

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D TERHADAP KADAR
KREATININ DARAH PADA TIKUS DENGAN
DIABETES MELITUS TIPE 2**

SKRIPSI



INKHA PRAJADINA

2210070100026

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BAITURRAHMAH
PADANG
2025**

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D TERHADAP KADAR
KREATININ DARAH PADA TIKUS DENGAN
DIABETES MELITUS TIPE 2**

SKRIPSI



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

INKHA PRAJADINA

2210070100026

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BAITURRAHMAH
PADANG
2025**

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Inkha Prajadina

NPM : 2210070100026

Mahasiswa : Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Baiturrahmah, Padang.

Dengan ini menyatakan bahwa,

1. Karya tulis saya ini berupa skripsi dengan judul “ Pengaruh Pemberian Vitamin D Terhadap Kadar Kreatinin Darah pada Tikus dengan Diabetes Melitus Tipe 2 ”, 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 dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Apabila terdapat penyimpangan didalam 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, 15 September 2025
Yang membuat pernyataan,

Inkha Prajadina

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas kedokteran Universitas Baiturrahmah. Saya menyadari sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini tanpa bantuan dan bimbingan dari pihak sejak penyusunan proposal sampai terselesaiannya skripsi ini. Bersama ini saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. dr. Rendri Bayu Hansah, Sp.PD, FINASIM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah yang telah memberikan sarana dan prasarana sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar.
2. dr. Alief Dhuha, PhD dan dr. Widia Sari, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing penulis yang telah tulus ikhlas dan penuh kesabaran dengan meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan pengarahan yang berharga sampai akhir penulisan skripsi ini.
3. dr. Rendri Bayu Hansah, Sp.PD, FINASIM dan dr. Prima Adelin, Sp.PK selaku dosen penguji penulis yang telah yang bersedia meluangkan waktu untuk memberikan saran, dan arahan agar terselesaiannya penulisan skripsi ini.
4. Apt. Dassy Abdullah, S.Si, M.Biomed, PhD selaku Dosen Pembimbing Akademik penulis yang telah tulus ikhlas dan penuh kesabaran dengan meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan selama perkuliahan.

5. Bapak dan ibu Dosen Prodi Pendidikan Dokter yang telah memberikan pengetahuan yang sangat berharga selama penulis menempuh perkuliahan di Universitas Baiturrahmah Padang.
6. Terima Kasih yang teristimewa kepada kedua orang tua penulis ayah Khairul dan ibu Indriyani. Penulis menyadari tidak ada kata yang mampu menggambarkan rasa syukur, dengan penuh cinta dan ketulusan, izinkan penulis mengucapkan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada ayah dan umi. Terima kasih atas doa, dukungan, dan cinta yang tiada batasnya. Terima kasih sudah menjadi semangat bagi penulis sehingga penulis mampu menyelesaikan penulisan ini. Terima kasih sudah berjuang, mengorbankan waktu, tenaga, dan materi sehingga penulis dapat menjalani pendidikan di Fakultas Kedokteran ini.
7. Kepada Shidiq Herlambang Sulistio yang telah menjadi bagian penting dalam perjalanan perkuliahan penulis, terima kasih sudah selalu menguatkan penulis saat titik terendah penulis. Terima kasih sudah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ataupun materi kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Terima kasih sudah menjadi sosok rumah yang selalu ada untuk penulis.
8. Kepada Estika Eva Etana, S.Ked selaku kakak asuh penulis yang selalu menguatkan dan memberi bantuan kepada penulis di saat terberat kehidupan perkuliahan penulis.
9. Kepada Gischa Vatrisyia dan Eksa Augitri Syahza selaku teman penelitian penulis terima kasih sudah berkerja sama dan membantu penulis dalam melakukan penelitian sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Akhir kata, penulis berharap semoga Allah SWT berkenan membala
segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat
memberikan manfaat bagi berbagai pihak.

Padang, 15 September 2025

Inkha Prajadina

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D TERHADAP KADAR KREATININ DARAH PADA TIKUS DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 2

Inkha Prajadina

Latar Belakang : Diabetes melitus tipe 2 adalah kondisi hiperglikemia, dan resistensi insulin, sehingga dapat menyebabkan kerusakan fungsi ginjal. Indikator kerusakan fungsi ginjal adalah peningkatan kreatinin dalam darah. Vitamin D memiliki reseptor pada pankreas dan ginjal.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kadar vitamin D terhadap kadar kreatinin darah pada tikus dengan DM tipe 2.

Metode: Jenis penelitian ini adalah *Experimental In Vivo*, dengan rancangan *posttest control group design*. Penelitian menggunakan 25 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan yaitu, kelompok A (kontrol), kelompok B (pakan standar + vitamin D 415 IU/hari), kelompok C (DM tanpa vitamin D), kelompok D (DM + vitamin D 415 IU/hari), serta kelompok E (DM + vitamin D 1.100 IU/hari). Data dianalisis menggunakan SPSS.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan secara signifikan kadar vitamin D ($p=<0,05$) yaitu antara kelompok E (DM + vitamin D 1.100 IU) dibandingkan kelompok A (kontrol) ($p=0,003$). Pada kadar kreatinin didapatkan perbedaan secara signifikan ($p=<0,05$) pada kelompok B (tidak DM+vitamin D 415 IU) dibandingkan kelompok C (DM tanpa vitamin D) ($p=0,007$). Tidak terdapat korelasi secara signifikan antara kadar vitamin D terhadap kadar kreatinin darah ($p=0,798$).

Kesimpulan: Terdapat pengaruh pemberian vitamin D terhadap kadar kreatinin. Tidak ada korelasi antara kadar vitamin D terhadap kadar kreatinin.

Kata Kunci: Diabetes melitus tipe 2, Kreatinin, Vitamin D.

ABSTRACT

THE EFFECT OF VITAMIN D ADMINISTRATION ON BLOOD CREATININE LEVELS IN RATS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Inkha Prajadina

Background: Type 2 diabetes mellitus is a condition of hyperglycemia and insulin resistance, which can lead to kidney damage. An indicator of kidney damage is an increase in blood creatinine. Vitamin D has receptors in the pancreas and kidneys.

Objective: This study aims to determine the effect of vitamin D levels on blood creatinine levels in mice with type 2 diabetes.

Method: This type of research is Experimental In Vivo, with a posttest control group design. The study used 25 male white rats (*Rattus norvegicus*) divided into 5 treatment groups, namely, group A (control), group B (standard feed + vitamin D 415 IU/day), group C (DM without vitamin D), group D (DM + vitamin D 415 IU/day), and group E (DM + vitamin D 1,100 IU/day). Data were analyzed using SPSS.

Results: The results showed a significant difference in vitamin D levels ($p=<0.05$) between group E (DM + vitamin D 1,100 IU) compared to group A (control) ($p=0.003$). In creatinine levels, a significant difference ($p=<0.05$) was found in group B (no DM + vitamin D 415 IU) compared to group C (DM without vitamin D) ($p=0.007$). There was no significant correlation between vitamin D levels and blood creatinine levels ($p=0.798$).

Conclusion: There is an effect of giving vitamin D on creatinine levels. There is no correlation between vitamin D levels and creatinine levels.

Keywords: Creatinine, Type 2 diabetes mellitus, Vitamin D.

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
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 Institusi Pendidikan	4
1.4.2 Manfaat Bagi Peneliti.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Diabetes Melitus Tipe 2.....	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	7
2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko	8
2.1.4 Patofisiologi	9
2.1.5 Manifestasi Klinis	13
2.1.6 Diagnosis	14
2.1.7 Komplikasi	15
2.1.8 Tatalaksana	15
2.2 Hubungan Kreatinin dengan Diabetes Melitus	17
2.3 Vitamin D	19
2.3.1 Definisi	19
2.3.2 Pengaruh Vitamin D terhadap Diabetes Melitus	20
2.3.3 Pengaruh Vitamin D terhadap Fungsi Ginjal	21
BAB III. KERANGKA TEORI	23
3.1 Kerangka Teori	23
3.2 Kerangka Konsep	24
3.3 Hipotesis.....	24
BAB IV. METODE PENELITIAN	25
4.1 Ruang Lingkup Penelitian	25
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	25
4.3 Jenis dan Rancangan	25
4.4 Rancangan Penelitian Khusus	25
4.4.1 Populasi dan Sampel	25
4.4.2 Sampel.....	25

4.4.3	Cara Sampling	26
4.4.4	Besar Sampel	27
4.5	Variabel Penelitian.....	27
4.5.1	Variabel Bebas	27
4.5.2	Variabel Terikat	27
4.6	Definisi Operasional.....	28
4.7	Cara Pengumpulan Data.....	28
4.7.1	Bahan.....	28
4.7.2	Alat	28
4.7.3	Jenis Data	29
4.7.4	Cara Kerja	29
4.8	Alur Penelitian.....	33
4.9	Analisis Data	34
4.10	Etika Penelitian	34
BAB V.	HASIL PENELITIAN.....	35
5.1	Kadar Vitamin D Plasma Darah Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>).....	35
5.2	Kadar Kreatinin Plasma Darah Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>).....	36
5.3	Korelasi Antara Pemberian Vitamin D Terhadap Kadar Kreatinin Pada Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>).....	38
BAB VI.	PEMBAHASAN.....	39
6.1	Kadar Vitamin D Pada Tikus Yang Diinduksi Diabetes Melitus Tipe 2 Setelah Pemberian Vitamin D.....	39
6.2	Kadar kreatinin Darah Pada Tikus Yang Diinduksi Diabetes Melitus Tipe 2 Setelah Pemberian Vitamin D.....	40
6.3	Korelasi Antara Kadar Vitamin D Darah Dengan Kadar Kreatinin Darah Setelah Pemberian Vitamin D Pada Tikus Dengan Diabetes Melitus Tipe 2.....	43
6.4	Keterbatasan penelitian.....	45
BAB VII.	PENUTUP.....	47
7.1	Kesimpulan.....	47
7.2	Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA.....	48	
LAMPIRAN.....	52	

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Definisi Operasional	28
Tabel 5.1	Kadar Vitamin D plasma darah Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>).....	35
Tabel 5.2	Kadar Kreatinin plasma darah Tikus Putih Jantan (<i>Rattus norvegicus</i>).....	37
Tabel 5.3	Korelasi antara kadar Vitamin D dan Kreatinin.....	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2	10
Gambar 2.2	Konsep <i>the egregious eleven</i>	13
Gambar 2.3	Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2	15
Gambar 3.1	Kerangka Teori	23
Gambar 3.2	Kerangka Konsep	24
Gambar 4.1	Alur Penelitian	33
Gambar 5.1	Diagram Hubungan Perbandingan Kadar Vitamin D.....	36
Gambar 5.2	Diagram Hubungan Perbandingan Kadar Kreatinin.....	37

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus tipe 2 adalah gangguan metabolismik yang terjadi akibat terganggunya metabolisme glukosa sehingga dapat terjadi peningkatan glukosa dalam aliran darah.¹ Diabetes melitus tipe 2 dapat timbul akibat dari gangguan fungsi sel beta pankreas dan resistensi insulin.²

Diabetes melitus tipe 2 masih menjadi masalah kesehatan yang penting di masyarakat, baik secara global maupun di Indonesia. Menurut laporan dari *International Diabetes Federation* (IDF) dari 90% individu di dunia terkena diabetes melitus tipe 2. Berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) didapatkan penderita diabetes melitus pada tahun 2023 adalah sebesar 11,7%. Pada 2024, diperkirakan terdapat 667,8 juta individu berusia antara 65 hingga 99 tahun pada seluruh dunia mengalami diabetes melitus, dengan angka prevalensi mencapai 23,7%. Terdapat 588,7 juta yang mengidap diabetes melitus pada usia 20 hingga 79 tahun. Selain itu, data IDF menunjukkan bahwa Indonesia menduduki peringkat kedua dengan penderita diabetes melitus tertinggi di Asia-Pasifik dengan total 20,4 juta orang.³

Dalam beberapa literatur menyatakan diabetes melitus tipe 2 sebagai *the great imitator*, dikarenakan penyakit diabetes melitus dapat menyerang banyak organ dan menimbulkan banyak bentuk komplikasi dengan gejala yang bervariasi. Salah satu organ tubuh yang menjadi perjalanan komplikasi diabetes melitus tipe 2 adalah ginjal. Kerusakan ginjal diawali dengan kondisi mikroalbuminuria, yang nantinya secara klinis terdapat protein di dalam urine yang melebihi jumlah normal

dan berakhir dengan penurunan fungsi laju glomerulus sehingga dapat mengakibatkan gagal ginjal atau nefropati diabetik.⁴

Nefropati diabetik adalah kondisi penyakit kronik dari diabetes melitus tipe 2 dengan peningkatan kadar albumin dalam urine, penurunan laju filtrasi glomerulus, serta peningkatan tekanan darah. Gangguan pada laju filtrasi glomerulus dapat dilihat pada pengukuran kadar kreatinin di dalam darah. Berdasarkan penelitian dari Anik Laeli, dkk (2021) menyebutkan bahwa kadar kreatinin di dalam darah dapat menjadi parameter fungsi ginjal yang normal.^{4,5}

Kreatinin merupakan hasil sampingan dari pemecahan kreatin fosfat yang diolah oleh otot dan selanjutnya dikeluarkan melalui urin dengan proses penyaringan di ginjal. Jumlah kreatinin diproduksi oleh individu berkaitan dengan massa otot lurik yang dimiliki. Kreatinin serum dianggap lebih sensitif dan menjadi indikator spesifik dalam menilai fungsi ginjal karena konsentrasi kreatinin darah tidak dipengaruhi berbagai jenis makanan yang dikonsumsi.⁶ Penelitian yang dilakukan pada pasien penderita diabetes melitus menemukan adanya peningkatan serum kreatinin sebanyak 16,9%. Hal ini dikarenakan penurunan fungsi ginjal mencapai 50% dari kapasitas fisiologis di usia lebih dari 40 tahun. Kondisi hiperglikemia dan dislipidemia yang ditemukan pada pasien diabetes melitus menyebabkan inflamasi sehingga mengakibatkan penurunan suplai darah ke ginjal serta terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus yang menimbulkan peningkatan serum kreatinin.⁷

Dalam waktu beberapa tahun terakhir, terdapat peningkatan fokus kepada manfaat vitamin D di luar metabolisme tulang. Reseptor vitamin D juga diidentifikasi terdapat pada berbagai jenis jaringan, seperti otak, prostat, payudara,

sel imun, serta jaringan lainnya. Pada ginjal terdapat reseptor 1,25-dihydroxyvitamin D yang bisa memberikan efek perlindungan pada ginjal dari inflamasi, antifibrosis, dan menghambat sistem renin-angiotensin.⁸

Pada nefropati diabetik terdapat penurunan laju filtrasi glomerulus yang menyebabkan gangguan metabolisme vitamin D di ginjal sehingga menimbulkan penurunan kadar 1,25-dihydroxyvitamin D. Hal ini disebabkan oleh pengurangan aktivitas enzim CYP27B1, yang kemudian menghambat produksi 1,25-dihydroxyvitamin D3 dan merusak reabsorpsi 25(OH)D.⁹ Banyak penelitian yang melaporkan bahwa vitamin D dapat merespon proses pemecahan sel dan mendaur ulang komponen sel pada sel podosit, sel mesangial, sel endotel, dan sel tubular yang rusak.¹⁰

Suplementasi vitamin D juga memberikan manfaat pada individu yang menderita diabetes melitus tipe 2. Hal ini terjadi karena hadirnya elemen respon pada daerah promotor gen yang diinduksi oleh 1,25-dihydroxyvitamin D3 di sel beta pankreas, yang berarti sel beta pankreas ini juga mengekspresikan vitamin D reseptor (VDR) dan CYP27BI yang dapat meningkatkan sintesis dan sekresi insulin.¹¹

Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik membahas pengaruh pemberian vitamin D terhadap penurunan kadar kreatinin dalam darah yang merupakan salah satu parameter fungsi ginjal pada penderita diabetes melitus tipe 2. Dengan demikian penelitian ini diharapkan mampu memberikan pemahaman yang lebih mengenai gambaran pengaruh suplementasi vitamin D terhadap pasien diabetes melitus tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka diperoleh rumusan masalah yaitu “Bagaimanakah pengaruh pemberian vitamin D terhadap kadar kreatinin darah pada tikus dengan diabetes melitus tipe 2?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Secara garis besar tujuan umum penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin D terhadap kadar kreatinin darah sebagai parameter fungsi ginjal pada tikus yang diinduksi diabetes melitus tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar vitamin D pada tikus yang diinduksi diabetes melitus tipe 2 setelah diberikan vitamin D.
- b. Menilai kadar kreatinin darah pada tikus yang diinduksi diabetes melitus tipe 2 setelah pemberian vitamin D.
- c. Mengetahui korelasi antara kadar vitamin D darah dengan kadar kreatinin darah setelah pemberian vitamin D pada tikus dengan diabetes melitus tipe 2.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi pengetahuan yang bermanfaat bagi ilmu pengetahuan, institusi pendidikan, dan peneliti.

1.4.1 Manfaat bagi Institusi Pendidikan

- a. Hasil penelitian diharapkan memberikan informasi dan sumber referensi teoritis mengenai pengaruh pemberian vitamin D terhadap kadar kreatinin

darah sebagai parameter fungsi ginjal pada tikus yang diinduksi diabetes melitus tipe 2.

- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berguna sebagai referensi dan data dalam penelitian selanjutnya di Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah.

1.4.2 Manfaat Bagi Peneliti

- a. Meningkatkan pengetahuan dan kemampuan dalam menulis karya ilmiah khususnya terkait pengaruh pemberian vitamin D terhadap kadar kreatinin darah sebagai parameter fungsi ginjal pada tikus yang diinduksi diabetes melitus tipe 2.
- b. Mendapatkan pengalaman dalam melakukan penelitian menggunakan hewan uji coba dan bekerja di unit laboratorium.
- c. Sebagai salah satu syarat kelulusan dalam bentuk karya tulis ilmiah pada pendidikan pre-klinik program studi pendidikan dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus tipe 2 merupakan gangguan metabolisme glukosa yang bertambah parah seiring waktu dengan peningkatan kadar gula darah yang berkelanjutan. Situasi ini timbul karena hilangnya sensitivitas insulin pada sel di jaringan tubuh serta sel beta pankreas yang tidak cukup menghasilkan insulin. Insulin adalah hormon yang dihasilkan oleh pankreas yang berfungsi pada pengaturan jumlah glukosa dalam darah.¹²

Secara fisiologis insulin merupakan hormon peptida yang memiliki komposisi 25 pasang asam amino yang sangat penting dalam metabolisme energi seperti glukosa, lemak, dan protein. Pada otot rangka, insulin berfungsi dalam meningkatkan sintesis glikogen sehingga glukosa dapat tersimpan dalam otot sebagai energi cadangan. Dalam hepar, insulin berfungsi mengaktifkan sintesis glikogen, meningkatkan ekspresi gen adipogenik, dan menghambat glukoneogenesis dengan menurunkan ekspresi dari gen glukoneogenik. Pada jaringan lemak putih insulin akan menghambat lipolisis, meningkatkan pemindahan glukosa, dan adipogenesis.¹³

Pada diabetes melitus tipe 2 terjadi gangguan pada fungsi insulin seperti defisiensi insulin. Sel beta pankreas mengalami disfungsi sehingga menimbulkan gangguan reaksi pada fase pertama sintesis insulin. Efektivitas insulin juga dapat terganggu pada seorang individu yang mengonsumsi makanan tinggi lemak sehingga meningkatkan radikal bebas yang mengganggu kinerja insulin dalam

tubuh. Kedua kondisi tersebut dapat menimbulkan ketidakstabilan glukosa dalam darah sehingga menimbulkan kondisi hiperglikemia dan hipoglikemia yang menjadi penyebab terjadinya diabetes melitus tipe 2.¹⁴

2.1.2 Epidemiologi

Diabetes melitus tipe 2 adalah masalah kesehatan global dengan angka prevalensinya telah mengalami peningkatan dalam beberapa dekade terakhir. Menurut laporan dari *International Diabetes Federation* (IDF) di tahun 2024 terdapat 667,8 juta individu di dunia yang mengalami diabetes melitus dengan rentang usia 65 hingga 99 tahun. Menurut data IDF, Indonesia menempati urutan kedua di kawasan Asia-Pasifik sebagai negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak, yaitu mencapai 20,4 juta jiwa.³

Prevalensi dan jumlah kasus diabetes melitus tipe 2 secara keseluruhan di Indonesia, serta di setiap wilayah provinsi, diprediksi akan mengalami peningkatan signifikan antara tahun 2020 hingga 2045. Berdasarkan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023 diperoleh prevalensi pengidap diabetes melitus sebesar 11,7%. Secara keseluruhan, prevalensi diabetes melitus tipe 2 di negara Indonesia berkembang dari 9,19% pada 2020 (18,69 juta kasus) dan akan mencapai 16,09% pada 2045 (40,7 juta kasus). Kenaikan ini mencerminkan pertumbuhan sebesar 75,1% selama 25 tahun, dengan rata-rata pertumbuhan prevalensi senilai 3% setiap tahunnya.¹⁵

Provinsi dengan tingkat prevalensi tertinggi pada tahun 2045 adalah DKI Jakarta (23,11%), sementara yang terendah adalah Provinsi Nusa Tenggara Timur (8,91%). Berdasarkan tujuh daerah, rata-rata prevalensi diabetes tertinggi terdapat di wilayah Jawa-Bali (18,27%), dan yang terendah ada di wilayah Nusa Tenggara

(10,87%).¹⁵ Laporan tahunan dari pelayanan kesehatan di kota Padang dilaporkan bahwa penderita diabetes melitus di kota Padang pada tahun 2023 berjumlah 13.946 orang, dari jumlah tersebut terdapat 13.433 orang atau 96,3% penderita diabetes melitus yang mendapatkan pelayanan kesehatan sesuai standar.¹⁶

2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko

Etiologi dari diabetes melitus tipe 2 mencakupi beberapa gabungan faktor risiko internal dan faktor eksternal. Faktor risiko internal dapat mencakupi gangguan pada sekresi insulin, gangguan metabolismik, abnormalitas mitokondria, dan sekelompok gangguan toleransi glukosa. Faktor eksternal seperti gaya hidup dapat menjadi penyebab diabetes melitus tipe 2.¹²

Adapun faktor risiko diabetes melitus tipe 2 yaitu :

a. Faktor Genetik

Memiliki kerabat dekat yang menderita diabetes secara signifikan meningkatkan kemungkinan seseorang mengalami diabetes melitus tipe 2.¹²

b. Obesitas

Sejumlah besar lemak tubuh, khususnya di area perut, menjadi penyebab utama yang menyebabkan resistensi insulin dan munculnya diabetes melitus tipe 2 dengan IMT $\geq 25 \text{ kg/m}^2$.¹⁷

c. *Limited Physical Activity*

Tidak cukup bergerak secara teratur berhubungan dengan peningkatan kemungkinan terkena diabetes tipe 2.¹²

d. Penambahan Usia

Peluang untuk mengembangkan diabetes tipe 2 dapat mengalami peningkatan dengan bertambahnya usia, terutama setelah mencapai usia 45 tahun.¹²

e. Pola Makan

Diet yang kaya akan produk olahan, minuman manis, dan rendah serat dihubungkan dengan peningkatan risiko untuk terkena diabetes melitus tipe 2.¹²

f. Aspek Etnis

Beberapa kelompok etnis, seperti Afrika-Amerika, Hispanik, penduduk asli Amerika, dan Asia-Amerika, berisiko lebih tinggi untuk terkena diabetes melitus tipe 2.¹²

g. Diabetes Gestasional

Pada wanita penderita diabetes gestasional saat hamil mempunyai kemungkinan yang lebih tinggi untuk mengalami diabetes melitus tipe 2 di masa depan.¹²

h. Berat badan lahir (BBL) lebih dari 4 kg.¹²

i. Kesehatan Mental dan Stres

Stres yang bersifat kronis serta masalah psikologis dapat memengaruhi kadar glukosa dalam darah dan berkontribusi pada perilaku hidup tidak sehat, serta dapat meningkatkan peluang terkena diabetes melitus tipe 2.¹²

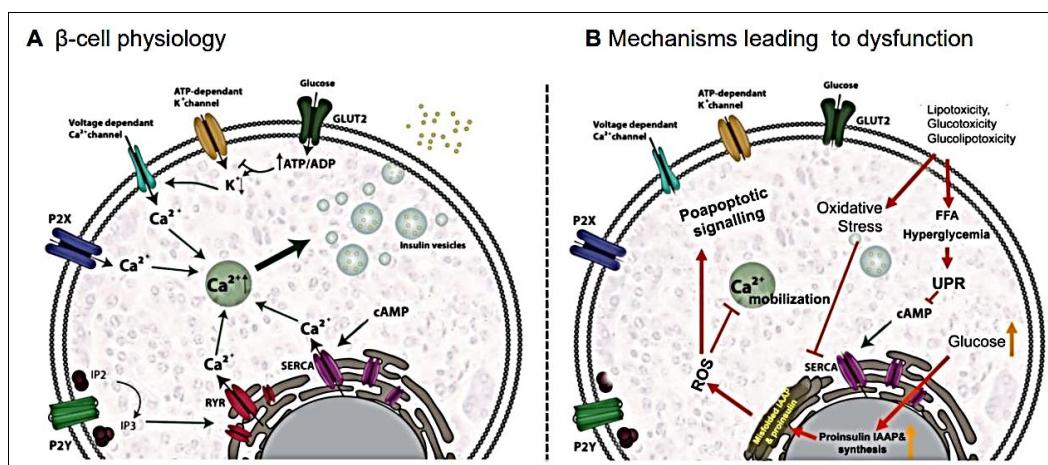
j. Tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg, HDL < 35 mg/dl dan nilai trigliserida > 250 mg/dl.²

2.1.4 Patofisiologi

Diabetes melitus tipe 2 dapat terjadi karena adanya kerusakan pada fisiologi

insulin dan sekresi insulin yang menghasilkan glukosa darah dalam jumlah di atas nilai normal. Disfungsi sel beta pankreas menghasilkan rendahnya sekresi insulin sehingga menyebabkan tubuh tidak dapat mempertahankan kadar glukosa pada kondisi normal. Pada kondisi resistensi insulin terjadi peningkatan produksi glukosa di hepar dan penurunan penyerapan glukosa di sel tubuh.¹⁸

Pelepasan insulin disebabkan oleh respon dari konsentrasi glukosa pada aliran darah, selanjutnya glukosa dapat masuk dalam sel melalui GLUT2. Proses katabolisme glukosa ini dapat menghasilkan peningkatan ATP/ADP, sehingga jalur kalium akan tertutup dan menyebabkan depolarisasi membran. Hal ini juga diikuti oleh pembukaan jalur Ca^{2+} yang akan memicu pelepasan insulin. Kondisi hiperglikemia dan hiperlipidemia dapat menyebabkan peningkatan stress oksidatif yang akan menghambat jalur Ca^{2+} serta mempercepat kematian sel (Gambar 2.1).¹⁸



Gambar 2.1 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2.¹⁸

Peningkatan kadar glukosa dan lipid yang kronik akan menyebabkan beberapa kondisi seperti inflamasi, penumpukan protein amiloid, gangguan pada retikulum endoplasma, dan gangguan metabolisme yang akan merespon jalur kematian sel, serta menginduksi pelepasan IL-1 sehingga makrofag akan meningkatkan kerusakan pada struktur sel, dan menganggu komunikasi antara sel.¹⁸

Konsep patofisiologi diabetes melitus tipe 2 (Gambar 2.2), dikenal dengan istilah *the egregious eleven* terdapat gangguan pada beberapa organ dan kerusakan pada sel beta pankreas dapat menciptakan kondisi hiperglikemia. Berikut penjelasan gangguan pada beberapa organ dalam patofisiologi diabetes melitus:¹⁹

1. Kegagalan sel beta pankreas

Kerusakan fungsi sel beta pankreas dapat dilihat saat diagnosis diabetes melitus tipe 2. Hal ini dikarenakan kerusakan sel beta pankreas dalam menghasilkan insulin.

2. Disfungsi sel alfa pankreas

Glukagon yang dihasilkan oleh sel alfa menyebabkan peningkatan kadar glukagon dalam plasma darah ketika puasa. Peningkatan sintesis glukosa yang tiba-tiba menyebabkan kondisi hiperglikemia.

3. Sel lemak

Resistensi terhadap efek antilipolisis dari insulin, mengakibatkan lipolisis dan kadar *free fatty acid* meningkat dalam plasma darah, akibatnya terjadi respon glukoneogenesis dan terjadi resistensi insulin pada organ hepar dan otot.

4. Otot

Pada diabetes melitus tipe 2, terjadi gangguan fungsi insulin secara luas di dalam sel otot akibat masalah pada *fosforilasi tirozin*. Hal ini menyebabkan terganggunya perpindahan glukosa ke dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, serta berkurangnya oksidasi glukosa. Akibatnya, tubuh kesulitan dalam memanfaatkan glukosa secara efisien, yang berkontribusi pada peningkatan kadar glukosa darah.

5. Hepar

Diabetes melitus tipe 2 merangsang glukoneogenesis sehingga meningkatkan produksi glukosa oleh hepar dalam kondisi puasa. Hal ini berkontribusi pada tingginya kadar glukosa darah pada individu dengan kondisi tersebut.

6. Otak

Pada otak insulin dapat menekan rasa lapar sehingga apabila terjadi resistensi insulin pada otak dapat meningkatkan nafsu makan.

7. Kolon

Probiotik dan prebiotik pada komposisi mikrobiota memainkan peran dalam menangani hiperglikemia.

8. Usus halus

Pada individu dengan diabetes melitus tipe 2 terjadi defisisensi GLP-1 dan resistensi terhadap hormon *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP).

9. Ginjal

Diabetes melitus tipe 2 terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2 sehingga menimbulkan peningkatan reabsorbsi glukosa dalam tubulus ginjal.

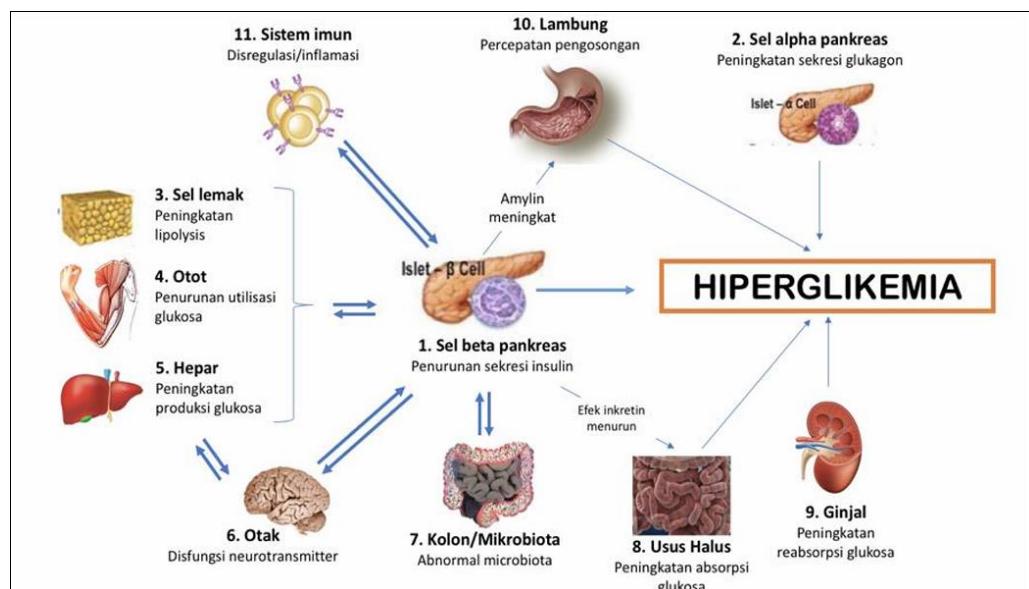
10. Lambung

Produksi enzim amilin yang mengalami penurunan disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas. Akibat yang timbulkan sehingga dapat terjadi percepatan pengosongan lambung dan reabsorbsi glukosa di usus halus mengalami peningkatan.

11. Sistem Imun

Sitokin menimbulkan respon inflamasi derajat rendah yang

berhubungan erat terhadap kondisi diabetes melitus.



Gambar 2.2. Konsep *the egregious eleven.*¹⁹

2.1.5 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari diabetes melitus tipe 2 antara lain:¹

1. Poliuria

Poliuria adalah kondisi ketika seseorang mengalami aktivitas pembuangan urin yang berlebih terutama pada malam hari. Kadar gula darah yang berlebihan menyebabkan ginjal akan mengeluarkan glukosa tersebut melalui urine.

2. Polifagi

Insulin yang bermasalah menyebabkan penyerapan glukosa dalam tubuh berkurang sehingga sel-sel tubuh terbatas dalam menghasilkan energi. Kondisi tubuh yang tidak mendapatkan energi yang cukup menyebabkan tubuh cepat lelah, dan rasa lapar yang berlebih.

3. Polidipsia

Polidipsia dapat terjadi dikarenakan produksi urine yang meningkat

sehingga menyebabkan tubuh mengirimkan rasa haus yang berlebih. Hal inilah yang menjadi penyebab terjadi peningkatan konsumsi air pada penderita diabetes melitus.

4. Gejala lainnya

Gejala lain yang dapat dikeluhkan bagi penderita diabetes melitus seperti rasa kantuk yang tidak dapat ditahan, penurunan berat badan, kelelahan, nyeri otot, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita.

2.1.6 Diagnosis

Diabetes melitus tipe 2 dapat terdiagnosa melalui pemeriksaan gula darah puasa, gula darah plasma dalam 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO), dan nilai HbA1c (Gambar 2.3). Berbagai keluhan juga dapat ditemukan pada penderita diabetes melitus tipe 2. Kemungkinan apabila seseorang mengalami diabetes melitus tipe 2 perlu dipikirkan apabila seseorang tersebut memiliki kriteria berikut:¹⁹

1. Keluhan khas dari diabetes melitus : poliuria, polidipsia, polifagi, dan kehilangan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya.
2. Pemeriksaan glukosa plasma puasa selama 8 jam $\geq 126 \text{ mg/dl}$.
3. Pemeriksaan glukosa plasma darah didapatkan nilai $\geq 200 \text{ mg/dl}$ setelah 2 jam pemeriksaan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
4. Glukosa plasma darah sewaktu $\geq 200 \text{ mg/dl}$ dengan keluhan klasik.
5. Pemeriksaan HbA1c dengan hasil $\geq 6,5 \%$.

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	< 5,7	70 – 99	70 – 139

Gambar 2.3 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2.¹⁹

2.1.7 Komplikasi

Diabetes melitus tipe 2 dapat menimbulkan beberapa komplikasi yang bersifat mikrovaskular maupun makrovaskular seperti berikut:

1. *Diabetic Foot Ulcer* (DFU) adalah salah satu komplikasi terkait diabetes melitus tipe 2. Hal ini merupakan akibat dari berbagai faktor, seperti masalah pada pembuluh darah perifer, anemia, infeksi, serta cedera lokal. Di Indonesia, angka kemunculan ulkus kaki diabetik mencapai 12%, yang lebih tinggi daripada tingkat prevalensi global.²⁰
2. Retinopati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskuler dari diabetes melitus tipe 2 yang ditandai oleh adanya peningkatan kadar glukosa pada pembuluh darah retina dengan kerusakan lapisan endotel.²¹
3. Komplikasi yang sering terjadi 50% pada penderita diabetes melitus tipe 2 yaitu neuropati diabetik. Seseorang dengan diabetes melitus tipe 2 memiliki 11 kali lebih beresiko mengalami neuropati diabetik.²²
4. Nefropati diabetik adalah komplikasi mikrovaskular dari diabetes melitus tipe 2 dimana terjadi penurunan fungsi ginjal sehingga menimbulkan gagal ginjal kronik. Nefropati diabetik merupakan penyebab kematian terbesar penderita diabetes melitus tipe 2.⁴

2.1.8 Tatalaksana

Tujuan tatalaksana pada penderita diabetes melitus secara umum meliputi:¹⁹

- a. Tujuan jangka pendek : mengurangi gejala diabetes melitus, meningkatkan kualitas hidup, dan mengurangi resiko komplikasi akut pada pasien diabetes melitus.
- b. Tujuan jangka panjang : mencegah serta menghambat proses komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler.
- c. Tujuan akhir pengelolaan ialah terjadi penurunan morbiditas dan mortalitas diabetes melitus.

Tatalaksana nonfarmakologi

Terdapat tiga poin utama dalam penanganan nonfarmakologi diabetes melitus yaitu edukasi, nutrisi medis, serta kegiatan fisik. Edukasi diberikan pada individu dengan diabetes melitus bertujuan untuk meningkatkan pemahaman mengenai kesadaran dari pencegahan dan penanganan diabetes melitus secara holistik. Salah satu contoh edukasi yang dapat diberikan pada pasien diabetes melitus yaitu tidak boleh berjalan tanpa alas kaki, termasuk di pasir, dan air.¹⁹

Nutrisi medis bagi pasien diabetes melitus yang dimaksud ialah mengikuti prinsip pola makan seimbang yang memperhatikan kebutuhan gizi, dan asupan kalori individu. Salah satu bentuk aktivitas fisik bagi penderita diabetes melitus seperti jalan cepat, jogging, hingga bersepeda santai.¹⁹

Tatalaksana Farmakologi

Defisiensi insulin dapat muncul sebagai akibat dari gangguan pada pankreas yang menyebabkan tidak adanya insulin setelah makan, berpuasa, atau kombinasi dari keduanya. Defisiensi insulin basal menyebabkan peningkatan kadar gula darah saat berpuasa, sedangkan defisiensi insulin setelah makan mengakibatkan peningkatan gula darah sesudah konsumsi makanan.¹⁹

Tujuan dari pengobatan adalah mengatur kadar gula darah baik saat berpuasa, setelah makan, serta membantu menekan gula darah yang berlebihan. Hal ini dapat dicapai melalui pemberian terapi insulin ataupun obat oral. Insulin yang digunakan terdiri dari jenis dengan efek sedang, panjang, atau sangat panjang. Pemberian obat oral yang dapat digunakan dan sangat umum ditemukan di masyarakat adalah metformin.¹⁹

Berikut beberapa golongan obat yang digunakan dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2:¹⁹

1. Obat antihiperglikemia oral.
 - a. Golongan obat pemicu sekresi insulin : sulfonilurea, glinid.
 - b. Obat dengan mekanisme meningkatkan sensitivitas insulin : metformin, tiazolidinedion (TZD)
 - c. Golongan obat dengan mekanisme menghambat alpha glucosidase : acarbose.
 - d. Penghambat enzim dipeptidil peptidase-4 : vildaglipin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin.
 - e. Penghambat enzim sodium glucose co-Transporter 2
2. Obat antihiperglikemia injeksi insulin.

2.2 Hubungan Kreatinin dengan Diabetes Melitus

Kreatinin merupakan hasil metabolisme alami dari otot rangka yang dikeluarkan dalam urine dan tidak akan diserap kembali oleh ginjal. Tinggi atau rendahnya kadar kreatinin di dalam darah menjadi penanda penting untuk mengetahui adanya masalah dengan fungsi ginjal. Pengujian serum kreatinin pada individu yang menderita diabetes melitus bisa mencerminkan perkembangan

penyakit diabetes yang telah mengarah ke komplikasi gagal ginjal.⁷

Pengukuran kadar kreatinin dianggap paling sensitif dalam penilaian fungsi ginjal dikarenakan kreatinin dihasilkan secara konstan oleh tubuh. Kreatinin merupakan limbah molekul yang dihasilkan oleh keratin dalam memproduksi energi di otot. Kreatinin dibawa oleh aliran darah menuju ginjal sehingga ginjal akan menyaring sebagian besar kreatinin dan membuangnya melalui urine. Kadar kreatinin dalam darah memiliki nilai normal yaitu 0,62 – 1,10 mg/dl pada laki-laki dan perempuan 0,45 – 0,75 mg/dl.²³

Disfungsi hormon insulin menyebabkan tingginya kadar gula darah pada individu dengan diabetes melitus. Kondisi tersebut mengakibatkan munculnya *Reactive Oxygen Species* (ROS), dikarenakan sel β pankreas memiliki lebih sedikit senyawa antioksidan dibandingkan dengan organ lainnya sehingga sangat rentan terhadap ROS. Ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan alami mengakibatkan proses oksidasi radikal bebas pada lipid di membran sel endotel glomerulus yang mengganggu laju filtrasi glomerulus.⁵

Kondisi hiperglikemia menyebabkan karakteristik seperti stress hemodinamik, gangguan metabolisme, inflamasi pada jaringan ikat, dan stress oksidatif. Perubahan hemodinamik akibat hiperglikemia menyebabkan peningkatan osmolaritas dalam kapiler glomerulus yang menyebabkan peningkatan tekanan glomerulus dan pelebaran arteriol aferen sehingga terjadi hiperfiltrasi glomerulus yang berakhir pada peningkatan laju filtrasi glomerulus. Stress oksidatif menyebabkan kerusakan pada membran basal glomerulus terutama pada podosit. Kerusakan podosit menyebabkan disfungsi sel endotel glomerulus, setelah itu terjadi gangguan pada filtrasi glomerulus.²⁴

Gangguan dalam laju filtrasi glomerulus dapat meningkatkan kadar kreatinin, sehingga kadar kreatinin dalam darah dapat digunakan sebagai indikator untuk menilai fungsi ginjal yang sehat.⁵ Kerusakan fungsi ginjal dinilai dengan beberapa klasifikasi, yaitu:²⁵

1. Stadium satu : kreatinin serum mengalami peningkatan $\geq 0,3$ mg/dl dalam 48 jam, dan $1,5 - 1,9$ kali dari baseline dalam seminggu.
2. Stadium dua : kreatinin serum mengalami peningkatan $2,0 - 2,9$ kali dari *baseline* dalam seminggu.
3. Stadium tiga : kreatinin serum mengalami peningkatan ≥ 4 mg/dl dengan peningkatan akut $0,5$ mg/dl atau dimulainya terapi pengganti ginjal dengan penurunan GFR < 35 mL/menit/ $1,73\text{ m}^2$ pada usia < 18 tahun.

Terdapat biomarker pada kondisi kerusakan fungsi ginjal, yaitu:²⁵

1. Penanda fungsi glomerulus : kreatinin serum, *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL).
2. Penanda fungsi tubulus : *retinol-binding protein*.
3. Penanda *injury*, kerusakan tubulus : *Kidney Injury Molecule – 1* (KIM-1), Interleukin – 18 (IL-18).

2.3 Vitamin D

2.3.1 Definisi

Vitamin D adalah jenis vitamin larut lemak dan terdiri dari dua bentuk, yaitu vitamin D3 (kolekalsiferol) dan vitamin D2 (ergokalsiferol). Vitamin D3 dihasilkan oleh kulit sebagai respons terhadap sinar ultraviolet B, sementara vitamin D2 diambil dari makanan. Selanjutnya di hati, vitamin D3 (kolekalsiferol) dan vitamin D2 (ergokalsiferol) dikonversi menjadi 25-hidroksi vitamin D. Setelah itu, pada

ginjal vitamin D mengalami perubahan jadi bentuk aktif yaitu 1,25-dihidroksi vitamin D, dengan bantuan dari senyawa 1-alfahidroksilase.²⁶

2.3.2 Pengaruh Vitamin D terhadap Diabetes Melitus

Vitamin D memperbaiki fungsi insulin dengan cara meningkatkan ekspresi gen dari reseptor insulin manusia yang berperan dalam memproduksi protein yang dikenal sebagai reseptor insulin. Protein reseptor insulin ini terletak pada lapisan luar berbagai jenis sel dan terikat pada insulin yang mengalir dalam aliran darah.²⁶

Peningkatan jumlah sel β pankreas yang mengalami apoptosis memainkan peran krusial dalam perkembangan diabetes. Jalur sinyal *mammalian target of rapamycin* (mTOR) memiliki peranan signifikan dalam peningkatan apoptosis pada sel β pankreas. Penelitian terbaru menunjukkan seseorang yang mengalami defisiensi vitamin D dapat menjadi faktor risiko yang signifikan untuk diabetes. Penelitian terbaru menyimpulkan bahwa 1,25-dihidroksi vitamin D3 mampu mencegah terjadinya apoptosis sel β pankreas dengan cara memperbaiki perubahan patologis dalam jalur sinyal mTOR.¹¹

Perubahan patologis sinyal mTOR disebabkan oleh tingginya kadar glukosa serta memodulasi ekspresi berbagai protein penghambat (DDIT4, TSC1, TSC2) yang berfungsi mengatur apoptosis dan juga dengan menahan peningkatan regulasi jalur sinyal mTOR. Dalam penelitian terbaru, ditemukan hubungan positif yang signifikan antara kadar 1,25-dihidroksi vitamin D3 dan level glukosa yang dapat diartikan sebagai suatu respons organisme untuk melindungi sel β pankreas dari kerusakan yang bersifat kronis dengan cara menjadikan 1,25-dihidroksi vitamin D3 sebagai respons terhadap peningkatan kadar glukosa, yang produksinya diawasi secara ketat oleh sistem endokrin.¹¹

2.3.3 Pengaruh Vitamin D terhadap Fungsi Ginjal

Suplementasi vitamin D dapat menekan sistem renin angiotensin dengan menekan reseptor angiotensin 1 dan menghambat sintesis renin di ginjal, sehingga akan mengurangi proteinuria dan melindungi nephron pada ginjal. Pada dosis tertentu vitamin D yang bentuk aktifnya yaitu 1,25 (OH)₂D diketahui dapat menurunkan ekspresi nuklear dari *factor kB* dan menyebabkan respon imunologis sehingga sel imun yaitu *T-helper 1* tersebut dapat melindungi ginjal dari kerusakan dan *T-helper 2* akan meningkatkan produksi sitokin sebagai imunomodulator.²⁷

Ginjal adalah organ yang sangat penting dalam metabolisme utama vitamin D. Ketika terjadi kerusakan pada ginjal tidak hanya metabolisme dan aktivasi vitamin D yang terganggu, tetapi laju filtrasi glomerulus, dan reabsorpsi tubular pada ginjal akan terganggu. Hal ini dikarenakan hilangnya protein terikat pada 25(OH)D₃ yang menyebabkan proteinuria. Banyak penelitian yang membuktikan bahwa aktivasi jalur reseptor VDR akan memberikan efek perlindungan pada ginjal, seperti anti inflamasi, anti proteinuria, anti fibrotic, dan perlindungan terhadap kerusakan sel podosit.²³

Temuan penelitian suplementasi vitamin D terhadap seseorang dengan kerusakan pada fungsi ginjal menunjukkan penurunan kadar kreatinin dalam darah dan perbaikan fungsi ginjal.²⁸ Penelitian dengan pemberian vitamin D sebanyak 1000 IU/hari selama 6 bulan pada individu dengan diabetes melitus tipe 2 menunjukkan penurunan rasio albumin-kreatinin. Hal ini mengindikasikan terjadi penurunan proteinuria dan potensi perbaikan fungsi ginjal. Vitamin D dapat menurunkan kadar kreatinin dengan cara mencegah inflamasi yang memicu IL-6 dan TNF- α . Perlindungan pada podosit juga membantu perbaikan fungsi flitrasi

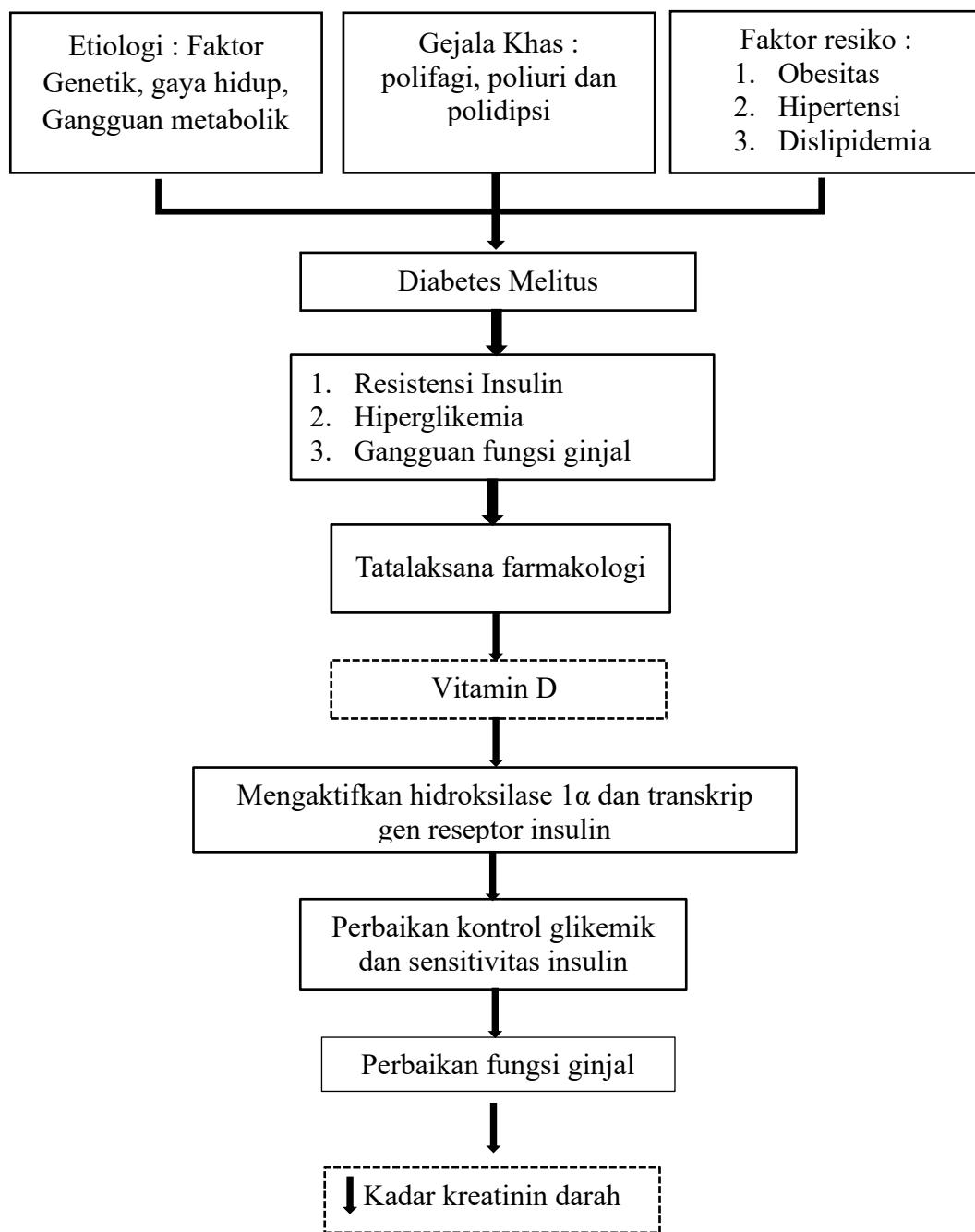
pada glomerulus.²⁹

Kerusakan podosit menyebabkan perubahan permeabilitas pada filtrasi glomerulus dengan merubah morfologi dari membran basal glomerulus. Perubahan ini dapat menyebabkan ginjal tidak dapat menyaring darah dengan normal sehingga zat sisa metabolisme seperti kreatinin yang seharusnya dikeluarkan melalui urine dapat ditemukan dalam darah.⁹

BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

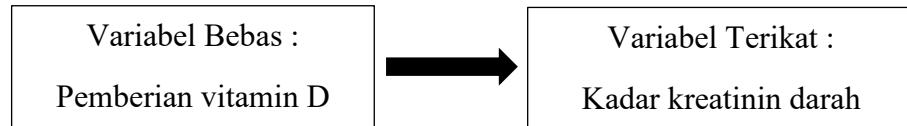
3.1 Kerangka Teori



Gambar 3.1 Kerangka Teori

Keterangan
Diteliti :
Tidak Diteliti :

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

3.3 Hipotesis

H1 : Terdapat pengaruh pemberian vitamin D terhadap penurunan kadar kreatinin darah pada tikus dengan diabetes melitus tipe 2.

H0 : Tidak terdapat pengaruh pemberian vitamin D terhadap penurunan kadar kreatinin darah pada tikus dengan diabetes melitus tipe 2.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian berupa bidang ilmu penyakit dalam, farmakologi dan biokimia.

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Biomedik dan *animal house* Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah. Waktu dilaksanakan penelitian ini pada bulan Februari sampai September 2025.

4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian adalah *Experimental In Vivo* dengan menggunakan hewan coba tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) sebanyak 25 ekor yang dibagi dalam 5 kelompok. Pada penelitian ini menggunakan rancangan *posttest control group design* dengan melakukan observasi sesudah perlakuan diberikan.

4.4 Rancangan Penelitian Khusus

4.4.1 Populasi dan Sampel

Populasi penelitian adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang berusia 8-12 minggu dengan berat badan 150-200 gram yang diinduksi diabetes melitus selama 10 hari dengan pemberian streptozotocin (STZ) 60 ml/kg dan sebelumnya diberikan pakan tinggi lemak sebanyak 30 gr/kg selama 3 minggu.

4.4.2 Sampel

Sampel penelitian adalah bahan baku tersimpan (BBT) dari plasma darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dengan diabetes melitus yang sebelumnya telah diberikan perlakuan sesuai dengan kelompok masing masing dengan rincian

sebagai berikut:

Kelompok A : Kontrol negatif, pemberian pakan standar.

Kelompok B : Pemberian pakan standar dan vitamin D sebanyak 415 IU/hari.

Kelompok C : Kelompok kontrol positif, Pemberian pakan tinggi lemak selama 3 minggu sebanyak 30 gr/kg dan diinduksi diabetes melitus dengan cara *streptozotocin* (STZ) intraperitoneal sebanyak 60 ml/kg.

Kelompok D : Pemberian pakan tinggi lemak selama 3 minggu sebanyak 30 gr/kg dan diinduksi diabetes melitus dengan cara injeksi *streptozotocin* (STZ) intraperitoneal sebanyak 60 ml/kg ditambah pemberian vitamin D sebanyak 415 IU.

Kelompok E : Pemberian pakan tinggi lemak selama 3 minggu sebanyak 30 gr/kg dan diinduksi diabetes melitus dengan cara injeksi *streptozotocin* (STZ) intraperitoneal sebanyak 60 ml/kg ditambah pemberian vitamin D sebanyak 1.100 IU.

4.4.3 Cara Sampling

Cara sampling penelitian adalah *simple random sampling* dengan sampel bahan baku tersimpan plasma darah tikus putih jantan tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang memenuhi kriteria penelitian.

4.4.4 Besar Sampel

Besar sampel merupakan objek yang dapat mewakili seluruh populasi. Untuk dapat mengetahui besar sampel peneliti menggunakan rumus *feederer* sebagai berikut:

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

Keterangan :

n = jumlah sampel per kelompok
t = jumlah kelompok

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

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

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

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 15 + 4$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75 = 5 \text{ (dibulatkan)}$$

Perhitungan besar sampel menggunakan rumus *feederer* didapatkan jumlah tikus 5 ekor pada setiap kelompok. Penelitian ini terdapat 5 kelompok perlakuan sehingga total tikus yang dipergunakan sebanyak 25 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

4.5 Variabel Penelitian

4.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian yaitu suplementasi vitamin D.

4.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian yaitu kadar kreatinin darah sebagai parameter fungsi ginjal pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dengan diabetes

melitus.

4.6 Definisi Operasional

Tabel 4.1 Definisi Operasional

No	Variabel Penelitian	Definisi operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Kadar vitamin D	Jumlah vitamin D dalam serum yang diukur melalui pemeriksaan laboratorium.	ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).	Analisis antigen dan antibody dari suatu sampel.	ng/ml	Rasio
2.	Kadar kreatinin	Jumlah kreatinin dalam darah sebagai zat sisa dari pemecahan keratin fosfat otot.	Spektrofotometri	Pengukuran absorbansi dari suatu panjang gelombang cahaya.	mg/dl	Rasio

4.7 Cara Pengumpulan Data

4.7.1 Bahan

Bahan baku tersimpan (BBT) plasma darah yang berasal dari tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dengan diabetes melitus tipe 2.

4.7.2 Alat

1. Kit antigen dan antibody ELISA
2. Micropipet
3. Microtube
4. Tabung EDTA
5. Reagen kreatinin
6. Spektrofotometri
7. Sarung tangan

8. Masker
9. Alkohol
10. Spuit 3 cc
11. Mangkok
12. Tube sampel
13. Alat tulis
14. Timer
15. Sentrifus

4.7.3 Jenis Data

Jenis data yang digunakan adalah data primer. Data dihasilkan dari pengukuran kadar vitamin D dan kadar kreatinin terhadap plasma darah tikus putih jantan yang telah diinduksi menjadi diabetes melitus setelah pemberian vitamin D yang merupakan bahan baku tersimpan (BBT).

4.7.4 Cara Kerja

Pengembangan Tikus Putih Jantan menjadi Diabetes Melitus

Pemberian pakan tinggi lemak menjadi faktor terciptanya kondisi hiperlipidemia dan menginduksi obesitas pada tikus. Perlakuan diberikan kepada 25 tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok A, kelompok B, kelompok C, kelompok D, dan kelompok E. Kelompok C, kelompok D, dan kelompok E diberikan pakan tinggi lemak sebanyak 30 gr/kg setiap hari. Pemberian pakan tinggi lemak dilakukan selama 3 minggu, setelahnya dilakukan injeksi *streptozotocin* (STZ) intraperitoneal 60 ml/kg dengan tujuan dari pemberian STZ ini diharapkan dapat menginduksi diabetes melitus pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) yang ditandai dengan peningkatan gula darah sewaktu

pada tikus tersebut.

Evaluasi kadar gula darah sewaktu dikerjakan setelah 10 hari sejak pemberian STZ. Apabila hasil pengukuran kadar gula darah sewaktu kurang dari 200 mg/dl maka akan dilakukan pengulangan pemberian STZ, kondisi diabetes melitus tikus putih jantan dapat ditegakkan apabila didapatkan kadar gula darah sewaktu lebih dari 200 mg/dl.

Suplementasi Vitamin D Melalui Oral Sonde

Setelah didapatkan pengukuran glukosa sewaktu dengan nilai lebih dari 200 mg/dl dan dipastikan dalam kondisi diabetes melitus. Kelompok B yang telah diberikan pakan standar 3 minggu akan diberikan vitamin D sebanyak 415 IU/hari, kelompok D diberikan vitamin D sebanyak 415 IU/hari, dan kelompok E sebanyak 1.100 IU/hari. Kelompok perlakuan pemberian vitamin D ini akan di evaluasi setelah 30 hari.

Terminasi Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Diabetes Melitus dan Pengambilan Bahan Baku Tersimpan (BBT)

Pengambilan bahan baku tersimpan (BBT) dilakukan dengan membius tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) dengan ketamin sebanyak 1 ml menggunakan spuit 3 cc secara subkutan. Selanjutnya pengambilan sampel darah jantung tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) menggunakan spuit 3 cc. Sampel darah dikumpulkan dalam tabung vakum steril yang telah diberikan antikoagulan *ethylene diamine tetraacetic acid* (EDTA). Setelah itu, sampel mengalami proses sentrifugasi pada kecepatan 6000 rpm dengan waktu 10 menit untuk memisahkan komponen plasma. Plasma yang terbentuk diambil secara aseptik menggunakan *micropipette* dan dipindahkan ke dalam *microtube*. Selanjutnya, *microtube* disimpan pada suhu -

20°C hingga waktu analisis.

Pengukuran Kadar Vitamin D

Penentuan kadar vitamin D dalam sampel plasma dilakukan dengan *competitive enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Dalam metode ELISA, antibodi akan dicoating pada *microplate*. Setelah dicoating antigen dan *labeled antigen* akan ditambahkan secara bersama. Semakin tinggi konsentrasi antigen dalam sampel, semakin sedikit kompleks enzim-antibodi yang terbentuk. Setelah tahap pencucian dan penambahan substrat, intensitas warna yang terbentuk akan berbanding terbalik dengan konsentrasi antigen dalam sampel. Absorbansi diukur menggunakan *microplate reader*, dan kadar vitamin D dihitung berdasarkan kurva standar yang telah dibuat.

Pengukuran Kadar Kreatinin Darah Bahan Baku Tersimpan (BBT) Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*)

Reagen kit analisis kreatinin terdiri atas reagen 1 (R1) 1 x larutan buffer 50 ml, reagen 2 (R2) 1 x asam pikrat 50 ml, dan larutan standar kreatinin yang mengandung kreatinin 2 mg/dL. Sebelum digunakan seluruh reagen, sampel, dan larutan standar diinkubasi terlebih dahulu pada suhu ruang. R1 dan R2 dicampurkan secara merata dengan perbandingan 1:1. Campuran reagen kemudian dipipet dengan nilai sebanyak 1 mL ke dalam setiap tabung reaksi untuk blanko, standar, dan sampel. Selanjutnya, larutan standar atau sampel dituangkan dengan nilai 100 μ L ke dalam tabung reaksi yang sebelumnya telah diberikan campuran reagen. Seluruh campuran dihomogenkan menggunakan *vortex*. Proses pemeriksaan nilai kreatinin darah dilakukan dengan spektrofotometri UV-Vis dengan menggunakan panjang gelombang 320 - 1000 nm. Pembacaan absorbansi dilakukan sebanyak tiga

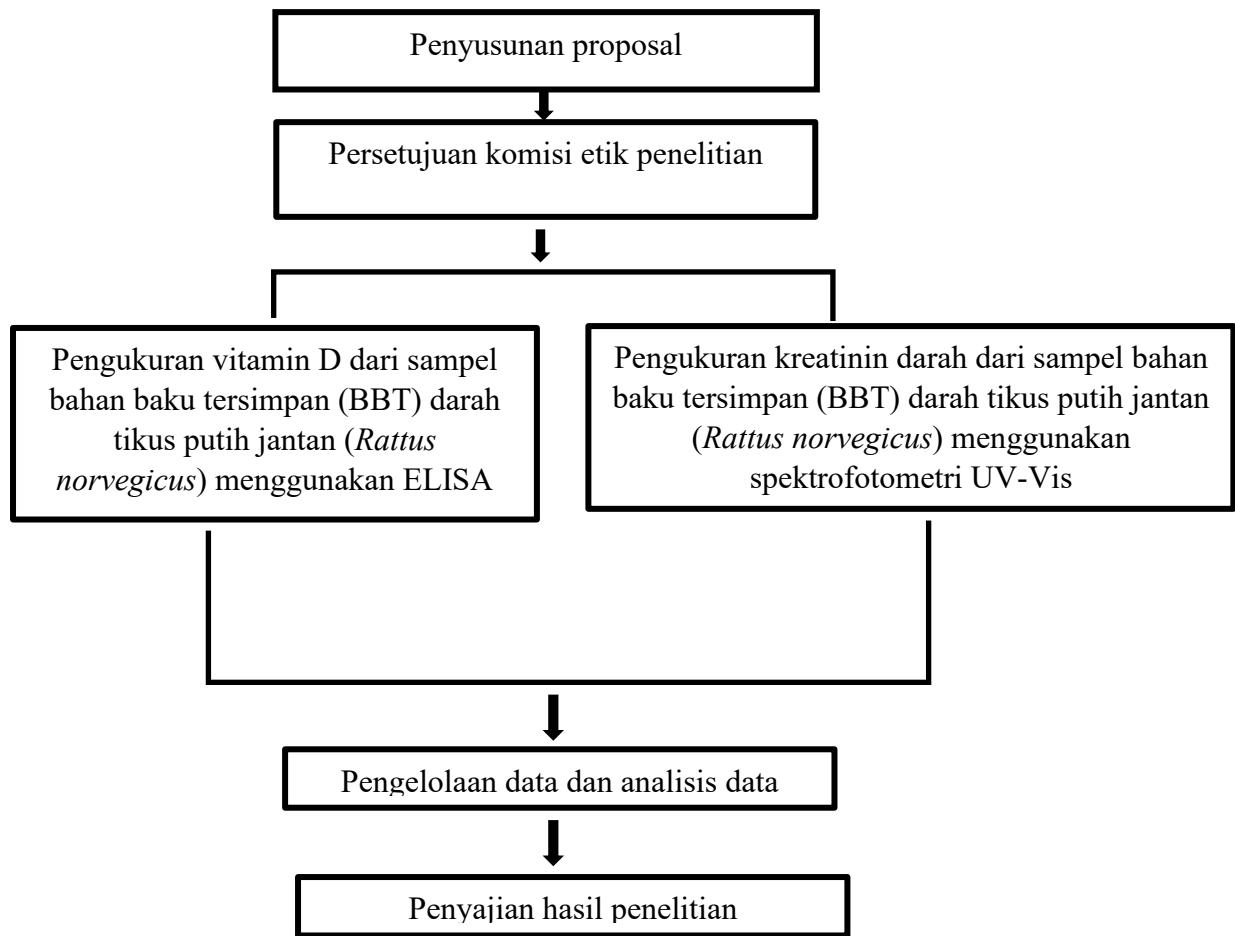
kali, yaitu pada detik ke-0, menit ke-1, dan menit ke-2. Hasil absorbansi yang didapatkan akan berfungsi untuk menilai konsentrasi kreatinin berdasarkan rumus perhitungan kadar kreatinin berikut:

$$\text{Kreatinin } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) = \frac{\Delta A((A1 - A0) + (A2 - A1)) \text{ Sampel}}{\Delta A((A1 - A0) + (A2 - A1)) \text{ Standard}} \times C_{\text{Standard}}$$

Keterangan:

- | | |
|------------|--|
| ΔA | = Selsih absorbansi |
| A0 | = Absorbansi pada pengukuran pertama (0 detik) |
| A1 | = Absorbansi pada pengukuran kedua (1 menit) |
| A2 | = Absorbansi pada pengukuran ketiga (2 menit) |
| C standar | = Konsentrasi standar kreatinin (2 mg/dL) |

4.8 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian

4.9 Analisis Data

Data yang diperoleh selama penelitian ini di analisis menggunakan uji statistik *one way anova software SPSS 25*. Penggunaan uji test ini untuk melihat apakah terdapat perbedaan secara signifikan secara statistik antara rata-rata (*mean*) antara 5 kelompok sampel.

4.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari komisi etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah. Seluruh prosedur penelitian disusun dan dilaksanakan berdasarkan protokol yang sesuai dengan kaidah ilmiah dan prinsip etika penelitian kesehatan. Peneliti juga memperhatikan kandang yang bersih, makan dan minum, serta memberikan ketamin sebagai anastesi sebelum dilakukan terminasi pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

Penelitian ini menggunakan etik penelitian *World Medical Association*, yaitu :

1. *Respect*, menghormati dan menghargai hak dan martabat makhluk hidup, serta bertanggung jawab terhadap hewan coba.
2. *Beneficence*, penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat yang lebih besar daripada resiko yang akan diterima.
3. *Justice*, peneliti memastikan hewan uji coba mendapatkan perlakuan yang seimbang sesuai dengan keperluan peneliti.