

**HUBUNGAN KADAR MALONDIALDEHYDE PADA GINJAL  
TIKUS MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2 YANG  
DIBERIKAN VITAMIN D**

**PROPOSAL SKRIPSI**



Diajukan sebagai syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran  
Universitas Baiturrahmah

**GISCHA VATRISYA**

**2210070100038**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BAITURRAHMAH  
PADANG  
2025**

## HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

**Judul : Hubungan Kadar *Malondialdehyde* Pada Ginjal Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Diberikan Vitamin D**

Disusun oleh :

**GISCHA VATRISYA**  
**2210070100038**

**Telah disetujui**

Padang , 30 September 2025

Pembimbing 1

Pembimbing 2

**(dr. Rifkind Malik, M.Biomed)**

**(dr. Letvi Mona, M.Ked (DV), Sp.DVE)**

Penguji 1

Penguji 2

**(dr. Nadia Pernama Dewi, M.Biomed, PhD)**

**(dr. Rendri Bayu Hansah, Sp.PD, FINASIM)**

## HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Gischa Vatrisya

NIM : 2210070100038

Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran

Universitas Baiturrahmah, Padang

Dengan ini menyatakan bahwa,

1. Karya tulis saya ini berupa skripsi dengan judul "**Hubungan Kadar Malondialdehyde Pada Ginjal Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Diberikan Vitamin D**" adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Baiturrahmah maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Apabila terdapat penyimpangan di dalam pernyataan ini, saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis ini, serta sanksi lain sesuai norma dan hukum yang berlaku.

Padang, 30 September 2025  
Yang membuat pernyataan,

Gischa Vatrisya

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT dan shalawat serta salam senantiasa terlimpah kepada Nabi Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul **“Hubungan Kadar Malondialdehyde Pada Ginjal Tikus Model Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Diberikan Vitamin D”**.

Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Program Studi Pendidikan Dokter di Universitas Baiturrahmah. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, hal ini disebabkan karena keterbatasan kemampuan dan pengalaman penulis. Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini sangat sulit bagi penulis jika tanpa adanya bantuan, bimbingan serta dukungan dan doa dari berbagai pihak.

Penulis dalam kesempatan ini menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Prof. Dr. Ir. H. Musliar Kasim, M.S selaku Rektor Universitas Baiturrahmah yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Universitas Baiturrahmah.
2. dr. Rendri Bayu Hansah, Sp. PD, FINASIM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah yang telah memberikan sarana dan prasarana sehingga penulis menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan lancar.
3. dr. Rifkind Malik, M.Biomed selaku pembimbing I yang telah begitu sabar dalam memberikan bimbingan, waktu, pikiran, tenaga, perhatian, saran, serta dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi.
4. dr. Letvi Mona, M.Ked (DV), Sp.DVE selaku pembimbing II yang telah begitu sabar dalam memberikan bimbingan, waktu, pikiran, tenaga, perhatian,

saran, serta dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi.

5. dr. Nadia Purnama Dewi, M.Biomed, PhD selaku dosen penguji I yang bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, saran dan arahan agar penulis dapat menyelesaikan skripsi.
6. dr. Rendri Bayu Hansah, Sp.PD, FINASIM selaku dosen penguji II yang bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, saran dan arahan agar penulis dapat menyelesaikan skripsi.
7. Terimakasih yang teristimewa penulis persembahkan kepada kedua orang tua penulis yaitu cinta pertama penulis Papa tercinta H. Andesjon dan pintu surga penulis Mama tersayang Hj. Darningsih, SKM yang penulis cintai dan sayangi yang selalu menjadi penyemangat penulis dan sandaran terkuat dari kerasnya dunia yang tidak henti memberikan kasih sayang, moral, materi dan yang selalu mengirimkan doanya kepada Allah SWT dengan penuh keikhlasan yang tak terhingga kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
8. Terimakasih kepada kedua Adik perempuan kesayangan penulis, Alya Raudhatul Ramadhani dan Ratu Balqis serta satu satunya Adik laki-laki kesayangan penulis, Muhammad Pangeran AlHakim yang selalu memberikan dukungan dan selalu mendoakan penulis hingga skripsi selesai.
9. Terimakasih kepada Muhammad Zaky, S.Ked yang telah menjadi bagian penting dalam perjalanan kuliah penulis dengan segala usaha yang diberikan mulai dari waktu, dukungan, doa dan selalu ada dalam suka maupun duka serta menjadi tempat untuk melepas keluh kesah penulis dalam proses penyusunan skripsi ini sampai selesai.

10. Terimakasih kepada sahabat Terkasih, Dwisha Febliyanti dan Zabilla Az Zahra atas dukungan, semangat, canda tawa hingga tangis air yang sama sama kita lewati selama perkuliahan dan memberikan motivasi kepada penulis dalam perkuliahan sampai dengan tersusunnya skripsi.
11. Terimakasih kepada sahabat LOCKET, Muhammad Zaky, S.Ked, Milzam Radifan Akridhol, S.Ked, Shidiq Herlambang Sulistio, Inkha Prajadina dan Rahmat Raditya yang telah memberikan dukungan, hiburan dan memberikan dampak positif kepada penulis selama perkuliahan sampai dengan tersusunnya skripsi.
12. Terimakasih kepada sahabat salamTTT, Zilhadi Al Asri dan Dwisha Febliyanti yang selalu menjadi sahabat belajar penulis, memberikan dukungan, nasihat dan motivasi serta canda tawa yang tiada hentinya kepada penulis hingga tersusunnya skripsi.
13. Terimakasih kepada sahabat penelitian penulis, Inkha Prajadina dan Eksa Augitri Syahza yang sudah mau bekerja sama dan membantu penulis dalam melakukan penelitian sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
14. Terimakasih kepada Rada Tri Utami sahabat penulis sedari SMA hingga sekarang bisa sama-sama menyelesaikan perkuliahan dan skripsi dengan penuh suka maupun duka di FK UNBRAH, serta Terimakasih kepada sahabat penulis terkasih SMA, Assyifa Aurellia , Dinda Ariani, Dina Rahmadina, Kapan Meiyati Puteri, Dalia Dwi Amalia, Hesy Nursantia Rosa dan Alyahega Safitri yang telah memberikan semangat dan dukungan kepada penulis selama perkuliahan.

15. Terimakasih kepada sahabat OHOK, Pinkan Nuansa Putri dan Khadisyah Putri Afrinda dan sahabat BARBIE, Febby Dita Amanda, Revando Aprilian Deta dan Zamzami yang selalu memberikan dukungan kepada penulis serta canda tawa yang tiada hentinya dari awal perkuliahan sampai dengan selesainya penyusunan skripsi.
16. Terimakasih kepada teman teman 22ONULAR Angkatan 22 yang telah Bersama selama 7 semester ini baik dalam suka maupun duka.

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT melimpahkan berkahnya dan membalas kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat serta dapat memberikan ide pemikiran yang berguna bagi semua pihak.

Padang, 30 September 2025

Gischa Vatrisya

## ABSTRAK

### HUBUNGAN KADAR MALONDIALDEHYDE PADA GINJAL TIKUS MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2 YANG DIBERIKAN VITAMIN D

Gischa Vatriska

**Latar Belakang:** Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolism yang menyebabkan terjadinya peningkatan stres oksidatif melalui pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan sehingga menyebabkan kerusakan organ. Stres oksidatif dapat dilihat dengan menggunakan biomarker *Malondialdehyde* (MDA) yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid. Pemberian Vitamin D memiliki efek antioksidan sehingga menurunkan kadar MDA.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar Vitamin D dan kadar MDA pada ginjal tikus model DMT2 yang diberikan suplementasi Vitamin D.

**Metode:** Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan menggunakan rancangan *post-test control group design*. Sampel terdiri dari 25 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi kelompok kontrol dan perlakuan. Induksi DMT2 dilakukan dengan diet tinggi lemak dan *Streptozotocin* (STZ) dan kadar MDA ginjal diukur menggunakan *Spektrofotometer*. Data dianalisis menggunakan SPSS 25.

**Hasil:** Kadar Vitamin D tertinggi dan meningkat sebesar  $51.01 \pm 25.36$  ng/mL pada kelompok yang diberikan suplementasi Vitamin D. Kadar MDA terbesar yaitu  $7.44 \pm 0.22$   $\mu\text{mol}/\text{mL}$ , dan penurunan kadar MDA yang semakin rendah yaitu  $4.92 \pm 0.19$   $\mu\text{mol}/\text{mL}$  dengan pemberian suplementasi Vitamin D. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian suplementasi Vitamin D secara signifikan menurunkan kadar MDA ( $p=0,001$ ) dan meningkatkan kadar Vitamin D ( $p=0,003$ ) pada ginjal tikus DMT2. Tidak terdapat Korelasi secara signifikan antara Kadar Vitamin D dan Kadar MDA ( $p=0,815$ ).

**Kesimpulan:** Kadar Vitamin D meningkat dengan pemberian suplementasi Vitamin D. Kadar MDA menurun dengan pemberian suplementasi Vitamin D. Tidak ada korelasi antara kadar Vitamin D terhadap kadar MDA.

**Kata Kunci :** Diabetes Melitus Tipe 2, Malondialdehyde, Ginjal, Vitamin D

## **ABSTRACT**

### **THE RELATIONSHIP BETWEEN MALONDIALDEHYDE LEVELS IN THE KIDNEY OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS MODEL RATS SUPPLIED WITH VITAMIN D**

**Gischa Vatriska**

**Background:** Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a metabolic disease that causes increased oxidative stress through excessive formation of Reactive Oxygen Species (ROS), leading to organ damage. Oxidative stress can be detected using the biomarker Malondialdehyde (MDA), an end product of lipid peroxidation. Vitamin D supplementation has an antioxidant effect, thus reducing MDA levels.

**Objective:** This study aimed to determine the relationship between Vitamin D levels and MDA levels in the kidneys of T2DM rat models given Vitamin D supplementation.

**Methods:** This was an experimental study using a post-test control group design. The sample consisted of 25 male white rats (*Rattus norvegicus*) divided into control and treatment groups. T2DM was induced with a high-fat diet and Streptozotocin (STZ), and renal MDA levels were measured using a Spectrophotometer. Data were analyzed using SPSS 25.

**Results:** Vitamin D levels were highest and increased by  $51.81 \pm 21.11 \mu\text{g/mL}$  in the group given Vitamin D supplementation. MDA levels were highest at  $7.45 \pm 0.23 \mu\text{mol/mL}$ , and MDA levels decreased less frequently at  $4.92 \pm 0.18 \mu\text{mol/mL}$  with Vitamin D supplementation. The study showed that Vitamin D supplementation significantly reduced MDA levels ( $p=0.001$ ) and increased Vitamin D levels ( $p=0.003$ ) in the kidneys of T2DM rats. There was no significant correlation between Vitamin D levels and MDA levels ( $p=0.815$ ).

**Conclusion:** Vitamin D levels increased with Vitamin D supplementation. MDA levels decreased with Vitamin D supplementation. There was no correlation between Vitamin D levels and MDA levels.

**Keywords:** Type 2 Diabetes Mellitus, Malondialdehyde, Kidney, Vitamin D

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH.....	4
1.3 TUJUAN PENELITIAN .....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 MANFAAT PENELITIAN .....	4
1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan .....	4
1.4.2 Manfaat Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah.....	5
1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1 DIABETES MELITUS TIPE 2.....	6
2.1.1 DEFINISI .....	6
2.1.2 EPIDEMIOLOGI .....	6
2.1.3 ETIOLOGI.....	8
2.1.4 FAKTOR RISIKO .....	8
2.1.5 PATOFISIOLOGI DAN PATOGENESIS.....	11
2.1.6 MANIFESTASI KLINIS.....	13
2.1.7 PEMERIKSAAN PENUNJANG .....	14
2.1.8 TATALAKSANA .....	16
2.1.9 KOMPLIKASI.....	19
2.2 GINJAL.....	21
2.2.1 DEFINISI GINJAL.....	21
2.2.2 ANATOMI GINJAL .....	21

2.2.3 HISTOLOGI GINJAL .....	22
2.3 VITAMIN D.....	23
2.4 MALONDIALDEHYDE.....	25
2.5 HUBUNGAN KADAR GLUKOSA DENGAN KADAR MDA PADA DMT2.....	26
2.6 PENGARUH VITAMIN D TERHADAP KADAR MDA PADA DMT2.....	27
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS.....</b>	<b>29</b>
3.1 KERANGKA TEORI.....	29
3.2 KERANGKA KONSEP .....	30
3.3 HIPOTESIS PENELITIAN .....	30
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>31</b>
4.1 RUANG LINGKUP PENELITIAN .....	31
4.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	31
4.3 JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN .....	31
4.4 POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN.....	31
4.4.1 Populasi .....	31
4.4.2 Sampel .....	31
4.4.3 Teknik Sampling .....	32
4.4.4 Besar Sampel.....	32
4.5 VARIABEL PENELITIAN .....	33
4.5.1 Variabel Bebas.....	33
4.5.2 Variabel Terikat.....	33
4.6 DEFINISI OPERASIONAL .....	33
4.7 CARA PENGUMPULAN DATA PENELITIAN .....	34
4.7.1 Bahan .....	34
4.7.1.1 Hewan Coba dan Bahan Untuk Pemeliharaan Hewan Coba ....	34
4.7.1.2 Bahan Sediaan Uji .....	34
4.7.1.3 Bahan Untuk Analisis MDA Hepar dan Ginjal .....	34
4.7.2 Alat .....	35
4.7.3 Cara Kerja.....	35
4.7.4 Jenis Data.....	39
4.8 ALUR PENELITIAN.....	39
4.9 PROSEDUR PENELITIAN.....	40
4.10 ANALISIS DATA .....	41
4.11 ETIKA PENELITIAN.....	41
4.12 JADWAL PENELITIAN .....	43
<b>BAB V HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>44</b>
5.1 Hasil Kadar Vitamin D Tikus Diabetes Melitus Tipe 2.....	44
5.2 Hasil Kadar MDA Ginjal Tikus DMT2 Yang Diberikan Vitamin D ....	44
5.3 Hubungan Kadar Vitamin D dengan Kadar MDA Ginjal Tikus DMT2	45

<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>46</b>
6.1 Kadar Vitamin D Pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 2 .....	46
6.2 Kadar MDA Pada Tikus DMT2 Yang Diberikan Vitamin D .....	47
6.3 Hubungan Kadar Vitamin D dengan Kadar MDA Pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Diberikan Vitamin D.....	48
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>50</b>
7.1 Kesimpulan .....	50
7.2 Saran .....	50
7.2.1 Bagi Peneliti Selanjutnya .....	50
7.2.2 Bagi Pendidikan.....	50
7.2.3 Bagi Pelayanan Kesehatan .....	50
7.2.4 Bagi Masyarakat.....	51
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>52</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>56</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Definisi Operasional .....	33
Tabel 4. 2 Jadwal Penelitian.....	43
Tabel 5. 1 Kadar Vitamin D Tikus Normal dan DMT2.....	44
Tabel 5. 2 Kadar MDA Ginjal Tikus Normal dan DMT2.....	44
Tabel 5. 3 Korelasi Kadar Vitamin D dengan Kadar MDA Tikus DMT2.....	45
Tabel 1. Master Table Kadar Vitamin D.....	60
Tabel 2. Master Table Kadar MDA .....	61

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Patofisiologi DMT2.....	12
Gambar 2. 2 Anatomi Ginjal.....	21
Gambar 2. 3 Histologi Ginjal .....	23
Gambar 2. 4 Pembentukan MDA.....	27
Gambar 3. 1 Kerangka Teori.....	29
Gambar 3. 2 Kerangka Konsep .....	30
Gambar 4. 1 Alur Penelitian.....	39
Gambar 4. 2 Prosedur Penelitian.....	40

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Lulus Etik.....	56
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian.....	57
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian Dari Instansi Yang Berwenang .....	58
Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Penelitian .....	59
Lampiran 5. Master Table .....	60
Lampiran 6. Dummy Table .....	62
Lampiran 7. Hasil Analisis Data .....	63
Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian.....	68
Lampiran 9. Biodata Mahasiswa.....	69

## DAFTAR SINGKATAN

ADA	: American Diabetes Association
DMT2	: Diabetes Melitus Tipe 2
DPP-IV	: Dipeptidyl Peptidase-IV
GDP	: Gula Darah Puasa
GDS	: Gula Darah Sewaktu
GLP-1	: Glukagon Like Peptide-1
GPx	: Glutathione Peroksidase
HbA1c	: Hemoglabis A1c
IDF	: International Diabetes Federation
IMT	: Indeks Massa Tubuh
MDA	: Malondialdehyde
PAD	: Penyakit Arteri Perifer
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PUFA	: Poly Unsaturated Fatty Acid
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: Reactive Oxygen Spesies
SGLT-2	: Sodium-Glucose Co-Transporter 2
SKI	: Survey Kesehatan Indonesia
SOD	: Superokksida Dismutase
STZ	: Streptozotocin
TBA	: Thiobarbituric Acid
TCA	: Thichloroacetic Acid
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
TZD	: Tiazolidinedion
WHO	: World Health Organization

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Diabetes Melitus merupakan gangguan metabolismik akibat gangguan sekresi atau kerja insulin, ditandai dengan peningkatan kadar gula darah dan dikaitkan dengan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang tidak seimbang akibat penurunan insulin dan respon tubuh terhadap insulin.<sup>1</sup> Diabetes Melitus terbagi menjadi Diabetes Melitus Tipe 1, Diabetes Melitus Tipe 2, dan Diabetes Gestasional. Diabetes Melitus Tipe 1 merupakan diabetes yang disebabkan oleh kerusakan sel pankreas pulau *Langerhans*, yang menyebabkan defisiensi insulin secara absolut.<sup>2</sup> Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan penyakit metabolismik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat penurunan fungsi insulin pankreas karena kegagalan sel b-pankreas dalam mensekresikan insulin.<sup>3</sup> Diabetes Gestasional adalah diabetes yang muncul saat kehamilan, biasanya terdeteksi pada trimester kedua atau ketiga, dan bisa hilang setelah melahirkan, tapi berisiko menjadi diabetes melitus tipe 2.<sup>4</sup> Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling sering dijumpai pada populasi penderita diabetes. Diabetes Melitus Tipe 2 dapat menurunkan harapan hidup hingga 10 tahun.<sup>5</sup>

Diabetes Melitus Tipe 2 menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019 diperkirakan 1,5 juta kematian secara langsung disebabkan oleh diabetes melitus dan 2,2 juta kematian lainnya disebabkan oleh glukosa darah yang tinggi.<sup>6</sup> Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2017 terdapat 425 juta penderita

diabetes melitus tipe 2 di dunia, dan diperkirakan meningkat menjadi 629 juta pada 2045. Angka kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 menurut IDF pada tahun 2019 yang terjadi di dunia selalu mengalami peningkatan setiap tahunnya. Angka Diabetes Melitus Tipe 2 yang dimulai pada tahun 2011 terdapat 366 juta, lalu meningkat menjadi 382 juta pada tahun 2013, dan mengalami peningkatan juga pada tahun 2015 dan 2017 yaitu menjadi 415 juta dan 425 juta dan terus meningkat menjadi 463 juta kasus pada tahun 2019. Diabetes Melitus Tipe 2 pada tahun 2030 dan 2045 diperkirakan meningkat menjadi 578 juta dan 700 juta jiwa. Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia pada tahun 2019 terdapat 10,7 juta jiwa dan pada tahun 2045 diprediksi menjadi 16,6 juta jiwa. Indonesia menempati urutan ke-6 dunia dan diperkirakan menjadi urutan ke-5 pada 2025.<sup>7</sup>

Gambaran klinis Diabetes Melitus Tipe 2 meliputi *polifagia*, *polidipsia*, *poliuria*, dan penurunan berat badan meskipun nafsu makan meningkat.<sup>8</sup> Diabetes Melitus Tipe 2 adalah penyakit diabetes melitus yang paling banyak terdeteksi setelah terjadinya komplikasi yaitu sebesar 90-95%.<sup>1</sup> Diabetes Melitus Tipe 2 yang jarang terdeteksi dapat menyebabkan aterosklerosis, penyakit kardiovaskular, ginjal kronik, kanker, dan gangguan hati.<sup>5</sup> Komplikasi yang terjadi pada Diabetes Melitus Tipe 2 diakibatkan oleh peningkatan stres oksidatif.<sup>9</sup>

Stres oksidatif adalah ketidakseimbangan antara produksi spesies oksigen reaktif *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan kapasitas sistem antioksidan tubuh.<sup>10</sup> Stres oksidatif akan berdampak pada kerusakan jaringan, terutama pada organ target seperti ginjal.<sup>11</sup> Ginjal merupakan organ metabolismik yang

sangat rentan terhadap stres oksidatif akibat tingginya aktivitas metabolism dan paparan ROS yang terus-menerus. *Reactive Oxygen Species* yang berlebih dapat memicu peroksidasi lipid merusak membran sel dan menyebabkan disfungsi organ. Salah satu penanda utama dari peroksidasi lipid adalah *Malondialdehyde* (MDA).<sup>12,6</sup>

*Malondialdehyde* adalah kerusakan lipid akibat radikal bebas atau peroksidasi lipid (*lipid peroxidation*) pada reaksi radikal bebas dengan asam lemak tidak jenuh ganda atau *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA). Peningkatan MDA berpotensi besar menandakan adanya peroksidasi lemak.<sup>13</sup> Tinggi rendahnya kadar MDA sangat bergantung pada status antioksidan dalam tubuh.<sup>14,15</sup> Vitamin yang bersifat antioksidan adalah vitamin D yang berperan untuk menetralkan kelebihan radikal bebas dan menjaga keseimbangan tubuh.<sup>16</sup> Vitamin D merupakan salah satu vitamin yang mempunyai peran dalam mengurangi stres oksidatif.<sup>17</sup> Vitamin D berperan sebagai antioksidan dengan meningkatkan enzim antioksidan dan menekan peradangan terutama menurunkan kadar MDA, sehingga melindungi sel dari kerusakan radikal bebas.<sup>18</sup>

Peneliti memilih untuk melakukan penelitian ini karena diabetes melitus tipe 2 dapat menyebabkan kerusakan pada organ, khususnya hati dan ginjal, yang diperburuk oleh stres oksidatif. *Malondialdehyde* sebagai indikator kerusakan sel dan menunjukkan adanya peroksidasi lipid yang meningkat. Vitamin D diketahui dapat mengurangi stres oksidatif dan melindungi organ.

Hal ini yang mendorong peneliti untuk melakukan penelitian tentang hubungan kadar MDA pada ginjal tikus model diabetes melitus tipe 2 yang diberikan vitamin D.

## **1.2 Rumusan Masalah**

“Bagaimana hubungan kadar *Malondialdehyde* pada ginjal tikus model diabetes melitus tipe 2 yang diberikan vitamin D?”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah mengetahui hubungan kadar *Malondialdehyde* pada ginjal tikus model diabetes melitus tipe 2 yang diberikan vitamin D.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar vitamin D pada tikus normal dan diabetes melitus tipe 2 yang telah diberikan vitamin D.
2. Mengetahui kadar MDA di ginjal tikus normal dan tikus diabetes melitus tipe 2 yang telah diberikan vitamin D.
3. Mengetahui korelasi kadar vitamin D dan Kadar MDA di ginjal tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberikan vitamin D 415 IU dan tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberikan vitamin D 1.100 IU.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan**

Memberikan informasi dan pemahaman mengenai hubungan kadar *Malondialdehyde* pada ginjal tikus model diabetes melitus tipe 2 yang diberikan

vitamin D serta menjadikan vitamin D sebagai terapi adjuvan terhadap komplikasi dari diabetes melitus tipe 2.

#### **1.4.2 Manfaat Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah**

1. Sebagai data penelitian untuk institusi dan civitas akademik Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah.
2. Hasil penelitian diharapkan memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan kadar *Malondialdehyde* pada ginjal tikus model diabetes melitus tipe 2 yang diberikan vitamin D.
3. Sebagai perbandingan untuk peneliti selanjutnya agar mendapatkan hasil penelitian yang lebih baik lagi.
4. Menjadi bahan bacaan, referensi, serta masukan dalam proses pembuatan skripsi.

#### **1.4.3 Manfaat Bagi Peneliti**

1. Meningkatkan pengetahuan dan kemampuan dalam menulis karya ilmiah terkait hubungan kadar *Malondialdehyde* pada ginjal tikus model diabetes melitus tipe 2 yang diberikan vitamin D.
2. Mendapatkan pengalaman dalam meneliti hubungan kadar *Malondialdehyde* pada ginjal tikus model diabetes melitus tipe 2 yang diberikan vitamin D.
3. Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

##### 2.1.1 Definisi

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolism yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat penurunan fungsi insulin pankreas karena kegagalan sel b-pankreas dalam mensekresikan insulin.<sup>3</sup> Diabetes Melitus Tipe 2 dapat menyebabkan terganggunya regulasi glukosa seperti resistensi insulin.<sup>19</sup> Resistensi insulin merupakan kondisi di mana tubuh menunjukkan respons biologis yang tidak adekuat terhadap kadar insulin yang berada dalam kisaran normal atau meningkat.<sup>20</sup>

Diabetes Melitus Tipe 2 pada kondisi resistensi insulin mengalami penurunan sensitivitas terhadap kerja insulin.<sup>21</sup> Sensitivitas insulin tidak bekerja dengan baik sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan glukosa akan menumpuk di dalam darah, sehingga kadar glukosa darah terus meningkat dan mengakibatkan terjadinya DMT2.<sup>22</sup>

##### 2.1.2 Epidemiologi

Diabetes Melitus Tipe 2 menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019 diperkirakan 1,5 juta kematian secara langsung disebabkan oleh diabetes melitus dan 2,2 juta kematian lainnya disebabkan oleh glukosa darah yang tinggi.<sup>6</sup> Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2017 terdapat 425 juta penderita diabetes melitus tipe 2 di dunia, dan diperkirakan meningkat menjadi 629 juta pada 2045. Angka kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 menurut IDF pada tahun 2019 yang terjadi di

dunia selalu mengalami peningkatan setiap tahunnya. Angka DMT2 yang dimulai pada tahun 2011 terdapat 366 juta, lalu meningkat menjadi 382 juta pada tahun 2013, dan mengalami peningkatan juga pada tahun 2015 dan 2017 yaitu menjadi 415 juta dan 425 juta dan terus meningkat menjadi 463 juta kasus pada tahun 2019. Diabetes Melitus Tipe 2 pada tahun 2030 dan 2045 diperkirakan meningkat menjadi 578 juta dan 700 juta jiwa. Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia pada tahun 2019 terdapat 10,7 juta jiwa dan pada tahun 2045 diprediksi menjadi 16,6 juta jiwa. Indonesia menempati urutan ke-6 dunia dan diperkirakan menjadi urutan ke-5 pada 2025.<sup>7</sup>

Data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 prevalensi DMT2 di Indonesia menurut pemeriksaan dokter adalah 2,2%, angka ini menunjukkan kenaikan dibanding data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 sebesar 2%, sedangkan prevalensi pasien DMT2 menurut pemeriksaan gula darah adalah 13,4% angka tersebut juga meningkat dari data Riskesdas tahun 2018 sebanyak 8,5%. Diabetes Melitus Tipe 2 mengalami peningkatan hampir di semua provinsi yang ada di Indonesia, 4 provinsi dengan peningkatan prevalensi terbesar yaitu di DKI Jakarta (3,9%), DI Yogyakarta (3,6%), Kalimantan Timur (3,1%), dan Sulawesi Utara (2,7%). Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi DMT2 mencapai 10,9%. Diabetes Melitus Tipe 2 menurut SKI pada tahun 2023 berdasarkan tipe pada penduduk Sumatera Barat memiliki prevalensi DMT2 pada 2018 sebanyak 58,5%, dan Sumatera Barat berada di urutan ke 4 dari 34 Provinsi yang ada di Indonesia. Data Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat tahun 2018 dengan kasus DMT2 berada 12.231 kasus dan pada tahun 2023 penderita DMT2 berjumlah 13.496.<sup>23</sup>

### **2.1.3 Etiologi**

Etiologi atau penyebab DMT2 adalah genetik atau faktor keturunan.<sup>24</sup> Genetik memiliki kontribusi penting dalam perkembangan DMT2. Diabetes Melitus Tipe 2 cenderung berasal dari keluarga dan bukan ditularkan. Kelainan genetik dalam DMT2 bersifat memberikan kerentanan terhadap gangguan metabolisme glukosa dan fungsi insulin.<sup>24</sup> Gen yang akan terganggu pada DMT2 adalah TCF7L2 (*Transcription Factor 7-Like 2*) yang memiliki peran dalam regulasi insulin, dan PPARG (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma*) yang telah diidentifikasi memiliki hubungan erat dengan pengaturan kadar glukosa darah dan metabolisme energi. Gen yang terganggu pada DMT2 tersebut mempengaruhi metabolisme dan dapat mengganggu fungsi sel beta pankreas maupun sensitivitas insulin di jaringan perifer. Perubahan struktur dari gen tersebut tidak secara langsung menyebabkan seseorang terkena DMT2. Individu yang membawa variasi gen ini meningkatkan kerentanan terhadap gangguan metabolismik dan memiliki peningkatan risiko untuk mengalami DMT2, terutama ketika terpapar faktor lingkungan.<sup>25,19</sup>

### **2.1.4 Faktor Risiko**

Faktor risiko yang dapat menyebabkan DMT2 dibagi menjadi dua yaitu faktor yang tidak bisa dimodifikasi dan faktor yang bisa di modifikasi sebagai berikut :<sup>26</sup>

1. Faktor yang tidak bisa dimodifikasi :

- a. Usia lanjut.

Diabetes Melitus Tipe 2 meningkat seiring bertambahnya usia, terutama setelah usia 45 tahun. Penuaan dikaitkan dengan penurunan fungsi sel beta pankreas serta peningkatan resistensi

insulin akibat perubahan komposisi tubuh, berkurangnya aktivitas fisik, dan peningkatan stres oksidatif.<sup>25</sup>

b. Jenis kelamin.

Perbedaan hormone pada laki-laki dan perempuan merupakan faktor utama dalam DMT2. Laki-laki memiliki distribusi lemak visceral yang lebih tinggi dibandingkan perempuan, sehingga meningkatkan risiko resistensi insulin. Perempuan mendapatkan efek perlindungan dari hormon estrogen terhadap metabolisme glukosa, setelah perempuan memasuki masa *menopause*, penurunan kadar estrogen menyebabkan peningkatan risiko terjadinya diabetes.<sup>21</sup>

c. Riwayat keluarga menderita diabetes melitus.

Diabetes Melitus Tipe 2 memiliki risiko tinggi yang berasal dari keluarga yang menderita DMT2. Genetik dalam DMT2 bersifat memberikan kerentanan terhadap gangguan metabolisme glukosa dan fungsi insulin.<sup>24</sup>

d. Ras dan etnis.

Diabetes Melitus Tipe 2 berkembang melalui ras dan etnis karena dipengaruhi oleh kombinasi faktor genetik, biologis, dan lingkungan yang spesifik. Ras dan etnis yang bervariasi mempengaruhi metabolisme glukosa, sensitivitas insulin, dan kemampuan sel beta pankreas memproduksi insulin.<sup>27</sup>

2. Faktor yang bisa dimodifikasi :

- a. Obesitas atau berat badan lebih dengan  $IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$ .

Indeks Massa Tubuh (IMT)  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$  menunjukkan kondisi kelebihan berat badan atau obesitas, kondisi ini dapat diperbaiki dan dicegah melalui perubahan gaya hidup seperti pola makan yang sehat dan peningkatan aktivitas fisik.<sup>27</sup>

- b. Hipertensi dengan tekanan darah  $>280/90 \text{ mmHg}$ .

Hipertensi merupakan kondisi yang penting dan dapat dikontrol pada pasien DMT2 untuk mengurangi risiko komplikasi penyakit.<sup>28</sup>

- c. Kurangnya aktivitas fisik.

Kurangnya aktivitas fisik merupakan salah satu faktor risiko utama dari DMT2. Kurangnya aktivitas fisik dapat menurunkan sensitivitas sel terhadap insulin, meningkatkan akumulasi lemak tubuh, serta mengganggu keseimbangan metabolisme glukosa. Individu yang tidak aktif secara fisik cenderung mengalami resistensi insulin.<sup>19</sup>

- d. Pola makan tidak sehat yang tinggi glukosa dan rendah serat.

Pola makan tinggi gula dan rendah serat dapat menyebabkan peningkatan glukosa darah dan memicu obesitas, yang semuanya berkontribusi terhadap perkembangan DMT2. Pola makan yang tidak sehat dapat diperbaiki dengan mengurangi konsumsi gula dan meningkatkan asupan serat.<sup>29</sup>

## 2.1.5 Patofisiologi dan Patogenesis

Diabetes melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya kekurangan insulin secara relatif maupun absolut.<sup>30</sup> Defisiensi insulin dapat terjadi oleh:

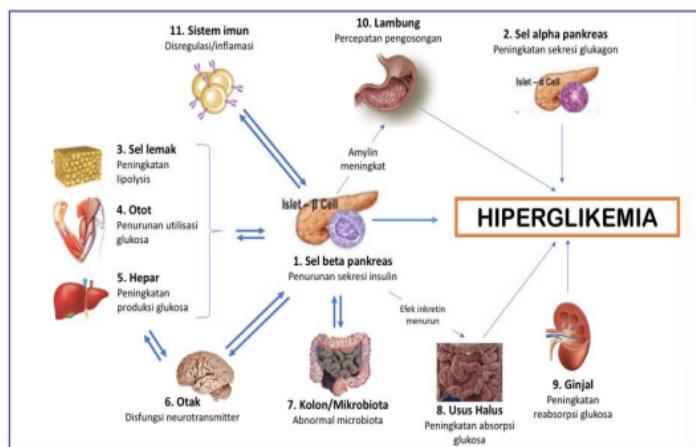
- a. Rusaknya sel  $\beta$  pankreas.

Kerusakan sel  $\beta$  pankreas sebagai penyebab defisiensi insulin DMT2 mengarah pada gangguan fungsi atau penurunan jumlah sel  $\beta$  yang berada di pulau *Langerhans* pankreas, yang bertanggung jawab memproduksi insulin. Sel  $\beta$  secara fisiologis akan merespons peningkatan kadar glukosa darah dengan melepaskan insulin untuk membantu transport glukosa ke dalam sel tubuh. Sel  $\beta$  pada DMT2 menyebabkan berbagai faktor seperti stres metabolismik kronis, *Lipotoksisitas* (akumulasi asam lemak bebas), *Glukotoksisitas* (paparan glukosa tinggi dalam jangka panjang), serta peradangan sistemik dapat menyebabkan disfungsi dan *Apoptosis* (kematian terprogram) sel  $\beta$ . Kerusakan sel  $\beta$  mengakibatkan produksi insulin menurun, sehingga tubuh tidak mampu mempertahankan kadar glukosa darah dalam rentang normal kemudian memicu hiperglikemia kronis sebagai karakteristik utama DMT2.<sup>30</sup>

- b. Rusaknya reseptor insulin di jaringan perifer.

Rusaknya reseptor insulin di jaringan perifer berarti sel tubuh seperti otot dan hepar tidak dapat merespons insulin dengan baik. Kerusakan reseptor insulin di jaringan mengakibatkan glukosa sulit masuk ke dalam sel, sehingga menumpuk di dalam darah (hiperglikemia).<sup>8</sup>

Patofisiologi DMT2 melibatkan beberapa mekanisme utama yang saling berkaitan. Pertama, terjadi sekresi insulin yang tidak adekuat oleh sel  $\beta$  pankreas, yang menyebabkan kadar insulin yang tersedia tidak cukup untuk mengatur kadar glukosa darah secara efektif. Sel  $\beta$  pankreas yang mengalami disfungsi ini tidak mampu meningkatkan produksi insulin meskipun kadar glukosa darah tinggi. Kedua, terdapat ketidakmampuan jaringan yang sensitif terhadap insulin, seperti otot, hati, dan jaringan adiposa, untuk merespons insulin secara optimal. Kondisi ini dikenal sebagai resistensi insulin, di mana meskipun insulin diproduksi, sinyal yang ditransmisikan melalui reseptor insulin dan jalur pensinyalan intraseluler menjadi terganggu, sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dengan efektif. Ketiga, resistensi insulin ini mengganggu regulasi normal glukosa darah, menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam sirkulasi darah atau hiperglikemia kronis. Kombinasi dari sekresi insulin yang menurun dan resistensi insulin ini menjadi dasar terjadinya gangguan metabolismik pada DMT2.<sup>3</sup>



Gambar 2. 1 Patofisiologi DMT2

Diabetes Melitus Tipe 2 disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan disebut dengan resistensi insulin. Resistensi insulin sering terjadi

akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Produksi glukosa hepatis berlebihan juga dapat terjadi pada penderita diabetes melitus. Defisiensi fungsi insulin pada penderita diabetes melitus tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut.<sup>8</sup>

### **2.1.6 Manifestasi Klinis**

Manifestasi klinis dari DMT2 terbagi menjadi 2 yaitu :

a. Gejala akut

Fase awal atau gejala akut, penderita DMT2 umumnya menunjukkan tanda-tanda klasik seperti *Polifagia* (peningkatan nafsu makan), *Polidipsia* (rasa haus berlebihan), dan *Poliuria* (sering buang air kecil). *Polifagia* terjadi karena sel-sel tubuh tidak dapat memanfaatkan glukosa sebagai sumber energi akibat gangguan kerja insulin, sehingga tubuh memberikan sinyal lapar secara berlebihan. *Polidipsia* merupakan akibat dari hiperglikemia, yang menyebabkan peningkatan ekskresi glukosa melalui urin dan diikuti oleh peningkatan ekskresi air, juga berkaitan dengan *Poliuria* sehingga tubuh mengalami dehidrasi dan menstimulasi rasa haus. Penderita sering mengalami penurunan berat badan meskipun nafsu makan meningkat karena ketidakmampuan sel untuk memperoleh energi dari glukosa, sehingga tubuh memecah cadangan lemak dan protein untuk kebutuhan energi. Gejala ini merupakan penanda awal yang penting dalam proses identifikasi DMT2.<sup>8</sup>

b. Gejala kronik

Gejala kronik pada DMT2 muncul sebagai akibat dari hiperglikemia yang berlangsung dalam jangka waktu lama dan menyebabkan kerusakan progresif pada berbagai sistem organ. Gejala yang sering terjadi adalah sensasi panas, *Parestesia* (kesemutan), dan rasa kebas pada kulit, yang menunjukkan adanya gangguan fungsi saraf perifer atau neuropati diabetik. Penderita DMT2 juga sering merasa cepat lelah, mudah mengantuk, serta mengalami gangguan penglihatan seperti pandangan kabur akibat keterlibatan lensa mata dalam kondisi hiperglikemik seperti retinopati diabetik. Gejala lain termasuk masalah pada kesehatan gigi, seperti gigi mudah lepas, yang dihubungkan dengan infeksi dan gangguan penyembuhan luka pada jaringan periodontal akibat kadar glukosa darah yang tinggi. Gejala pada wanita hamil dapat terjadi kematian janin dalam kandungan dan kelahiran bayi dengan *Makrosomia* (berat lahir lebih dari 4 kg) disebabkan oleh transfer glukosa berlebih dari ibu ke janin yang merangsang produksi insulin janin dan pertumbuhan berlebihan.<sup>8,3</sup>

### **2.1.7 Pemeriksaan Penunjang**

Seseorang dapat dikatakan menderita DMT2 apabila hasil pemeriksaan dari glukosa darah menunjukkan kadar yang tinggi. Diagnosis untuk DMT2 dapat ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan penunjang menurut *American Diabetes Association* (ADA) yaitu sebagai berikut :

- a. Kadar Glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL

Menilai kadar glukosa darah puasa (GDP) dilakukan setelah puasa minimal 8 jam tanpa asupan kalori. Nilai GDP  $\geq 126$  mg/dL menandakan hiperglikemia puasa yang mencerminkan adanya gangguan regulasi glukosa karena resistensi insulin atau penurunan sekresi insulin.<sup>11</sup>

- b. Kadar glukosa plasma 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral  $\geq 200$  mg/dL.

Kadar glukosa plasma 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) merupakan salah satu parameter diagnostik untuk DMT2. Tes ini dilakukan dengan memberikan 75 gram glukosa oral setelah pasien berpuasa selama minimal 8 jam, kemudian kadar glukosa darah diukur dua jam setelahnya. Nilai kadar TTGO didapatkan  $\geq 200$  mg/dL, hal ini menunjukkan adanya gangguan metabolisme glukosa akibat penurunan sekresi insulin, resistensi insulin, atau keduanya, yang menjadi dasar diagnosis diabetes secara klinis.<sup>25</sup>

- c. Hemoglobin A1c (HbA1c)  $\geq 6.5\%$ .

Pemeriksaan HbA1c menggambarkan rata-rata kadar gula darah selama 2-3 bulan terakhir. Nilai HbA1c  $\geq 6.5\%$  menunjukkan control glukosa yang buruk dan dapat digunakan sebagai diagnosis DMT2.<sup>31</sup>

- d. Kadar glukosa sewaktu  $\geq 200$  mg/dL pada pasien dengan gejala hiperglikemia atau krisis hiperglikemia.

Menilai kadar glukosa darah sewaktu (GDS) dapat dilakukan kapan saja tanpa memperhatikan waktu makan. Nilai GDS  $\geq 200$  mg/dL yang

disertai dengan gejala khas DMT2 seperti *Polifagia*, *Polyuria*, *Polydipsia* menunjukkan adanya gangguan metabolisme glukosa.<sup>25</sup>

### 2.1.8 Tatalaksana

Tatalaksana dari DMT2 adalah sebagai berikut :

1. Tatalaksana farmakologis

- a) Metformin.

Metformin merupakan terapi utama untuk DMT2. Metformin bekerja dengan meningkatkan penyerapan glukosa dan menurunkan produksi glukosa di hepar. Metformin terbukti menurunkan angka kematian, meningkatkan sensitivitas insulin, serta mengurangi risiko hipoglikemia dan komplikasi kardiovaskular. Metformin juga dapat memberikan manfaat makrovaskular dan membantu meringankan kerja hati.<sup>25</sup>

- b) Sulfonilurea/Glinid

Sulfonilurea dan glinid merangsang sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas dengan cara menutup kanal kalium ATP-dependent, yang menyebabkan depolarisasi membran sel dan meningkatkan pelepasan insulin. Sulfonilurea dan glinid memiliki perbedaannya yaitu glinid memiliki onset aksi lebih cepat dan durasi kerja lebih singkat dibandingkan dengan durasi kerja sulfonilurea.<sup>32</sup>

- c) Penghambat Glukosidase Alfa

Obat ini menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase di usus halus yang berfungsi memecah karbohidrat menjadi glukosa. Penyerapan glukosa dari makanan menjadi lebih lambat, sehingga menurunkan lonjakan gula darah setelah makan (*Postprandial*).<sup>3</sup>

d) Tiazolidinedion (TZD)

TZD bekerja sebagai agonis reseptor PPAR- $\gamma$  yang meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan adiposa, otot, dan hati, sehingga memperbaiki pemanfaatan glukosa dan mengurangi resistensi insulin.<sup>33</sup>

e) Penghambat DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase-IV).

Obat ini menghambat enzim DPP-IV yang memecah hormon incretin seperti GLP-1, sehingga meningkatkan kadar incretin yang merangsang sekresi insulin secara glukosa-dependen dan menekan pelepasan glukagon.<sup>33</sup>

f) Penghambat SGLT-2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)

Obat ini menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus ginjal, menyebabkan peningkatan ekskresi glukosa melalui urin dan menurunkan kadar gula darah tanpa tergantung pada insulin.<sup>34</sup>

g) Agonis GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1)

Agonis GLP-1 menirukan efek hormon inkretin dengan merangsang sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon, memperlambat pengosongan lambung, dan meningkatkan rasa kenyang, sehingga membantu mengendalikan kadar gula darah dan menurunkan berat badan.<sup>33</sup>

h) Terapi insulin

Terapi insulin pada pasien DMT2 dilakukan ketika kontrol glukosa darah tidak tercapai dengan optimal menggunakan obat oral atau perubahan gaya hidup. Indikasi utama pemberian insulin meliputi kegagalan terapi obat oral, dimana kadar Hemoglobin A1c (HbA1c) tetap tinggi di atas target meskipun sudah menggunakan kobilasi obat antidiabetik oral secara maksimal.

Terapi insulin dianjurkan pada pasien dengan kadar glukosa darah sangat tinggi saat diagnosis awal, seperti glukosa puasa di atas 250 mg/dL atau glukosa sewaktu melebihi 300 mg/dL, serta HbA1c  $\geq$  10%, untuk menurunkan hiperglikemia secara cepat dan mencegah komplikasi. Pemberian insulin juga diperlukan pada situasi stres berat seperti infeksi berat, operasi besar, atau penyakit kritis lainnya yang meningkatkan kebutuhan metabolismik tubuh. Pada pasien hamil dengan diabetes, insulin menjadi pilihan terapi utama karena obat oral umumnya kontraindikasi selama kehamilan. Progresifitas penyakit yang menyebabkan penurunan fungsi sel  $\beta$  pankreas secara signifikan juga menjadi alasan penggunaan insulin untuk mempertahankan kestabilan kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi jangka panjang.<sup>33,35</sup>

Terapi DMT2 dilakukan dengan pemeriksaan HbA1C. Pasien yang memiliki HbA1C  $\geq$  7,5% dan telah terapi dengan Metformin, Sulfonilurea/Glinid, Penghambat Glukosidase Alfa, Tiazolidinedion, Penghambat DPP-IV, Penghambat SGLT-2, dan Agonis GLP-1 maka dilakukan terapi lanjutan dengan terapi 2 kombinasi obat, dan jika pasien masih memiliki HbA1C  $\geq$  7,5% maka dilakukan terapi 3 kombinasi obat. Pasien yang memiliki HbA1C  $>$  9%, maka dilakukan terapi kombinasi 2 obat atau 3 obat, dan jika mengalami dekompensasi metabolismik maka diberikan terapi insulin dengan obat hipoglikemik lainnya.<sup>32</sup>

## 2. Tatalaksana non farmakologis

Penanganan non-farmakologis diabetes melitus terdapat edukasi, pemberian nutrisi, serta aktivitas fisik. Edukasi dapat meningkatkan kesadaran dalam kesehatan, seperti perawatan kaki diabetik dan pencegahan cedera melalui

penggunaan alas kaki. Nutrisi medis bagi penderita DMT2 pada dasarnya mengikuti prinsip pola makan seimbang, sama seperti yang dianjurkan untuk masyarakat umum, namun disesuaikan dengan kebutuhan gizi dan asupan kalori masing-masing individu.<sup>23</sup>

Tujuan terapi DMT2 adalah mengurangi risiko komplikasi jangka pendek dan panjang. Tatalaksana dengan penggunaan obat membantu mengurangi risiko DMT2, tetapi tidak cukup untuk membalikkan kondisi. Tatalaksana DMT2 dengan gaya hidup sehat dan personalisasi terapi akan membantu mengurangi resiko DMT2, baik tatalaksana farmakologis maupun tatalaksana non farmakologis.<sup>35</sup>

### **2.1.9 Komplikasi**

Diabetes Melitus Tipe 2 yang dapat menyebabkan komplikasi akut dan komplikasi kronik yaitu:

1. Komplikasi akut

- a) Hipoglikemia adalah penurunan kadar glukosa darah di bawah 50 mg/dL, dan dapat mengganggu fungsi otak akibat kekurangan energi.<sup>21</sup>
- b) Hiperglikemia adalah peningkatan gula darah yang, jika tidak terkontrol, dapat berkembang menjadi kondisi serius seperti ketoasidosis diabetik.<sup>36</sup>

2. Komplikasi kronik

Komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular merupakan masalah kesehatan serius yang sering terjadi pada penderita DMT2. Komplikasi yang dapat terjadi yaitu nefropati diabetik, retinopati diabetik, neuropati diabetik, penyakit jantung koroner (PJK), penyakit serebrovaskular, gagal jantung kongestif, dan stroke.<sup>21</sup>

Komplikasi mikrovaskular terjadi akibat kerusakan pembuluh darah kecil karena hiperglikemia kronik.

- a) Nefropati diabetik merupakan kerusakan ginjal progresif yang ditandai dengan albuminuria, penurunan laju filtrasi glomerulus dan dapat berujung pada gagal ginjal kronik stadium akhir.<sup>21</sup>
- b) Retinopati diabetik yaitu kerusakan pembuluh darah retina yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan hingga kebutaan.<sup>7</sup>
- c) Neuropati diabetik yaitu kerusakan saraf tepi, paling sering berupa neuropati perifer simetris distal, menyebabkan mati rasa, kesemutan, nyeri, dan dapat memicu luka diabetes.<sup>21</sup>

Komplikasi makrovaskular disebabkan oleh aterosklerosis akibat disfungsi endotel dan inflamasi kronik.

- a) Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan bentuk paling umum dari komplikasi makrovaskular. Pembuluh darah yang rusak mengakibatkan terjadinya hiperglikemia yang akan mempercepat proses aterosklerosis pada arteri koroner, meningkatkan risiko infark miokard, angina pektoris, dan gagal jantung kongestif.<sup>26</sup>
- b) Penyakit serebrovaskular menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah otak dan meningkatkan risiko trombosis serta gangguan sirkulasi serebral.<sup>35</sup>
- c) Penyakit Arteri Perifer (PAD) merupakan penyempitan atau penyumbatan aliran darah ke ekstremitas, terutama tungkai bawah. Hal ini dapat menyebabkan nyeri saat berjalan, luka yang sulit sembuh, dan pada kasus berat, dapat menyebabkan gangren hingga amputasi.<sup>7</sup>

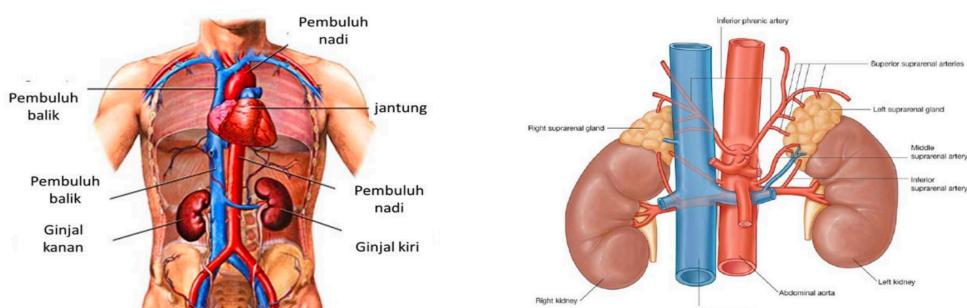
## 2.2 Ginjal

### 2.2.1 Definisi Ginjal

Ginjal adalah organ ekskresi utama dalam tubuh yang berfungsi menyaring darah, membuang limbah metabolismik melalui urin, serta mengatur keseimbangan cairan, elektrolit, dan asam-basa. Ginjal adalah sepasang organ memiliki ukuran sebesar sekepal tangan membentuk menyerupai kacang serta mencangkup 1% dari berat tubuh total.<sup>37,38,39</sup>

### 2.2.2 Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan organ yang terletak di rongga abdomen bagian belakang, tepatnya di belakang peritoneum (*Retroperitoneal*), di sisi kanan dan kiri kolumna vertebralis, sejajar dengan vertebra T12 hingga L3. Pada orang dewasa, ginjal berbentuk menyerupai biji kacang dengan cekungan mengarah ke dalam, memiliki panjang sekitar 11–12 cm, lebar 5–7 cm, dan tebal 2,3–3 cm. Ukurannya sebanding dengan kepalan tangan orang dewasa. Berat masing-masing ginjal berkisar antara 120–150 gram, atau kurang dari 1% dari total berat tubuh.<sup>40,37</sup>



Gambar 2. 2 Anatomi Ginjal

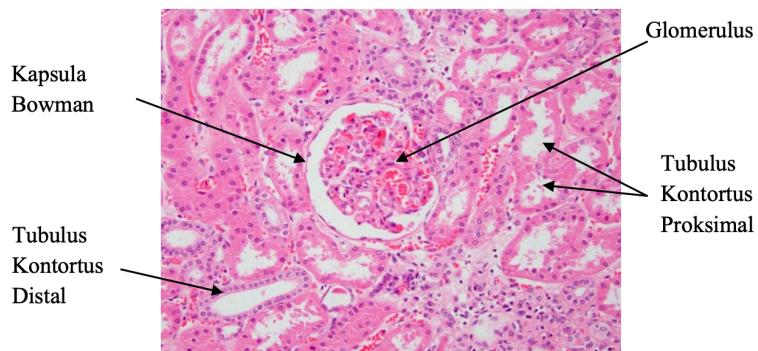
Ginjal diselimuti oleh lapisan pelindung yang membentuk pembungkus halus. Bagian dalam ginjal terdiri dari dua lapisan utama, yaitu korteks di bagian luar dan medula di bagian dalam. Ginjal dibungkus oleh kapsul fibrosa (*true capsule*),

yaitu jaringan fibrosa tipis dan mengkilap yang melekat langsung pada parenkim ginjal. Di luar kapsula ini terdapat jaringan lemak perirenal, yang dibatasi oleh *fasia gerota*. Ruang di antara kapsul fibrosa dan *fasia gerota* disebut rongga perirenal. Secara anatomi, di bagian kranial ginjal terdapat *glandula Suprarenalis* (kelenjar adrenal) yang berwarna kuning. Di bagian posterior, ginjal dilindungi oleh otot-otot punggung yang tebal serta tulang rusuk ke-11 dan ke-12. Sementara itu, di bagian anterior, ginjal tertutup oleh organ-organ *intraperitoneal*.<sup>39</sup>

- Ginjal kanan berbatasan dengan hati, kolon, dan duodenum.
- Ginjal kiri berbatasan dengan limpa, lambung, pankreas, jejenum, dan kolon.<sup>37</sup>

### 2.2.3 Histologi Ginjal

Unit fungsional utama ginjal adalah tubulus uriniferus yang bersifat mikroskopis. Terdiri dari dua bagian yaitu nefron (*Nephronum*) dan duktus koligens (*Ductus Colligens*) yang berfungsi menampung hasil filtrasi dari nefron. Setiap ginjal mengandung jutaan nefron yang sebagian besar terletak di korteks ginjal. Nefron terdiri dari dua bagian utama, yaitu korpuskulum ginjal (*Corpusculum Renale*), tempat terjadinya filtrasi darah, dan tubulus ginjal (*Renal Tubules*) yang bertanggung jawab atas proses reabsorpsi dan sekresi zat-zat yang diperlukan tubuh. Nefron terbagi menjadi dua jenis yaitu nefron kortikal (*Nephronum Corticale*) berada di korteks ginjal dan nefron jukstamedularis (*Nephronum Juxtamedullare*) berada di dekat perbatasan korteks dan medulla ginjal.<sup>40</sup>



Gambar 2. 3 Histologi Ginjal

Korpuskulum ginjal terdiri dari kumpulan kapiler yang disebut glomerulus, yang diselimuti oleh dua lapisan epitel kapsul glomerulus (*Capsula Glomerularis Bowman*). Lapisan viseral (*Stratum Viscerale*) kapsul ini terdiri atas sel epitel khusus bernama podosit, yang membungkus kapiler glomerulus dan berperan penting dalam proses filtrasi. Kapiler glomerulus dikelilingi oleh kapsul Bowman, yang membentuk dua lapisan yaitu lapisan viseral di bagian dalam yang menyelubungi kapiler, dan lapisan parietal di bagian luar.<sup>37,40,40</sup>

### 2.3 Vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin yang diproduksi di kulit dengan adanya bantuan dari sinar matahari.<sup>16</sup> Vitamin D merupakan vitamin larut lemak yang berperan dalam menjaga keseimbangan kalsium dan fosfat, serta mendukung fungsi sistem imun dan mengurangi stres oksidatif. Vitamin D terdiri dari dua bentuk utama, yaitu vitamin D<sub>2</sub> (*Ergocalciferol*) dari tumbuhan dan vitamin D<sub>3</sub> (*Cholecalciferol*) dari produk hewani. Vitamin D merupakan hormon yang diperoleh dari paparan sinar matahari, makanan, atau suplemen, dan kemudian diaktivasi melalui proses hidroksilasi di hati dan ginjal.<sup>17</sup>

Vitamin D memiliki bentuk aktif yaitu 1,25-Dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D) yang bekerja melalui reseptor vitamin D yang tersebar luas di berbagai jaringan tubuh, pankreas, ginjal, dan sel-sel imun. Defisiensi vitamin D berkorelasi dengan peningkatan risiko resistensi insulin dan inflamasi kronik rendah tingkat, yang merupakan komponen utama dalam patogenesis DMT2.<sup>17</sup>

Vitamin D mempengaruhi fungsi sel  $\beta$  pankreas dalam produksi insulin dan sensitivitas insulin di jaringan perifer. Tubuh dalam kondisi DMT2 mengalami resistensi insulin, yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia. Hiperglikemia kronik dan stres metabolismik dalam jangka panjang dapat menyebabkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas, baik dalam bentuk disfungsi maupun *apoptosis* (kematian sel terprogram). Jalur molekuler yang terlibat dalam proses ini adalah jalur sinyal mTOR (*Mammalian Target Of Rapamycin*). Aktivasi mTOR yang berlebihan dalam kondisi hiperglikemia dan hiperlipidemia, dapat mengganggu homeostasis seluler dan memicu *apoptosis* pada sel  $\beta$  pankreas, sehingga mengurangi jumlah sel yang dapat memproduksi insulin. Vitamin D memiliki efek protektif terhadap sel  $\beta$  pankreas.<sup>41</sup>

Vitamin D dapat berperan sebagai modulator jalur mTOR, membantu menstabilkan fungsi sel  $\beta$  dan mempertahankan sekresi insulin yang adekuat. Pemberian vitamin D pada model DMT2 dapat menjadi salah satu strategi untuk mengurangi kerusakan sel  $\beta$ , memperbaiki regulasi glukosa, dan memperlambat progresivitas penyakit. Vitamin D berfungsi tidak hanya dalam regulasi kalsium dan metabolisme tulang, tetapi juga berperan penting dalam sistem imun dan metabolisme glukosa.<sup>16</sup>

## 2.4 Malondialdehyde

*Malondialdehyde* adalah produk yang terbentuk dari kerusakan lipid akibat radikal bebas atau peroksidasi lipid (*Lipid Peroxidation*) pada membran sel yaitu reaksi radikal bebas dengan asam lemak tidak jenuh ganda atau *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA). Peningkatan MDA berpotensi besar menandakan adanya peroksidasi lemak. Indikator yang paling stabil dan paling sering digunakan sebagai indicator kuantitatif dari tingkat stres oksidatif dalam sistem biologis adalah MDA.<sup>13</sup> Mekanisme pembentukan MDA diawali dengan tahap inisiasi di mana radikal bebas menyerang PUFA, membentuk radikal lipid. Tahap propagasi kemudian terjadi ketika radikal lipid bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksidasi yang selanjutnya bereaksi dengan lipid lain untuk menghasilkan hidroperoksid lipid dan menciptakan lebih banyak radikal bebas. Produk akhir dari rantai reaksi ini adalah senyawa reaktif seperti MDA dan *4-Hidroksinonenal* (4-HNE), yang dapat berikatan dengan protein, DNA, dan komponen seluler lain sehingga menimbulkan disfungsi dan kerusakan sel.<sup>42</sup>

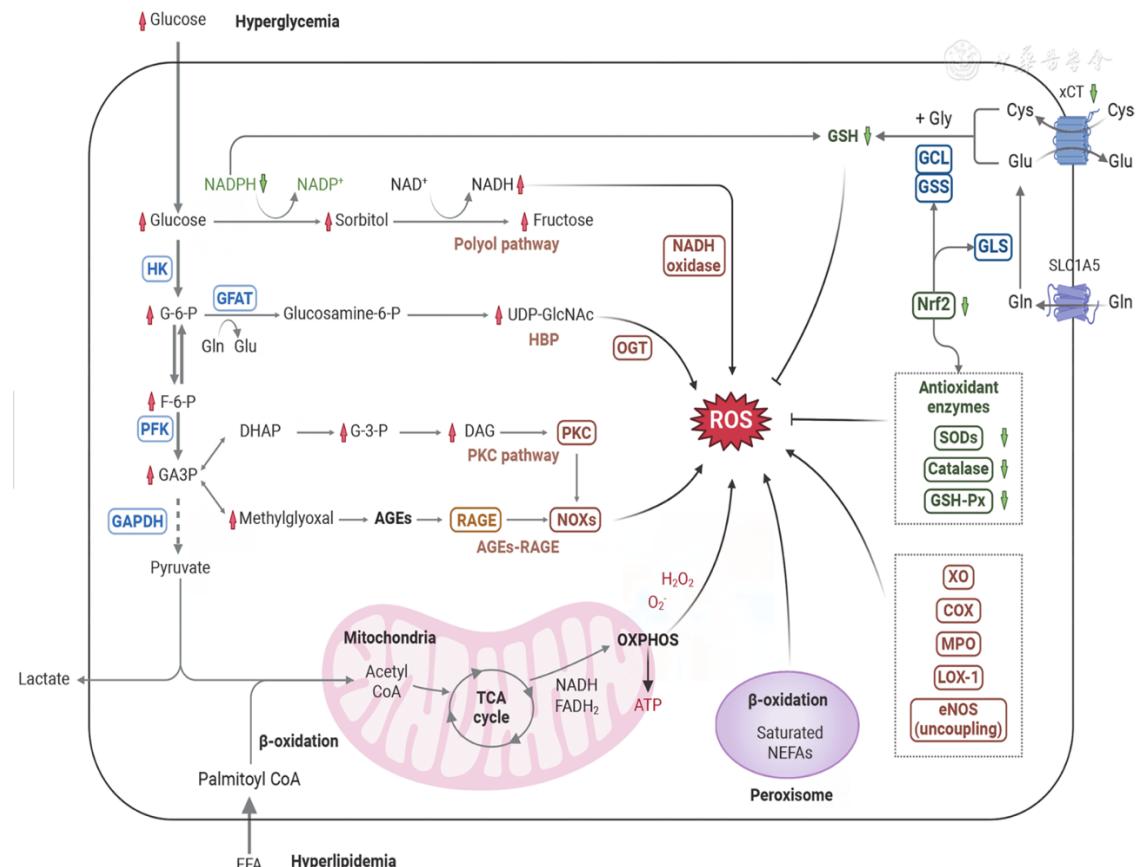
*Malondialdehyde* terdiri dari senyawa dialdehida yang terbentuk sebagai produk akhir dari proses peroksidasi lipid dalam tubuh, baik melalui jalur enzimatik maupun non-enzimatik. Peningkatan kadar MDA mencerminkan aktivitas oksidatif yang tinggi, khususnya pada membran sel. Tubuh manusia memiliki sistem antioksidan yang terorganisir, terdiri dari komponen enzimatik dan non-enzimatik, yang bekerja secara sinergis untuk menangkal kerusakan akibat radikal bebas. Kadar MDA yang tinggi juga bisa menjadi penanda stres oksidatif dan sering dikaitkan dengan proses penuaan serta berbagai penyakit degeneratif.<sup>43</sup>

Peningkatan kadar MDA juga berkorelasi dengan komplikasi kronik DMT2, baik makrovaskular maupun mikrovaskular, karena stres oksidatif turut menyebabkan disfungsi endotel, kerusakan ginjal, neuropati, dan kerusakan jaringan hati. Dengan demikian, pengukuran kadar MDA digunakan dalam berbagai penelitian sebagai parameter untuk menilai tingkat kerusakan oksidatif, serta efektivitas intervensi terapi, seperti pemberian antioksidan atau vitamin D, yang bertujuan menghambat peroksidasi lipid.<sup>44</sup>

## 2.5 Hubungan Kadar Glukosa Dengan Kadar MDA Pada DMT2

Diabetes Melitus Tipe 2 memiliki hubungan antara kadar glukosa dengan kadar MDA dalam tubuh. Kadar glukosa darah yang tinggi atau hiperglikemia secara kronik dapat meningkatkan produksi ROS melalui jalur metabolismik seperti jalur poliol, jalur heksosamin, jalur aktivasi protein kinase C, serta pembentukan *Advanced Glycation End-Products* (AGEs) yang pada akhirnya meningkatkan akumulasi ROS ditandai dengan kerusakan berbagai komponen sel, salah satunya adalah membran lipid, melalui proses peroksidasi lipid.<sup>12</sup>

Peningkatan kadar MDA menggambarkan adanya peningkatan produksi radikal bebas atau ROS dalam tubuh. Peningkatan kadar MDA memicu terjadinya peroksidasi lipid, yaitu proses oksidatif yang merusak membran sel melalui oksidasi asam lemak tak jenuh. MDA sebagai produk akhir dari peroksidasi lipid dapat dilepaskan ke dalam sirkulasi darah, sehingga kadar MDA yang meningkat merupakan indikator adanya stres oksidatif yang signifikan. Stres oksidatif diinduksi oleh hiperglikemia kronik dalam DMT2 yang berperan penting dalam peningkatan kadar MDA dan menggambarkan kerusakan oksidatif pada jaringan tubuh, maka dari itu kadar MDA meningkat.<sup>11</sup>



Gambar 2. 4 Pembentukan MDA

Kondisi hiperglikemia kronik dan konsumsi diet tinggi lemak memicu peningkatan stres oksidatif, yang dapat diukur melalui kadar MDA pada jaringan hepar dan ginjal. Peningkatan kadar MDA mencerminkan kerusakan sel dan jaringan akibat radikal bebas. *Malondialdehyde* dapat digunakan sebagai *biomarker* untuk menilai hubungan dan tingkat kerusakan organ hepar dan ginjal pada tikus model diabetes melitus tipe 2 yang diberikan diet tinggi lemak.<sup>10</sup>

## 2.6 Pengaruh Vitamin D Terhadap Kadar MDA Pada DMT2

Vitamin D merupakan sebuah vitamin larut lemak bertanggung jawab atas pengaturan homeostasis kalsium dan fosfat serta bertindak sebagai antioksidan dan imunomodulator. Vitamin D berperan memperbaiki fungsi insulin dengan cara meningkatkan ekspresi gen dari reseptor insulin manusia yang berperan dalam

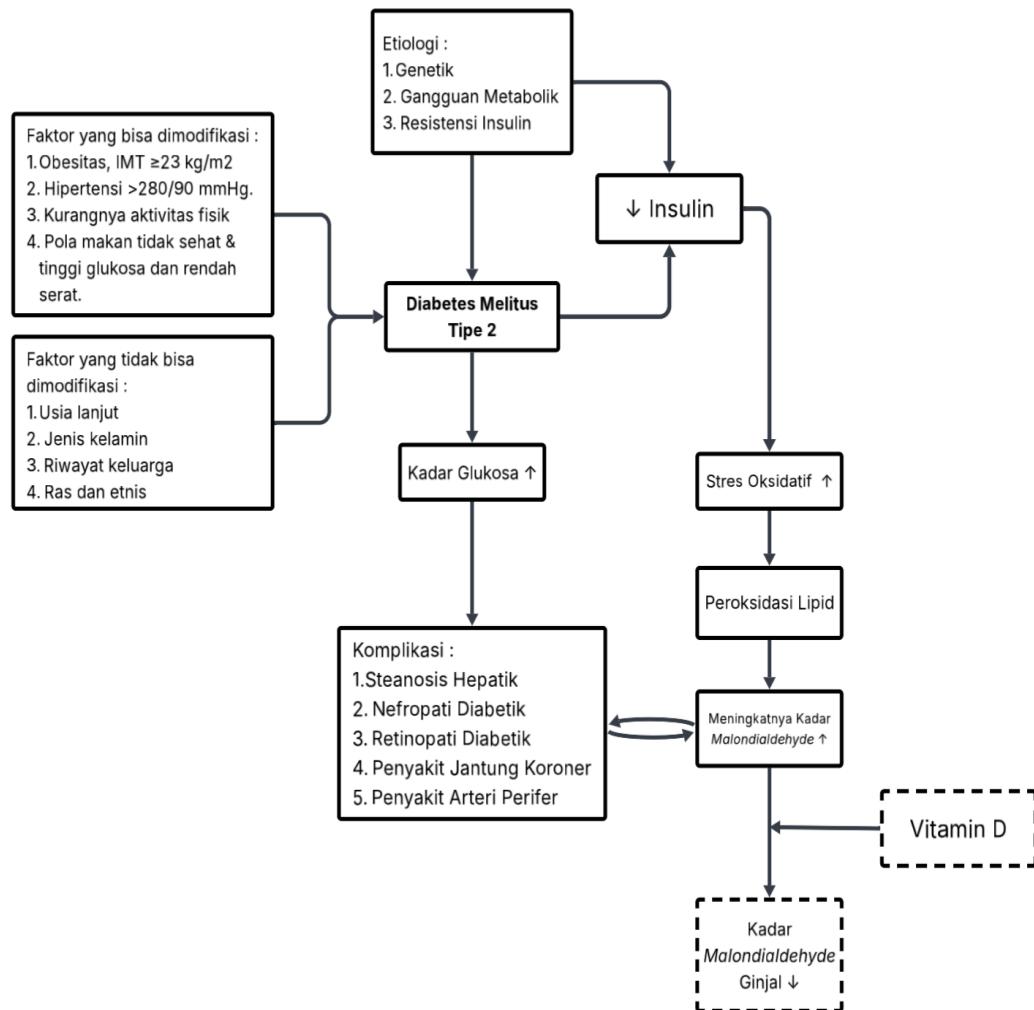
memproduksi protein sehingga terjadinya penurunan insulin. Vitamin D yang sudah menurunkan insulin kemudian berperan sebagai proses peroksidasi lipid melalui peningkatan aktivitas sistem antioksidan.<sup>41</sup>

Vitamin D menekan aktivitas enzim prooksidan untuk meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti *Superoksid Dismutase* (SOD) berfungsi mengubah superokida menjadi hydrogen peroksid dan *Glutathione Peroksidase* (GPx) berfungsi menetralkan peroksidasi lipid, yang membantu mengurangi jumlah radikal bebas.<sup>45</sup> Vitamin D dengan peningkatan aktivitas enzim-enzim tersebut mengakibatkan tubuh lebih efektif dalam menetralkan ROS pada kondisi DMT2. Kombinasi vitamin D secara keseluruhan menurunkan paparan terhadap kerusakan membran sel dengan proses peroksidasi lipid yang menjadi sedikit sehingga produksi dari MDA juga akan menurun, hal ini menunjukkan vitamin D sebagai agen protektif terhadap kerusakan oksidatif organ metabolismik pada DMT2.<sup>46</sup>

## BAB III

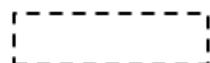
### KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Teori



Gambar 3. 1 Kerangka Teori

Keterangan :

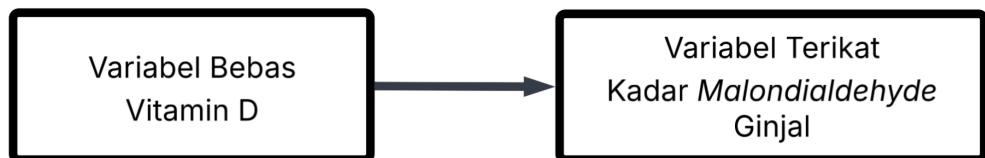


: Diteliti



: Tidak diteliti

### 3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3. 2 Kerangka Konsep

### 3.3 Hipotesis Penelitian

H1 : Terdapat hubungan kadar *Malondialdehyde* ginjal pada tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberikan vitamin D.

H0 : Tidak terdapat hubungan kadar *Malondialdehyde* ginjal pada tikus diabetes melitus tipe 2 yang diberikan vitamin D.

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Ruang Lingkup Penelitian**

Ruang lingkup penelitian ini adalah bidang kedokteran terutama ilmu penyakit dalam dan ilmu biomedis.

#### **4.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium *Animal House* dan di Laboratorium Penelitian dan Inovasi (LPI) Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah. Waktu penelitian dimulai dari bulan april 2025 sampai dengan september 2025 di Laboratorium *Animal House* dan Laboratorium Penelitian dan Inovasi (LPI) Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah.

#### **4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan penelitian *posttest control group design*.

#### **4.4 Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **4.4.1 Populasi**

Populasi target di penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*). Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) yang berusia 8-12 minggu dengan berat badan sekitar 150-200 gram/ekor.

##### **4.4.2 Sampel**

Sampel pada penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dan eksklusi adalah sebagai berikut:

1. Kriteria Inklusi

- a) Tikus jantan dewasa dalam kondisi yang sehat.
- b) Tikus dengan kadar glukosa sewaktu besar sama dengan  $>200$  mg/dl.

2. Kriteria Eksklusi

- a) Tikus mati pada saat penelitian.
- b) Tikus mengalami infeksi selama penelitian.
- c) Tikus sakit selama penelitian.

#### **4.4.3 Teknik Sampling**

Teknik sampling yang digunakan adalah *total sampling* dengan sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

#### **4.4.4 Besar Sampel**

Besar sampel adalah objek yang akan diteliti dan dapat dianggap mewakili seluruh populasi. Untuk menentukan besar sampel digunakan rumus *feederer* sebagai berikut :

$$(t - 1)(n - 1) \geq 15$$

Keterangan :

t : Jumlah Kelompok

n : Jumlah Sampel

Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan pada tikus jantan, yaitu :

- a) Kelompok 1 : Kontrol, tikus normal diberikan pakan standar.
- b) Kelompok 2 : Perlakuan 1 (P1), tikus diberikan pakan standar dan ditambahkan Vitamin D 415 IU/hari.
- c) Kelompok 3 : Perlakuan 2 (P2), tikus diberikan pakan tinggi lemak dan induksi Streptozotocin (STZ) 60 ml/Kg.

d) Kelompok 4 : Perlakuan 3 (P3), tikus diberikan pakan tinggi lemak, induksi Streotozotocin (STZ) dan ditambahkan Vitamin D 415 IU/hari.

e) Kelompok 5 : Perlakuan 4 (P4), tikus diberikan pakan tinggi lemak, induksi Streotozotocin (STZ) dan ditambahkan Vitamin D 1.100 IU/hari.

$$(5 - 1)(n - 1) \geq 15$$

$$4(n - 1) \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 15 + 4$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 5$$

Pada penelitian ini, jumlah sampel objek penelitian yang digunakan sebanyak 25 ekor hewan uji. Setiap kelompok terdiri dari 5 ekor hewan uji yaitu tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*).

#### 4.5 Variabel Penelitian

##### 4.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian Vitamin D.

##### 4.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar *Malondialdehyde* ginjal pada tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) dengan DMT2.

#### 4.6 Definisi Operasional

Tabel 4. 1 Definisi Operasional

No	Variabel Penelitian	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Kadar vitamin D	Kadar vitamin D adalah jumlah vitamin D yang terukur didalam ginjal tikus.	ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)	$\mu\text{g/mL}$	Rasio

2.	Kadar <i>Malondial dehyde</i> (MDA)	Kadar MDA adalah jumlah senyawa <i>dialdehyd</i> yang terukur di ginjal tikus berupa supernaktan yang mengandung MDA.	<i>Spektrofoto meter</i>	MDA Rendah <0.05 $\mu$ mol/mL. MDA Normal 0,05-10 $\mu$ mol/mL. MDA Tinggi >10 $\mu$ mol/mL.	Ordinal
----	-------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

## 4.7 Cara Pengumpulan Data Penelitian

### 4.7.1 Bahan

#### 4.7.1.1 Hewan Coba dan Bahan Untuk Pemeliharaan Hewan Coba

1. Tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.
2. Sekam.
3. Makanan dan minuman tikus putih jantan (*Rattus Norvegicus*) berupa pakan tinggi lemak.

#### 4.7.1.2 Bahan Sediaan Uji

1. Vitamin D 415 IU dan 1.100 IU.
2. *Streotozotocin* (STZ).

#### 4.7.1.3 Bahan Untuk Analisis MDA Hepar dan Ginjal

1. Formalin.
2. Alkohol.
3. *Phosphate Buffered Saline* (PBS).
4. *Thiobarbituric Acid* (TBA).
5. *Trichloroacetic Acid* (TCA).

#### **4.7.2 Alat**

1. Kandang hewan coba.
2. Kit antigen dan antibody ELISA
3. Tempat makan dan minum tikus.
4. *Oral sonde.*
5. *Glucometer.*
6. *Microtube.*
7. Sarung tangan.
8. Jas laboratorium.
9. Neraca analitik.
10. *Spektrofotometer.*

#### **4.7.3 Cara Kerja**

##### **1. Aklimatisasi Tikus Putih Jantan**

Penelitian ini menggunakan kandang berbahan dasar plastik dengan penutup kawat, sehingga dapat dibongkar pasang dengan mudah. Desain kandang tersebut memungkinkan observasi perilaku dan kondisi mencit secara lebih optimal dari luar, serta memfasilitasi proses pengambilan dan pemantauan selama masa penelitian. Alas kandang dilapisi sekam untuk meningkatkan kenyamanan hewan uji. Sekam diganti setiap dua hari sekali untuk menjaga kebersihan lingkungan kandang. Tikus dilakukan penimbangan berat badan serta penandaan menggunakan spidol sebelum dimasukkan ke dalam kandang. Tindakan penandaan ini bertujuan untuk mempermudah mengidentifikasi individu tikus selama pemberian perlakuan.

## 2. Pengembangan Tikus Putih Jantan dengan Diabetes Melitus Tipe 2

Tikus diberikan pakan tinggi lemak sebanyak 30 gr/kg sampai dengan kadar glukosa  $>200$  mg/dl. Tikus diinduksi *Streotozotocin* (STZ) 60 ml/kg selama 10 hari untuk peningkatan gula darahnya sebelum dilakukan pretest. Induksi STZ melalui *Intraperitoneal* (IP). Kadar glukosa diukur dengan *glucotest*, ujung ekor tikus dipotong 0,2-2 cm menggunakan gunting, lalu darah yang keluar akan diteteskan pada stik *glukometer* kemudian catat angka yang muncul. Tindakan injeksi STZ akan dilakukan sampai menyentuh angka  $>200$  mg/dl.

## 3. Pemberian Vitamin D

Pemberian vitamin D pada kelompok perlakuan dilakukan secara *intragastric*, yaitu melalui saluran pencernaan menggunakan alat sonde, dengan frekuensi satu kali sehari. Dosis vitamin D yang diberikan untuk kelompok 2 adalah 415 IU/hari yang telah diberikan pakan standar standar selama 3 minggu, kelompok 4 diberikan vitamin D sebanyak 415 IU/hari, dan kelompok 5 diberikan vitamin D sebanyak 1.100 IU. Vitamin D terlebih dahulu dimasukkan ke dalam spuit, kemudian disalurkan langsung ke lambung tikus melalui sonde untuk memastikan dosis yang tepat masuk ke dalam tubuh hewan uji. Kelompok pemberian vitamin D ini akan di evaluasi setelah 30 hari.

## 4. Intervensi Hewan Coba

Tikus yang sudah diinduksi STZ dan gula darah didapatkan  $>200$  mg/dl, suplementasi vitamin D dan diberikan label pada setiap kelompok perlakuan.

- Kelompok 1 : Kontrol, tikus normal diberikan pakan standar.

- b) Kelompok 2 : Perlakuan 1 (P1), tikus diberikan pakan standar dan ditambahkan Vitamin D 415 IU/hari.
- c) Kelompok 3 : Perlakuan 2 (P2), tikus diberikan pakan tinggi lemak dan induksi Streptozotocin (STZ) 60 ml/Kg.
- d) Kelompok 4 : Perlakuan 3 (P3), tikus diberikan pakan tinggi lemak, induksi Streptozotocin (STZ) dan ditambahkan Vitamin D 415 IU/hari.
- e) Kelompok 5 : Perlakuan 4 (P4), tikus diberikan pakan tinggi lemak, induksi Streptozotocin (STZ) dan ditambahkan Vitamin D 1.100 IU/hari.

## 5. Proses preparasi sampel dari bahan baku tersimpan (BBT)

Pengambilan BBT dilakukan dengan cara membius tikus dengan ketamin sebanyak 1 ml menggunakan sputit 3 cc secara subkutan. Pengambilan sampel hepar dan ginjal tikus. Sampel ginjal tikus dikumpulkan dalam *microtube*. Tahap selanjutnya yaitu proses penyimpanan dalam suhu beku untuk menjaga stabilitas senyawa biokimia di dalam jaringan. Sampel jaringan yang telah disimpan pada suhu -80°C terlebih dahulu diturunkan ke suhu -40°C, kemudian diturunkan kembali ke suhu -20°C, selanjutnya dikeluarkan dan dicairkan secara perlahan (*thawing*) pada suhu 4°C untuk mencegah denaturasi protein dan degradasi enzimatik akibat perubahan suhu yang ekstrem. Sampel ginjal yang sudah dicairkan selanjutnya dibersihkan menggunakan larutan *Phosphate Buffered Saline* (PBS) dingin untuk menghilangkan sisa darah dan kotoran yang dapat mengganggu analisis biokimia. Jaringan kemudian ditimbang dan dilakukan proses

homogenisasi PBS dalam kondisi dingin. Homogenisasi bertujuan untuk menghancurkan jaringan secara merata agar diperoleh ekstrak seluler yang mengandung senyawa target seperti MDA. Tahapan selanjutnya yaitu homogenat disentrifugasi pada kecepatan 5.000 rpm selama 10–15 menit pada suhu 4°C untuk memisahkan fraksi supernatant atau cairan bening yang mengandung senyawa terlarut dari sisa jaringan. Supernatan yang mengandung senyawa aktif kemudian dipindahkan ke tabung mikrosentrifus steril dan supernatan inilah yang digunakan sebagai sampel untuk analisis kadar MDA dan parameter biokimia

## 6. Pengukuran Kadar MDA

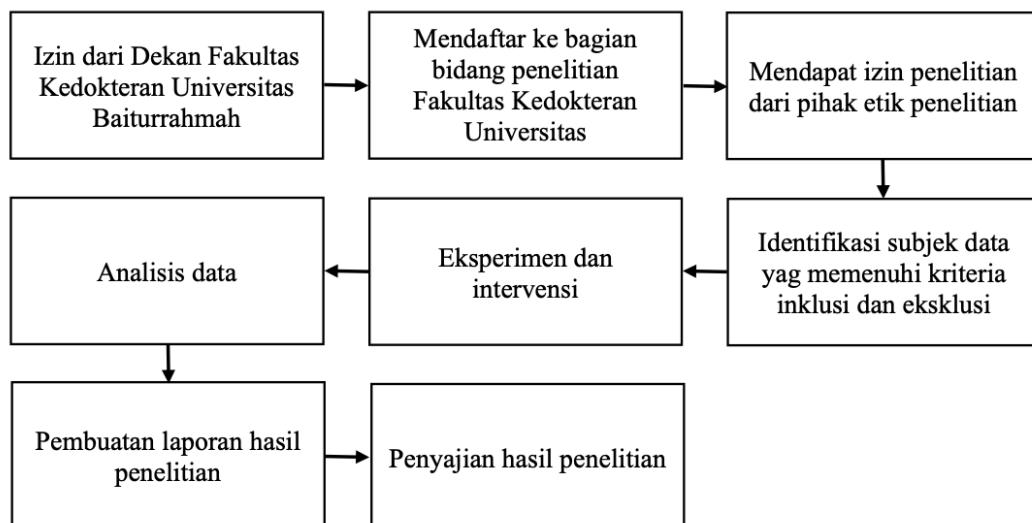
Pengukuran kadar MDA, yang merupakan produk akhir dari proses peroksidasi lipid dan sering digunakan sebagai indikator stres oksidatif, dilakukan menggunakan metode enzimatik dengan reagen *Thiobarbituric Acid* (TBA) dan *Trikloroasetat Acid* (TCA). Proses analisis dimulai dengan menimbang sampel ginjal tikus DMT2 sebanyak 100 gram menggunakan neraca analitik, kemudian dihomogenisasi atau dihancurkan dalam larutan buffer fosfat untuk memastikan pecahnya struktur seluler secara optimal. Tambahkan sebanyak 20 ml larutan TCA ke dalam homogenate. Homogenat yang telah ditambahkan TCA kemudian disentrifugasi pada kecepatan 5000 rpm selama 10-15 menit untuk memisahkan supernatan yang mengandung MDA. Tambahkan TBA ke dalam supernaktan. Supernatan ini selanjutnya dipanaskan pada suhu 80°C selama 10 menit guna menginisiasi reaksi pembentukan kompleks MDA, lalu didinginkan sebelum dilakukan pengukuran. Kandungan MDA dalam supernatan diukur

menggunakan *Spektrofotometer* pada panjang gelombang 530 nm. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan kurva standar MDA untuk menentukan konsentrasi akhir MDA dalam sampel. Metode ini dinilai efektif dalam mendeteksi tingkat stres oksidatif di hepar dan ginjal tikus diabetes melitus tipe 2 melalui identifikasi kadar MDA sebagai penanda peroksidasi lipid.

#### 4.7.4 Jenis Data

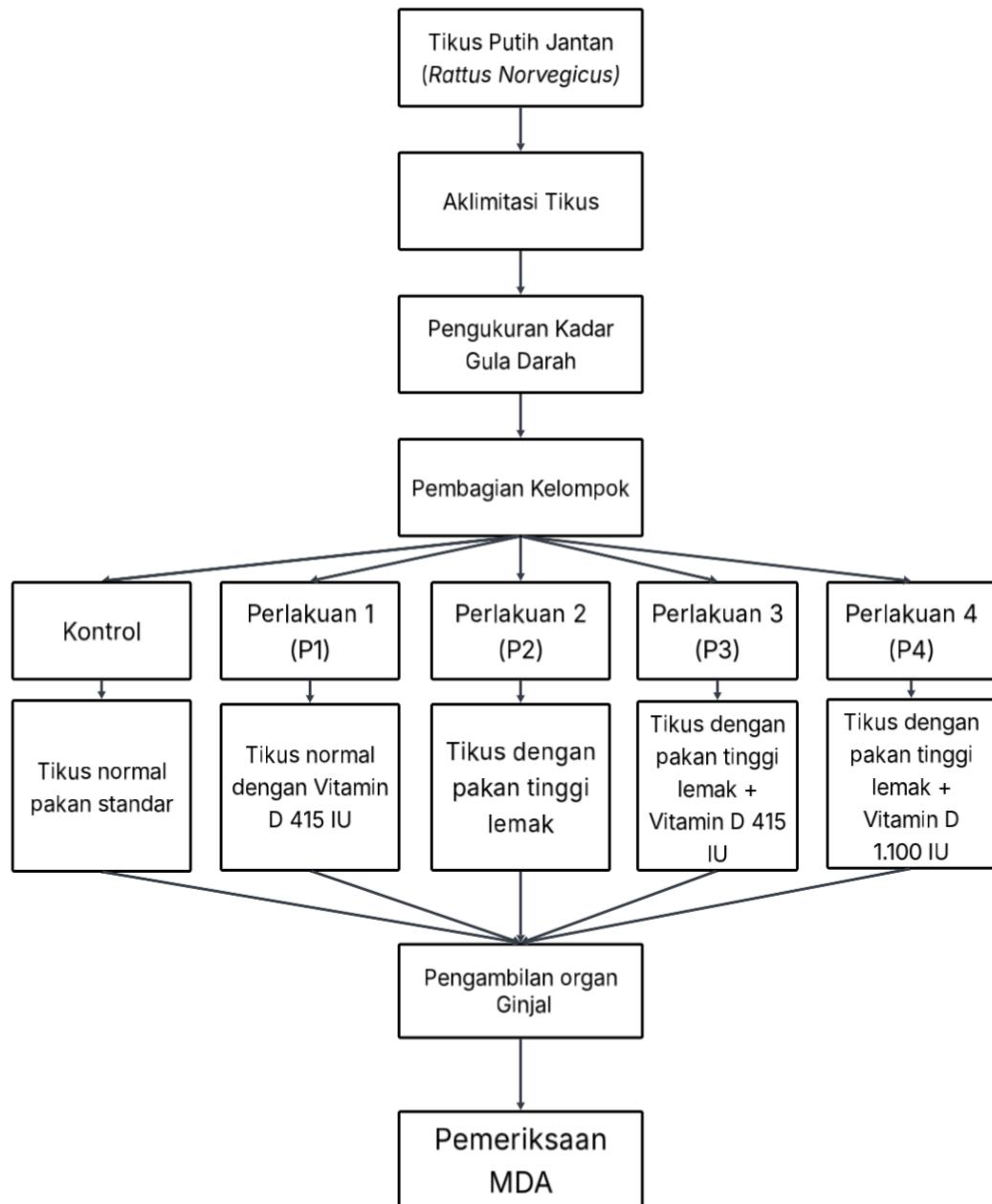
Jenis data penelitian ini adalah data primer yaitu hasil dari Laboratorium Penelitian dan Inovasi (LPI) terhadap hubungan kadar *Malondialdehyde* ginjal pada tikus model DMT2 dibandingkan dengan kelompok control yang merupakan bahan baku tersimpan (BBT).

#### 4.8 Alur Penelitian



Gambar 4. 1 Alur Penelitian

#### 4.9 Prosedur Penelitian



Gambar 4. 2 Prosedur Penelitian

#### **4.10 Analisis Data**

Penyajian data dilakukan setelah penelitian dan analisis data dengan menggunakan Aplikasi SPSS 25. Data yang diolah dan dianalisis akan dilampirkan dalam bentuk deskripsi berupa tabel dan narasi. Data yang ditampilkan dalam bentuk tabel berfungsi untuk mempermudah dalam membaca dan memahami hasil penelitian, sedangkan data dalam bentuk narasi berfungsi untuk memberikan penjelasan dan membantu mempermudah pembaca untuk memahami data tabel hasil penelitian.

#### **4.11 Etika Penelitian**

Peneliti mengajukan surat permohonan atas kelayakan etik disertai dengan proposal penelitian yang ditujukan kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah dan persetujuan penelitian di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah. Atas dasar persetujuan tersebut peneliti melakukan penelitian. Pada saat melakukan penelitian, peneliti diminta untuk dapat membuat serta dapat menyesuaikan dengan protokol standar penelitian yang telah ditetapkan dalam etik penelitian Kesehatan.

Etik penelitian Kesehatan secara umum tercantum dalam *Word Medical Association*, yaitu:

1. *Respect*, yaitu dapat menghormati hak serta martabat sesama mahluk hidup, dengan melimpahkan kebebasan memilih dan berkeinginan, dan dapat bertanggung jawab terhadap dirinya sendiri dan hewan coba.
2. *Beneficence*, peneliti haruslah memastikan bahwa penelitian ini bermanfaat bagi manusia dan manfaat yang didapatkan harus lebih besar dibandingkan dengan resiko yang diterima.

3. *Justice*, bersikap adil dalam memanfaatkan hewan percobaan dan keseimbangan perlakuan harus dipertimbangkan sesuai dengan kebutuhan penelitian.

Peneliti juga harus menerapkan prinsip 3 R dalam protokol penelitian, yaitu:

1. *Replacement* merupakan pemanfaatan hewan coba yang sebelumnya sudah diperhitungkan dengan pertimbangan yang didasari oleh pengalaman peneliti sebelumnya serta literatur yang dapat menjadi dasar dalam menjawab pertanyaan peneliti, serta tidak dapat dimanfaatkan oleh mahluk hidup.
2. *Reduction* merupakan pemanfaatan hewan seminimal mungkin, namun tetap memperoleh hasil yang maksimal, yaitu dengan menggunakan rumus sampel yaitu rumus *Federer* dalam bentuk  $(n-1) (t-1) \geq 15$ , dimana n merupakan jumlah kelompok perlakuan.
3. *Refinement* merupakan memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi. Perlakuan yang harus dilakukan diantaranya menghormati hak tikus sebagai hewan coba, memelihara tikus dengan baik, tidak menyakiti tikus, serta meminimalisir perlakuan sehingga menjamin kesejahteraan tikus sampai akhir penelitian.

#### 4.12 Jadwal Penelitian

Tebel 4. 2 Jadwal Penelitian

Bulan	April	Mei	Juni	Juli	Agust	Sept	Okt	Nov	Des
Kegiatan									
Penyusunan proposal									
Ujian proposal									
Perizinan etik									
Pengambilan Data									
Pengolahan Data									
Penyusunan laporan									
Ujian akhir dan revisi									