

Penggunaan Hewan Model dalam Penelitian Diabetes

Sanksi Pelanggaran Pasal 113
Undang-undang No. 28 Tahun 2014 Tentang Hak Cipta

1. **Setiap Orang** yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
3. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
4. Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Penggunaan Hewan Model dalam Penelitian Diabetes

Indah Fajarwati



Penggunaan Hewan Model dalam Penelitian Diabetes

Diterbitkan pertama kali oleh Penerbit Amerta Media

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang *All Rights Reserved*

Hak penerbitan pada Penerbit Amerta Media

**Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
tanpa seizin tertulis dari Penerbit**

Anggota IKAPI

No 192JTE/2020

Cetakan Pertama: Oktober 2023

17,5 cm x 25 cm

ISBN: 978-623-419-497-5

Penulis:

Indah Fajarwati

Desain Cover:

Dwi Prasetyo

Tata Letak:

Ladifa Nanda

Diterbitkan Oleh:

Penerbit Amerta Media

NIB. 0220002381476

Jl. Raya Sidakangen, RT 001 RW 003, Kel, Kebanggan, Kec. Sumbang,
Purwokerto, Banyumas 53183, Jawa Tengah. Telp. 081-356-3333-24

Email: mediaamerta@gmail.com

Website: amertamedia.co.id

Whatsapp: 081-356-3333-24

Kata Pengantar

Salam Sehat, Salam Sejahtera,

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya, buku “Penggunaan Hewan Model dalam Penelitian Diabetes” dapat diselesaikan. Terimakasih penulis sampaikan kepada Bapak. Dr. Sunarno untuk segala input dan dukungan yang telah diberikan kepada penulis dalam menyelesaikan buku ini.

Buku “Penggunaan Hewan Model dalam Penelitian Diabetes” ini ditujukan bagi mahasiswa ataupun peneliti yang tertarik dalam penelitian diabetes menggunakan hewan model, terutama dalam mempelajari dan mengeksplor berbagai kandidat antidiabetes ataupun menginvestigasi mekanisme diabetes dan hal-hal terkait. Pembentukan dan pemilihan hewan model yang tepat serta pengetahuan terkait prinsip-prinsip dalam penggunaan hewan model diharapkan akan memberikan kontribusi secara langsung ataupun tidak langsung dalam upaya global untuk memerangi diabetes dan menemukan herbal ataupun sumber baru obat antidiabetes.

Secara spesial, semoga buku ini dapat bermanfaat bagi adik-adik mahasiswa yang akan atau sedang melakukan penelitian menggunakan hewan model diabetes. Semoga buku ini dapat memberikan wawasan yang berharga dan menginspirasi penelitian yang lebih baik di masa depan. Aamiin.

Bogor, Oktober 2023

Penulis

Daftar Isi

HALAMAN JUDUL.....	i
TENTANG BUKU.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
 BAB 2 MENGENAL DIABETES MELLITUS.....	 5
- Sejarah Singkat Diabetes	5
- Jenis-Jenis Diabetes dan Patogenesisnya	7
- Komplikasi Diabetes	13
- Statistik Diabetes Global	13
 BAB 3 HEWAN MODEL	 15
- Definisi Hewan Percobaan.....	15
- Definisi Hewan Model	15
- Klasifikasi Hewan Model	16
- Keunggulan dan Keterbatasan Hewan Model	17

- Perbandingan Hewan Model dengan Studi Klinis	19
- Etika dan Perlindungan Hewan dalam Penelitian.....	22
BAB 4 HEWAN MODEL DIABETES.....	25
- Karakteristik Hewan Model Diabetes.....	25
- Metode Pembentukan Hewan Model Diabetes	28
- Pembentukan Hewan Model Berdasarkan Tipe Diabetes	30
- Jenis-Jenis Hewan Model Berdasarkan Spesies	31
- Perbedaan Tikus (<i>Rat/Rats</i>) dan (<i>Mouse/Mice</i>).....	34
- Kelebihan dan Keterbatasan Hewan Model berdasarkan Spesies	36
- Manfaat Hewan Model pada Penelitian Diabetes	38
BAB 5 ALLOXAN SEBAGAI ZAT DIABETOGENIK	41
- Alloxan.....	41
- Mekanisme Alloxan Menginduksi Diabetes.....	42
- Jalur Penginduksian Alloxan.....	43
- Dosis Alloxan	43
- Metode Penginduksian Alloxan	44
- Pro Kontra Alloxan	44
BAB 6 STREPTOZOTOCIN SEBAGAI ZAT DIABETOGENIK	47
- Streptozotocin	47
- Mekanisme Streptozotocin Menginduksi Diabetes	48
- Faktor-Faktor yang Memengaruhi Pembentukan Hewan Model Streptozotocin	49

- Dosis Streptozotocin.....	50
- Cara Penginduksian Streptozotocin.....	50
BAB 7 STUDI KASUS PENELITIAN DIABETES MENGGUNAKAN	
HEWAN MODE	53
- Kasus Penelitian yang Sukses.....	53
- Pengembangan Obat Diabetes Berbasis Hewan Model	55
BAB 8 MASA DEPAN PENELITIAN DIABETES MENGGUNAKAN	
HEWAN MODEL	59
- Peluang Penggunaan Hewan Model di Masa Depan.....	59
- Tantangan Penggunaan Hewan Model	62
BAB 9 PENUTUP	65
DAFTAR PUSTAKA	67
INDEKS	79
PROFIL PENULIS	81



BAB 1

Pendahuluan

Diabetes adalah penyakit metabolisme kompleks yang tidak menular, tetapi menjadi salah satu faktor utama yang memperparah penyakit lainnya, termasuk Coronavirus 2019 (COVID-19) (Singh et al. 2020; Leon-Abarca et al. 2021). Penyakit ini menjadi komorbid kedua setelah hipertensi pada pasien COVID-19 di sejumlah negara, seperti China, Korea Selatan, dan Indonesia (Karyono dan Wicaksana 2020; Bajgain et al. 2021). Selain itu, diabetes juga berkaitan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pandemi virus masa lalu, yaitu SARS pada tahun 2002, influenza A [H1N1] pada tahun 2009, dan Middle East Respiratory Syndrome [MERS] pada tahun 2012 (Yang et al. 2006; Allard et al. 2010; Badawi dan Ryoo 2016).

Pengendalian diabetes sangat penting untuk menjaga dan mengembalikan kesehatan global dalam menghadapi penyakit non-pandemi dan pandemi yang mungkin terjadi di masa depan. Dengan demikian, pemahaman terkait penyebab, perkembangan, dan pengobatan penyakit diabetes menjadi hal yang terus mendesak. Dalam hal ini, hewan model menjadi *tool* yang sangat penting.

Hewan model adalah hewan yang digunakan sebagai objek imitasi (peniruan) manusia atau spesies lain untuk menyelidiki fenomena biologis atau patobiologis (Hau dan Van Hoosier 2002). Hewan model biasanya digunakan dalam penelitian untuk memperdalam pemahaman tentang bagaimana diabetes berkembang dan bagaimana mengatasi berbagai masalah yang timbul akibat penyakit tersebut. Buku ini bertujuan memberikan pemahaman yang komprehensif tentang hewan model yang digunakan dalam penelitian diabetes serta hal-hal terkait lainnya.

Melalui bab-bab yang informatif, buku ini akan membantu pembaca memahami penggunaan hewan model dalam penelitian diabetes. Hal-hal tersebut diantaranya: mengetahui perbedaan hewan coba dan hewan model, manfaat dan alasan penggunaannya, mengetahui metode-metode dalam pembentukan hewan model diabetes, spesies apa saja yang umum digunakan, etika dan perlindungan hewan model, studi kasus, masa depan penelitian diabetes menggunakan hewan model, serta hal-hal lain terkait. Buku ini juga membahas mengenai alloxan dan streptozotocin sebagai zat diabetogenik yang umum digunakan.

Singkatnya, buku ini diharapkan dapat memberikan pemahaman dan menjadi panduan praktis bagi mahasiswa dan praktisi yang tertarik pada hewan model khususnya dalam penelitian diabetes. Dengan pemahaman yang lebih, penulis berharap dapat mengembangkan pengetahuan tentang diabetes lebih cepat dan menemukan terapi yang lebih efektif untuk penyakit ini.

BAB 2

Mengenal Diabetes Mellitus

Sejarah Singkat Diabetes

Diabetes Mellitus yang juga dikenal sebagai diabetes, merupakan penyakit gangguan metabolisme dengan hiperglikemia yang tidak semestinya sebagai akibat berkurangnya sekresi insulin atau penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin, atau keduanya (*American Diabetes Association 2009*). Diabetes mellitus sudah dikenal sejak zaman kuno. Deskripsinya telah ditemukan dalam papirus Mesir, dalam literatur medis India dan Tiongkok kuno, serta dalam karya dokter Yunani dan Arab kuno (Karamanou 2016).

Pada abad ke-2 Masehi, Aretaeus dari Cappadocia memberikan gambaran awal yang akurat tentang diabetes dan menciptakan istilah "diabetes," sementara pada abad ke-17, Thomas Willis menambahkan istilah "mellitus" untuk menggambarkan rasa manis pada urin, yang

merupakan ciri khas penyakit ini. Hasil penelitian ahli fisiologi Prancis abad ke-19 yaitu Claude Bernard mengenai peran hati dalam pembentukan glikogen, membantu mendorong kemajuan dalam pemahaman terkait diabetes (Karamanou 2016).

Pada tahun 1889, Oskar Minkowski dan Joseph von Mering melakukan eksperimen penting yaitu menghilangkan pankreas seekor anjing. Hal ini menyebabkan munculnya diabetes yang parah dan fatal. Pada tahun 1921, Frederick Banting dan Charles Best memperluas penelitian ini dengan mengisolasi hormon insulin dari pankreas dan berhasil menggunakannya untuk mengobati pasien diabetes tipe 1. Ini menjadi tonggak penting dalam sejarah pengobatan diabetes yang menyelamatkan nyawa jutaan orang dan membuka babak baru dalam perawatan diabetes (Karamanou 2016).

Penemuan insulin oleh Frederick Banting dan Charles Best pada tahun 1921 tidak hanya mengubah perawatan diabetes, tetapi juga membuka jalan bagi penelitian lebih lanjut tentang hormon ini (Tan dan Merchant 2017). Dalam beberapa tahun setelah penemuan tersebut, produksi insulin untuk manusia semakin ditingkatkan dan disempurnakan. Hal ini memungkinkan penderita diabetes tipe 1 untuk menerima terapi insulin yang lebih efektif dan aman.

Seiring kemajuan dalam genetika dan terapi sel, masa depan pengobatan diabetes juga menjadi semakin menarik. Upaya terus dilakukan untuk mengembangkan terapi yang lebih spesifik dan efektif, bahkan dengan potensi untuk menyembuhkan diabetes sepenuhnya.

Dengan demikian, sejarah diabetes mellitus dan penemuan insulin adalah contoh nyata bagaimana penelitian medis dan perbaikan terapi dapat mengubah kehidupan manusia dan memberikan harapan bagi jutaan orang yang menderita penyakit ini di seluruh dunia.

Jenis-Jenis Diabetes dan Patogenesisnya

Pada awalnya, diabetes diklasifikasikan menjadi dua jenis utama, yaitu diabetes tipe 1 (diabetes juvenil) dan diabetes tipe 2 (diabetes dewasa). Namun saat ini, klasifikasi tersebut terus berkembang menjadi beberapa jenis, yaitu sebagai berikut:

1. Diabetes tipe 1

Diabetes tipe 1 merupakan penyakit kelainan autoimun. Penyakit ini ditandai dengan penghancuran sel beta pankreas yang dimediasi oleh autoantigen sel beta, makrofag, sel dendritik, serta sel limfosit B dan T (Yoon dan Jun 2005). Hal ini mengakibatkan defisiensi insulin yang berujung pada hiperglikemia. Patogenesis autoimun pada diabetes tipe 1 belum sepenuhnya dipahami. Namun, beberapa faktor ditemukan berkaitan dengan genetik dan lingkungan (Banday *et al.* 2020). Individu yang lebih muda biasanya memiliki tingkat penghancuran sel beta yang cepat disertai ketoacidosis (Guyton dan Hall 2007). Oleh karena itu, diabetes tipe ini pada umumnya ditemukan pada anak-anak dan remaja, tetapi dapat juga terjadi pada usia berapapun (DiMeglio *et al.* 2019).

Variabilitas kecepatan penghancuran sel beta pankreas yang dipicu oleh respons imun sering kali memengaruhi perkembangan penyakit diabetes tipe 1 (Banday *et al.* 2020). Dalam beberapa kasus

yang terjadi pada anak-anak dan remaja, penghancuran sel beta serta kegagalan fungsinya dapat terjadi secara tiba-tiba yang memicu ketoacidosis (Knip dan Siljander 2008). Diabetes ketoacidosis merupakan salah satu ciri utama penyakit ini meskipun tidak selalu terjadi (Onyiriuka dan Ifebi 2013). Di negara lain, perkembangan diabetes mellitus tipe 1 sangat lambat yang dicirikan dengan peningkatan kadar glukosa darah puasa yang tidak terlalu tinggi bahkan tanpa diikuti oleh ketoacidosis. Dalam sejumlah kasus lain pada orang dewasa, sel beta mensekresikan sedikit insulin tetapi cukup untuk mencegah terjadinya ketoacidosis (Banday *et al.* 2020).

Meskipun perkembangan diabetes tipe 1 bervariasi, namun semua individu yang terkena dampak pada tahap awal, pertengahan, atau tahap akhir kehidupan, mengalami kekurangan insulin yang parah (Banday *et al.* 2020). Hal ini menyebabkan para penderita menjadi tergantung pada pengobatan insulin untuk kelangsungan hidup. Oleh karena itu, diabetes tipe ini juga disebut sebagai diabetes tergantung insulin (Guyton dan Hall 2007).

2. Diabetes tipe 2

Diabetes tipe 2 dikenal sebagai *diabetes mellitus non-insulin-dependent* (NIDDM) atau diabetes onset dewasa (Abinaya *et al.* 2020). Diabetes ini ditandai oleh dua kelainan utama yaitu, resistensi insulin dan disfungsi sel beta (Banday *et al.* 2020; Galicia-Garcia *et al.* 2020).

Resistensi insulin disebabkan oleh terganggunya berbagai jalur seluler sehingga respon atau sensitivitas sel terhadap insulin menurun (Banday *et al.* 2020). Penurunan ini biasanya terjadi di jaringan perifer, khususnya otot, hati, dan jaringan adiposa (Galicia-Garcia *et al.* 2020).

Pada tahap awal penyakit, penurunan sensitivitas insulin menyebabkan peningkatan sekresi insulin (hiperinsulinemia) agar kadar glukosa darah normal dapat dipertahankan (Banday *et al.* 2020). Hal ini memicu terjadinya hiperfungsi sel beta (Galicia-Garcia *et al.* 2020). Namun, fungsi sel beta mulai menurun sehingga menyebabkan defisiensi insulin. Akibatnya, kadar glukosa darah normal tidak dapat dipertahankan lagi dan timbullah hiperglikemia (Banday *et al.* 2020).

Jumlah insulin pada sebagian besar diabetes tipe 2 cukup untuk mencegah terjadinya ketoacidosis meskipun jumlah tersebut menurun. Namun, ketoacidosis dapat terjadi pada kondisi tertentu seperti yang berhubungan dengan infeksi atau kejadian patofisiologis lainnya. Diabetes ketoacidosis juga dapat dipicu oleh penggunaan obat-obatan tertentu termasuk obat penghambat sodium-glukosa co-transporter-2 (SGLT2), kortikosteroid, dan antipsikotik atipikal (obat antipsikotik generasi kedua). Jika tidak ada stres fisiologis yang parah, pasien diabetes mellitus tipe 2 seringkali tidak memerlukan terapi insulin apa pun baik pada saat timbulnya penyakit maupun setelahnya, bahkan sepanjang hidup (Banday *et al.* 2020).

Diabetes mellitus tipe 2 dapat berkembang sangat lambat dan tanpa gejala bahkan dengan hiperglikemia ringan selama bertahun-tahun. Oleh karena itu, sebagian besar penyakit ini tidak terdiagnosis sampai munculnya gejala seperti penurunan bobot badan, gangguan pertumbuhan, penglihatan kabur, poliuria, serta polidipsia pada stadium lanjut. Patogenesis diabetes tipe 2 cukup rumit dan melibatkan banyak faktor, baik diketahui ataupun tidak diketahui. Patogenesis ini juga dianggap sebagai kombinasi kecenderungan genetik (poligenik) dan pengaruh lingkungan yang kuat. Selain itu, diabetes tipe 2 sering dikaitkan dengan bertambahnya usia, obesitas, riwayat keluarga diabetes, kurangnya aktivitas fisik, dan gaya hidup. Namun, tidak seperti diabetes tipe 1, hingga saat ini tidak ada hubungan penyakit ini dengan gen yang terlibat dalam autoimunitas (Banday *et al.* 2020).

Obesitas memainkan peran penting dalam regulasi homeostatis glukosa sistemik karena berpengaruh terhadap resistensi insulin. Oleh karena itu sebagian besar pasien diabetes tipe 2 mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Peningkatan kandungan lemak tubuh yang merupakan karakteristik obesitas, merupakan faktor risiko penting untuk diabetes tipe 2. Selain jumlah total lemak, distribusi lemak tubuh juga menentukan perkembangan resistensi insulin. Peningkatan lemak perut atau obesitas visceral sering dikaitkan dengan diabetes jenis ini dibandingkan dengan peningkatan lemak gluteal/subkutan atau obesitas perifer (Banday *et al.* 2020).