



**PERKEMBANGAN FIBROSIS MIOKARD PADA MENCIT DENGAN
DIABETES MELITUS YANG DIINDUKSI DENGAN
STREPTOZOTOCIN**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat

sarjana strata-1 kedokteran umum

**RIGAR DAVID S
G2A 009 051**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2013**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI
PERKEMBANGAN FIBROSIS MIOKARD PADA MENCIT DENGAN DIABETES
MELLITUS YANG DIINDUKSI DENGAN STREPTOZOTOCIN

Disusun Oleh:

RIGAR DAVID S
G2A 009 051

Telah disetujui:

Semarang, 14 Agustus 2013

Dosen Pembimbing

dr. M. Ali Sobirin, Ph.D
NIP 19780613 200812 1002

Penguji

Ketua Penguji

dr. Noor Wijayahadi, M.Kes., PhD
NIP 19640630 199603 1001

dr. Budhi Surastri Soejoto, M.Si.Med
NIP 19520102 198003 2 001

Mengetahui,
a.n Dekan
Keatua Program Studi Pendidikan Dokter

dr. Erie BPS Andar, Sp.BS,PAK(K)
NIP 1954192111981031014

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertandatangan dibawah ini,

Nama : Rigar David S

NIM : G2A009051

Alamat : Jalan Lempongsari gg II/507 Semarang

Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran
UNDIP Semarang

Dengan ini menyatakan bahwa,

a. Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapat gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.

b. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.

c. 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.

Semarang, 2 Agustus 2013

Yang membuat pernyataan,

Rigar David S

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas kehendak-Nyalah penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah dengan judul “Perkembangan Fibrosis Miokard pada Mencit dengan Diabetes Melitus yang Diinduksi dengan Streptozotocin”. Karya tulis ini dibuat dengan tujuan ini untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Rektor Universitas Diponegoro dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan untuk penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan dan keahlian.
2. dr. M. Ali Sobirin, Ph. D selaku dosen pembimbing yang telah memberikan kepercayaan kepada penulis dalam penyusunan karya tulis ini juga selalu memberikan pengarahan dan bimbingannya dalam penulisan karya tulis ini.
3. Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah banyak membantu dalam pemeliharaan dan perawatan mencit.
4. Orang tua dan keluarga yang senantiasa memberikan motivasi dan dukungan baik moral maupun material untuk keberhasilan karya tulis ini.
5. Teman – teman penulis yang telah memberikan dukungan kepada penulis selama karya tulis ini dibuat.

6. Semua pihak yang telah terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung dalam pembuatan karya tulis ini yang penulis tidak dapat sebutkan satu – persatu.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun agar kedepannya bisa menjadi lebih baik lagi. Akhir kata, semoga hasil penelitian ini dapat memperkaya khasanah informasi dan bermanfaat bagi pembaca.

Semarang, 2 Agustus 2013

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	<i>i</i>
LEMBAR PENGESAHAN	<i>ii</i>
PERNYATAAN KEASLIAN	<i>iii</i>
KATA PENGANTAR	<i>iv</i>
DAFTAR ISI	<i>vi</i>
DAFTAR TABEL	<i>ix</i>
DAFTAR GAMBAR	<i>x</i>
DAFTAR LAMPIRAN	<i>xi</i>
DAFTAR SINGKATAN	<i>xii</i>
ABSTRAK	<i>xiii</i>
ABSTRACT	<i>xiv</i>
BAB I – PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang	1
1.2 Masalah penelitian	3
1.3 Tujuan penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat penelitian	4
1.5 Orisinalitas	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Diabetes melitus	6
2.2 Perubahan metabolisme jantung selama diabetes	8
2.2.1 Perubahan pada substrat plasma	8
2.2.2 Kerusakan pada penggunaan karbohidrat jantung	9
2.2.3 Perubahan pada penggunaan fatty acid (FA)	11
2.3 Akibat perubahan pada jantung diabetes	15
2.3.1 Terganggunya fungsi jantung	15

2.3.2 Pengaruh pada homeostasis Ca ²⁺	18
2.3.3 Pengurangan efisiensi jantung	19
2.3.4 Lipotoksisitas	19
2.4 Kardiomiopati diabetika	20
2.5 Streptozotocin	28
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
3.1 Kerangka teori	30
3.2 Kerangka konsep	30
3.3 Hipotesis	31
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Ruang lingkup penelitian	32
4.2 Tempat dan waktu penelitian	32
4.3 Jenis dan rancangan penelitian	32
4.4 Populasi dan sampel	33
4.4.1 Populasi	33
4.4.2 Sampel penelitian	34
4.4.2.1 Kriteria inklusi	34
4.4.2.2 Kriteria eksklusi	34
4.4.3 Cara sampling	34
4.4.4 Besar sampel	34
4.5 Variabel penelitian	34
4.5.1 Variabel bebas	34
4.5.2 Variabel tergantung	35
4.6 Definisi operasional	35
4.7 Cara pengumpulan data	35
4.7.1 Bahan	35
4.7.2 Alat	36
4.7.3 Jenis data	36
4.7.4 Cara kerja	36
4.8 Alur penelitian	40
4.9 Pengolahan dan analisis data	41

4.9.1 Pengolahan data.....	41
4.9.1.1 Cleaning.....	41
4.9.1.2 Editing	41
4.9.1.3 Coding	41
4.9.1.4 Entrying	41
4.9.2 Analisa data	41
4.10 Etika penelitian.....	42
4.11 Jadwal penelitian	42
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1 Analisis Sampel.....	43
5.2 Analisis Data Penelitian	43
5.2.1 Berat Badan	43
5.2.2 Glukosa Darah	44
5.2.3 Area Fibrosis	45
BAB VI PEMBAHASAN	
6.1 Berat Badan	47
6.2 Glukosa Darah	48
6.3 Area Fibrosis	49
6.4 Keterbatasan Penelitian	50
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN.....	52
7.1 Simpulan.....	52
7.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA.....	54
LAMPIRAN	59

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas.....	4
Tabel 2. Definisi operasional.....	35
Tabel 3. Jadwal penelitian	42
Tabel 4. Perbedaan berat badan pada tiap kelompok.....	43
Tabel 5. Perbedaan glukosa darah pada tiap kelompok	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Metabolisme karbohidrat pada penderita diabetes	6
Gambar 2. Patogenesis kardiomiopati diabetika	21
Gambar 3. Gambaran miokard normal dan fibrosis pada jaringan miokard	27
Gambar 4. Kerangka teori	30
Gambar 5. Kerangka konsep	31
Gambar 6. Rancangan penelitian.....	32
Gambar 7. Diagram alur penelitian	40
Gambar 8. Perubahan histopatologis pada jaringan miokard	45
Gambar 9. Analisis kuantitatif dari area fibrosis	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	59
Lampiran 2. Ijin penelitian dari Lab. Parasitologi FK UNDIP	60
Lampiran 3. Hasil uji laboratorium	61
Lampiran 4. Hasil analisis (output program statistik)	62
Lampiran 5. Dokumentasi penelitian	66
Lampiran 6. Daftar riwayat hidup penulis.....	68

DAFTAR SINGKATAN

DM	: Diabetes melitus
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
STZ	: <i>Streptozotocin</i>
PJK	: Penyakit jantung koroner
FA	: <i>Fatty acid</i>
ZDF	: <i>Zucker diabetic fatty</i>
GLUT	: <i>Glucose transporter</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffer Saline</i>
LPL	: <i>Lipoprotein lipase</i>
UCP	: <i>Uncoupled protein</i>
PPAR- α	: <i>Peroxisome proliferator-activated receptor α</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
PFK	: <i>Phosphofructokinase</i>
PDK-4	: <i>Pyruvate dehidrogenase kinase 4</i>
PDH	: <i>Pyruvate dehidrogenase</i>
FABP _{pm}	: <i>FA binding protein plasma membrane</i>
MCD	: <i>Malonyl-CoA decarboxylase</i>

ABSTRAK

Latar Belakang: Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Kardiomiopati diabetika adalah salah satu komplikasi DM yang merupakan suatu gangguan yang rumit, dan ditandai beberapa faktor seperti hipertrofi miokard, dan fibrosis intersisial. Belum diketahui kapan fibrosis miokard terjadi pada kardiomiopati diabetika.

Tujuan: Mengetahui perkembangan fibrosis miokard dari waktu ke waktu pada mencit dengan diabetes melitus yang diinduksi dengan *streptozotocin*.

Metode: Penelitian eksperimental laboratorium dengan rancangan *post test only control group design* dengan menggunakan mencit Swiss jantan umur 3 bulan berat 25-35 gram. DM diinduksi dengan *streptozotocin* (STZ). Sebanyak 26 ekor sampel dibagi acak menjadi 4 kelompok : K (tanpa diinjeksi STZ dan dilakukan terminasi hari ke 0), P1 (injeksi STZ dan dilakukan terminasi pada hari ke 3), P2 (injeksi STZ dan dilakukan terminasi pada hari ke 7), P3 (injeksi STZ dan dilakukan terminasi pada hari ke 21). Area fibrosis pada jaringan miokard diperiksa dengan pengecatan Masson's Trichrome. Normalitas data dilakukan dengan uji *Shapiro-Wilk* kemudian data dianalisis lebih lanjut dengan *One Way ANOVA* dilanjutkan dengan uji LSD untuk analisa *Post-hoc*.

Hasil: Terdapat peningkatan area fibrosis pada kelompok P1 tidak secara signifikan ($p=0.909$), dan P2 serta P3 secara signifikan ($p=0,031$, $p=0.000$). Peningkatan area fibrosis paling baik ditemukan pada kelompok P3.

Simpulan: Perkembangan fibrosis miokard dari waktu ke waktu mengalami peningkatan secara signifikan dimulai dari hari ke 7 setelah injeksi.

Kata kunci: Diabetes Melitus, Kardiomiopati Diabetika, Fibrosis, *Streptozotocin*

ABSTRACT

Backgrounds: Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder that is genetically and clinically including heterogeneous with manifestations loss of carbohydrate tolerance. Diabetic cardiomyopathy is one of the complications of diabetes mellitus is a complex disorder, and characterized by several factors such as myocyte hypertrophy, and interstitial fibrosis. It is unknown when does myocardial fibrosis occurs in diabetic cardiomyopathy.

Aims: To analyze the development of myocardial fibrosis from time to time in streptozotocin-induced diabetic mice

Methods: This research was an experimental study using post-test only controlled group design using 3 months old male Swiss mice with weight 25–35 g. DM was induced by streptozotocin (STZ). 26 samples were randomly divided into four groups which were K (without injection of STZ and was terminated day 0), P1 (STZ injection and was terminated on day 3), P2 (STZ injection and was terminated on day 7), P3 (STZ injection and was terminated on day 21) . Fibrosis on myocyte tissue was examined using Masson's Trichrome staining. Data normality was examined using Shapiro-Wilk test, data was further analyzed by using One Way ANOVA followed by LSD test for Post-hoc analysis.

Results: There was an increased area of fibrosis in group P1, P2 was not significantly ($p = 0.909$) while P2 and P3 was significantly ($p=0.031$, $p = 0.000$). Highest increasement on fibrosis area was found in P3 group.

Conclusion: The development of myocardial fibrosis from time to time has significant increasement at day 7 after injection.

Keywords: Diabetes Mellitus, Diabetic Cardiomyopathy, Fibrosis, Streptozotocin