

Model Hewan Coba untuk Studi Praktikum Diabetes Mellitus dan Komplikasi pada Ginjal serta Luka Diabetik

Evy Sulistyoningrum,^{1,*}

¹Departemen Histologi dan Biologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, Indonesia

Artikel Tinjauan Pustaka

ABSTRAK

Kata Kunci:

model hewan coba; diabetes melitus; komplikasi; nefropati diabetik; luka diabetik

Riwayat Artikel:

Dikirim: 23 Juli 2024
Diterima: 31 Juli 2024
Terbit: 31 Juli 2024

Korespondensi Penulis:

evy.sulistyoningrum@uii.ac.id



Prevalensi global diabetes melitus yang semakin meningkat memunculkan masalah kesehatan, sosial dan finansial. Kondisi hiperglikemia pada diabetes akan memicu serangkaian proses yang akan menyebabkan timbulnya komplikasi. Karena isu etik pada penelitian dengan subyek manusia, model hewan coba untuk studi penyembuhan luka diabetik menjadi perangkat penelitian yang sangat bermanfaat. Telaah literatur ini dilakukan untuk membahas mengenai model hewan coba diabetes serta komplikasi diabetes pada ginjal dan kulit. Tinjauan pustaka dilakukan dari beberapa jurnal yang terbit mulai tahun 2014-2024. Pencarian dilakukan dengan kata kunci: “animal model”, “diabetes mellitus”, “diabetic nephropathy”, “wound healing” dan “diabetic complication”. Sumber dari penelitian kepustakaan ini terdiri dari artikel dengan kriteria inklusi: naskah dalam Bahasa Inggris, memiliki Digital Object Identifier (DOI), merupakan studi mengenai diabetes dan komplikasinya. Literatur dieksklusi apabila tidak dalam bentuk naskah lengkap, dan merupakan tulisan pra-cetak. Kondisi diabetik dapat diserupakan dengan

melakukan modifikasi genetik, pembedahan dan induksi kemikalia ataupun biologis. Kondisi nefropati diabetik dapat diserupakan dengan menambahkan teknik pengangkatan ginjal unilateral atau mempertahankan kondisi hiperglikemia selama beberapa waktu hingga muncul penurunan fungsi ginjal. Luka diabetik dapat diinduksi dengan bermacam teknik seperti metode insisi dan eksisi. Yang menjadi simpulan dari tinjauan pustaka ini adalah terdapat beraneka banyak ragam metode untuk menyerupakan kondisi diabetes melitus pada model hewan coba. Baik diabetes tipe 1 dan 2 dapat diserupakan dengan baik pada hewan model maupun komplikasi jangka panjang berupa nefropati diabetik dan gangguan penyembuhan luka.

Abstract

Increasing global prevalence of diabetes mellitus raises health, social and financial problems. Hyperglycemia in diabetes will trigger a series of processes that will cause diabetic complications. Because of the ethical issues in research with human subjects, experimental animal models for studying diabetic wound healing have become very useful research tools. This literature review was carried out to discuss experimental animal models of diabetes as well as diabetes complications in the kidneys and skin. A literature review was carried out from several journals published from 2014-2024. The search was carried out using the keywords: "animal models", "diabetes mellitus", "diabetic nephropathy", "wound healing" and "diabetes complications". Sources of this literature research

consist of articles with inclusion criteria in English. Inclusion criteria included manuscripts written in English, has a Digital Object Identifier (DOI), study of diabetes and its complications. Literature was excluded if they were not in full-text form and were pre-printed manuscripts. Diabetes condition can be induced by genetic modification, surgery and chemical or biological induction. Diabetic nephropathy can be induced by adding unilateral nephrectomy or maintaining the hyperglycemia condition for some time until glomerular filtration rate decreased. Delayed wound healing in diabetics can be induced by various techniques such as incision and excision methods. The conclusion from this literature review is that there are various methods to mimic diabetes mellitus in experimental animal models. Both types 1 and 2 diabetes can be mimicked in animal models and long-term complications include diabetic nephropathy and impaired wound healing also.

KEYWORDS: *animal model, diabetes mellitus; complication; diabetic nephropathy, diabetic wound*

1. PENDAHULUAN

Prevalensi Diabetes Melitus (DM) pada dewasa tahun 2017 dilaporkan mencapai 451 juta dan diperkirakan meningkat hingga mencapai 693 juta pada tahun 2045.¹ Angka kejadian sesungguhnya di lapangan diperkirakan lebih tinggi karena terdapat fenomena gunung es. Peningkatan masif kejadian diabetes melitus ini dipengaruhi perubahan gaya hidup yang menimbulkan resistensi insulin seperti penurunan aktivitas fisik, diet tinggi kalori, dan obesitas yang banyak terjadi saat ini.² Terdapat empat jenis DM, berdasarkan etiologi dan manifestasi klinisnya yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lain dan DM gestasional. Prevalensi DM didominasi oleh DM tipe 2 yang mencapai 95% dari total kejadian DM.³

Studi *Global Burden of Disease* tahun 2021 melaporkan bahwa diabetes merupakan penyebab kecacatan dan kematian kedelapan tertinggi di dunia dengan hampir 529 juta orang menderita penyakit tersebut.⁴ Selain meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas, komplikasi diabetes juga dikaitkan dengan beban sosial serta finansial yang tinggi. Diabetes merupakan beban besar bagi sistem layanan kesehatan, dengan tingginya prevalensi penderita DM, mengakibatkan pengeluaran kesehatan sebesar US\$966 miliar secara global, diperkirakan akan mencapai lebih dari \$1054 miliar pada tahun 2045.⁵ Hiperglikemia jangka panjang adalah penyebab utama timbulnya komplikasi diabetes, yang dapat mengenai berbagai organ. Diabetes melitus telah lama dikaitkan dengan komplikasi yang parah dan berpotensi mengancam jiwa seperti, nefropati, retinopati diabetika, penyakit kardiovaskular dan timbulnya ulkus menahun.

Penyakit ginjal diabetik sering juga dikenal sebagai nefropati diabetik (ND), merupakan salah satu bentuk komplikasi mikroangiopati pada ginjal yang terjadi pada sekitar 20%–50% pasien dengan diabetes melitus tipe 1 dan 2.⁶ Nefropati diabetik merupakan penyebab utama penyakit ginjal kronik hingga lebih dari 50% kasus dengan prevalensi ND bervariasi pada tiap negara, berkisar dari 27,1% - 83,7%.^{7,8} Prevalensi ND semakin meningkat dan menjadi suatu masalah kesehatan yang menjadi beban kesehatan global, tidak hanya dari segi kesehatan, melainkan juga dari segi kemanusiaan, keuangan dan sosial. Penderita ND dapat mengalami penurunan kualitas hidup dan mortalitas

prematur. Studi *Global Burden of Disease* memperkirakan angka kematian pasien diabetes dengan kelainan ginjal mencapai 41,5%.⁹

Selain nefropati diabetik, ulkus diabetik merupakan komplikasi DM yang cukup menimbulkan dampak baik dari sisi kesehatan, sosial dan finansial. *International Diabetes Foundation* (IDF) memberikan perhatian khusus pada masalah ini karena telah menjadi beban dalam sistem kesehatan global.¹⁰ Sekitar 131 juta penduduk dunia (1,8% populasi global) mengalami komplikasi terkait diabetes di kaki pada tahun 2016.¹¹ Pasien diabetes memiliki risiko lebih tinggi 25% untuk mengalami ulkus diabetes dengan prevalensi global ulkus kaki diabetes mencapai 6,3%.¹² Kondisi ini memerlukan penatalaksanaan yang cukup intensif dan apabila tidak terkendali dapat membutuhkan tindakan amputasi. Antara tahun 2010-2019, angka kejadian amputasi anggota gerak pada pasien diabetes meningkat secara signifikan dari 5.049 ke 7.759 kasus.^{12,13}

Tingginya prevalensi DM dan besarnya dampak komplikasi DM pada kesehatan membutuhkan perhatian khusus. Penatalaksanaan dan pencegahan diabetes serta komplikasi diabetes menjadi salah satu bidang penelitian yang krusial dalam ilmu biomedis. Untuk dapat memahami patogenesis, komplikasi DM dan menguji metode baru dan efisien dalam pengobatan DM dan pencegahan komplikasi DM, diperlukan penelitian dengan model hewan untuk studi praklinis. Adanya model hewan coba diabetes dan komplikasinya menjadi sangat penting dan bermanfaat karena keterbatasan dan isu etik pada penelitian dengan subyek manusia. Telaah literatur ini dilakukan untuk membahas mengenai model hewan coba diabetes serta komplikasi diabetes pada ginjal dan kulit (penyembuhan luka).

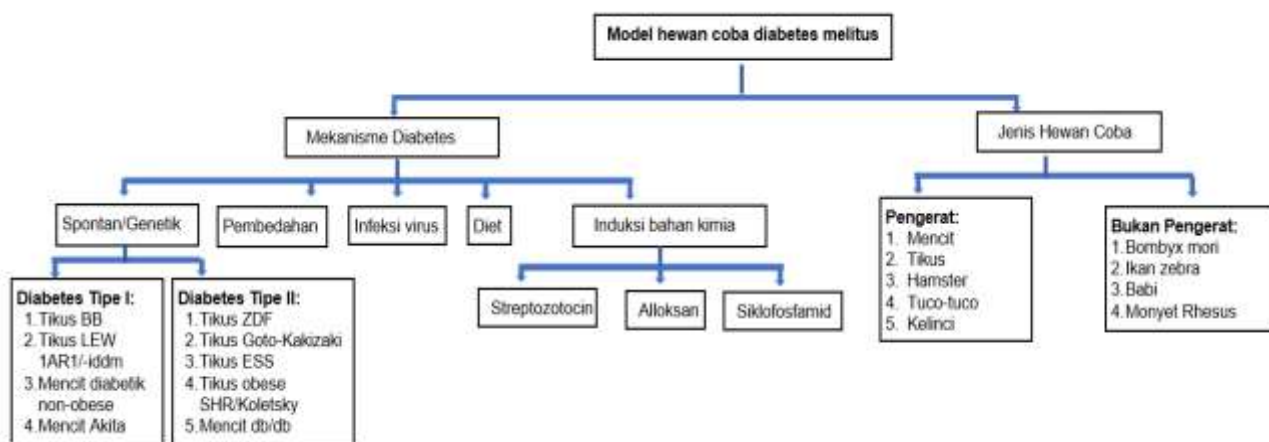
2. METODE

Pencarian literatur dilakukan dalam kurun waktu April-Juni 2024 dari dua *database* elektronik, yaitu *PubMed* dan *Science Direct* yang diterbitkan dalam kurun waktu tahun 2015-2024 dengan menggunakan kata kunci “animal model”, “diabetes mellitus”, “diabetic nephropathy”, “wound healing” dan “diabetic complication”. Apabila terdapat duplikasi, maka dilakukan eliminasi dengan menggunakan perangkat *Mendeley Reference Manager*. Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini sebagai berikut: tertulis dalam Bahasa Inggris, memiliki *Digital Object Identifier* (DOI), merupakan studi literatur, studi eksperimental, studi praklinik, dengan subyek hewan model dengan semua rentang umur dan jenis kelamin, dengan rancangan eksperimental murni maupun quasi eksperimental. Literatur dieksklusi apabila tidak dalam bentuk naskah lengkap, dan merupakan tulisan pra-cetak. Strategi penelusuran adalah menggunakan kata kunci dalam Bahasa Inggris dikombinasikan dengan operator *Boolean* “AND” dan “OR”.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Model Hewan Coba

Umumnya, penelitian intervensi DM dilakukan secara in vivo pada hewan coba meskipun dalam beberapa tahun terakhir terdapat beberapa alternatif penelitian tanpa hewan coba seperti penelitian in vitro dan in silico. Penelitian pada hewan coba masih tetap menjadi model yang efektif dalam memahami patogenesis penyakit DM yang bersifat kompleks dan multifaktorial. Pada model hewan coba, kondisi suatu penyakit dapat diinduksi oleh berbagai teknik dan dapat menyerupai kondisi patologis pada manusia. Hewan coba rodensia menjadi salah satu pilihan utama karena memiliki kemiripan berbagai sistem tubuh yang tinggi dengan fisiologi manusia serta memiliki masa hidup yang relatif pendek. Selain itu, rodensia juga memiliki kelebihan karena mudah dikembangbiakkan dan mudah ditangani.¹⁴ Dua spesies rodensia yang mempunyai kemiripan karakteristik yang paling sering digunakan sebagai hewan model diabetik adalah tikus (*Rattus norvegicus*) dan mencit (*Mus musculus*), meskipun beberapa hewan pengerat juga memiliki gejala diabetes seperti kelinci, hamster China (*Cricetulus griseous*), Tuco-Tucos (*Ctenomys talarum*), dan hamster Afrika (*Mystronomy albicaudatus*).^{14,15} Selain rodensia, eksperimen terkait diabetes dan komplikasi diabetes juga dapat dilakukan pada hewan bukan pengerat, seperti babi, monyet rhesus, anjing, hewan model invertebrata-*Bombyx mori* dan ikan zebra (*Danio rerio*).¹⁴⁻¹⁷ Hewan model DM dapat diperoleh secara spontan (secara genetik) maupun diinduksi dengan zat kimia, makanan, manipulasi operatif atau kombinasinya seperti yang tercantum dalam Gambar 1.

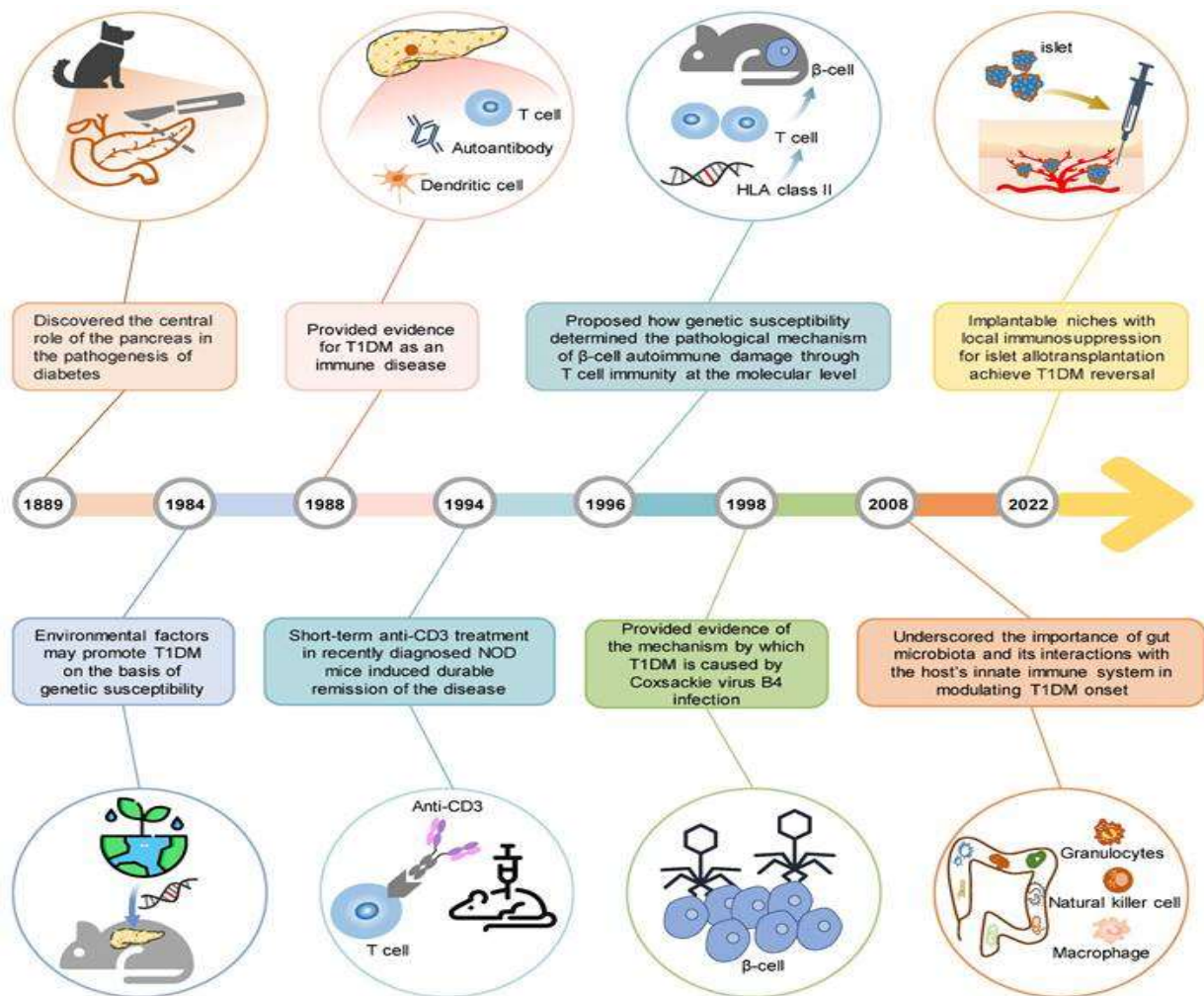


Gambar 1. Skema model hewan coba diabetes melitus

3.2 Diabetes melitus tipe 1

Kondisi autoimunitas pada sel beta pankreas akan menyebabkan pankreas tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup. Defisiensi insulin ini merupakan kondisi yang menjadi ciri utama diabetes tipe 1. Perkembangan teknologi telah merekam pergeseran paradigma metode untuk menginduksi DM tipe 1 pada hewan (Gambar 2).¹⁸ Defisiensi produksi insulin dapat diinduksi pada model hewan dengan menggunakan berbagai metode, termasuk metode modifikasi gen untuk menghasilkan hewan yang akan mengalami DM secara spontan, pembedahan atau dengan membunuh sel beta pankreas secara biologis dan kimiawi. Beberapa contoh dari model hewan

modifikasi genetik untuk DM tipe I termasuk tikus Bio-Breeder (BB), tikus LEW.1AR1-iddm (LEW-IDDM), tikus Long Evans Tokushima Lean (LETL), mencit diabetik non-obese (NOD) dan tikus rawan diabetes Komeda (KDP).¹⁹

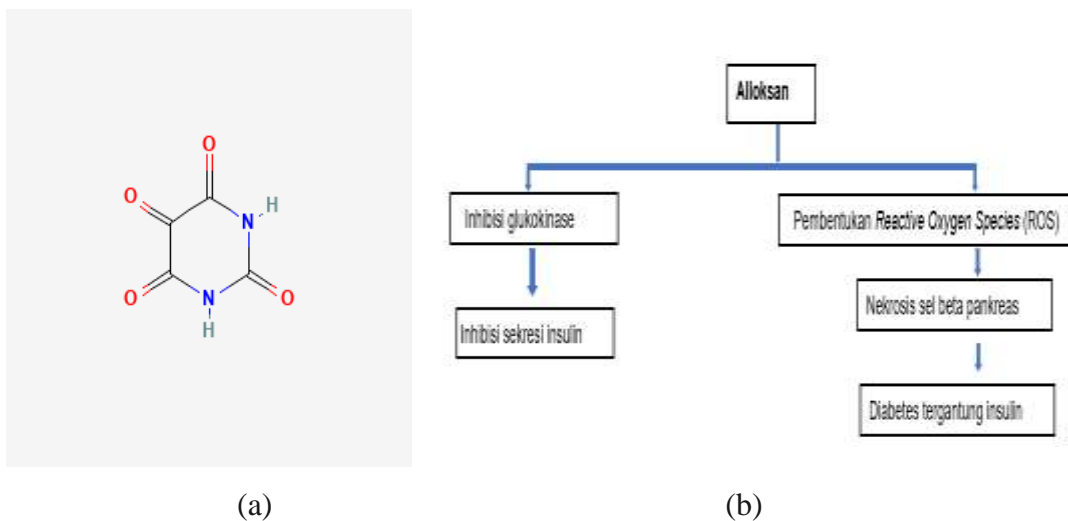


Gambar 2. Linimasa penemuan penting dalam penggunaan hewan coba model DM tipe 1¹⁸

Teknik pembedahan untuk menginduksi DM tipe 1 dapat dilakukan dengan cara pankreatektomi, transplantasi insula Langerhans, maupun timektomi.²⁰ Pemilihan teknik pembedahan harus mempertimbangkan banyak faktor, seperti tujuan penelitian dan ukuran hewan coba. Sebelum melakukan teknik pembedahan, prinsip desinfeksi dan sterilitas harus benar-benar diperhatikan untuk mengurangi risiko infeksi yang dapat menghambat atau membuat rancu hasil pengamatan. Selain itu untuk menerapkan prinsip *Refinement* pada penelitian dengan hewan coba, untuk meminimalisasi rasa nyeri dan ketidaknyamanan sebelum dilakukan perlakuan, hewan coba dianestesi dengan berbagai teknik. Salah satu metode yang paling umum adalah dengan menggunakan anestesi secara parenteral.²¹

Agen diabetogenik yang digunakan untuk merusak sel beta pankreas dapat berupa agen biologis yaitu virus EMC (*encephalomyocarditis virus*), Coxsackie B virus, cytomegalovirus, virus Kilham dan LCMV (*lymphocytic choriomeningitis virus*) dan agen kimiawi yang sering digunakan adalah

streptozotocin, aloksan dan siklofosamid.²⁰ Streptozotocin merupakan agen sitotoksik yang spesifik pada sel beta pankreas. Streptozotocin masuk ke dalam sel beta pankreas melalui glucose transporter-2 dan menyebabkan kerusakan sel beta melalui reaksi alkilasi DNA. Alkilasi DNA sel beta pankreas akan mengaktivasi poli ADP-ribosilasi dan selanjutnya menyebabkan pengurangan nikotinamid (NAD) intrasel secara drastis dan menyebabkan pengurangan jumlah Adenosin Tri Phosphat (ATP) dan berujung pada kematian sel.²² Dosis STZ yang lazim digunakan untuk menginduksi diabetes tipe 1 maupun tipe 2 pada tikus putih galur *Wistar* atau *Sprague Dawley* adalah sebesar 80–100 mg/kgBB yang dapat diberikan secara intravena atau intraperitoneal atau subkutan.^{23,24} Aloksan (5,5-dihidroksil pirimidin-2,4,6-trion) adalah derivat urea, suatu analog glukosa sitotoksik yang telah banyak digunakan secara luas untuk menginduksi diabetes.²⁰ Mekanisme aksi aloksan dalam menyebabkan diabetes terutama terkait dengan penyerapannya yang cepat oleh sel beta dan produksi radikal bebas memecah DNA sel beta (Gambar 3). Penyebab lain kerusakan sel beta oleh aloksan termasuk oksidasi gugus -SH glukokinase, dan gangguan homeostasis kalsium intraseluler. Umumnya, digunakan dosis untuk mencit bervariasi dari 50 hingga 200 mg/kg dan untuk tikus dari 40 hingga 200 mg.¹⁵



Gambar 3. Struktur kimia (a) dan mekanisme kerja aloksan (b)¹⁹

3.3 Diabetes melitus tipe 2

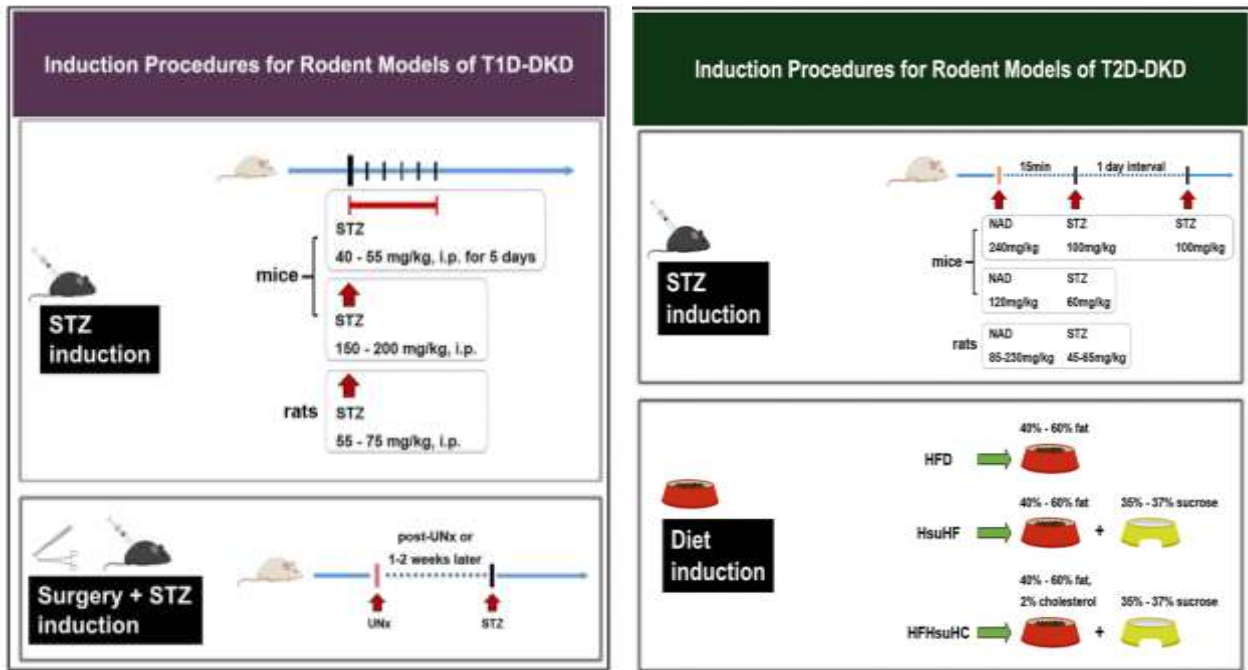
Secara umum, metode untuk menginduksi DM tipe 2 pada hewan coba sama dengan hewan coba DM tipe 1, akan tetapi metode yang paling sering digunakan adalah metode modifikasi gen, pembedahan, kimiawi dan induksi menggunakan modifikasi diet.²⁰ Beberapa contoh dari model hewan modifikasi genetik untuk DM tipe 2 antara lain mencit db/db, mencit ob/ob, tikus Goto-kakizaki (GK), tikus OSHR (*obese-spontaneous hypentensive rat*), tikus Zucker fatty rat (ZFR), dan mencit KK.¹⁹ Teknik pembedahan untuk menginduksi DM tipe 2 dapat dilakukan dengan cara pankreatektomi parsial, pembedahan bariatrik dan denervasi ginjal.²⁰

Berbeda dengan DM tipe 1, untuk menginduksi diabetes tipe 2 dapat dilakukan dengan pemberian diet, bisa dilakukan dengan diet tinggi lemak atau diet tinggi gula atau kombinasinya. Selain itu, DM tipe 2 juga dapat digunakan kombinasi injeksi STZ dengan pakan tinggi lemak atau pakan tinggi gula (terutama fruktosa) atau injeksi STZ dikombinasikan dengan injeksi nikotinamid (NAD).^{22,23} Kombinasi STZ-NAD biasanya diberikan dengan kombinasi dosis STZ 65 mg/kgBB dan injeksi NAD 230 mg/kgBB; kondisi ini menghasilkan kondisi hiperglikemia yang stabil tanpa perubahan pada insulin plasma, sedangkan kombinasi STZ dan diet menyebabkan kondisi hiperinsulinemia dan resistensi insulin yang diikuti destruksi sel beta pankreas.²⁰ Pada mencit, dosis yang digunakan untuk menginduksi diabetes berkisar antara 55-75 mg/kg selama lima hari berturut-turut baik mencit jantan maupun betina.²⁵

3.4 Nefropati diabetik

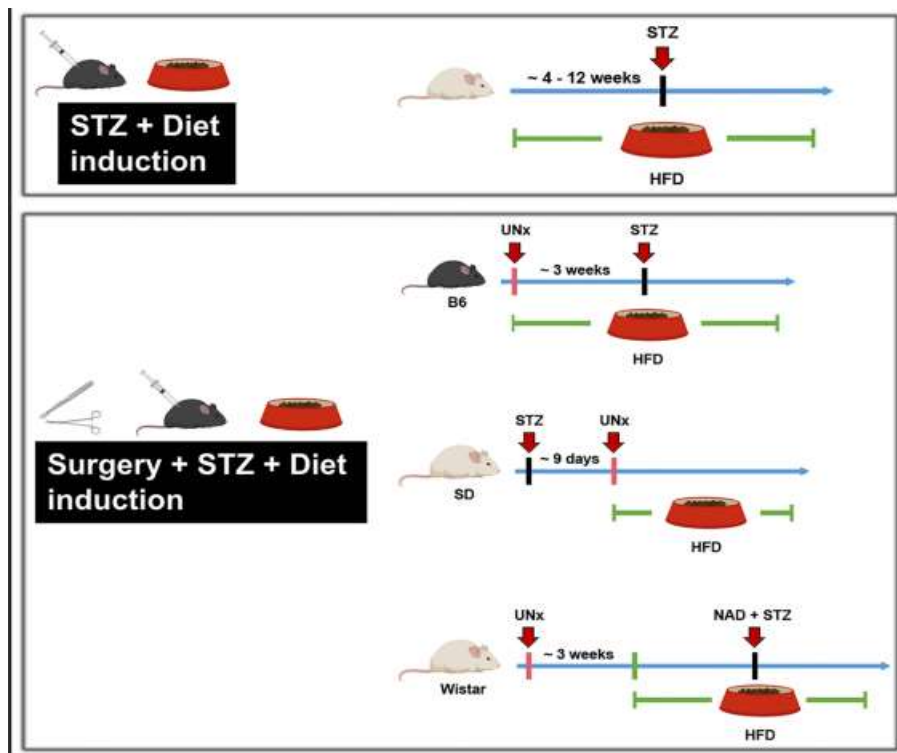
Peningkatan ROS akibat hiperglikemia menjadi patogenesis utama pada nefropati diabetik melalui mekanisme stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan pada struktur fungsional ginjal dan gangguan hemodinamiknya.²⁶ Peningkatan kadar ROS pada ginjal dapat menyebabkan kerusakan pada sel podosit sehingga glomerulus akan mengalami hiperfiltrasi. Kerusakan tersebut akan membuat sel mesangial mengalami ekspansi sehingga tekanan intraglomerular akan meningkat. Akibatnya, selektivitas glomerulus akan menurun dan memicu protein plasma seperti albumin menembus membran filtrasi. Akumulasi ROS juga akan menyebabkan ketidakseimbangan resistensi arteriol aferen dan eferen. Kondisi ini menyebabkan hipertensi intraglomerular yang melibatkan angiotensin II karena aktivasi jalur renin-angiotensin (RAS). Dari seluruh mekanisme kerusakan yang terjadi, mikroalbuminuria menjadi penanda kerusakan ginjal akibat nefropati diabetik.²⁷

Kondisi nefropati diabetik dapat timbul pada hewan model diabetik tipe 1 dan 2. Umumnya kondisi nefropati diabetik yang ditandai dengan adanya mikroalbuminuria, penebalan membran basalis glomerulus, ekspansi mesangial glomerular dan penurunan lajur filtrasi glomerulus. Pada hewan coba DM tipe 1 terinduksi kemikalia (misalnya STZ), nefropati diabetik biasanya akan muncul setelah 4-6 bulan. Metode induksi nefropati diabetik dapat juga dilakukan dengan kombinasi induksi kemikalia disertai pembedahan berupa unilateral nefrektomi untuk mempercepat penurunan fungsi ginjal.²⁸



(a)

(b)



(c)

Gambar 4. Beberapa model hewan model rodensia dengan nefropati diabetik²¹

(a) Hewan model DM tipe 1 dengan nefropati diabetik, (b) dan (c) Hewan model DM tipe 2 dengan nefropati diabetik

Pada hewan model DM tipe 2 yang terinduksi STZ dan NAD, nefropati diabetik biasanya akan muncul dengan gejala yang lebih ringan setelah 30-45 hari; sedangkan pada hewan model DM

tipe 2 terinduksi diet saja kondisi nefropati diabetik akan muncul dalam jangka waktu 3-5 bulan. Untuk DM tipe 2 terinduksi kombinasi kemikalia dikombinasikan dengan pakan (STZ-NAD-Diet atau STZ-Diet) kejadian nefropati diabetik dilaporkan pada waktu 4-6 minggu. Kombinasi dengan tindakan bedah 9 unilateral nefrektomi akan mempercepat proses terjadinya nefropati, akan tetapi risiko kematian dan kesakitan hewan coba cukup tinggi karena prosedur yang cukup invasif. Skema model hewan coba nefropati diabetik disajikan pada Gambar 6.²⁹

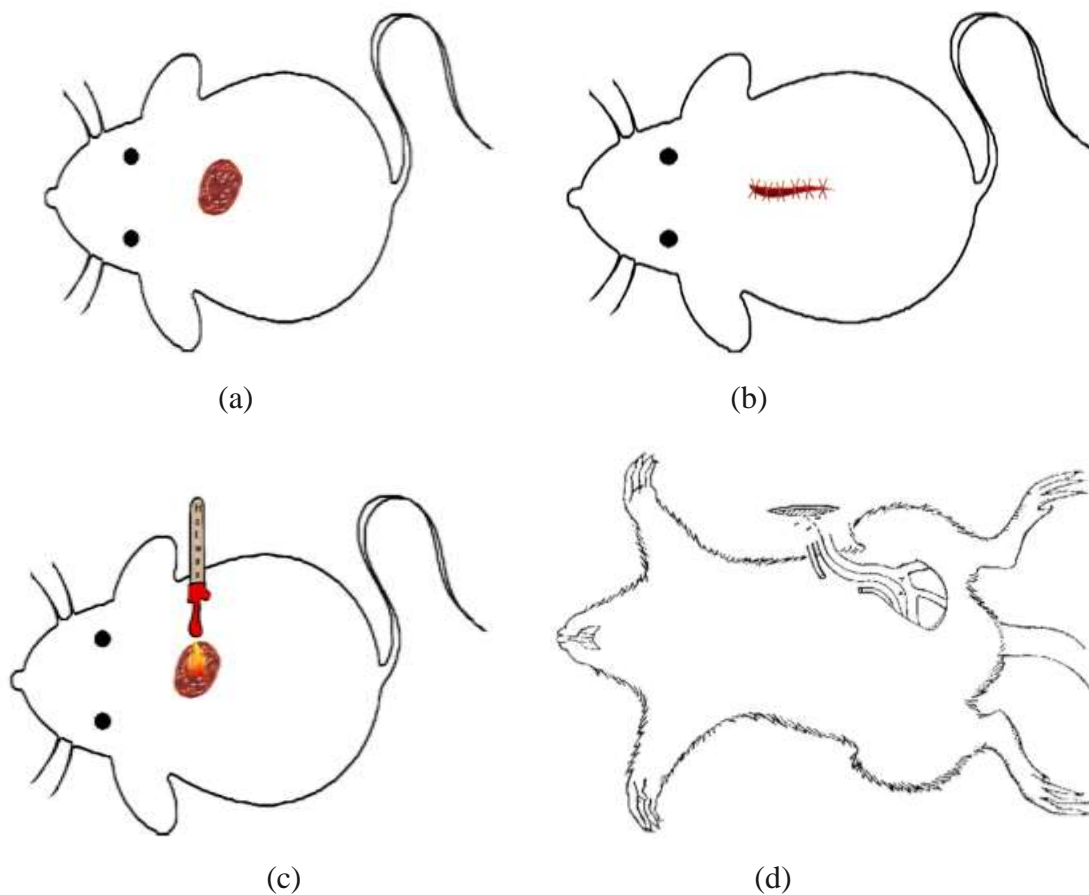
3.5 Perlukaan diabetes

Penyembuhan luka pada kondisi diabetik dapat mengalami gangguan akibat berbagai faktor terutama neuropati perifer dan kondisi iskemia yang dapat diikuti komplikasi infeksi sehingga luka berkembang menjadi kronik.¹² Selain itu, pada kondisi hiperglikemia kronis akan terjadi gangguan respon imun, mikrovaskularisasi perifer yang abnormal, gangguan regenerasi jaringan ikat serta stres oksidatif yang disebabkan karena berbagai radikal bebas yang menyebabkan gangguan dalam penyembuhan luka.^{12,30}

Beberapa riset melaporkan bahwa untuk studi penyembuhan luka, tikus putih lebih baik dibandingkan mencit karena alasan teknis seperti ukuran tubuh yang lebih besar, dan juga kulit yang lebih tebal. Selain itu, mencit memiliki lapisan keratinosit yang lebih tipis dibandingkan tikus putih sehingga luka pada mencit memiliki waktu penyembuhan yang lebih singkat, berkisar 7 hari dibandingkan tikus yang berkisar antara 12-14 hari untuk kembali ke kondisi semula.³¹ Membuat perlukaan pada hewan coba juga harus memperhatikan berbagai prinsip umum pembedahan. Setelah hewan coba dikonfirmasi mengalami hiperglikemia, hewan coba selanjutnya diberikan anestesi. Setelah teranestesi, daerah punggung dibebaskan dari rambut dengan alat cukur seluas daerah yang akan dilakukan perlukaan. Kulit yang telah bebas dari rambut selanjutnya didesinfeksi dengan larutan desinfektan seperti povidon iodine 10 %.³²

Model perlukaan yang banyak digunakan adalah model luka insisi dan eksisi, akan tetapi dapat juga digunakan model perlukaan yang cukup kompleks seperti luka bakar dan luka denervasi (Gambar 5). Luka insisi dapat digunakan untuk mempelajari metode dan bahan-bahan bedah, seperti evaluasi benang jahit bedah dan kekuatan tarik (*tensile strength*) luka. Luka insisi dapat diikuti dengan teknik penjahitan maupun tidak, dan penyembuhan luka insisi dapat terjadi secara primer maupun sekunder. Luka insisi primer tepat untuk analisis biomekanik seperti kekuatan luka dengan metode tensiometri. Luka insisi sekunder lebih sesuai untuk penilaian luka secara histologi dan untuk mempelajari pembentukan jaringan parut akan lebih tepat digunakan luka sekunder.³² Luka eksisi merupakan model perlukaan yang paling banyak digunakan karena diyakini menyerupai luka klinis akut yang akan sembuh secara sekunder (tanpa penjahitan). Pembuatan luka eksisi dapat dilakukan dengan mengangkat semua lapisan jaringan kulit dari epidermis, dermis dan subkutis (*full*

thickness). Model perlukaan ini akan memudahkan pengamatan tahap-tahap penyembuhan luka baik pada tahap hemostasis, inflamasi, pembentukan jaringan granulasi, reepitelisasi, angiogenesis dan remodeling. Area luka dapat difoto secara periodik dan penutupan luka dapat dibandingkan dengan dimesi ukuran luka semula untuk menentukan laju penyembuhan luka. Model perlukaan ini juga sering digunakan untuk evaluasi efek terapeutik agen-agen topikal (bisa berupa obat-obatan maupun teknik perawatan dan pembalutan luka).²¹ Beberapa contoh metode evaluasi penyembuhan luka dirangkum pada Tabel 1.



Gambar 5. Beberapa model perlukaan hewan model rodensia diabetik²¹

(a) Luka eksisi, (b) luka insisi, (c) luka bakar, (d) luka denervasi

Tabel 1. Metode evaluasi penyembuhan luka³³

Non-invasif	Invasif (membutuhkan sampel darah atau jaringan)
Pengukuran laju penyembuhan luka	Biokimiawi <ul style="list-style-type: none"> • Penanda stress oksidatif, misalnya MDA, H₂O₂ • Pembentukan kolagen, misalnya hidroksi prolin • Infiltrasi sel radang: MPO, NAG
Penilaian luka secara fisik dengan pencitraan	Histopatologi (pewarnaan rutin maupun khusus) <ul style="list-style-type: none"> • Perubahan di epidermis, misalnya: re-epitelisasi, jarak antarepitel tepi luka

Penilaian kekuatan luka (tensiometri)	<ul style="list-style-type: none"> • Proses peradangan, misalnya infiltrasi sel radang, dilatasi pembuluh darah • Proses regenerasi jaringan, misalnya: proliferasi sel fibroblas, pembentukan kolagen
	<p>Immunologis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penanda inflamasi, misalnya IL-1, TNF-α • Penanda regenerasi jaringan, misalnya TGF-β, MMP9

Keterangan: MDA: *malondialdehyde*, H₂O₂: Hidrogen peroksida, MPO: *Myeloperoxidase enzyme activity*, NAG: N-acetylglucosaminidase, IL-1: interleukin-1, TNF- α : *Tumor Necrosis Factor- α* , TGF- β 1: *Transforming Growth Factor- β 1*,

4. SIMPULAN

Yang menjadi simpulan dari tinjauan pustaka ini adalah terdapat beraneka banyak ragam metode untuk menyerupakan kondisi diabetes melitus pada model hewan coba. Kondisi diabetes melitus, baik tipe 1 dan 2 dapat modifikasi genetik, pembedahan dan induksi kemikalia ataupun biologis. Komplikasi jangka panjang ke ginjal berupa kondisi nefropati diabetik dapat diserupakan dengan menambahkan teknik pembedahan atau mempertahankan kondisi hiperglikemia selama beberapa waktu hingga muncul mikroalbuminuria dan penurunan laju filtrasi glomerulus. Kondisi gangguan penyembuhan luka yang tertunda yang dalam jangka panjang dapat menyebabkan luka diabetik dapat diinduksi dengan bermacam teknik seperti metode insisi dan eksisi. Penggunaan metode induksi yang tepat akan sangat penting bagi studi untuk mempelajari mekanisme patogenesis diabetes mellitus dan komplikasinya serta upaya untuk pencegahan atau pengobatan komplikasinya pada ginjal dan kulit.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan pada penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cho, H. N, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, et al. IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 138:271–81.
2. Galaviz KI, Narayan KMV, Lobelo F, Weber MB. Lifestyle and the Prevention of Type 2 Diabetes: A Status Report. *Am J Lifestyle Med.* 2018;12(1):4–20.
3. Beckman J. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas sixth edition.* Vol. 76, Offshore. 2016. 1 p.
4. Bikbov B, Purcell C, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709–33.
5. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183.

6. Hussain S, Chand Jamali M, Habib A, Hussain MS, Akhtar M, Najmi AK. Diabetic kidney disease: An overview of prevalence, risk factors, and biomarkers. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2021; 9:2–6.
7. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements*. 2022; 12: 7–11.
8. Hoogeveen EK. The Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Kidney and Dialysis*. 2022;2(3):433–42.
9. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2023;402(10397):203–34.
10. Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global disability burdens of diabetes-related lower-extremity complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020;43(5):964–74.
11. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis†. *Annals of Medicine*. 2017; 49:106–16.
12. Brownrigg JRW, Griffin M, Hughes CO, Jones KG, Patel N, Thompson MM, et al. Influence of foot ulceration on cause-specific mortality in patients with diabetes mellitus. *J Vasc Surg*. 2014;60(4):982-986.e3.
13. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49(2):106–16.
14. Kottaisamy CPD, Raj DS, Prasanth Kumar V, Sankaran U. Experimental animal models for diabetes and its related complications—a review. *Lab Anim Res*. 2021;37(1):1–14.
15. Athmuri DN, Shiekh PA. Experimental diabetic animal models to study diabetes and diabetic complications. *MethodsX*. 2023;11:102474.
16. Sharchil C, Vijay A, Ramachandran V, Bhagavatheeswaran S, Devarajan R, Koul B, et al. Zebrafish: A Model to Study and Understand the Diabetic Nephropathy and Other Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Veterinary Sciences*. 2022; 9:
17. Zang L, Saitoh S, Katayama K, Zhou W, Nishimura N, Shimada Y. Development of a novel zebrafish model of diabetic nephropathy. *Dis Model Mech*. 2024;
18. Peng X, Rao G, Li X, Tong N, Tian Y, Fu X. Preclinical models for Type 1 Diabetes Mellitus—A practical approach for research. *International Journal of Medical Sciences*. 2023; 20:1644–61.
19. Al-Awar A, Kupai K, Veszelka M, Szucs G, Attieh Z, Murlasits Z, et al. Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *Journal of Diabetes Research*. 2016.
20. Singh R, Gholipourmalekabadi M, Shafikhani SH. Animal models for type 1 and type 2 diabetes: advantages and limitations. *Frontiers in Endocrinology*. 2024; 15.
21. Sanapalli BKR, Yele V, Singh MK, Thaggikuppe Krishnamurthy P, Karri VVSR. Preclinical models of diabetic wound healing: A critical review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021; 142.
22. Gvazava IG, Karimova M V., Vasiliev A V., Vorotelyak EA. Type 2 Diabetes Mellitus: Pathogenic Features and Experimental Models in Rodents. *Acta Naturae*. 2022;14(3 (54)):57–68.
23. Padugupati S, Ramamoorthy S, Thangavelu K, Sarma D, Jamadar D. Effective Dose of Streptozotocin to Induce Diabetes Mellitus and Variation of Biophysical and Biochemical Parameters in Albino Wistar Rats. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2021;1–5.
24. Gvazava IG, Kosykh A V., Rogovaya OS, Popova OP, Sobyenin KA, Khrushchev AC, et al. A Simplified Streptozotocin-Induced Diabetes Model in Nude Mice. *Acta Naturae*. 2020;12(4):98–104.

25. Ghasemi A, Jeddi S. Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: a practical guide. *EXCLI J.* 2023;22:274–94.
26. Mengstie MA, Chekol Abebe E, Behaile Teklemariam A, Tilahun Mulu A, Agidew MM, Teshome Azezew M, et al. Endogenous advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic diabetic complications. *Frontiers in Molecular Biosciences.* 2022;9.
27. Qazi M, Sawaf H, Ismail J, Qazi H, Vachharajani T. Pathophysiology of Diabetic Kidney Disease Key Points. *EMJ Nephrol.* 2022;10(1):102–13. DOI: <https://doi.org/10.33590/emjnephrol/22-00060>.
28. Luo W, Tang S, Xiao X, Luo S, Yang Z, Huang W, et al. Translation Animal Models of Diabetic Kidney Disease: Biochemical and Histological Phenotypes, Advantages and Limitations. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity.* 2023; 16:1297–321.
29. Li F, Ma Z, Cai Y, Zhou J, Liu R. Optimizing diabetic kidney disease animal models: Insights from a meta-analytic approach. *Animal Models and Experimental Medicine.*; 2023;6:433–51.
30. Melguizo-rodríguez L, de Luna-Bertos E, Ramos-torrecillas J, Illescas-montesa R, Costela-ruiz VJ, García-martínez O. Potential effects of phenolic compounds that can be found in olive oil on wound healing. *Foods.* 2021;10.
31. Chen L, Mirza R, Kwon Y, DiPietro LA, Koh TJ. The murine excisional wound model: Contraction revisited. *Wound Repair and Regeneration.* 2015;23(6):874–7.
32. Masson-Meyers DS, Andrade TAM, Caetano GF, Guimaraes FR, Leite MN, Leite SN, et al. Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment. *International Journal of Experimental Pathology.* 2020;101:21–37.
33. Burgess J, Wyant WA, Abujamra BA, Kirsner R, Jozic I. Diabetic wound-healing science. *Medicina (B Aires).* 2021;57:1072–96.