurunan aliran darah otak [9]. Ozben & Ozben, 2019 [10] menunjukkan adanya keterlibatan peradangan pada Alzheimer ditunjukkan mikroglia teraktivasi di dalam dan di sekitar plak yang menyebabkan kepikunan, namun penggunaan obat anti-inflamasi pada uji klinis belum berhasil. Mencit sebagai hewan coba dapat dimanfaatkan dalam pengembangan hewan model Alzheimer. Hewan model untuk Alzheimer adalah transgenik 3xTg-AD memiliki familial dengan gen presenilin 1, APP dan Tau yang bermutasi sebagai karakteristik dari kondisi klinik. Hasil penelitian Chen *et al.* [11] menunjukkan keduanya terjadi peningkatan gangguan memori, adanya peradangan dan hiperfosforilasi Tau di otak, perbedaan terletak pada hewan ICV-STZ terjadi peradangan saraf dan hewan 3xTg-AD terjadi peningkatan hiperfosforilasi protein Tau dan $A\beta$. Hewan model transgenik 3xTg-AD dan ICV-STZ memiliki kesamaan sebagai hewan model dengan mekanisme berbeda. Indonesia memiliki keterbatasan dalam pengembangan hewan transgenik untuk Alzheimer sehingga hewan model yang diinduksi dengan STZ menjadi alternatif yang sesuai dengan penggunaan model hewan untuk penemuan obat Alzheimer. Peneliti harus menentukan tujuan penelitian, metode dan bahan untuk induksi yang sesuai dengan mekanisme dan variabel penelitian yang digunakan [3].

Beberapa hal diatas menjadi pertimbangan untuk melihat perkembangan hewan model Alzheimer yang diinduksi dengan STZ serta penggunaan mencit yang lebih efisien dalam pengujian tanpa

operasi otak. Model mencit Alzheimer diinduksi STZ dalam pengembangan penemuan obat mengobati Alzheimer perlu diselidiki lebih jauh. Tujuan dari literatur review adalah untuk merangkum hasil penelitian penggunaan mencit yang diinjeksi streptozotocin secara intracerebroventrikular sebagai model hewan Alzheimer. Publikasi yang ada telah banyak review artikel namun pengetahuan untuk mencit dengan injeksi STZ-ICV belum dilakukan dan harapannya hasilnya dapat digunakan dalam penelitian STZ dengan hewan model mencit yang lebih efisien dimasa yang akan datang.

METODOLOGI PENELITIAN

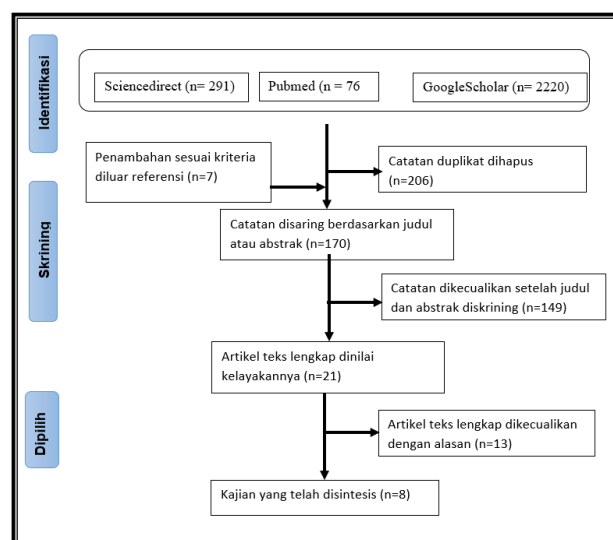
Penulisan ini menggunakan metode literature review dengan identifikasi, skrining, evaluasi dan interpretasi terhadap semua hasil penelitian dengan topik streptozotocin intracerebroventrikular pada otak mencit sebagai hewan model Alzheimer. Sampel yang digunakan pada artikel ini diambil dari artikel nasional dan internasional yang memenuhi kriteria kelayakan. Pencarian dilakukan melalui database diantaranya; *Sciencedirect*, *Pubmed*, *GoogleScholar*. Kata kunci : *streptozotocin*, *mice*, *Alzheimer intracerebroventricular*.

Kriteria inklusi yang digunakan dalam memilih publikasi diantaranya;

- 1) Studi praklinis yang menggunakan mencit dan dan injeksi intracerebroventrikular sebagai hewan model Alzheimer.
- 2) Publikasi terbit dalam rentang tahun 2014-2024.

Kriteria eksklusi terdiri dari:

- 1) Review artikel.
- 2) Publikasi tidak tersedia secara online.
- 3) Studi terkait diabetes.
- 4) Studi uji praklinik menggunakan mencit.



HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada tabel 1. Ref. [13] penelitian bertujuan untuk menyelidiki hubungan peradangan saraf dan depresi pada mencit serta dampak respon inflamasi yang diinduksi oleh STZ. Mencit terkonfirmasi bahwa ICV-STZ [0,1 mg/site] menyebabkan efek puncak depresi pada 6 jam. Neuroinflamasi terjadi ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi [IL-6 dan IL-1 β di hipokampus, STZ juga menyebabkan penurunan faktor neurotropik otak [BDNF] dan aktivitas IDO, produksi Kynurenine, Tryptophan yang meningkat menunjukkan ada keterkaitannya dengan depresi akibat metabolisme neurotoksik. Efek ICV-STZ menunjukkan adanya peradangan saraf.

Ref [14] menunjukkan bahwa ICV-STZ mengganggu jalur sinyal insulin otak dan mengakibatkan formasi A β -derived diffusible ligands [ADDLs]. Neurotoksisitas ADDL mempengaruhi ekspresi sinaptik protein struktural dan fungsional, yang mengarah ke disfungsi sinaptik dan kerusakan neuron, pada akhirnya memicu gangguan pembelajaran dan memori. Drebrin sebagai protein pengikat aktin mendorong transformasi filopodia dendrit dan cofilin sebagai faktor depolimerisasi pembelahan aktin dalam menyebabkan agregat.

Ref [15] terdapat kekurangan energi akibat penurunan penggunaan glukosa oleh neuron disebabkan resistensi insulin di otak. adanya perbedaan ICV-STZ pada waktu latensi akibat gangguan pembelajaran spasial dan memori. Reseptor Insulin banyak ditemukan pada otak terutama area korteks dan hipokampus namun injeksi ICV-STZ terbukti mengurangi ekspresi fosforilasi IR dan Akt dan tidak meningkatkan kadar glukosa darah serta A β terjadi peningkatan

namun tidak signifikan terhadap kelompok mencit kontrol.

Ref [16] hasil penelitian mengungkapkan terdapat peningkatan ekspresi protein A β , neurofilamen, fosforilasi Tau dan penurunan ekspresi sinapsin setelah ICV-STZ pada hari ke-14 dan terjadi downregulasi bergantung pada waktu.

Ref [17] induksi ICV-STZ mengakibatkan gangguan memori, memodulasi stres oksidatif, dan tingkat protein terkait dengan apoptosis pada model hewan Alzheimer.

Ref [18] ICV-STZ menginduksi kehilangan memori ditandai dengan peningkatan aktivitas AChE dan penanda stres oksidatif.

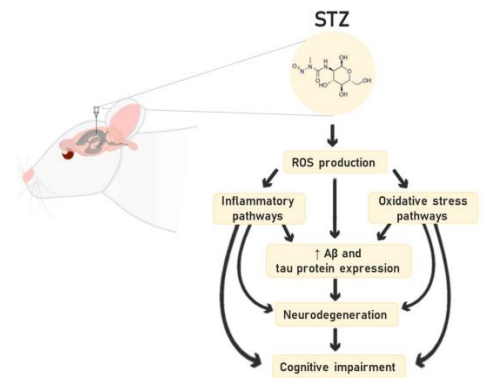
Ref [19] adanya bukti stres oksidatif, peradangan saraf, perubahan transmisi saraf, sitotoksik luar yang memiliki keterkaitan penting dalam neurodegeneratif Alzheimer dan demensia. Hipokampus diketahui memiliki banyak glutamatergik, GABAergik, terminal akson monoaminergik yang berperan dalam komponen pembelajaran dan memori. Stres oksidatif dan peradangan saraf memiliki interaksi dua arah dalam patologi Alzheimer. Sel mikroglia bertindak dalam sistem pertahanan kekebalan saraf pada otak cedera, mengaktifasi sub tipe M1 [$\uparrow$ CD86, $\uparrow$ iNOS] dan M2 [$\downarrow$ ARG1, $\downarrow$ CD206] berkaitan dengan mekanisme imunopatogenesis degeneratif saraf. Aktivasi mikroglia mengaktifasi M1 menyebabkan sekresi sitokin proinflamasi dalam neurotoksisitas dan degeneratif. Aktivasi M2 dalam antinflamasi mendorong perbaikan jaringan dan rekonstruksi matriks ekstraseluler. Peningkatan kadar sitokin berkaitan dengan disfungsi mitokondria, produksi radikal bebas dan penurunan kognitif menyerupai penuaan dan demensia Alzheimer.

Ref [20] ICV-STZ terbukti menginduksi perilaku neuropsikiatri mirip Alzheimer pada mencit dengan gangguan perilaku, pembelajaran dan memori. Perubahan patologi signifikan ditandai dengan deposisi A β dan NFT [Neurofibrillary tangles]. Ekspresi BACE meningkat signifikan di hipokampus serta penghambatan Akt, dan perubahan tingkat ekspresi sinyal reseptor insulin [IR] sehingga terjadi resistensi insulin di otak. IRS1 menurun berperan dalam penurunan kemampuan belajar, memori, sinapsis, cedera neuron akibat neuritis. ICV-STZ menginduksi neuroinflamasi ditandai dengan ekspresi TREM2 meningkat, aktivasi

astrosit, mikroglia, IL-1 β , IL-6, dan TNF- α seperti pasien Alzheimer.

Ref [21] ICV signifikan menginduksi stres oksidatif ditandai TBARS yang menurun sebagai pengujian penangkal radikal bebas pada jaringan dan terjadi peningkatan glutathion [GSH]. Defisit neurogenesis ditandai dengan protein penanda bibit neuron/DCX menurun dan protein penanda percepatan pembelahan sel yang menurun pula.

Model hewan menjadi hal yang penting serta perlu menyelidiki lebih jauh agar dapat menjadi dasar dalam penemuan obat dan terapi baru. Injeksi ICV-STZ telah diketahui menjadi neurotoksik yang establish, terstandar dan pendekatan yang menyebabkan metabolik Alzheimer sporadis. STZ merangsang stres oksidatif, berperan dalam jalur apoptosis neuron, penyebab pelepasan faktor sitotoksik kematian neuron. ICV-STZ adalah model metabolik non-transgenik dari Alzheimer sporadis yang menyerupai dengan ciri-ciri di otak pasien Alzheimer. Penggunaan mencit sebagai hewan model lebih efisien karena memiliki struktur kerangka otak mencit yang dapat ditembus dengan jarum tanpa perlu ada pembedahan. Operasi pembedahan dilakukan dengan alat stereotaksis diperlukan keahlian teknis karena proses operasi yang lama akan berdampak pada pendarahan dan pemulihan pasca operasi dapat berlangsung selama satu minggu [23]. Hal ini akan menjadi perhatian apabila dilakukan pada jumlah hewan yang banyak.



Gambar 2. Skema efek pemberian Streptozotocin [STZ] intracerebral pada hewan pengerat. [22]

Streptozotocin [STZ] merupakan senyawa yang diperoleh dari alam berasal bakteri tanah *Streptomyces achromogenes*. Molekul ini umum digunakan sebagai penginduksi diabetes melitus tipe 1. STZ sebagai sitotoksik yang bersifat karsinogenik pada manusia. Potensi STZ diketahui menyebabkan kerusakan DNA, kerusakan kromosom dan penghambatan sintesis DNA. Metabolisme STZ menghasilkan radikal bebas. Injeksi STZ secara ICV telah dilaporkan sebagai hewan model Alzheimer dengan injeksi yang

secara lambat dapat menyebabkan penurunan kemampuan belajar dan memori, stres oksidatif, dan penurunan metabolisme energi otak [24]. Tikus tua dan tikus muda menunjukkan adanya pengaruh STZ terhadap peningkatan kadar A β pada usia 12 bulan dibandingkan 5 bulan [25]. Silva *et al.* [22] memicu jalur peradangan saraf [26] dan stres oksidatif meningkatkan ekspresi protein A β dan hiperfosforilasi Tau hingga akhirnya menyebabkan degeneratif dan gangguan saraf dalam fungsi kognitif.

Umumnya 95% penyakit Alzheimer tergolong Alzheimer sporadis. Injeksi ICV-STZ telah terkonfirmasi menghasilkan hewan model sporadis Alzheimer. Bao *et. al* [27] melaporkan adanya perbedaan jenis kelamin pada tikus jantan dan betina. Tikus betina kurang sensitif terhadap gangguan kognitif yang diinduksi STZ. ICV-STZ meningkatkan aktivitas BACE1 dan produksi A β 40/42 pada tikus jantan dan tidak pada tikus betina karena estrogen [28] dan fase menopause. Adanya penurunan oksigen dan konsumsi glukosa di otak memiliki kemiripan dengan pasien klinis [29]. Dosis STZ yang sama dan diulangi dalam 48 jam setelah injeksi pertama dan membutuhkan 12 hari kemudian agar model hewan terbentuk dari respon adanya neurotoksik. Model induksi Alzheimer dengan ICV-STZ lebih banyak disukai peneliti karena paling mirip dengan manusia. Potensi pengembangan obat, bahan alami seperti ekstrak tumbuhan dan isolasi senyawa bioaktif menunjukkan sifat farmakologis yang relevan dengan Alzheimer seperti neuroprotektif, anti-inflamasi dan aktivitas antioksidan.

KESIMPULAN

ICV-STZ telah terbukti dari berbagai penelitian menginduksi patologi Alzheimer pada mencit jantan baik usia tua dan muda melalui jalur neuroinflamasi, stres oksidatif, meningkatkan ekspresi A β dan hiperfosforilasi Tau sebagai marker Alzheimer memiliki kemiripan dengan pasien klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Ridwan E. Uji Toksisitas Akut Yang Diukur Dengan Penentuan Ld50 Ekstrak Daun Pegagan [Centella Asiatica [L.] Urban] Terhadap Mencit Balb/C. J Indon Med Assoc. 2013;63:112–8.
- [2] Intan PR, Khariri. Pemanfaatan Hewan Laboratorium Yang Sesuai untuk Pengujian Obat Dan Vaksin. Pros Semin Nas Biol Di Era Pandemi COVID-19. 2020;6[1]:48–53.
- [3] Mutiarahmi CN, Hartady T, Lesmana R. Use Of Mice As Experimental Animals In Laboratories That Refer To The Principles Of Animal Welfare: A Literature Review. Indones Med Veterinus. 2021;10[1]:134–45.
- [4] Nisa KM, Lisiswanti R. Faktor Risiko Demensia. Majority [Internet]. 2016;5[4]:86–7. Available From: [Http://Juke.Kedokteran.Unila.Ac.Id/Index.Php/Majority/Article/View/890](http://Juke.Kedokteran.Unila.Ac.Id/Index.Php/Majority/Article/View/890)
- [5] Tiwari S, Venkata A, Kaushik A, Adriana Y, Nair M. Alzheimer ' S Disease Diagnostics And Therapeutics Market. Int J Nanomedicine . 2019;14:5541–54.
- [6] Twarowski B, Herbert M. Inflammatory Processes In Alzheimer's Disease—Pathomechanism, Diagnosis And Treatment: A Review. Int J Mol Sci. 2023;24[7]:1–28.
- [7] Asriningtyas DZ & Daryanti, EP. Efektivitas Terapi Murrotal Al-Quran Terhadap Stres Mencit [Mus Musculus] Akibat Penggunaan Hewan Coba Pada Praktikum Farmakologi. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehat Madani. 2022;165–72.
- [8] Intan PR, Khariri. The Use Of Laboratory Animals In Supporting The Development Of The Medical World. SINASIS [Seminar Nas Sains] [Internet]. 2020;1[1]:141–4. Available From: [Https://Proceeding.Unindra.Ac.Id/Index.Php/Sinasis/Article/Download/4098/626](https://Proceeding.Unindra.Ac.Id/Index.Php/Sinasis/Article/Download/4098/626)
- [9] Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. Therapies For Prevention And Treatment Of Alzheimer's Disease. Biomed Res Int. 2016;2016[2].
- [10] Ozben T, Ozben S. Neuro-Inflammation And Anti-Inflammatory Treatment Options For Alzheimer's Disease. Clin Biochem. 2019;72[February]:87–9.
- [11] Chen Y, Liang Z, Blanchard J, Dai CL, Sun S, Lee MH, Et Al. A Non-Transgenic Mouse Model [Icv-STZ Mouse] Of Alzheimer's Disease: Similarities To And Differences From The Transgenic Model [3xtg-AD Mouse]. Mol Neurobiol. 2013;47[2]:711–25.
- [12] Handajani F. Metode Pemilihan Dan Pembuatan Hewan Model Beberapa Penyakit Pada Penelitian Eksperimental. 2021. 9–25 P.
- [13] Souza LC, Jesse CR, De Gomes MG, Del Fabbro L, Goes ATR, Donato F, Et Al. Activation Of Brain Indoleamine-2,3-Dioxygenase Contributes To Depressive-

- Like Behavior Induced By An Intracerebroventricular Injection Of Streptozotocin In Mice. *Neurochem Res*. 2017;42[10]:2982–95.
- [14] Tian M, He Y, Zheng M, Gong Z, Wang P, Huang S, Et Al. Chinese Herbal Compound Jinsiwei [金思维] Improves Synaptic Plasticity In Mice With Sporadic Alzheimer's Disease Induced By Streptozotocin. *J Tradit Chinese Med*. 2023;43[1]:78–86.
- [15] Kazkayasi I, Telli G, Nemutlu E, Uma S. Intranasal Metformin Treatment Ameliorates Cognitive Functions Via Insulin Signaling Pathway In ICV-STZ-Induced Mice Model Of Alzheimer's Disease. *Life Sci* [Internet]. 2022;299[February]:120538. Available From: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120538>
- [16] Ravelli KG, Rosário B Dos A, Camarini R, Hernandez MS, Britto LR. Intracerebroventricular Streptozotocin As A Model Of Alzheimer's Disease: Neurochemical And Behavioral Characterization In Mice. *Neurotox Res*. 2017;31[3]:327–33.
- [17] Martini F, Rosa SG, Klann IP, Fulco BCW, Carvalho FB, Rahmeier FL, Et Al. A Multifunctional Compound Ebselen Reverses Memory Impairment, Apoptosis And Oxidative Stress In A Mouse Model Of Sporadic Alzheimer's Disease. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2019;109:107–17. Available From: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.11.021>
- [18] Thomé GR, Oliveira VA, Chitolina Schetinger MR, Saraiva RA, Souza D, Dorneles Rodrigues OE, Et Al. Selenothymidine Protects Against Biochemical And Behavioral Alterations Induced By ICV-STZ Model Of Dementia In Mice. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2018;294:135–43. Available From: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.08.004>
- [19] Wang C, Cai Z, Wang W, Wei M, Kou D, Li T, Et Al. Piperine Attenuates Cognitive Impairment In An Experimental Mouse Model Of Sporadic Alzheimer's Disease. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2019;70:147–55. Available From: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.05.009>
- [20] Fan M, Liu S, Sun HM, Ma MD, Gao YJ, Qi CC, Et Al. Bilateral Intracerebroventricular Injection Of Streptozotocin Induces AD-Like Behavioral Impairments And Neuropathological Features In Mice: Involved With The Fundamental Role Of Neuroinflammation. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022;153[July]:113375. Available From: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113375>
- [21] Sasaki-Hamada S, Ikeda M, Oka JI. Glucagon-Like Peptide-2 Rescues Memory Impairments And Neuropathological Changes In A Mouse Model Of Dementia Induced By The Intracerebroventricular Administration Of Streptozotocin. *Sci Rep* [Internet]. 2019;9[1]:1–8. Available From: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-50167-3>
- [22] Alexandre-Silva V, Pereira GC, Ribeiro AM. Therapeutic Approaches Using Natural Substances On The Streptozotocin-Induced Animal Model Of Sporadic Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Adv Tradit Med* [Internet]. 2023;[0123456789]. Available From: <https://doi.org/10.1007/s13596-023-00696-0>
- [23] Silva DM, Vizin RCL, Martins TMS, Ferreira TL, Almeida MC, Carrettiero DC. Intracerebral Injection Of Streptozotocin To Model Alzheimer Disease In Rats. *Bio-Protocol*. 2019;9[20]:1–12.
- [24] Silva SSL, Tureck L V., Souza LC, Mello-Hortega J V., Piumbini AL, Teixeira MD, Et Al. Animal Model Of Alzheimer's Disease Induced By Streptozotocin: New Insights About Cholinergic Pathway. *Brain Res*. 2023;1799[November 2022].
- [25] Gáspár A, Hutka B, Ernyey AJ, Tajti BT, Varga BT, Zádori ZS, Et Al. Performance Of The Intracerebroventricularly Injected Streptozotocin Alzheimer's Disease Model In A Translationally Relevant, Aged And Experienced Rat Population. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12[1]:1–13. Available From: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24292-5>
- [26] Kiraly M, Foss JF, Giordano T. Neuroinflammation, Its Role In Alzheimer's Disease And Therapeutic Strategies. *J Prev Alzheimer's Dis*. 2023;10[4]:686–98.
- [27] Bao J, Mahaman YAR, Liu R, Wang JZ, Zhang Z, Zhang B, Et Al. Sex Differences In

- The Cognitive And Hippocampal Effects Of Streptozotocin In An Animal Model Of Sporadic AD. *Front Aging Neurosci.* 2017;9[OCT]:1–12.
- [28] Villar MFZ, Hanotto JL, Peralta F, Reggiani PC. Streptozotocin-Induced Sporadic Alzheimer's Disease: Behavioral Effects In Female Rats. 2021. P. 1.
- [29] İpek Konaklı M. Alzheimer's Disease And Animal Models. *J Exp Basic Med Sci.* 2021;1[3]:107–12.

Tabel 1. Hasil Review Penelitian

Strain	Usia	Dosis	Tipe Injeksi	Hasil Penelitian	Ref.
C57BL/6 [25–30 g]	60 hari	0,1 mg/site	i.c.v	↑Imobilitas, ↑Kyurenine dan ↑IL-6 pasca injeksi 6h, 24h, 1w; ↑ penyerapan sukrosa, ↑aktivitas IDO, ↑Tryptophan, ↑ rasio KYN/TRP, ↑5-HIAA, ↑ rasio 5-HIAA/5-HT pasca injeksi 6h, 24h; ↑ 1β pasca injeksi 1h, 6h, 24h, 1w; ↓BDNF pasca injeksi 6h, 24h signifikan dibandingkan kontrol.	[13]
Jantan [C57/BL6J] 22-25g	3 bulan	3 mg/kg.bb	i.c.v	Waktu latensi pada uji Morris Water Maze hari ke-4, jarak berenang lebih lama pada hari ke-1 hingga ke-5, ↓Retensi memori, ↑intensitas kesalahan, ↓Jumlah sinapsis CA1, ↓ekspresi drebrin dan ↑sel positif cofilin, di daerah CA1 hipokampus dibandingkan kontrol	[14]
C57BL/6 [25–30 g]	60 hari	3 mg/kg.bb	i.c.v	Waktu latensi signifikan dibanding kontrol, jarak berenang, glukosa darah, ↑Aβ-42 tapi tidak signifikan, ↓pIR , ↓pAkt dibanding kontrol	[15]
Jantan C57BL/6 [25–30 g]	10 minggu	3 mg/kg.bb	i.c.v	↑Aβ, ↑kepadatan optik dan ↑kadar Tau terfosforilasi signifikan pada hari-14, ↓Sinapsin signifikan pada hari ke-14 dan 21 dan ChAT tidak berbeda nyata, gangguan memori pengenal objek pada hari ke-1, 14 dan 21. Tidak ada perbedaan total waktu explore objek.	[16]
Mencit jantan Swiss [25–35 g]	-	3 mg/kg.bb	i.c.v	↑%waktu pengenalan objek, ↓%pergantian labirin, ↑MDA, ↑GST, ↓CAT, ↓SOD, ↓NPSH, ↓proliferasi sel dentate gyrus, ↑rasio Bax/Bcl-2, ↑rasio cleave PARP/PARP, ↑caspase-3 pada hipokampus dibanding kelompok kontrol negatif. aktivitas lokomotor tidak signifikan dengan kontrol negatif.	[17]
Swiss albino [25–35 g]	-	11.3 μmol/L per site	i.c.v	↑aktivitas AchE, ↓DFCH oxidation, ↓aktivitas lokomotor dibandingkan kontrol negatif. Waktu latensi, CAT, thiol group tidak berbeda nyata.	[18]
Jantan C57BL/6	10 minggu	1.5 mg/kg/hari [hari ke 1 & 3]	i.c.v	↓norepineprin, ↓dopamin, ↓5HT-serotonin, ↓GABA, ↑glutamat, ↑MDA, ↑SOD, ↑CAT, ↓GSH, ↑NO, ↑CD86, ↑iNOS, ↓ARG1, ↓CD206, ↑[IL-1β, IL-6, TNF-α], ↓[IL-4, IL-10] signifikan dibanding kontrol. Aktivitas lokomotor, waktu latensi tidak berbeda nyata.	[19]

Jantan C57BL/6	6 minggu	3 mg/kg/2μ L	i.c.v	↑[BACE, Aβ41-42, p-Tau, TREM2], ↓[IRS1, BDNS, Copine6, Syt-1, synapsin-1, PI3K, p-Akt, TREM1], ↑[aktivitas strosit, mikroglia], ↑ [IL-1β, IL-6 dan TNF-α.] signifikan dibanding kontrol.	[20]
Jantan	5 minggu	3 mg/kg [hari ke 1 & 3]	i.c.v	↓TBARS, Ki67, DCX ↑GSH, pembelajaran memori spasial. signifikan dibanding kontrol.	[21]

IDO = Indoleamin 2,3-Dioxygenase

ChAT = Brain choline acetyltransferase

TREM1 = TREM receptor family

pIR = posporilasi reseptor insulin

pAkt = posporilasi aktin

DCFH = Dichlorodihydrofluorescein diacetate

TBARS = Thiobarbituric Acid Reactive Substances

GSH = Glutathion

Ki67 = protein nukleus Ki67

DCX = the immature neuron marker, doublecortin