

## **Kajian Pustaka: Pemanfaatan Tikus Sebagai Hewan Model Trauma Tumpul (Kontusio)**

(UTILIZATION OF RATS AS BLUNT TRAUMA  
ANIMALS MODEL: A LITERATURE REVIEW)

**Rahmitiana Wuri<sup>1</sup>,  
Aziiz Mardanarian Rosdianto<sup>1,2</sup>, Hanna Goenawan<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran Hewan,  
<sup>2</sup>Divisi Fisiologi, Departemen Ilmu Kedokteran Dasar,  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran  
Jl. Raya Bandung Sumedang km.21,  
Jatinangor, Hegarmanah, Sumedang, Jawa Barat, Indonesia 45363  
Telp: 022-7796373, 7795594; Fax. 022-7795595  
E-mail: [hanna@unpad.ac.id](mailto:hanna@unpad.ac.id)

### **ABSTRAK**

Seringkali kejadian memar pada manusia maupun hewan menjadi bahan kajian yang menarik untuk diteliti sehingga banyak peneliti yang mencari dan melakukan formulasi penanganan/pengobatan untuk kesembuhan memar. Ragam efek dari pengaplikasian suatu zat/obat baru pada manusia dapat diketahui dengan mempelajari efek kumulatif dari dosis pada tahap praklinik. Informasi tersebut diperoleh dari melakukan eksperimen laboratorium secara *in vivo* dengan menggunakan hewan coba sebagai model yang dirancang pada serangkaian uji praklinik, seperti menggunakan tikus (*Rattus norvegicus*). Sejauh ini pengembangan mengenai pemanfaatan tikus sebagai hewan model memar masih sangat potensial untuk dipelajari lebih lanjut. Kajian literatur ini membahas mengenai penggunaan hewan sebagai model memar, tren tikus sebagai hewan model memar, prinsip etik dan *animal welfare* hewan model, penjelasan dan klasifikasi memar, metode pembuatan memar, dan aspek pengembangan hewan model masa depan sebagai subjek penelitian.

Kata-kata kunci: tikus; kontusio; model; otot

### **ABSTRACT**

The occurrence of contusion in humans and animals becomes an interesting study material, many researchers search and do a treatment formulation for contusion. The various effects of applying a new substance/drug to humans can be determined by studying cumulative effect of doses at the preclinical stage. The information was obtained from conducting laboratory experiments *in vivo* using experimental animals as a model designed in preclinical tests, such as using rats (*Rattus norvegicus*). So far, the development of using rat as an animal model of contusion is still very potential for further study. This literature review discusses about the use of animals as contusion models, rat trends as contusion animal models, ethical principles and animal welfare animal models, explanation and classification of contusion, contusion methods, and aspects of future animal development models as research subjects.

Keywords: rat; contusion; model; muscle

## PENDAHULUAN

Cedera merupakan kerusakan fisik yang terjadi ketika tubuh tiba-tiba mengalami penurunan energi dalam jumlah yang melebihi ambang batas toleransi fisiologis atau akibat dari kurangnya satu atau lebih elemen penting seperti oksigen (WHO, 2014). Cedera secara umum pertama kali direspons dalam bentuk inflamasi lokal yang kemudian dapat berlanjut menjadi kronik bila tidak segera diatasi dengan pengobatan yang tepat. Inflamasi adalah respons protektif setempat yang ditimbulkan oleh cedera atau kerusakan jaringan, yang berfungsi menghancurkan, mengurangi agen pencedera maupun jaringan yang cedera (Dorland, 2007). Salah satu keadaan cedera yang menyebabkan respons inflamasi yaitu kontusio. Kontusio atau memar lazim terjadi pada manusia maupun hewan. Memar pada manusia seringkali terjadi pada atlet akibat benturan tumpul dari benda sekitar, misalnya pada pemain sepakbola yang terbentur bola secara keras pada tulang keringnya.

Seringkali kejadian memar pada manusia maupun hewan menjadi bahan kajian yang menarik untuk diteliti sehingga banyak ilmuwan mencari dan melakukan formulasi pengobatan/penanganan untuk kesembuhan memar. Ragam efek dari pengaplikasian suatu zat atau obat baru pada manusia dapat diketahui dengan mempelajari efek kumulatif dari dosis yang dapat menimbulkan efek toksik, efek karsinogenik, teratogenik, maupun efek mutageniknya pada tahap praklinik. Informasi tersebut dapat diperoleh dari melakukan eksperimen laboratorium secara *in vivo* yakni dengan menggunakan hewan uji sebagai model yang dirancang pada serangkaian uji praklinik. Salah satunya ialah menggunakan hewan uji yaitu tikus (*Rattus norvegicus*). Sejauh ini pengembangan mengenai pemanfaatan tikus sebagai hewan model memar masih sangat potensial untuk dipelajari lebih lanjut, mengingat penggunaan hewan model dalam penelitian praklinik sangatlah penting agar memperoleh gambaran yang komperhensif mengenai potensi *treatment* yang diberikan untuk tahap penelitian lanjutan (klinik).

## METODOLOGI

Penelusuran pustaka/literatur ini dilakukan melalui pencarian data pada basis data *PubMed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), dan *Science Direct* (<https://www.sciencedirect.com/>), pada bulan April 2020 hingga Juni 2020 menggunakan kata kunci “*muscle*”, “*rat*”, “*contusion*”, dan “*model*”. Sumber artikel rujukan berbahasa

Inggris. Hasil temuan artikel yang relevan adalah sebanyak 1,168 artikel, yang selanjutnya diseleksi sesuai kriteria menjadi 15 artikel. Kriteria artikel yang dipilih adalah tidak lebih dari 10 tahun terakhir, dengan subjek hewan uji penelitian adalah tikus yang digunakan sebagai hewan memar pada otot.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Penggunaan Hewan Model Memar

Kejadian kontusio/memar paling sering terjadi pada otot. Otot skelet merupakan salah satu jaringan pada tubuh yang paling sering terpapar berbagai jenis cedera (Souza dan Gottfried, 2013). Pada manusia, prevalensi kejadian memar pada otot skelet saat berolahraga yakni 10-55% (Kääriäinen *et al.*, 2000). Selain pada otot, memar juga kerap kali terjadi pada *spinal cord* atau tulang belakang dan sering disebut sebagai *Spinal Cord Injury (SCI)*. Dalam penggunaan hewan model SCI, seringkali peneliti menggunakan rodensia seperti tikus atau mencit sebagai hewan uji. Dalam kasus pembuatan memar pada tulang belakang tak hanya rodensia yang dijadikan sebagai hewan coba memar, tetapi ada penelitian yang menggunakan *nonhuman primate* atau primata selain manusia sebagai hewan model (seperti marmoset, makaka, dan monyet). Penggunaan *nonhuman primate* sebagai hewan model ternyata menghasilkan hasil yang lebih baik dibandingkan hewan model SCI rodensia. *Nonhuman primate* memperlihatkan hasil variabel pemulihan berkelipatan dan terapi rehabilitatif (Iwanami *et al.*, 2005).

*New world primate* seperti marmoset memberikan keuntungan lebih banyak dibandingkan *old world primate* karena mereka berukuran lebih kecil, lebih mudah ditangani, memiliki efisiensi pembiakan yang lebih tinggi dan dapat dibiakkan dalam koloni eksperimental. Model SCI yang menggunakan hewan besar, seperti babi atau anjing, juga dapat digunakan untuk validasi eksperimen yang lebih lanjut (Cheriyen *et al.*, 2014).

Hewan coba digunakan untuk penelitian secara *in vivo* di bidang biomedik, terutama untuk kajian imunologi, onkologi, fisiologi, patologi, toksikologi, farmakologi, dan neurosains (Ikechukwu *et al.*, 2012). Sebelum diaplikasikan kepada manusia atau primata lainnya, serangkaian percobaan menggunakan hewan model harus dilakukan terlebih dahulu (disebut penelitian praklinik).

Kelompok rodensia seperti tikus (*R. norvegicus*) dan mencit (*Mus musculus*) sering dijadikan hewan model karena memiliki sistem faal yang mirip dengan manusia (Johnson, 2012). Alasan menggunakan kedua hewan coba ini karena dapat bereproduksi dengan cepat, mempunyai respons yang cepat, memberikan gambaran secara ilmiah yang mungkin terjadi pada manusia dan harganya relatif murah (Sihombing, 2012).

Tabel 1. Tren penggunaan hewan uji sebagai subjek penelitian hewan memar

Hewan	Jenis Penelitian	Kajian	Hasil	Referensi
Anjing	<i>In vivo</i>	Fisiologi, Histologi, Bedah	Model <i>spinal cord injury</i> pada anjing dan hasilnya pada parameter <i>Diffusion Tensor Imaging</i> (DTI).	C. Liu <i>et al.</i> , 2018
Kucing	<i>In vivo</i>	Bedah, Farmakologi veteriner	Penggunaan BN52021 sebagai obat pelindung untuk retina mata kucing.	Huang <i>et al.</i> , 2015
Babi	<i>In vivo</i>	Fisiologi, Bedah	<i>Electrical Impedance Tomography</i> (EIT) terbukti dapat membedakan antara paru-paru normal dan paru-paru yang memar.	Santos <i>et al.</i> , 2017
Kelinci	<i>In vivo</i>	Fisiologi, Bedah, Molekuler	EA-Ashi dan EA-ST36 memiliki efek untuk regenerasi myofiber dan restorasi NMJ, memperbaiki otot yang lewat regulasi jalur GDF-8, AChE, NRG1, dan MuSK.	Yu <i>et al.</i> , 2016
Mencit	<i>In vivo</i> dan <i>Ex vivo</i>	Bedah, Farmakologi, Molekuler	Peran <i>pleiotropic tPA-encoding gene</i> untuk proteksi jaringan komunikasi saraf dan meningkatkan hasil fungsional dari fase akut dan kronis <i>Traumatic Brain Injury</i> (TBI).	Xia <i>et al.</i> , 2018
Tikus	<i>In vivo</i>	Histologi, Fisiologi	Penelitian ini menyoroti tentang respons saraf pada kontusio otot.	Khattak <i>et al.</i> , 2010

Hingga saat ini, rodensia digunakan untuk hewan model cedera *concern brain injury* (Wojnarowicz *et al.*, 2017). Penelitian dasar tentang cedera di *spinal cord* juga sudah banyak dilakukan pada tikus dengan melihat perbedaan dan perubahan cedera berdasarkan variasi beban yang digunakan untuk membuat cedera (Verma *et al.*, 2019).

Selain digunakan sebagai model cedera saraf, tikus juga dapat dikembangkan sebagai model memar otot. (Wright-Carpenter *et al.*, 2004). Perkembangan terkini dari penggunaan rodensia sebagai hewan model penelitian cedera ditampilkan pada Tabel 1.

### **Prinsip Etik dan *Animal Welfare* Hewan Model**

Penggunaan hewan sebagai subjek eksperimen hingga saat ini masih sering diperdebatkan. Hal ini karena adanya anggapan bahwa penggunaan hewan sebagai subjek eksperimen hanya akan menyakiti hewan. Oleh karena itu, etika penggunaan hewan coba harus diimplementasikan dalam setiap penelitian untuk menjamin kesejahteraan hewan tersebut.

Menurut William Russell (1959), dalam menggunakan hewan coba, peneliti perlu mengaplikasikan prinsip 3R yakni *Reduction*, *Replacement*, dan *Refinement* (Liu dan Fan, 2017). *Reduction* atau pengurangan artinya bahwa jika menggunakan hewan coba dalam program penelitian, maka peneliti harus mempertimbangkan penggunaan jumlah hewan seminimal mungkin namun tetap dapat mencapai target penelitian. Kemudian ada *replacement* atau penggantian mengacu untuk sebisa mungkin tidak menggunakan hewan sebagai subjek percobaan dan menggantinya dengan beberapa metode alternatif seperti menggunakan sel kultur *in vitro*, jaringan atau organ dari hewan vertebrata bahkan dengan model yang dibuat teknologi komputer. Jika setelah menggunakan metode alternatif tersebut dan tidak berhasil, maka langkah terakhir yang dipilih ialah menggunakan hewan sebagai subjek percobaan. *Refinement* atau perbaikan mengacu pada meminimalkan segala kerusakan eksperimental pada tubuh hewan, menghilangkan rasa nyeri dan stres yang dirasakan oleh hewan melalui peningkatan fasilitas untuk hewan, manajemen pakan, kondisi eksperimental, juga teknik operasional eksperimen. Pada hewan model memar ini, poin *refinement* sangat perlu diperhatikan karena hewan model memar perlu dilakukan pembuatan memar yang dibuat secara sengaja pada hewan coba. Oleh sebab itu, prinsip etika penelitian hewan coba harus mendapatkan perhatian khusus.

Selain mengaplikasikan prinsip 3R, peneliti juga perlu memerhatikan aspek perlakuan yang manusiawi terhadap hewan coba sesuai dengan prinsip 5F (*Five Freedom*) yang dikemukakan pada 1979 oleh *Farm Animal Welfare Council* di Inggris untuk menjamin kesejahteraan hidup hewan coba (*animal welfare*) (Yurista *et al.*, 2017). Prinsip 5F terdiri atas: 1) *Freedom of hunger and thirst* (bebas dari rasa lapar dan haus),

2) *Freedom from discomfort* (bebas dari rasa tidak nyaman), 3) *Freedom of pain, injury or disease* (bebas dari rasa nyeri, trauma, dan penyakit), 4) *Freedom to express normal behaviour* (bebas mengekspresikan perilaku alamiah), 5) *Freedom from fear and distress* (bebas dari ketakutan dan stres).

Dalam pelaksanaannya, diperlukan organisasi atau badan yang mengawasi penggunaan hewan coba sebagai subjek penelitian. Secara internasional, organisasi yang bertanggungjawab mengawasi penggunaan hewan coba ini yakni *Institutional Animal Care and Use Committee* (IACUC) yang bertugas meninjau protokol, meninjau kembali penggunaan hewan coba dan meninjau program penelitian juga memantau fasilitas hewan coba di universitas-universitas misalnya untuk memastikan apakah telah sesuai dengan standar dan persyaratan peraturan (Liu dan Fan, 2017). Tak hanya IACUC, ada pula organisasi lain seperti AALAS, AAALAC, ICLAS, dsb. Di Indonesia, organisasi yang bertanggung jawab mengenai hewan coba dinaungi oleh *Indonesian Association for Laboratory Animal Science* (IALAS) atau Perhimpunan Peneliti dan Pengguna Hewan Laboratorium Indonesia (P3HLI).

Dari berbagai literatur, hampir semua literatur mencantumkan etik hewan. Akan tetapi, tidak banyak literatur yang mencantumkan nomor registrasinya. Dari 13 literatur, lima di antaranya tidak mencantumkan nomor registrasi yang terdaftar pada komite etik masing-masing universitas. Hal ini menunjukkan bahwa masih kurangnya penekanan terhadap pentingnya etik hewan. Padahal, poin-poin dalam 3R dan 5F sangat dibutuhkan untuk peneliti guna mempersiapkan rancangan penelitiannya supaya disetujui komite etik penelitian hewan coba. Jika peneliti tidak mencantumkan nomor registrasi, dapat diasumsikan bahwa peneliti tidak memenuhi syarat untuk bisa menggunakan hewan coba dalam penelitian karena setiap rancangan penelitian yang sudah disetujui harus dibuktikan dengan adanya nomor registrasi komite etik (Parija, 2017).

### **Penjelasan Memar dan Klasifikasinya**

Keadaan memar terjadi akibat cedera benda tumpul sehingga terjadinya pendarahan di bawah jaringan kulit (hematoma). Saat terjadi cedera, akan timbul jejas pada otot. Jejas tersebut akan mengganggu struktur sel untuk dapat bertahan, pada saat ketahanan struktur sel sudah melampaui ambang batas toleransi fisiologis, maka sel

mengalami kerusakan diakibatkan oleh jejas tersebut. Akibatnya, produk yang ada di dalam inti sel akan keluar dan memengaruhi bagian ekstraselulernya.

Ketika isi dari sel itu keluar, produk yang keluar dianggap sebagai benda asing yang direspons oleh antibodi tubuh (Souza *et al.*, 2013). Kemudian, antibodi tubuh merespons dengan melakukan fagositosis atau dengan menyerap kembali produk yang telah keluar. Keadaan saat sitoplasma keluar dari intraseluler akan membuat kebengkakan di daerah yang terkena jejas hingga akhirnya terjadi respons inflamasi akut. Keadaan memar terjadi pada tiga fase yaitu: (1) fase destruksi, terjadi pada hari ke-0 sampai hari ke-7, (2) fase regenerasi, terjadi pada hari ke-7 hingga hari ke-21, dan (3) fase renovasi terjadi pada hari lebih dari 21 hari. Fase persembuhan memar (Trojian, 2013) dijelaskan pada Tabel 2.

Tabel 2. Fase persembuhan memar akibat trauma benda tumpul (Trojian, 2013)

Fase	Kondisi Persembuhan
Fase destruksi ( <i>destruction</i> )	Fase ini ditandai dengan terjadinya ruptur dan nekrosis serat myofiber hingga terjadinya pembentukan hematoma. Makrofag akan muncul untuk membersihkan sel-sel yang rusak. Kemudian fibroblast membentuk kolagen tipe-3 untuk membentuk bekas luka. Sel myosatelit, sel progenitor mononuklear kecil yang hampir tidak memiliki sitoplasma yang ditemukan pada otot dewasa, merupakan prekursor untuk sel-sel otot rangka, menimbulkan sel satelit atau sel otot rangka yang dibedakan di zona regeneratif. Pada hari ke-5 bekas luka lebih jelas terlihat dan terbentuknya myotube.
Fase regenerasi ( <i>regeneration</i> )	Fase ini terdiri dari fagositosis jaringan nekrotik, regenerasi myofiber, dan pembentukan jaringan parut. Juga terjadi pertumbuhan pembuluh darah. Setelah beberapa hari, bekas luka mulai berkurang. Pada hari ke-21 serat myofiber akan saling bertautan dengan sedikit bekas luka.
Fase <i>remodelling</i>	Selama periode ini terjadi pematangan dari regenerasi serat myofibers yang sudah beregenerasi, retraksi dan reorganisasi pada jaringan parut, dan pemulihan kembali fungsi otot.

### **Penggunaan Rodensia sebagai Hewan Model Memar**

Berdasarkan hasil ulasan secara ilmiah dari beberapa literatur yang dirujuk, diprediksi selama 10 tahun yang akan datang penggunaan hewan coba sebagai subjek eksperimen masih menjadi metode penelitian yang tepat dalam pengembangan penelitian di tahap praklinis (Knudsen *et al.*, 2019). Kembali lagi ke tujuan utama penggunaan

hewan coba, yakni supaya representatif dalam memberikan gambaran secara ilmiah yang mungkin terjadi pada manusia. Hingga saat ini belum terdapat pengganti model penelitian cedera memar. Keadaan ini membuat penggunaan rodensia sebagai model memar otot masih menjadi satu-satunya pilihan. Hasil penelusuran mendapatkan berbagai metode untuk pembuatan memar beserta hasil penelitian yang diamati (Tabel 3). Ada beragam metode yang bisa digunakan dalam pembuatan memar pada hewan coba, misalnya menggunakan beban bola besi (Khattak *et al.*, 2010) ataupun beban logam *stainless-steel* (Chongsatientam *et al.*, 2016). Penggunaan beban logam dalam pembuatan memar paling sering dilakukan, walaupun beban logam yang digunakan sama beratnya akan tetapi banyak faktor yang memengaruhi hasil akhir memar. Seperti faktor usia tikus, energi kinetik yang dihasilkan dari orang yang menjatuhkan beban, berat beban, ketinggian menjatuhkan beban, dll. Usia tikus yang paling cocok dijadikan hewan model memar berada di rentang 8-9 minggu untuk tikus Wistar (Chongsatientam *et al.*, 2016; George *et al.*, 2015; Macedo *et al.*, 2010), 10 minggu untuk tikus Sprague-Dawley (Song *et al.*, 2018), dan 12 minggu untuk tikus Lewis (Delos *et al.*, 2014). Dari beberapa literatur yang diambil, tingkat keberhasilan terjadinya memar didapatkan dengan persentase antara rentang berat beban yang bervariasi, mulai dari rentang bawah dengan berat beban 44-89% bobot tikus (Chongsatientam *et al.*, 2016; George *et al.*, 2015; Macedo *et al.*, 2016; Song *et al.*, 2018), hingga rentang atas yakni berat beban 129-204% bobot tikus (Dantas *et al.*, 2017; Delos *et al.*, 2014; Fan *et al.*, 2014; Jiang *et al.*, 2015; Rosa *et al.*, 2019; Srikuea *et al.*, 2010; Tomazoni *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2015).

Tentunya, berat beban akan tergantung dengan ketinggian yang digunakan peneliti dalam pembuatan memar. Persentase rentang bawah yakni berat beban 44-89% bobot tikus memiliki kecenderungan ketinggian dijatuhkannya beban yang lebih tinggi yaitu 30-50 cm (Chongsatientam *et al.*, 2016; George *et al.*, 2015; Macedo *et al.*, 2016; Song *et al.*, 2018), sedangkan persentase rentang atas dengan berat beban 129-204% bobot tikus memiliki ketinggian yang lebih rendah yaitu 18-30 cm (Delos *et al.*, 2014; Rosa *et al.*, 2019; Srikuea *et al.*, 2010; Tomazoni *et al.*, 2017). Maka, dapat diasumsikan bahwa persentase antara berat badan dengan bobot tikus berbanding terbalik dengan ketinggian dijatuhkannya beban.

Saat terjadi cedera yang menyebabkan memar, akan timbul keadaan inflamasi yang mengeluarkan sitokin atau marker inflamasi seperti NF- $\kappa$ B (Liu, *et al.*, 2017; Rosa



*et al.*, 2019), TNF- $\alpha$  (Jiang *et al.*, 2015; Rosa *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2015), iNOS (Rosa *et al.*, 2019), beragam interleukin seperti IL-8 (Chongsatientam *et al.* 2016; George *et al.*, 2015), IL-1 $\beta$  (Chongsatientam *et al.*, 2016; Jiang *et al.*, 2015; Song *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2015), serta IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 (Jiang *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015), dan juga IFN-  $\gamma$  (Jiang *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015).

Tak hanya marker inflamasi, kejadian memar akibat cedera setelahnya akan terjadi proses penyembuhan. Selama proses penyembuhan, kapiler baru akan merambat menuju pusat daerah yang rusak sehingga memungkinkan pembuluh darah yang baru terbentuk untuk menyediakan pasokan darah yang diperlukan, yang dapat mengoptimalkan metabolisme aerobik dari serat myofiber yang diregenerasi (Järvinen *et al.*, 2005). Proses pembentukan buluh darah baru ini disebut dengan angiogenesis. Di antara faktor pro-angiogenik, *vascular endothelial growth factor* (VEGF) merupakan *growth factor* yang paling kuat dalam mempercepat terjadinya angiogenesis (Chongsatientam *et al.*, 2016).

Setelah terjadi fase regenerasi/penyembuhan, selanjutnya terjadi fase *remodeling* pasca cedera dengan terjadi pembentukan jaringan parut/fibrosis. Jaringan parut/fibrosis merupakan hasil yang sulit untuk dihindari dari perbaikan luka pasca cedera pada organ. Akan tetapi, pembentukan fibrosis dapat dicegah dengan proses kolagenasi (Moyer *et al.*, 2011). Kolagenasi, terutama kolagen tipe 1 dan 3 (Col1a1 dan Col3a1), merupakan pembentukan kolagen yang dapat membentuk hasil luka yang diakibatkan cedera menjadi lebih kuat strukturnya serta lebih kompak (Delos *et al.*, 2014; Jiang *et al.*, 2015; Macedo *et al.*, 2016; Rosa *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2015).

Tabel 3. Tikus sebagai hewan model memar

Galur/Strain	Metode Memar	Hasil penelitian	Lama Penyembuhan	Referensi
Tikus Wistar (N=96)	186 g dengan ketinggian 20 cm	Ditemukan adanya disorganisasi serat otot, hemoragi, dan infiltrasi sel-sel inflamasi	1 hari	Tomazoni <i>et al.</i> , 2017
Tikus Wistar (N=49)	650 g dengan ketinggian 30 cm	Terdapat peningkatan ekspresi mRNA VEGF, peningkatan angiogenesis	14 hari	Chongsatianta <i>m et al.</i> , 2016
Tikus Wistar (N=8)	500 g dengan ketinggian 33 cm	Penurunan kekuatan otot, pembengkakan otot gastrocnemius, dan adanya hematoma pada hari ke-1	14 hari	Leineweber <i>et al.</i> , 2015
Tikus Lewis (N=46)	500 g dengan ketinggian 33 cm	Terjadi peningkatan konsentrasi PDGF-AB, VEGF, dan TGF- $\beta$ . Gambaran histologi terdapat peningkatan <i>centronucleated fibers</i>	15 hari	Delos <i>et al.</i> , 2014
Tikus Wistar (N=100)	200 g dengan ketinggian 50 cm	Terjadi kerusakan otot skelet, hematoma, edema, infiltrasi netrofil dan makrofag puncak pada hari ke-1. Proliferasi marker sel satelit (ADAM <sub>12</sub> ) puncak pada 3 jam pasca cedera dan peningkatan ekspresi desmin puncak hari ke-7	8 minggu	George <i>et al.</i> , 2015
Tikus Sprague e-Dawley (N=20)	300 g dengan ketinggian 30 cm	Terjadi pembengkakan otot, inflamasi, dan peningkatan sitokin inflamasi yakni IL-1 $\beta$	14 hari	Song <i>et al.</i> , 2018
Tikus Wistar (N=28)	459 g dengan ketinggian 18 cm	Terjadi stress oksidatif sehingga ditemukan TBARS, peningkatan SOD dan penurunan GPx. Juga terjadi peningkatan ekspresi iNOS, TNF- $\alpha$ dan NF- $\kappa$ B pada jaringan otot	9 hari	Rosa <i>et al.</i> , 2019

Lanjutan: Tabel 3. Tikus sebagai hewan model memar

Galur/Strain	Metode Memar	Hasil penelitian	Lama Penyembuhan	Referensi
Tikus Wistar (N=12)	324 g dengan ketinggian 70 cm	Makroskopis mengukur diameter dan lingkaran memar. Terjadi infiltrasi sel <i>inflammatory</i> dan degenerasi serat otot	3 hari	Dantas <i>et al.</i> , 2017
Tikus Sprague-Dawley (N=90)	kecepatan 3 m/s dengan beban 500 g	Terjadi hemoragi, edema dan nekrosis. Terjadi peningkatan MPO- <i>positive cells</i> (neutrofil) dan CD68- <i>positive cells</i> (makrofag), penurunan ekspresi MCP-1 dan TNF, peningkatan ekspresi IL-1 $\beta$ , IL-4 and IL-10 pada periode evaluasi, peningkatan ekspresi IL-6 puncak pada hari ke-3, TGF- $\beta$ dan P-Smad3 hari ke-5, dan IFN- $\gamma$ hari ke-3 dan 14 pasca cedera. Juga terjadi peningkatan kadar mRNA dari Collagen I dan Collagen III	14 hari	Zhang <i>et al.</i> , 2015
Tikus Sprague-Dawley (N=60)	kecepatan 3 m/s dengan beban 500 g	Terjadi hemoragi, edema dan nekrosis. Peningkatan MPO- <i>positive cells</i> (neutrofil) hari ke-1 pasca cedera dan CD68- <i>positive cells</i> (makrofag) hari ke-3 pasca cedera. Penurunan MCP-1 dan TNF- $\alpha$ , peningkatan ekspresi IL-1 $\beta$ dari hari ke-1 sampai ke-5 pasca cedera, dan peningkatan IL-6 puncak pada hari ke-3 pasca cedera. Ditemukan <i>centronucleated regenerating myofibers</i> dengan sel fibroblastik hari ke-5 pasca cedera, terbentuk jaringan fibrosis hari ke-14, peningkatan ekspresi Col1a1 dan Col3a1	14 hari	Jiang <i>et al.</i> , 2015

Lanjutan: Tabel 3. Tikus sebagai hewan model memar

Galur/Strain	Metode Memar	Hasil penelitian	Lama Penyembuhan	Referensi
Tikus Wistar (N=35)	640 g dengan ketinggian n 25 cm	Terjadi kepincangan pada kaki, bengkak dan hematoma. Peningkatan neutrofil, makrofag, leukosit, disorganisasi serat otot. Peningkatan ekspresi MyoD puncak pada 6 jam pasca cedera, mRNA myogenin dan myostatin puncak di hari ke-7, dan BrdU puncak 12 jam pasca cedera.	7 hari	Srikuea <i>et al.</i> , 2010
Tikus Sprague-Dawley (N=50)	500 g dengan energi kinetik 2.25 J	Ditemukan peningkatan PMN, MNC dan FBC. Peningkatan ekspresi protein $\alpha 7nAChR$ dan GAPDH puncak pada hari ke-7	14 hari	Fan <i>et al.</i> , 2014
Tikus Wistar (N=22)	200g dengan ketinggian n 37 cm	Ditemukan peningkatan jumlah sarkomer, kolagen tipe I dan tipe III.	22 hari	Macedo <i>et al.</i> , 2016

Dari berbagai literatur yang digunakan, penilaian terhadap memar paling umum menggunakan metode histologi dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (HE). Perubahan yang diamati dari histologi pewarnaan HE yaitu disorganisasi serat otot, hemoragi, dan infiltrasi sel-sel inflamasi (Song *et al.*, 2018; Tomazoni *et al.*, 2017), maupun terjadinya peningkatan *centronucleated fibers* juga perubahan pada luas penampang otot (Chongsatientam *et al.*, 2016). Selain histologi pewarnaan HE, metode dengan pendekatan molekuler seperti menggunakan *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (Jiang *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015), *Western Blot* (Fan *et al.*, 2014; George *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015) maupun *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (Chongsatientam *et al.*, 2016; Fan *et al.*, 2014; Jiang *et al.*, 2015; Srikuea *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2015) sering digunakan. Pada Tabel 3 disajikan data tikus sebagai hewan model memar.

Tabel 4. Studi klinis mengenai penggunaan tikus sebagai hewan model memar

No	Referensi	Desain Studi	Penggunaan tikus sebagai hewan model
1	Macedo <i>et al.</i> , 2016	Eksperimental	Studi morfologi memar pada otot gastrocnemius tikus
2	Khattak <i>et al.</i> , 2010	Eksperimental	Studi regenerasi memar pada otot gastrocnemius tikus
3	Wojnarowicz <i>et al.</i> , 2017	<i>Literature Review</i>	Pertimbangan penggunaan tikus sebagai hewan model memar
4	Tomazoni <i>et al.</i> , 2017	Eksperimental	Studi morfologi memar pada muskuloskeletal tikus
5	Chongsatientam <i>et al.</i> , 2016	Eksperimental	Studi histologi memar pada otot gastrocnemius tikus
6	Leineweber dan Gao, 2015	Eksperimental	Studi <i>ultrasound imaging</i> memar pada otot gastrocnemius tikus
7	Delos <i>et al.</i> , 2014	Eksperimental	Studi penggunaan <i>Platelet-Rich Plasma (PRP)</i> terhadap memar pada otot gastrocnemius tikus
8	George <i>et al.</i> , 2015	Eksperimental	Studi penggunaan NSAID untuk memar pada otot gastrocnemius tikus
9	Song <i>et al.</i> , 2018	Eksperimental	Studi penggunaan <i>high frequency (HF) electromagnetic wave</i> pada memar otot paha tikus
10	Rosa <i>et al.</i> , 2019	Eksperimental	Studi penggunaan <i>Therapeutic Ultrasound (UST)</i> untuk memar pada otot quadriceps tikus
11	Dantas <i>et al.</i> , 2017	Eksperimental	Studi makroskopis dan histologi memar pada otot gastrocnemius tikus
12	Zhang <i>et al.</i> , 2015	Eksperimental	Studi histologi memar pada otot gastrocnemius tikus
13	Jiang <i>et al.</i> , 2015	Eksperimental	Studi histologi memar pada otot gastrocnemius tikus
14	Srikuea <i>et al.</i> , 2010	Eksperimental	Studi histologi memar pada otot gastrocnemius tikus
15	Fan <i>et al.</i> , 2014	Eksperimental	Studi molekular memar pada muskuloskeletal tikus

Hewan model memar banyak digunakan untuk mempelajari perubahan histologis pada area memar, dan perubahan sitokin biomolekuler, data dapat dilihat pada Tabel 4 (Zhang, 2015; Macedo, 2016). Tikus sebagai hewan model memar juga banyak dipergunakan untuk penelitian pengembangan obat antinyeri *Non-Steroidal Anti-Inflammation Drug (NSAID)* ataupun penggunaan *Platelet-Rich Plasma (PRP)* (Delos, 2014; George, 2015). Selain itu, hewan model memar digunakan pula untuk penelitian teknik terapi terbaru dengan menggunakan ultrasonografi (Rosa, 2019).

Hingga saat ini, tikus sebagai hewan model memar belum dapat digantikan oleh subjek lain. Akan tetapi di masa mendatang dengan adanya kemajuan teknologi, dapat dikembangkan model alternatif pengganti hewan model, seperti pembuatan model teknologi 3D.

### SIMPULAN

Kajian pustaka ini menekankan informasi ilmiah mengenai pemanfaatan rodensia terutama tikus sebagai hewan model memar utamanya memar pada otot. Penggunaan hewan model memar ini diperlukan karena maraknya kejadian memar pada manusia dan urgensinya untuk mempercepat penyembuhan memar. Hingga saat ini, rodensia merupakan pilihan utama untuk pengembangan hewan model memar. Sitokin inflamasi, pembentukan pembuluh darah baru, dan penyembuhan memar merupakan parameter utama yang dapat diamati pada hewan model memar.

### SARAN

Dalam penelitian menggunakan hewan model memar, prinsip etika dan *animal welfare* harus mendapatkan perhatian untuk mengurangi rasa nyeri pada hewan model. Penelitian lanjut dapat dikembangkan untuk mencari alternatif pengganti penggunaan hewan model memar. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mempelajari perubahan memar secara makroskopis (visual) dan mekanisme dasar perubahan fisiologis yang terjadi pada kondisi memar.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulisan artikel ini didanai oleh Hibah Internal Unpad RPLK No. 1427/UN6.3.1/LT/2020.

### DAFTAR PUSTAKA

- Cheriyani T, Ryan DJ, Weinreb JH, Cheriyani J, Paul JC, Lafage V, Kirsch T, Errico TJ. 2014. Spinal cord injury models: A review. *Spinal Cord* 52(8): 588–595.
- Chongsatiantam A, Yimlamai T. 2016. Therapeutic Pulsed Ultrasound Promotes Revascularization and Functional Recovery of Rat Skeletal Muscle after Contusion Injury. *Ultrasound in Medicine and Biology* 42(12): 1-12.
- Dantas MGB, Damasceno CMD, De Barros VRP, Menezes ES, Fontoura HDS, de Lima RS, Carvalho FO, Almeida JRGS. 2017. Creation of a contusion injury method for skeletal muscle in rats with differing impacts. *Acta Cirurgica Brasileira* 32(5): 369–375.

- Delos D, Leineweber MJ, Chaudhury S, Alzoobae S, Gao Y, Rodeo SA. 2014. The effect of platelet-rich plasma on muscle contusion healing in a rat model. *American Journal of Sports Medicine* 20(10): 1-8.
- Dorland WMN. 2007. *Kamus Kedokteran Dorland*. Edisi ke-31. Jakarta. EGC Medical Publisher.
- Fan YY, Zhang ST, Yu LS, Ye GH, Lin KZ, Wu SZ, Dong MW, Han JG, Feng XP, Li XB. 2014. The time-dependent expression of  $\alpha 7nAChR$  during skeletal muscle wound healing in rats. *International Journal of Legal Medicine* 128(5): 779-786.
- George C, Smith C, Isaacs AW, Huisamen B. 2015. Chronic prosopis glandulosa treatment blunts neutrophil infiltration and enhances muscle repair after contusion injury. *Nutrients* 7(2): 815-830.
- Huang JF, Zhao HP, Yang YF, Huang HM, Yao Y, Wang ZJ. 2015. Protective effect of high concentration of BN52021 on retinal contusion in cat eyes. *BMC Ophthalmology* 15(1): 1-8.
- Ikechukwu J, Ifeanyichukwu J, Ada O, John I, Gloria. 2012. Reference Values for The Haematology Profile of Conventional Grade Outbred Albino Mice (*Mus Musculus*) In Nsukka, Eastern Nigeria. *Animal Research International* 9(92): 1601-1612.
- Iwanami A, Yamane J, Katoh H, Nakamura M, Momoshima S, Ishii H, Tanioka Y, Tamaoki N, Nomura T, Toyama Y, Okano H. 2005. Establishment of graded spinal cord injury model in a nonhuman primate: The common marmoset. *Journal of Neuroscience Research* 80(2): 172-181.
- Järvinen TAH, Järvinen TLN, Kääriäinen M, Kalimo H, Järvinen M. 2005. Muscle injuries: Biology and treatment. *American Journal of Sports Medicine* 33(5): 745-764.
- Jiang SK, Zhang M, Tian ZL, Wang M, Zhao R, Wang LL, Li SS, Liu M, Li JY, Zhang MZ, Guan DW. 2015. The monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 decreases inflammatory response in skeletal muscle contusion in rats. *European Journal of Pharmacology* 761: 1-10.
- Johnson M. 2012. Laboratory Mice and Rats. *Mater Methods* 2: 113
- Kääriäinen M, Järvinen T, Järvinen M, Rantanen J, Kalimo H. 2000. Relation between myofibers and connective tissue during muscle injury repair. *Scand J Med Sci Sports* 10: 332-337.
- Khattak MJ, Ahmad T, Rehman R, Umer M, Hasan SH, Ahmed M. 2010. Muscle healing and nerve regeneration in a muscle contusion model in the rat. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 92(6): 894-899.
- Knudsen LE, Smith A, Törnqvist E, Forsby A, Tähti H. 2018. Nordic symposium on “toxicology and pharmacology without animal experiments—Will it be possible in the next 10 years?”. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 124(5): 560-567.
- Leineweber M, Gao Y. 2015. Quantifying skeletal muscle recovery in a rat injury model using ultrasound imaging. *Journal of Biomechanics* 48(2): 379-382.
- Liu C, Yang D, Li J, Li D, Yang M, Sun W, Meng Q, Zhang W, Cai C, Du L, Li J, Gao F, Gu R, Feng Y, Dong X, Miao Q, Yang X, Zuo Z. 2018. Dynamic diffusion tensor imaging of spinal cord contusion: A canine model. *Journal of Neuroscience Research* 1: 1-11.
- Liu E, Fan J. 2017. Welfare of Laboratory Animal. In: *Fundamentals of Laboratory Animal Science*. Boca Raton. CRC Press. Hlm. 47-49.
- Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. 2017. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal*

- Transduction and Targeted Therapy* 2(e17023): 1-9.
- Macedo ACB. de, Ywazaki JL, Macedo RM. de, Noronha L, Gomes ARS. 2016. Morphologic study of different treatments for gastrocnemius muscle contusion in rats. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)* 51(6): 1-10.
- Moyer AL, Wagner KR. 2011. Regeneration versus fibrosis in skeletal muscle. *Current Opinion in Rheumatology* 23(6): 568–573.
- Parija, Chandra S, Kate, Vikram. 2017. *Writing and Publishing a Scientific Research Paper* (V. Kate, ed.). India. Springer Nature.
- Rosa CGS, Schemitt EG, Hartmann RM, Colares JR, de Sousa JT, Bona S, Moreira AJ, Ostjen CA, Picada JN, Campani DP, Dias AS, Marroni NAP. 2019. Effect of therapeutic ultrasound on the quadriceps muscle injury in rats - evaluation of oxidative stress and inflammatory process. *American Journal of Translational Research* 11(10): 6660–6671.
- Santos SA, Wembers CC, Horst K, Pfeifer R, Simon TP, Pape HC, Hildebrand F, Czaplík M, Leonhardt S, Teichmann D. 2017. Monitoring lung contusion in a porcine polytrauma model using EIT: An application study. *Physiological Measurement* 38(8): 1542–1560.
- Sihombing M, Raflizar. 2012. Status Gizi dan Fungsi Hati Mencit (Galur Cbs-Swiss) dan Tikus Putih (Galur Wistar) di Laboratorium Hewan Percobaan Puslitbang Biomedis Dan Farmasi. *Media Litbang Kesehatan* 20(1): 33–40.
- Song DH, Kim MH, Lee YT, Lee JH, Kim KA, Kim SJ. 2018. Effect of high frequency electromagnetic wave stimulation on muscle injury in a rat model. *Injury* 49(6): 1032–1037.
- Souza J. de, Gottfried C. 2013. Muscle injury: Review of experimental models. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 23(6): 1253–1260.
- Srikuea R, Pholpramool C, Kitiyanant Y, Yimlamai T. 2010. Satellite cell activity in muscle regeneration after contusion in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 37(11): 1078–1086.
- Tomazoni SS, Frigo L, dos Reis Ferreira TC, Casalechi HL, Teixeira S, de Almeida P, Muscara MN, Marcos RL, Serra AJ, de Carvalho PTC, Leal-Junior ECP. 2017. Effects of photobiomodulation therapy and topical non-steroidal anti-inflammatory drug on skeletal muscle injury induced by contusion in rats—part 1: morphological and functional aspects. *Lasers in Medical Science* 32(9): 2111–2120.
- Trojian TH. 2013. Muscle Contusion (Thigh). *Clinics in Sports Medicine* 32(2): 317-324.
- Verma R, Viridi JK, Singh N, Jaggi AS. 2019. Animal models of spinal cord contusion injury. *Korean Journal of Pain* 32(1): 12-21.
- Wojnarowicz MW, Fisher AM, Minaeva O, Goldstein LE. 2017. Considerations for experimental animal models of concussion, traumatic brain injury, and chronic traumatic encephalopathy-these matters matter. *Frontiers in Neurology* 8(240): 1-14.
- [WHO] World Health Organization. 2014. *Injuries and Violence the Facts*. [Online]. Tersedia di [http://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/media/news/2015/Injury\\_violence\\_facts\\_2014/en/](http://www.who.int/violence_injury_prevention/media/news/2015/Injury_violence_facts_2014/en/) (Diakses pada 26 Desember 2019)
- Wright-Carpenter T, Opolon P, Appell HJ, Meijer H, Wehling P, Mir LM. 2004. Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: Animal experiments using a muscle contusion model. *International Journal*



*of Sports Medicine* 25(8): 582–587

- Xia Y, Pu H, Leak RK, Shi Y, Mu H, Hu X, Lu Z, Foley LM, Hitchens TK, Dixon CE, Bennett MVL, Chen J. 2018. Tissue plasminogen activator promotes white matter integrity and functional recovery in a murine model of traumatic brain injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(39): E9230–E9238.
- Yu ZG, Wang RG, Xiao C, Zhao JY, Shen, Q, Liu SY, Xu QW, Zhang QX, Wang YT. 2016. Effects of zusanli and ashi acupoint electroacupuncture on repair of skeletal muscle and neuromuscular junction in a rabbit gastrocnemius contusion model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016: 1-11
- Yurista SR, Ferdian RA, Sargowo D. 2017. Principles of the 3Rs and ARRIVE Guidelines in Animal Research. *Jurnal Kardiologi Indonesia* 37(3): 156–163
- Zhang M, Jiang SK, Tian ZL, Wang M, Zhao R, Wang LL, Li SS, Liu M, Li JY, Zhang MZ, Guan DW. 2015. CB2R orchestrates fibrogenesis through regulation of inflammatory response during the repair of skeletal muscle contusion. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 8(4): 3491–3502