



MODEL EKSPERIMENTAL DIABETES MELITUS TIPE 2 PADA TIKUS WISTAR : KOMBINASI DIET TINGGI LEMAK, GARAM, FRUKTOSA DAN INDUKSI STREPTOZOTOCIN

Zumrotul Farikhah¹, Ardyarini Dyah Savitri², Tri Wahyuni Bintarti³, Lysa Veterini⁴, Afira Febriani Surya Wijaya⁵

^{1,2,3,4,5}Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Departemen Kedokteran, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya
farikhahzf05@gmail.com

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan masalah kesehatan global dengan patogenesis kompleks melibatkan resistensi insulin dan disfungsi sel beta. Model hewan yang relevan diperlukan untuk mempelajari mekanisme penyakit dan pengembangan terapi. Tujuan penelitian ini untuk mengembangkan model DMT2 pada tikus Wistar dengan menggunakan kombinasi diet tinggi lemak-fruktosa-garam dan streptozotocin (STZ) dosis rendah untuk meniru manifestasi klinis dan komplikasi DMT2 pada manusia. Metode yang digunakan melibatkan lima ekor tikus Wistar jantan diberi diet tinggi lemak (30%), fruktosa (30%), dan garam (1%) selama 4 minggu, dilanjutkan injeksi STZ (35 mg/kgBB). Parameter yang diukur meliputi berat badan, kadar glukosa darah puasa, serta analisis histopatologi pankreas dan ginjal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penurunan berat badan sebesar 21 gram dan peningkatan signifikan kadar glukosa darah puasa (median: 497 mg/dL) yang diamati setelah intervensi. Histopatologi menunjukkan insulinitis dengan derajat bervariasi (Score 2: 30% sampel; Score 1: 5% sampel) dan kerusakan tubulus ginjal ringan. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa kombinasi diet obesogenik dan STZ berhasil menginduksi hiperglikemia persisten serta perubahan histopatologis yang menyerupai DMT2 manusia. Model ini potensial untuk studi patogenesis dan terapi DMT2, meskipun perlu optimasi untuk mengurangi variabilitas respons.

Kata Kunci: *Model Hewan Coba, Type 2 Diabetes Mellitus, High Fat Salt, Fructose Diet, Streptozotocin*

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a global health problem with a complex pathogenesis involving insulin resistance and beta cell dysfunction. Relevant animal models are needed to study disease mechanisms and develop therapies. The aim of this study was to develop a T2DM model in Wistar rats using a combination of a high-fat-fructose-salt diet and low-dose streptozotocin (STZ) to mimic the clinical manifestations and complications of T2DM in humans. The method involved five male Wistar rats fed a high-fat (30%), high-fructose (30%), and high-salt (1%) diet for 4 weeks, followed by STZ injection (35 mg/kg body weight). Parameters measured included body weight, fasting blood glucose levels, and histopathological analysis of the pancreas and kidneys. The results showed a weight loss of 21 grams and a significant increase in fasting blood glucose levels (median: 497 mg/dL) after the intervention. Histopathology revealed insulinitis of varying degrees (Score 2: 30% of samples; Score 1: 5% of samples) and mild renal tubular damage. Based on these results, it can be concluded that the combination of an obesogenic diet and STZ successfully induced persistent hyperglycemia and histopathological changes resembling human T2DM. This model has potential for studies on the pathogenesis and therapy of T2DM, although optimization is needed to reduce variability in responses.

Keywords: *Animal Model, Type 2 Diabetes Mellitus, High-Fat Salt, Fructose Diet, Streptozotocin*

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2025

✉ Corresponding author : Zumrotul Farikhah

Address : Dsn. Balong Wangon Rt. 15 Rw. 05, Ds. Bulurejo, Kec. Benjeng, Kab. Gresik, kode pos : 61172

Email : farikhahzf05@gmail.com

Phone : 081234717889

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang terjadi karena tingginya kadar gula dalam darah (hiperglikemia) akibat gangguan pada hormon insulin, baik dalam hal produksi maupun fungsinya (Marzel, 2021). Penyakit ini masih menjadi ancaman global yang terus meningkat, dimana diperkirakan sebanyak 589 juta orang dewasa berusia 20 hingga 79 tahun menderita diabetes pada tahun 2024 dan akan mencapai 853 juta pada tahun 2025 (IDF, 2025). Di Indonesia, menurut IDF dalam atlas edisi ke-10 menunjukkan bahwa 10 % dari 28,6 juta penduduk berusia 20 – 79 tahun menderita diabetes mellitus tipe 2 (DMT2). Peningkatan kasus DMT2 tidak hanya memperbesar angka morbiditas dan mortalitas, akan tetapi juga menyebabkan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler yang semakin membebani sistem kesehatan di Indonesia.

Beberapa faktor resiko utama pada DMT2 meliputi pola makan yang tidak sehat, gaya hidup sedentari, obesitas dan kecenderungan genetik. Diet tinggi lemak, fruktosa, dan garam diketahui berkontribusi terhadap resistensi insulin, peradangan sistemik dan stress oksidatif yang semuanya dapat berperan dalam perkembangan DMT2. Konsumsi lemak jenuh yang berlebihan dapat memicu lipotoksitas, sedangkan asupan fruktosa yang tinggi dapat meningkatkan produksi glukosa endogen dan menjadi penyebab disfungsi metabolisme. Di sisi lain, konsumsi garam yang berlebihan dapat menyebabkan resistensi insulin melalui mekanisme yang berkaitan dengan stress oksidatif dan inflamasi (Ozougwu, 2013).

Penelitian oleh Sulistyoningrum (2024) menunjukkan bahwa *streptozotocin* (STZ) sering digunakan untuk menginduksi DMT2 pada hewan coba, khususnya tikus, dikarenakan tikus memiliki sistem fisiologi tubuh yang mirip dengan manusia, mudah ditangani dan dikembangkan. STZ memiliki sifat toksisitas selektif terhadap sel beta pankreas sehingga menyebabkan hiperglikemia yang menyerupai kondisi DMT2 pada manusia, terutama jika dikombinasikan dengan diet tinggi lemak. Kombinasi penggunaan STZ bersama dengan diet menyebabkan terjadinya hiperinsulinemia dan resistensi insulin, yang kemudian diikuti oleh kerusakan sel beta pankreas (Singh *et al.*, 2024). Namun, model konvensional ini memiliki beberapa keterbatasan.

Kekurangan model hewan coba tersebut antara lain : pertama, model STZ tunggal biasanya

menyebabkan kerusakan sel beta secara akut, sehingga tidak mencerminkan perkembangan DMT2 yang perlahan pada manusia (Srinivasan & Ramarao, 2007). Kedua, kombinasi diet tinggi lemak, fruktosa, dan garam yang mereplikasi gaya hidup makanan modern belum banyak diteliti dalam pembuatan model DMT2 (Ozougwu *et al.*, 2013). Selain itu, variasi respons terhadap STZ (Guo *et al.*, 2018) serta kurangnya evaluasi kerusakan organ target secara histologis dalam jangka waktu penelitian yang singkat menjadi celah yang belum terpecahkan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan menciptakan model DMT2 yang lebih sesuai dengan kondisi manusia dengan menggabungkan diet obesogenik dan dosis STZ yang rendah, serta mengevaluasi dampaknya terhadap pankreas dan ginjal.

Penelitian ini bertujuan mengembangkan model tikus diabetes tipe 2 (DMT2) yang diinduksi kombinasi diet tinggi lemak, fruktosa, garam dan streptozotocin (STZ) dalam mereplikasi manifestasi klinis DMT2 pada manusia termasuk disfungsi metabolik, stres oksidatif, dan inflamasi kronis. Pendekatan ini dirancang untuk menciptakan model eksperimental yang lebih relevan secara translasional, sehingga memudahkan uji coba terapi baru maupun penelitian tentang cara penyakit berkembang. Temuan penelitian ini diharapkan dapat memperkuat landasan penelitian preklinis dalam pengembangan strategi terapeutik dan pencegahan DMT2 yang lebih tepat sasaran.

METODE

Sampel penelitian ini sebanyak 5 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain Wistar yang berusia 8 - 9 minggu dengan berat badan awal sekitar 180 – 200 gram yang diperoleh dari Pusvetma Surabaya dan diberikan pakan standar dan akses air minum *ad libitum* selama masa aklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan.

Tikus dalam kelompok perlakuan diberikan diet tinggi lemak (30% lemak, terdiri dari lemak babi dan lemak sapi dengan perbandingan 1:1), fruktosa (30%) yang diberikan secara *ad libitum* dan garam (1% dalam air minum) selama 4 minggu untuk menginduksi resistensi insulin (Sulistyoningrum, 2024). Pemberian fruktosa (20 – 25%) pada tikus selama 12 minggu dapat menginduksi perkembangan sindroma metabolik progresif seperti hipertensi dan penambahan berat badan yang menandakan terjadinya resistensi

insulin (Wulansari & Wulandari, 2018). Setelah periode diet, tikus dipuasakan selama 8–10 jam (dengan akses air minum tetap diberikan) sebelum disuntik dengan STZ. Tikus diberikan injeksi STZ intraperitoneal pada hari ke - 15 dengan dosis (35 mg/kgBB) yang dilarutkan dalam buffer sitrat (pH 4,5, Konsentrasi 50mM) dengan konsentrasi larutan akhir 22,5 mg/ml. Larutan STZ disiapkan segar sebelum injeksi dan harus digunakan dalam waktu 5 – 15 menit untuk menjaga stabilitasnya.

Malam hari setelah injeksi STZ, tikus diberikan air minum dekstrosa 10% selama 24 jam pertama untuk mengurangi risiko hipoglikemia (Fatimah et al., 2024). Selanjutnya, air minum diganti dengan larutan garam 1%. Diet tinggi lemak dan fruktosa dilanjutkan selama penelitian. Selama 3 hari pertama pasca-injeksi diberikan tambahan 1 ml air minum per tikus pada sore atau malam hari untuk mengatasi dehidrasi akibat polyuria (Tesch & Allen, 2007), tikus dipisahkan di kandang individu selama periode kritis (24–72 jam) untuk menghindari stres dan konflik antar hewan.

Kadar gula darah puasa (GDP) diukur pada 48 jam setelah penyuntikan STZ (untuk memastikan terjadinya DM pada tikus) serta pada akhir penelitian (satu hari sebelum dilakukan terminasi) menggunakan sampel darah kapiler dari vena ekor dengan glucometer digital. Tikus dipuasakan selama 8–10 jam sebelum pengukuran, tetapi tetap diberikan akses air minum. Dalam penelitian ini, tikus dengan kadar gula darah puasa >150 mg/dL dikategorikan sebagai diabetes, dengan tingkat keparahan yang dibagi berdasarkan rentang glukosa: diabetes ringan (150–200 mg/dL), diabetes sedang (200–400 mg/dL), dan diabetes berat (>400 mg/dL) (Lenzen et al., 2008). Jika pada hari ke-5 kadar gula darah belum mencapai 150 mg/dL, diberikan sonde dengan glukosa 30%.

Pada akhir penelitian (minggu ke-8), tikus dieutanasia dengan anestesi ketamin-xilazin (80 mg/kg dan 10 mg/kg) dilanjutkan dislokasi servikal. Organ ginjal dan pankreas diambil secara aseptik setelah perfusi jantung menggunakan NaCl 0,9%. Ginjal dibersihkan dari jaringan lemak dan sekitarnya, kemudian difiksasi dalam formalin buffer 10%. Preparat jaringan diproses dengan mikrotomi dan pewarnaan HE untuk analisis histopatologi menggunakan mikroskop cahaya, dengan fokus evaluasi:

1. Kerusakan tubulus ginjal
2. Degenerasi sel beta pankreas dan infiltrasi sel inflamasi (dinilai dengan skor insulitis)

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan pendekatan deskriptif yang bertujuan untuk mengembangkan model tikus DMT2 menggunakan kombinasi diet tinggi lemak, fruktosa, garam, dan induksi STZ. Penelitian dilakukan di Laboratorium Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya selama 42 hari dan telah disetujui tim etik FK UNUSA dengan no. 0104/EC/KEPK/UNUSA/2025 tanggal 12 Maret 2025.

Data dianalisis menggunakan SPSS versi 16.0. Uji normalitas dilakukan dengan uji Shapiro wilk. Jika data berdistribusi normal maka akan dianalisa menggunakan uji Mean dan dihitung Standar deviasinya. Jika data tidak berdistribusi normal maka akan dilakukan transformasi data dan menggunakan Median serta range min - max. Hasil histopatologi disajikan dalam bentuk gambar mikroskopis pembesaran 400x dengan deskripsi kualitatif mengenai perubahan morfologi jaringan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada 48 jam pasca injeksi STZ dan akhir penelitian didapatkan pengukuran kadar glukosa darah puasa dan penimbangan berat badan tikus seperti yang dipaparkan pada tabel berikut

| Na ma Sam pel | GDP Post (mg/ dL) | Medi an GDP Post (mg/ dL) | Range min – max (mg/dL) | | Δ BB (gra m) | Me an Δ BB (gra m) | SD Δ BB (gra m) |
|------------------------|----------------------------|--|--------------------------------------|---------|------------------------------|--|---------------------------------|
| | | | M in | M ax | | | |
| K+1 | 532 | | | | -5 | | |
| K+2 | 475 | | | | -20 | | |
| K+3 | 520 | 497 | 24 | 53 | -48 | 21 | 21±1 |
| K+4 | 497 | | 6 | 2 | -18 | | 4.45 |
| K+5 | 246 | | | | -14 | | |

Keterangan :

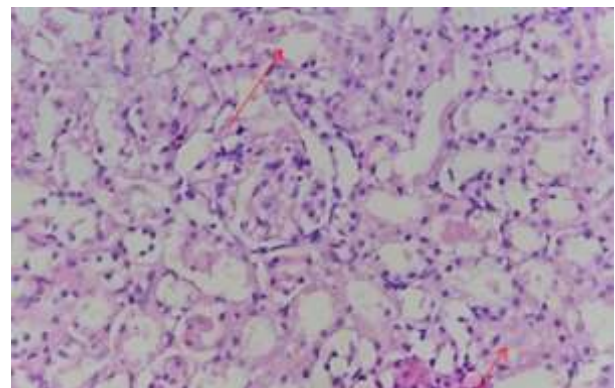
- Kelompok kontrol positif (K+1 – K+5) diberikan diet tinggi lemak, fruktosa, garam dan injeksi STZ (35 mg/kgBB).
- GDP Post : Kadar gula darah puasa setelah intervensi.
- Δ BB : Perubahan berat badan sebelum – sesudah.

Berdasarkan hasil analisis dengan Shapiro-wilk menunjukkan bahwa distribusi data kadar GDP tidak normal ($p < 0,05$) dan hasil transformasi data menunjukkan data tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$). Untuk mengetahui frekuensi maka

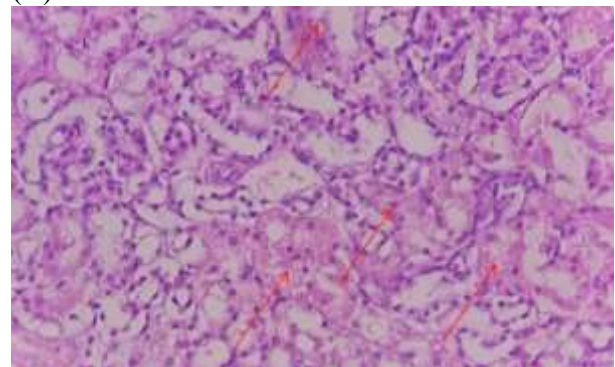
ditemukan median data tersebut adalah 497 mg/dL dengan 25% tikus memiliki GDP ≤ 475 mg/dL (Q1) dan 75% tikus memiliki GDP ≤ 520 mg/dL (Q2), serta rentang nilai yang lebar (246-532 mg/dL) mencerminkan variasi kadar GDP yang signifikan, dengan nilai 246 mg/dL sebagai outlier yang memperlebar sebaran data. Temuan ini mengkonfirmasi bahwa model induksi diabetes melalui diet tinggi lemak, fruktosa, garam, dan STZ selama 6 minggu berhasil menciptakan kondisi diabetes melitus sedang-berat dengan karakteristik hiperglikemia heterogen.

Pada akhir penelitian, dilakukan penimbangan berat badan (BB) tikus yang telah menerima perlakuan. Sebelum melakukan uji hipotesis, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas untuk memastikan sebaran data. Hasil uji normalitas Shapiro-Wilk menunjukkan bahwa data BB tikus pada kedua kelompok berdistribusi normal ($p > 0,05$). Analisis deskriptif mengungkapkan perubahan berat badan rata-rata sebesar $21,00 \pm 14,45$ gram, dengan koefisien variasi 68,8% yang menunjukkan heterogenitas respons yang tinggi antar individu. Variasi respons yang besar antar subjek ($SD \pm 14,45$ gram) menyiratkan adanya faktor individual yang memengaruhi hasil intervensi.

Pada minggu ke-8, tikus percobaan menjalani tahap akhir penelitian dengan prosedur eutanasia menggunakan anestesi ketamin-xylazine, diikuti dengan dislokasi servikal untuk memastikan kematian tanpa rasa sakit. Setelah itu, dilakukan pengambilan ginjal dan pankreas secara aseptik, memastikan jaringan tetap dalam kondisi optimal untuk analisis lebih lanjut. Organ-organ tersebut kemudian diproses menggunakan teknik pemotongan mikrotomi dan diwarnai dengan metode hematoksilin-eosin (HE) agar struktur histologisnya dapat diamati dengan jelas di bawah mikroskop cahaya. Dari proses ini, diperoleh gambaran histopatologi yang memberikan wawasan mendalam tentang dampak induksi diabetes terhadap jaringan ginjal dan pankreas tikus.




(A)



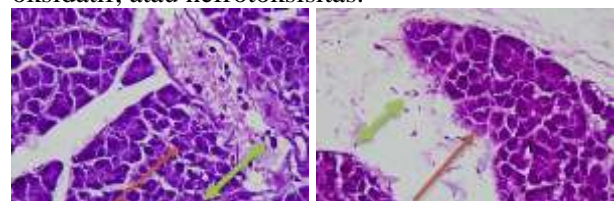
(B)

Figure 1. Gambaran histopatologi tubulus ginjal dengan pewarnaan HE dan pembesaran 400x.

Keterangan :

- () : Kerusakan tubulus ginjal

Pada gambar A dan B tampak perubahan degeneratif yang mencolok pada tubulus ginjal, ditandai dengan deskuamasi epitel tubular, vakuolisasi sitoplasma, dan degenerasi granular. Lumens tubulus tampak tidak beraturan dan mengandung sisa-sisa sel nekrotik. Beberapa area menunjukkan infiltrasi sel radang ringan di sekitar tubulus, yang menandakan adanya proses inflamasi. Temuan ini mengindikasikan adanya kerusakan tubulus ginjal akut (acute tubular injury) sebagai respons terhadap kondisi patologis yang diinduksi, seperti hiperglikemia kronis, stres oksidatif, atau nefrotoksitas.



A

B

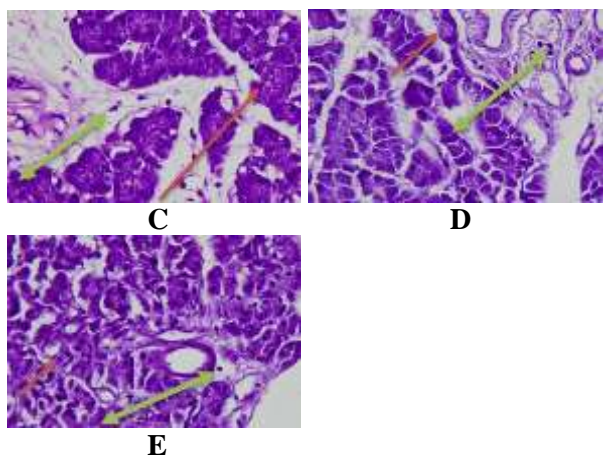


Figure 2. Gambaran histopatologi Pankreas dan derajat insulitis dengan pengecatan HE, pembesaran 400x

Keterangan :

- (→) : Menunjukkan kerusakan sel beta pankreas
- (↔) : Menunjukkan insulitis atau infiltrasi sel radang
- A (K+1) : Insulitis sedang, sebaran sel-sel radang mononuklear (limfosit) menginfiltrasi sebagian kecil (<50%) pulau langerhans
- B (K+2) : Insulitis sedang, sebaran sel-sel radang mononuklear (limfosit) menginfiltrasi sebagian kecil (<50%) pulau langerhans
- C (K+3) : Insulitis sedang, sebaran sel-sel radang mononuklear (limfosit) menginfiltrasi sebagian kecil (<50%) pulau langerhans
- D (K+4) : Insulitis sedang, sebaran sel-sel radang mononuklear (limfosit) menginfiltrasi sebagian kecil (<50%) pulau langerhans
- E (K+5) : Insulitis ringan, terdapat sebaran sel-sel radang mononuklear (limfosit) disekitar pulau langerhans (periinsulitis)

Secara normal, pada gambaran histologi pankreas, pulau Langerhans tampak sebagai kelompok sel berbentuk bulat dengan batas jelas di antara jaringan eksokrin pankreas. Namun, pada hasil penelitian ini, sel – sel islet terlihat mengecil, tidak beraturan, dan batasnya kabur. Terdapat pula tanda - tanda kerusakan atau degenerasi sel, seperti vakuolisasi sitoplasma dan kerusakan nukleus yang mencerminkan stress seluler akibat paparan glukosa atau lipid yang berlebih. Selain itu, tampak

adanya infiltrasi sel radang seperti limfosit yang menyusup ke dalam pulau Langerhans, suatu kondisi yang dikenal sebagai insulitis yang merupakan sebagai penanda awal dari proses peradangan sel β pankreas dan tahap dini perkembangan diabetes.

Pada penelitian ini didapatkan Score 2 (Infiltrative insulitis < 50%) ditemukan pada 30% sampel K+1 dan K+2 serta 5% pada sampel K+3 dan K+4 yang mencerminkan respons inflamasi yang lebih kuat akibat kombinasi diet tinggi lemak, fruktosa, garam dan STZ. Sedangkan, pada sampel K+5 menunjukkan score 1 insulitis (periinsulitis) yang menandakan adanya Infiltrasi sel radang ringan di sekitar pulau Langerhans (tahap awal inflamasi). Hasil ini mengindikasikan bahwa sebagian besar sampel mengalami infiltrasi sel imun di sekitar atau di dalam pulau Langerhans, dengan Tingkat yang bervariasi dari ringan hingga berat.

Pembahasan

Induksi diet tinggi lemak, fruktosa, garam dan streptozotocin dengan dosis injeksi STZ 35 mg/KgBB selama 42 hari mampu meningkatkan kadar GDP dan menurunkan BB tikus secara signifikan. Menurut Szkudelski (2001) mengatakan bahwa STZ masuk ke sel β - Langerhans pankreas melalui transporter glukosa 2 (GLUT 2) dan menyebabkan proses alkilasi. Sebelumnya terjadi pembentukan radikal bebas, peningkatan aktivitas enzim xantin oksidase, serta pengurangan produksi adenosin trifosfat di mitokondria karena siklus krebs terhambat. Streptozotocin bekerja dengan menciptakan radikal bebas yang sangat reaktif, yang bisa merusak membran sel, protein, dan asam deoksiribonukleat (DNA), sehingga mengurangi kemampuan sel β -Langerhans pankreas untuk menghasilkan insulin. STZ dapat memengaruhi kadar glukosa darah melalui tiga mekanisme berikut: 1) Mengganggu respons insulin pada tahap awal, sehingga pelepasan insulin terjadi secara terlambat, menyebabkan gagalnya pengembalian lonjakan kadar gula darah prandial dalam waktu normal, 2) penurunan sensitifitas insulin sebagai respon terhadap glukosa sehingga menyebabkan hiperglikemia, 3) ketidakmampuan dalam memberikan stimulasi terhadap respon insulin yang wajar (Garvey, 1992; Mayfield *et al.*, 2004).

Berdasarkan penelitian Guo *et al.*, (2018) menunjukkan bahwa stabilitas model diabetes tipe 2 pada tikus Wistar tergantung pada dosis STZ dan

jenis diet. Tikus yang diberi diet tinggi lemak dan disuntik dengan STZ 25 mg/kg menunjukkan kadar glukosa darah yang lebih stabil dibandingkan dengan dosis 35 mg/kg. Selain itu, pemberian diet normal setelah induksi dapat membantu pemulihan dari gejala diabetes, menunjukkan bahwa kondisi metabolik setelah induksi juga mempengaruhi stabilitas model. Menurut Hussain, Jain dan Samaiya (2019) Induksi diet tinggi lemak jangka pendek serta STZ pada tikus wistar remaja mengakibatkan penurunan ekspresi protein GLUT4 sitosol di hipokampus tikus. Kadar protein GLUT4 sitosol dan membran GLUT4 yang perantara oleh P-Akt translokasi pada neuron hipokampus berkurang selama diabetes. Hal ini menyebabkan gangguan dalam regulasi insulin serta gangguan pada sinyal Akt, yang berdampak pada penurunan penyerapan glukosa. Sementara itu, penurunan berat badan pada kelompok diabetes dapat terjadi karena adanya pengaruh pada regenerasi sel- β dan perubahan pada reseptor insulin di sel- β yang disebabkan oleh STZ. Kolesnyk *et al.*, (2025) menjelaskan bahwa kombinasi diet tinggi lemak dan resistensi insulin dapat menyebabkan berkurangnya massa tubuh dan dehidrasi meskipun tanpa hiperglikemia ekstrem, hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Albu *et al.*, (2010) bahwa Pada penderita diabetes melitus, terjadi gangguan dalam fungsi insulin, khususnya dalam proses metabolisme glukosa ke dalam sel. Akibatnya, kadar gula darah tetap tinggi. Kondisi ini dapat menimbulkan gejala seperti tubuh terasa lemah, tidak sehat, serta berpotensi menimbulkan berbagai komplikasi dan gangguan metabolisme lainnya. Ketika tubuh tidak memperoleh cukup energi dari glukosa, maka tubuh akan menggunakan energi lain, seperti lemak, dengan cara memecah lemak dan protein, proses ini dapat menyebabkan penurunan berat badan.

Gambaran histopatologi memperkuat temuan metabolic tersebut. Pankreas menunjukkan peningkatan skor insulinitis yang menandakan adanya respons inflamasi dini dan indikasi bahwa proses autoimun atau disfungsi pankreas sedang berlangsung. Adanya variasi derajat insulinitis ini dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu 1) heterogenitas respon individu terhadap STZ, yang berkaitan dengan variasi dalam ekspresi transporter GLUT 2 (pintu masuk STZ ke sel beta pankreas), 2) interaksi kompleks antara diet tinggi lemak-fruktosa-garam dengan STZ dapat menimbulkan variasi dalam stres metabolik dan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α di antara

hewan coba, serta 3) faktor teknis seperti stabilitas larutan STZ dan konsistensi waktu injeksi. Temuan ini konsisten dengan hipotesis Kaneto *et al.*, (2022) bahwa peradangan subklinis sebagai pemicu awal hilangnya massa sel β dalam progresivitas DMT2. Pada penelitian terdahulu menjelaskan bahwa keadaan nutrisi yang berlebihan seperti pada obesitas, hiperglikemia, dan hiperlipidemia meningkatkan resiko terjadinya resistensi insulin dan peradangan kronis. Dalam keadaan ini, sel β mengalami tekanan toksik termasuk diantaranya peradangan, stres inflamasi, stres metabolik/oksidatif yang mengakibatkan hilangnya integritas pulau Langerhans (Christensen & Gannon, 2019). Kadar gula yang tinggi yang berkelanjutan meningkatkan biosintesis proinsulin dan polipeptida amiloid islet (IAAP) dalam sel β , yang mengarah pada akumulasi insulin dan IAAP yang meningkatkan produksi oksigen reaktif yang dimediasi oleh lipid protein oksidatif (ROS), hal ini mengubah mobilisasi ER Ca²⁺ fisiologis dan mendukung sinyal proapoptotik, degenerasi mRNA proinsulin, serta menginduksi pelepasan interleukin (IL)-1 β yang menginduksi makrofag dan meningkatkan peradangan pulau local (Halban *et al.*, 2014). Mekanisme tersebut pada akhirnya dapat menyebabkan gangguan integritas pulau, merusak komunikasi antar sel yang optimal pada pulau pankreas yang berkontribusi terhadap regulasi pelepasan insulin dan glukagon yang buruk, yang pada akhirnya memperburuk hiperglikemia. Kerusakan dalam proses sintesis prekursor insulin atau insulin itu sendiri, serta kelainan pada mekanisme pelepasan insulin, hal ini menjadi penyebab utama kerusakan pada sel- β dan merupakan dasar dari DMT2. Misalnya, penurunan ekspresi transporter glukosa GLUT2 akan mengganggu jalur sinyal yang ada (Hoang Do & Thorn, 2015), sedangkan kegagalan dalam membentuk proinsulin juga merupakan temuan umum yang terkait dengan penurunan produksi insulin dan terjadinya diabetes (Liu *et al.*, 2018). Hal ini sejalan dengan pada penelitian ini yang menunjukkan bahwa terdapat terdapat peningkatan skor insulinitis pada pemeriksaan histopatologi (Galicia *et al.*, 2020).

Selain itu, temuan histopatologi menunjukkan adanya kerusakan tubulus ginjal meskipun ringan menggambarkan awal dari nefropati diabetik. Pada Gambar A, menunjukkan beberapa tubulus mulai menunjukkan vakuolisasi sitoplasma ringan dan dilatasi ringan pada beberapa lumen tubulus. Gambar B Terlihat

vakuolisasi sitoplasma yang luas di sebagian besar sel-sel tubulus. Hal ini menunjukkan adanya degenerasi sel epitel tubulus, yang merupakan salah satu tanda awal kerusakan ginjal akibat stres metabolik kronis seperti hiperglikemia. Beberapa lumen tubulus menunjukkan pelebaran lumen yang tidak seragam, yang mencerminkan adanya gangguan dalam fungsi reabsorpsi atau kerusakan struktural kronis. Demikian pula, sebuah studi oleh Barriere *et al.*, (2018) dengan menggunakan kombinasi diet tinggi lemak dan fruktosa serta injeksi STZ dosis rendah dan dipantau selama 56 minggu berhasil meniru komplikasi jangka panjang dari DMT2 dan menunjukan adanya disfungsi metabolik yang terkait dengan berbagai tahap perkembangan DMT2 pada manusia termasuk disfungsi ginjal.

Secara keseluruhan, temuan ini menegaskan bahwa kombinasi pola makan obesogenik dan STZ dosis sedang tidak hanya menciptakan hiperglikemia persisten, tetapi juga memicu respons inflamasi pankreas dini dan lesi ginjal awal, menjadikannya model hewan yang representatif untuk mengeksplorasi patogenesis serta pengembangan terapi baru DMT2.

SIMPULAN

Penelitian ini berhasil mengembangkan model tikus DMT2 melalui kombinasi diet tinggi lemak, fruktosa, garam, serta induksi STZ dosis 35 mg/kgBB. Hasil menunjukkan peningkatan signifikan kadar GDP dan penurunan BB tikus, serta perubahan histopatologis berupa kerusakan tubulus ginjal ringan dan insulitis dengan berbagai tingkat infiltrasi sel imun di pankreas, menunjukkan adanya proses inflamasi dan disfungsi sel beta. Model ini relevan untuk mempelajari patogenesis DMT2 dan komplikasinya karena merepresentasikan tiga aspek kunci patofisiologi penyakit, yaitu hiperglikemia, hiperlipidemia, dan resistensi insulin, sekaligus berpotensi sebagai platform uji terapi baru. Namun, keterbatasan dalam pengukuran resistensi insulin secara kuantitatif (misalnya dengan Homa-IR) perlu diatasi dalam penelitian lanjutan untuk memvalidasi kesesuaian model ini dengan progresivitas klinis DM tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

Atlas Diabetes IDF.(2025, April 25). *IDF Diabetes Atlas 2025 / Global Diabetes Data &*

Insights. <https://diabetesatlas.org/resources/idd-diabetes-atlas-2025/>

- Albu, J. B., Heilbronn, L. K., Kelley, D. E., Smith, S. R., Azuma, K., Berk, E. S., Pi-Sunyer, F. X., Ravussin, E., & Look AHEAD Adipose Research Group (2010). Metabolic changes following a 1-year diet and exercise intervention in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 59(3), 627–633. <https://doi.org/10.2337/db09-1239>
- Barrière, D. A., Noll, C., Roussy, G., Lizotte, F., Kessai, A., Kirby, K., Belleville, K., Beaudet, N., Longpré, J. M., Carpentier, A. C., Gerales, P., & Sarret, P. (2018). Combination of high-fat/high-fructose diet and low-dose streptozotocin to model long-term type-2 diabetes complications. *Scientific reports*, 8(1), 424. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18896-5>
- Christensen, A. A., & Gannon, M. (2019). The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Current diabetes reports*, 19(9), 81. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1196-4>
- Garvey W. T. (1992). Glucose transport and NIDDM. *Diabetes care*, 15(3), 396–417. <https://doi.org/10.2337/diacare.15.3.396>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebbari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Guo, X. X., Wang, Y., Wang, K., Ji, B. P., & Zhou, F. (2018). Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 19(7), 559–569. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1700254>
- Halban, P. A., Polonsky, K. S., Bowden, D. W., Hawkins, M. A., Ling, C., Mather, K. J., Powers, A. C., Rhodes, C. J., Sussel, L., & Weir, G. C. (2014). β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes care*, 37(6), 1751–1758. <https://doi.org/10.2337/dc14-0396>
- Hussain, Y., Jain, S. K., & Samaiya, P. K. (2019). Short-term westernized (HFFD) diet fed in adolescent rats: Effect on glucose homeostasis, hippocampal insulin signaling, apoptosis and related cognitive and

- recognition memory function. *Behavioural brain research*, 361, 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.12.042>
- Hoang Do, O., & Thorn, P. (2015). Insulin secretion from beta cells within intact islets: location matters. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 42(4), 406–414. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12368>
- Kolesnyk, Y. M., & Isachenko, M. I. (2025). Modeling insulin resistance in Wistar rats induced by a combined high-fat diet as a predictor of type 2 diabetes (experimental phase 1 study). *Pathologia*, 22(1), 5–11. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2025.1.314277>
- Liu, M., Weiss, M. A., Arunagiri, A., Yong, J., Rege, N., Sun, J., Haataja, L., Kaufman, R. J., & Arvan, P. (2018). Biosynthesis, structure, and folding of the insulin precursor protein. *Diabetes, obesity & metabolism*, 20 Suppl 2(Suppl 2), 28–50. <https://doi.org/10.1111/dom.13378>
- Lenzen S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216–226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
- Mayfield, J. A., & White, R. D. (2004). Insulin therapy for type 2 diabetes: rescue, augmentation, and replacement of beta-cell function. *American family physician*, 70(3), 489–500.
- Ozougwu, J., Obimba, K., Belonwu, C., dan Unakalamba, C. (2013) Patogenesis dan Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 1 dan Tipe 2. *Jurnal Fisiologi dan Patofisiologi*, 4, 46-57.
- <https://doi.org/10.5897/JPAP2013.0001>
- Pratiwi, R. Y., Elya, B., Setiawan, H., & Solawati, A. (2021). Alterations in body weight, blood glucose levels, and lipid profiles in high-fat diet-low dose streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacognosy Journal*, 13(6s).
- Ru-Jiang LI, Shu-Dong QIU, Hong TIAN, Sheng-Wei ZHOU. 2013. Diabetes induced by multiple low doses of STZ can be spontaneously recovered in adult mice. *Zoological Research*, 34(3): 238-243. DOI: 10.11813/j.issn.0254-5853.2013.3.0238
- Singh, R., Gholipourmalekabadi, M., & Shafikhani, S. H. (2024). Animal models for type 1 and type 2 diabetes: advantages and limitations. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1359685. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359685>
- Srinivasan, K., & Ramarao, P. (2007). Animal models in type 2 diabetes research: an overview. *The Indian journal of medical research*, 125(3), 451–472.
- Sulistiyoningrum, E. (2024). Model Hewan Coba untuk Studi Praktikum Diabetes Mellitus dan Komplikasi pada Ginjal serta Luka Diabetik. 2(2988-6791(e)), 174–186. <https://doi.org/10.20885/bikkm.vol2.iss2.art9>
- Tesch, GH, & Allen, TJ. Rodent models of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton, Vic.)*. 2007;12(3):261–266. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00796.x>