

## Pengaruh Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) terhadap Morfologi Miokardium Pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Sprague Dawley Yang Diinduksi *Streptozotocin* Afina Hasna<sup>1</sup>, Susianti<sup>2</sup>, Dewi Nur Fiana<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

<sup>2</sup> Bagian Bedah Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

<sup>3</sup> Bagian Rehabilitasi Medik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Lampung

### Abstrak

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan angka prevalensi yang tinggi dan menyebabkan komplikasi pada berbagai organ. Streptozotocin (STZ) merupakan agen diabetogenik yang sering digunakan untuk menginduksi diabetes melitus pada hewan uji. Bawang putih memiliki kandungan allicin yang berperan sebagai antidiabetik. Selain itu, bawang putih juga berpotensi sebagai antioksidan dan antiinflamasi yang dapat mengurangi kerusakan oksidatif akibat diabetes melitus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat pengaruh ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap morfologi miokardium tikus putih yang diinduksi streptozotocin. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode Post Test Only Control Group Design. Sampel berjumlah 24 ekor tikus putih yang dibagi secara acak ke dalam 4 kelompok, yaitu KN (diet standar), K- (STZ 60mg/kgBB), P1 (STZ 60 mg/kgBB + Ekstrak bawang putih 500 mg/kgBB), P2 (STZ 60 mg/kgBB + Ekstrak bawang putih 750 mg/kgBB). Gambaran histopatologi miokardium jantung dinilai dengan menggunakan kriteria Dallas. Penelitian menunjukkan bahwa skor kerusakan jantung terendah terdapat pada kelompok KN, sedangkan skor terbesar pada kelompok K-. Skor kerusakan miokardium menurun pada kelompok P1 dan P2. Hasil Uji Kruskal-Wallis menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik pada kelompok uji dengan nilai p sebesar 0.000 ( $p < 0.05$ ). Hasil Uji Post Hoc Mann-Whitney menunjukkan perbedaan yang signifikan di antara semua pasangan kelompok, kecuali antara kelompok P1 dan P2 yang memiliki nilai signifikansi 0.545 ( $p > 0.05$ ). Terdapat pengaruh pemberian ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap morfologi miokardium jantung tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Sprague dawley yang diinduksi streptozotocin.

**Kata Kunci:** *Allium sativum*, diabetes melitus, miokardium, streptozotocin

## The Effect Of Garlic Extract (*Allium sativum*) On Morphology Of Myocardium In White Rats (*Rattus norvegicus*) Sprague Dawley Strain Induced By Streptozotocin

### Abstract

Diabetes mellitus is a high prevalences metabolic disease, which leads to serious damage to the body's organs. Streptozotocin (STZ) is diabetogenic agents that is used for induction of diabetes mellitus in animals. Garlic chemical compounds, allicin, has a role as an antidiabetic agent. Moreover, garlic has potential as an antioxidant and antiinflammation that can reduce oxidative damage caused by diabetes mellitus. The aims of this study is to determine the effect of garlic extract (*Allium sativum*) on morphology of myocardium in white rats (*Rattus norvegicus*) Sprague dawley strain induced by streptozotocin. This study is an experimental study with a Post Test Only Control Group Design. The samples are 28 rats that divided randomly into 4 groups, KN (Normal group), K- (STZ 60mg/kg), P1 (STZ 60 mg/kg + Garlic extract 500 mg/kg), P2 (STZ 60 mg/kg + Garlic extract 750 mg/kg). Histological changes were scored based on Dallas criteria. The study showed that lowest score of heart damage was found in KN, Meanwhile the highest one was found in K- group. The score of heart damage was decrease in P1 and P2. The Kruskal-Wallis test showed a statistically significant difference among four group of sample with the p value=0.000 ( $p < 0.05$ ). The Mann-Whitney Post Hoc test showed a significant difference between all pairs of group, except between P1 and P2 group with the significancy value is 0.545 ( $p > 0.05$ ). There is an effect of garlic extract (*Allium sativum*) on morphology of myocardium in white rats (*Rattus norvegicus*) Sprague dawley strain induced by streptozotocin.

**Keywords:** *Allium sativum*, diabetes mellitus, myocardium, streptozocin

**Korespondensi :** Afina Hasna, Jalan Soemantri Bojonegoro No.1, email : afinahasna16@gmail.com

### Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan

adanya hiperglikemia akibat kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya<sup>1</sup>. Diabetes melitus merupakan kelompok

penyakit tidak menular dengan tingkat kasus yang cukup tinggi. Data Riskesdas pada tahun 2018 menunjukkan terdapat peningkatan prevalensi diabetes melitus dari 6,9% menjadi 8,5% selama 5 tahun dan diperkirakan akan terus meningkat setiap tahunnya. Selain itu, Indonesia juga termasuk ke dalam 10 negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia<sup>2,3</sup>. Berdasarkan data dari World Health Organization, sebanyak 442 juta jiwa mengalami diabetes melitus pada tahun 2014, kemudian sebanyak 1,5 juta jiwa meninggal dunia setiap tahunnya<sup>4</sup>.

Diabetes melitus dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi pada berbagai organ, hal ini diakibatkan karena tingginya kadar gula darah dalam jangka waktu yang lama sehingga akan menyebabkan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan organ tubuh. Jantung merupakan salah satu organ yang terkena dampak jangka panjang akibat tingginya kadar gula darah dalam tubuh<sup>3</sup>. Diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kardiomiopati diabetikum, yaitu suatu perubahan struktural dan fungsional pada miokardium tanpa adanya faktor risiko jantung lainnya seperti penyakit jantung koroner, hipertensi, ataupun penyakit katup jantung<sup>5</sup>. Kardiomiopati diabetikum merupakan penyakit dengan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi, serta tingkat insidensi yang terus meningkat seiring dengan peningkatan kasus diabetes melitus. Sehingga, tingginya kasus diabetes melitus di Indonesia perlu mendapatkan perhatian yang serius agar kejadian kardiomiopati diabetikum dapat ditekan<sup>6</sup>.

Pencegahan kardiomiopati diabetikum dapat dilakukan dengan mengendalikan kadar gula darah, salah satunya dengan pemberian flavonoid, yaitu suatu antioksidan yang dapat menurunkan stress oksidatif dan mencegah kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Bawang putih merupakan salah satu rempah dengan kandungan flavonoid yang cukup tinggi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa bawang putih memiliki efek antidiabetik dalam menurunkan kadar glukosa dalam darah<sup>7,8</sup>. Selain flavonoid, kandungan utama yang terdapat pada bawang putih adalah allicin. Allicin merupakan agen antidiabetik yang

bekerja dengan cara meningkatkan sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas, allicin akan menstimulasi sel  $\beta$  pankreas agar dapat menghasilkan lebih banyak insulin, sehingga glukosa dalam darah akan masuk ke dalam jaringan tubuh<sup>9</sup>. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Augusti dan Sheela menunjukkan bahwa kandungan allicin (S-allyl cysteine sulphoxide) yang terdapat dalam ekstrak bawang putih memiliki efek antidiabetik yang sama dengan pemberian glibenklamid dan insulin. Penelitian oleh Dewi pada tahun 2011 menunjukkan bahwa pemberian ekstrak bawang putih dapat meningkatkan ekspresi insulin dan memperbaiki kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas akibat induksi streptozotocin<sup>7</sup>. Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin mengetahui efek kardioprotektif yang terdapat pada bawang putih terhadap morfologi miokardium pada tikus putih yang diinduksi streptozotocin.

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian *true experimental* menggunakan metode rancangan acak terkontrol dengan pola *post test only control group design*. Penelitian dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada bulan November 2021 – Maret 2022. Sampel pada penelitian ini adalah tikus putih (*rattus norvegicus*) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Sprague dawley yang berusia 2-3 bulan dengan berat badan 200-250 gram dan memiliki tingkah laku dan aktivitas normal serta tidak ada kelainan anatomi yang ditemukan. Sedangkan kriteria eksklusinya berupa adanya penurunan berat badan >10% dan tikus mati ketika masa adaptasi. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *simple random sampling*. Dengan jumlah sampel ditentukan menggunakan rumus Federer. Sehingga didapatkan jumlah minimal untuk tiap kelompok adalah 6 ekor tikus.

Sebelum digunakan, streptozotocin (STZ) dilarutkan terlebih dahulu dalam 0,01M buffer sitrat pada pH 4,5 dan disiapkan dalam kondisi segar. Streptozotocin diberikan dengan dosis 60 mg/kgBB dosis tunggal yang diinjeksikan secara intraperitoneal. Ekstrak

bawang putih didapatkan dari PT. Liza Herbal Internasional, Institut Pertanian Bogor, Jawa Barat.

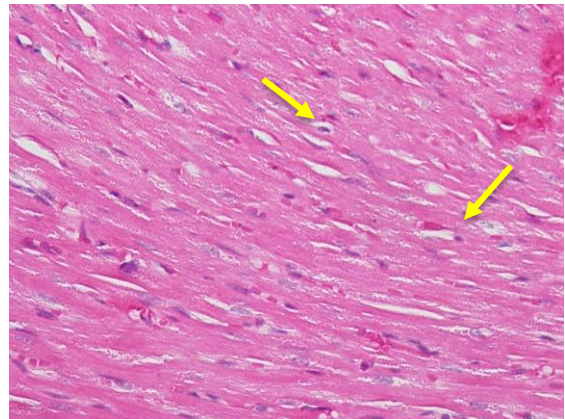
Setelah aklimatisasi, hewan uji dibagi secara acak ke dalam 4 kelompok berbeda, yaitu kelompok Kontrol Normal (diet standar), Kontrol Negatif (STZ 60mg/KgBB), Perlakuan 1 (STZ+ ekstrak *Allium sativum* 500mg/KgBB), dan kelompok perlakuan 2 (STZ + Ekstrak *Allium sativum* 750 mg/KgBB). Streptozotocin diberikan pada Kelompok Kontrol Negatif (K-), Perlakuan 1 (P1) dan perlakuan 2(P2). Selanjutnya pada kelompok P1 dan P2 diberikan ekstrak bawang putih secara peroral dengan dosis masing-masing 500mgKgBB/hari dan 750mg/KgBB/hari selama 21 hari.

Pada hari terakhir, tikus putih dianestesi dan diterminasi dengan menggunakan lidocaine, kemudian dilanjutkan dengan pengambilan organ. Pembuatan preparat dilakukan dengan pewarnaan HE (*Hematoxylin eosin*). Preparat diamati di bawah mikroskop pada 5 lapang pandang untuk setiap sampel dengan perbesaran 400x. Kerusakan pada miokardium dinilai dengan menggunakan kriteria Dallas dengan skoring sebagaimana berikut:

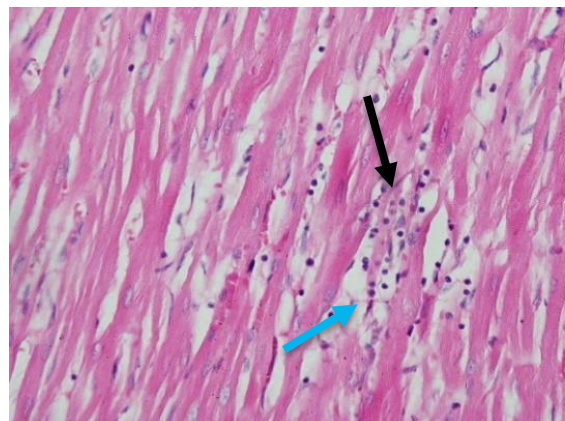
- 0 : Tidak didapatkan adanya infiltrat sel radang dan nekrosis pada sel otot jantung.
- 1 : Didapatkan adanya infiltrat sel radang tanpa disertai adanya nekrosis sel otot jantung.
- 2 : Didapatkan adanya infiltrat sel radang dan nekrosis pada sel otot jantung.

### Hasil

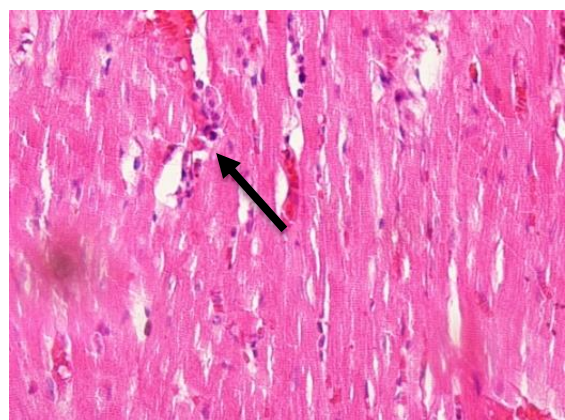
Berikut ini merupakan hasil gambaran morfologi miokardium pada tikus putih yang diinduksi streptozotocin pada perbesaran 400x. Pada gambar 1 tidak didapatkan adanya infiltrate sel radang maupun nekrosis pada sel otot jantung, pada gambar 2 didapatkan adanya gambaran infiltrate sel radang dan nekrosis pada sel otot jantung, pada gambar 3 didapatkan adanya infiltrate sel radang tanpa disertai adanya nekrosis pada sel otot jantung, pada gambar 4 didapatkan adanya infiltrat sel radang tanpa disertai adanya nekrosis pada sel otot jantung.



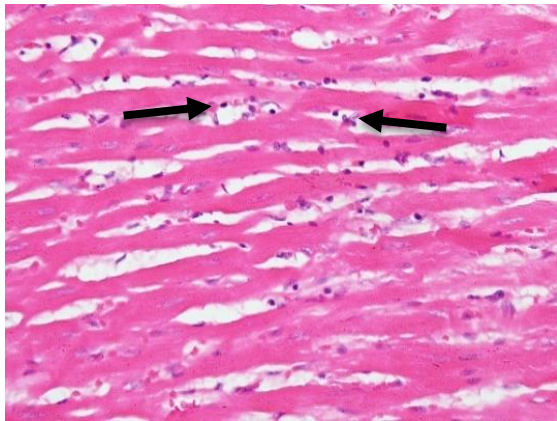
**Gambar 1.** Morfologi Miokardium Kelompok Kontrol Normal (KN), inti sel ditunjukkan dengan panah kuning



**Gambar 2.** Gambaran Morfologi Miokardium Kelompok Kontrol Negatif (K-). Infiltrat sel radang ditunjukkan dengan panah hitam, nekrosis sel otot jantung ditunjukkan dengan menggunakan panah biru



**Gambar 3.** Gambaran Morfologi Miokardium Kelompok Perlakuan 1 (P1). Infiltrat sel radang ditunjukkan dengan panah hitam; nekrosis sel otot jantung ditunjukkan dengan menggunakan panah biru



**Gambar 4.** Gambaran Morfologi Miokardium Kelompok Perlakuan 2. Infiltrat sel radang ditunjukkan dengan panah hitam; nekrosis sel otot jantung ditunjukkan dengan menggunakan panah biru

Uji analisa untuk gambaran morfologi miokardium jantung tikus putih, digunakan uji non parametrik Kruskal Wallis, pada uji ini didapatkan perbedaan yang bermakna dengan nilai p value <0.05. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pada variabel yang diteliti, yaitu ekstrak bawang putih terhadap morfologi miokardium tikus putih yang diinduksi streptozotocin.

Selanjutnya, untuk mengetahui kelompok manasaja yang memiliki perbedaan yang bermakna, maka dilakukan uji Post Hoc Mann-Whitney dengan  $\alpha=0.05$ . Hasil dari uji Post Hoc Mann-Whitney disajikan pada tabel 1 berikut di mana terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok apabila didapatkan nilai p value <0.05

**Tabel 1.** Hasil Uji Hipotesis Post Hoc Mann-Whitney (p<0.05)

	KN	K-	P1	P2
KN	-	0.003*	0.004*	0.005*
K-	0.003*	-	0.003*	0.003*
P1	0.004*	0.003*	-	0.545
P2	0.005*	0.003*	0.545	-

Berdasarkan data pada tabel 1 didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara Kelompok KN dengan K-, P1, dan P2, serta antara kelompok K- dengan

kelompok P1. Akan tetapi, tidak didapatkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok P1 dengan P2. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Allium sativum* dengan dosis sebesar 500 mg/kgBB dapat memberikan perbedaan yang signifikan secara statistik pada morfologi miokardium tikus putih yang diinduksi streptozotocin, namun belum mendekati gambaran normal. Peningkatan dosis menjadi 750 mg/kgBB tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan dosis 500 mg/kgBB.

### Pembahasan

Berdasarkan data hasil penelitian, kelompok Kontrol Negatif (K-) menunjukkan skor kerusakan miokardium tertinggi dibandingkan ketiga kelompok lainnya. Pada kelompok ini, tikus putih diinjeksikan dengan STZ 60mg/kgBB tanpa adanya pemberian ekstrak. Pada gambaran histopatologi miokardium, ditemukan adanya infiltrat sel radang hingga nekrosis otot jantung pada seluruh sampel. Beberapa lapang pandang juga menunjukkan adanya gambaran degenerasi sel lemak pada miokardium. Hasil uji post hoc Mann Whitney menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok Kontrol Normal dengan kelompok Kontrol Negatif dengan p value 0.03. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Gupta et al (2015) yang menunjukkan bahwa STZ mampu menyebabkan kerusakan pada struktur histologis miokardium. Perubahan yang terjadi dapat berupa nekrosis pada serat otot jantung yang disertai munculnya infiltrate selradang, edem, miofagositosis dan ekstrasvasasi sel darah merah<sup>10</sup>.

STZ dapat menyebabkan kondisi hiperglikemia dalam 2 hingga 3 hari setelah diinjeksikan<sup>11</sup>. Sifat diabetogenik ini timbul karena STZ bekerja dengan cara merusak sel  $\beta$  pankreas dan menghambat produksi insulin. STZ sendiri merupakan agen alkilasi dengan sifat genotoksik yang bekerja melalui transporter glukosa GLUT 2 pada membrane plasma sel  $\beta$  pankreas dan menyebabkan alkilasi dan kerusakan DNA. Alkilasi dan kerusakan DNA akibat induksi STZ akan menyebabkan jumlah PARP (*Poly Adenosine Diphosphate-Ribose*) meningkat sebagai respon

dari kerusakan DNA. Aktivasi PARP yang bergantung pada NAD<sup>+</sup> (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide*) akan menyebabkan penurunan jumlah NAD<sup>+</sup>. Sehingga, jumlah ATP seluler juga akan mengalami penurunan untuk pembentukan kembali NAD<sup>+</sup>. Penurunan ATP seluler yang berkelanjutan akan menghambat sintesis dan sekresi insulin, menginduksi kondisi hiperglikemia dalam tubuh dan menyebabkan nekrosis pada sel  $\beta$  pankreas<sup>12</sup>.

Peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang dipicu oleh kondisi hiperglikemia akan menyebabkan kerusakan oksidatif yang berperan penting dalam mekanisme terjadinya kardiomiopati diabetikum. ROS akan menyebabkan inflamasi pada miokardium dan disfungsi endotel. Selain itu, pembentukan ROS dapat mengakibatkan deposit kolagen miokardial dan fibrosis pada sel otot jantung. Hal ini terjadi karena peningkatan jumlah ROS yang cukup tinggi akan menyebabkan aktivasi NF- $\kappa$ B melalui suatu reseptor reseptif<sup>13,14</sup>

NF- $\kappa$ B adalah suatu faktor transkripsi yang mengontrol ekspresi dari sitokin pro-inflamasi. Sehingga peningkatan jumlah NF- $\kappa$ B akan menyebabkan produksi dari sitokin pro-inflamasi juga meningkat, salah satunya TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-1. Sitokin pro-inflamasi ini akan mengakibatkan munculnya infiltrat sel inflamatori pada area jantung yang mengalami kerusakan dan berakhir pada nekrosis miokardium dan disfungsi jantung<sup>15</sup>.

Pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak bawang putih setelah injeksi streptozotocin didapatkan rerata skor kerusakan yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Data uji statistik *Post Hoc Mann-Whitney* menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok Kontrol Negatif dengan kelompok Perlakuan 1 dan 2 dengan nilai p value sebesar 0.03. Hasil tersebut menunjukkan Ekstrak bawang putih memberikan pengaruh yang signifikan terhadap derajat skor kerusakan pada miokardium tikus putih yang diinduksi streptozotocin. Hal ini sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Chang SH (2011) bahwa minyak bawang putih menunjukkan efek kardioprotektif terhadap kardiomiopati diabetikum<sup>16</sup>.

Penelitian lainnya oleh Huang (2013)

membuktikan efek pemberian minyak bawang putih dengan dua komponen utamanya, yaitu *diallyl disulfide* (DADS) dan *diallyl trisulfide* (DATS) mampu mengurangi kerusakan pada sel otot jantung akibat kardiomiopati diabetikum<sup>17</sup>. Penelitian selanjutnya oleh Ziamajidi (2017) mendukung penelitian-penelitian sebelumnya dengan menyatakan bawang putih merupakan antioksidan yang cukup kuat dalam menekan stress oksidatif. Studi tersebut menunjukkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  pada tikus putih yang diinduksi streptozotocin lebih tinggi pada kelompok Kontrol Negatif dibandingkan dengan kelompok yang menerima ekstrak bawang putih.<sup>18</sup>

Bawang putih memiliki beberapa kandungan yang berperan sebagai antioksidan dan antiinflamasi, allicin bersama dengan komponen DADS dan DATS akan menekan peningkatan ROS yang berdampak pada kerusakan oksidatif otot jantung. Selain ROS, peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, dan MCP-1 juga dapat menyebabkan kematian pada sel otot jantung. Kandungan allicin yang terdapat pada ekstrak bawang putih dapat menekan peningkatan mediator inflamasi dengan cara menghambat aktivitas NF- $\kappa$ B. Selain efek antioksidan dan antiinflamasinya, allicin juga memiliki efek antidiabetic yang diduga mampu menghambat kematian pada sel otot jantung tikus putih dengan cara menurunkan kadar gula darah dalam tubuh pada tikus putih yang diinduksi streptozotocin<sup>19,20</sup>.

Rerata skor kerusakan miokardium pada kelompok P1 dan P2 memiliki nilai yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok Kontrol Normal. Uji statistik *Post-Hoc Mann-Whitney* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol normal dengan kedua kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak bawang putih dengan dosis 500 mg/KgBB dan 750 mg/KgBB belum dapat memberikan gambaran morfologi miokardium yang mendekati normal. Selain itu, meskipun rerata skor kerusakan pada miokardium kelompok P2 memiliki nilai yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok P1, hasil uji *Post-Hoc Mann-Whitney* tidak menunjukkan adanya perbedaan

yang signifikan antara kedua kelompok perlakuan dengan nilai p value sebesar 0.545. Dapat disimpulkan bahwa peningkatan jumlah dosis ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) sebesar 250 mg/kgBB/hari tidak dapat mengurangi kerusakan pada miokardium tikus putih dengan optimal.

### Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, didapatkan kesimpulan bahwa terdapat pengaruh ekstrak bawang putih (*Allium sativum*) terhadap gambaran histopatologi miokardium tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi streptozotocin.

### Daftar Pustaka

1. WHO. Classification of diabetes mellitus. Vol. 21, Clinics in Laboratory Medicine. World Health Organization; 2019.
2. Pangribo S. Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI. Kemenkes RI; 2020.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. The Lancet. Brussels, Belgium; 2019.
4. WHO. Diabetes. In: Health Topic. Geneva: World Health Organization; 2021.
5. Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: Where we are and where we are going. Korean Journal of Internal Medicine. 2017;32(3):404–21.
6. Dandamudi S, Slusser J, Mahoney DW, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Chen HH. The Prevalence of Diabetic Cardiomyopathy: A Population Based Study in Olmsted County, MN. J Card Fail. 2014;20(5):304–9.
7. Dewi M, Wijaya I, Wijayahadi N. Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) dan Ekspresi Insulin serta Derajat Insulinitis Pankreas Tikus Sprague-Dawley yang Diinduksi Streptozotocin. Media Medika Indonesiana. 2011;45(2):105–12.
8. Eidi A, Eidi M, Esmaeili E. Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum* L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. Phytomedicine. 2006;13(9–10):624–9.
9. Lisiswanti R, Haryanto FP. Allicin Pada Bawang Putih (*Allium sativum*) Sebagai Terapi Alternatif Diabetes Melitus Tipe 2. Jurnal Majority [Internet]. 2017;6(2):33–8. Available from: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1009>
10. Gupta SK, Dongare S, Mathur R, Mohanty IR, Srivastava S, Mathur S, et al. Genistein ameliorates cardiac inflammation and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. Molecular and Cellular Biochemistry. 2015;408(1–2):63–72.
11. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. Current Protocols. 2021;1(78):1–21.
12. Goud BJ. Streptozotocin -A Diabetogenic Agent in Animal Models [www.ijppr.humanjournals.com](http://www.ijppr.humanjournals.com). International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research. 2015;3(1):253–69.
13. Liu Q, Wang S, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: Role of oxidative stress and damage. Journal of Diabetes Investigation. 2014;5(6):623–34.
14. Lu Q, Zheng R, Zhu P, Bian J, Liu Z, Du J. Hinokinin alleviates high fat diet/streptozotocin-induced cardiac injury in mice through modulation in oxidative stress, inflammation and apoptosis. Biomedicine and Pharmacotherapy [Internet]. 2021;137:111361. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111361>
15. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. Pharmacology and Therapeutics [Internet]. 2014;142(3):375–415. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.01.003>
16. Chang SH, Liu CJ, Kuo CH, Chen H, Lin WY, Teng KY, et al. Garlic oil alleviates MAPKs- and IL-6-mediated diabetes-related cardiac hypertrophy in STZ-induced DM rats. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2011;2011.

17. Huang Y Te, Yao CH, Way CL, Lee KW, Tsai CY, Ou HC, et al. Diallyl trisulfide and diallyl disulfide ameliorate cardiac dysfunction by suppressing apoptotic and enhancing survival pathways in experimental diabetic rats. *Journal of Applied Physiology*. 2013;114(3):402–10.
18. Ziamajidi N, Nasiri A, Abbasalipourkabir R, Moheb SS. Effects of garlic extract on TNF- $\alpha$  expression and oxidative stress status in the kidneys of rats with STZ + nicotinamide-induced diabetes. *Pharmaceutical Biology* [Internet]. 2017;55(1):526–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13880209.2016.1255978>
19. Liu C, Cao F, Tang QZ, Yan L, Dong YG, Zhu LH, et al. Allicin protects against cardiac hypertrophy and fibrosis via attenuating reactive oxygen species-dependent signaling pathways. *Journal of Nutritional Biochemistry* [Internet]. 2010;21(12):1238–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.11.001>
20. Liu Y, Qi H, Wang Y, Wu M, Cao Y, Huang W, et al. Allicin protects against myocardial apoptosis and fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine* [Internet]. 2012;19(8–9):693–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2012.04.007>