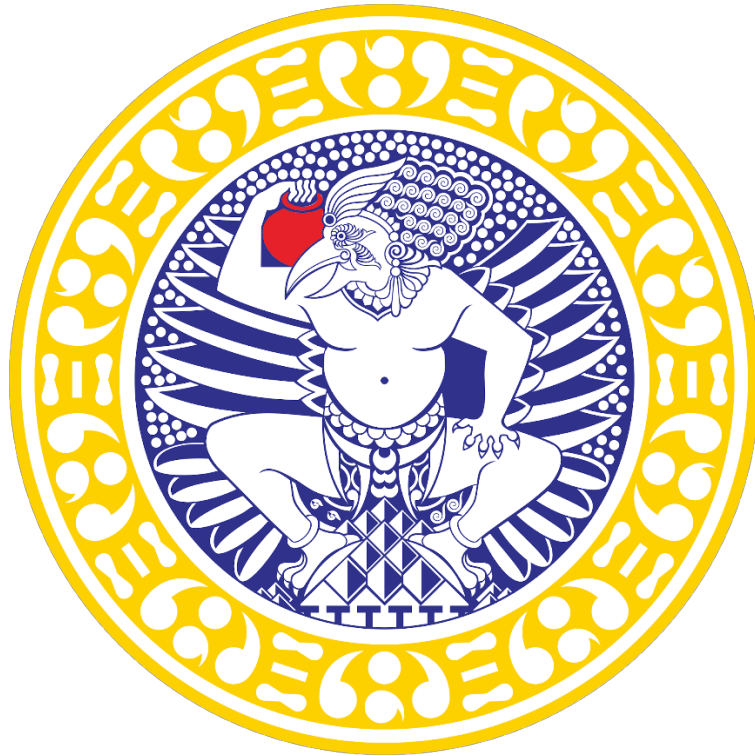


IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

**PENGARUH XMU-MP1 SEBAGAI INHIBITOR MST-1 TERHADAP PROSES
REMODELING TULANG PADA MODEL MENCIT DIABETES MELLITUS
YANG DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN (STZ)**



Penulis

Kintan Adelia Farahannisa

NIM: 011811133170

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2021

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**PENGARUH XMU-MP1 SEBAGAI INHIBITOR MST-1 TERHADAP PROSES
REMODELING TULANG PADA MODEL MENCIT DIABETES YANG
DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN (STZ)**

Skripsi

Untuk memenuhi persyaratan Blok Penelitian

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis

Kintan Adelia Farahannisa

NIM: 011811133170

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

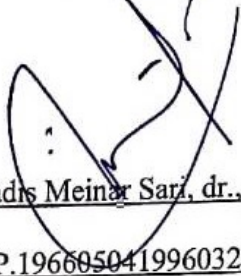
2021

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah disetujui untuk diujikan

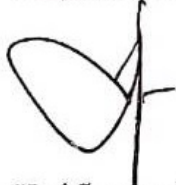
Tanggal 20 Januari 2022

Pembimbing I


Dr. Gadis Meinar Sari, dr., M.Kes

NIP.196605041996032001

Penguji/Pembimbing II


Dr. Heri Suroto, dr., SpOT(K)

NIP.196306171989021005

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Kintan Adelia Farahannisa

NIM : 011811133170

Program Studi : Kedokteran

Fakultas : Kedokteran

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiat dalam penelitian skripsi saya yang berjudul:

**PENGARUH XMU-MP1 SEBAGAI INHIBITOR MST 1 TERHADAP PROSES
REMODELING TULANG PADA MODEL MENCIT DIABETES MELLITUS YANG
DIINDUKSI STREPTOZOTOCIN (STZ)**

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 20 Januari 2022



Kintan Adelia Farahannisa

NIM 011811133170

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT. karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi berjudul “Pengaruh XMU-MP1 sebagai Inhibitor MST-1 terhadap Proses Remodeling Tulang pada Model Mencit Diabetes Mellitus yang Diinduksi Streptozotocin (STZ)” ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Pelaksanaan penelitian dan penyusunan skripsi penulis tentunya didukung dan dibantu oleh berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan rasa hormat kepada:

1. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga periode 2020-2025.
2. Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga periode 2015-2020.
3. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes selaku Ketua Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga periode 2020-2025
4. Dr. Maftuchah Rochmanti, dr., M.Kes selaku Ketua Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga periode 2015-2020.
5. Dr. Gadis Meinar Sari, dr., M.Kes selaku Dosen Pembimbing I penulis yang telah membimbing dan mengarahkan penulis dalam melakukan penelitian hingga proses penyusunan skripsi ini.
6. Dr. Heri Suroto, dr., Sp.OT(K) selaku Dosen Pembimbing II penulis yang telah membimbing dan mengarahkan penulis dalam melakukan penelitian hingga proses penyusunan skripsi ini.

7. Tim peneliti terkait XMU-MP1 dari Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, khususnya Prof. Delvac Oceandy M.D., Ph.D, Zakiyatul Faizah, dr., M.Kes, dan Cennikon Pakpahan, dr. yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan kepada penulis untuk turut serta dalam penelitian ini.
8. Dr. dr. Asra Al-Fauzi, SE, MM, Sp.BS(K), FICS, IFAANS selaku dosen wali penulis.
9. Staf dan pengajar Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga, terutama Prof. Dr. Widjiati, M.Si., Drh. Dan Pak Bilqis yang telah membantu peneliti dalam proses perawatan mencit dan pembacaan preparat
10. Papa Aziz, Mama Astin, serta keluarga besar penulis yang telah memberikan dukungan dan semangat kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini.
11. Sahabat penulis (Astrid, Tanput, Hani, Dita, Kevin, Ikhsan, Karin, Iqlima, dan Alvina) yang merupakan teman seperjuangan penulis yang senantiasa memberikan dukungan emosional selama penulis menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
12. Sahabat daring penulis, Sebastian, dan anjingnya, Miki, yang senantiasa memberikan dukungan kepada penulis selama ini.
13. Sahabat penulis (Ditta, Jasmin, dan Firyal) yang telah memberikan dukungan dan doa kepada penulis.
14. Teman-teman angkatan Achilles 2018 yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.

RINGKASAN

Osteoporosis merupakan penyakit metabolik pada tulang yang bersifat kronis dan dapat menyebabkan penurunan massa tulang (Sozen et al., 2017) sehingga tulang menjadi rapuh dan lebih mudah patah. WHO pada infodatin Kemenkes RI tahun 2015 menyebutkan terdapat sekitar 200 juta orang menderita osteoporosis di seluruh dunia. Osteoporosis dibagi menjadi osteoporosis primer dan osteoporosis sekunder. Salah satu kondisi yang dapat memperberat osteoporosis sekunder adalah gangguan endokrin dan metabolisme seperti diabetes mellitus (Miazgowski, 2012). WHO pada tahun 2018 menyatakan terdapat 422 juta orang di seluruh dunia yang menderita diabetes mellitus. Sedangkan, diabetes mellitus menaikkan risiko osteoporosis sebanyak 6,4 hingga 6,9 kali (Khan dan Fraser, 2015). Menurut Wang, et al. (2017) osteoporosis pada penderita diabetes dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif yang dapat menurunkan diferensiasi sel osteogenik. Kadar glukosa tubuh sangat dipengaruhi oleh MST 1 yang mempengaruhi GLUT (*glucose transporter*) 1 dalam *uptake* glukosa, selain juga berperan dalam mineralisasi osteoblast dan kontrol enzim PTHrP (*parathyroid hormone-related protein*) serta gen OPG (osteoprotegerin) pada osteoklas yang berperan dalam resorpsi tulang (Li, et al., 2018). MST 1 atau *Mammalian Sterile20-like kinase-1* merupakan protein kinase homolog Hpo pada jalur Hippo yang awalnya ditemukan pada *Drosophila melanogaster* yang mengatur apoptosis dan proliferasi (Meng, et al., 2016). Aktivitas MST 1 bisa dihambat menggunakan antikanker yang juga dapat menghambat proses osteoklastogenesis (Wang, et al., 2017). Namun, penelitian yang mengaitkan pengaruh inhibisi MST 1 oleh inhibitor seperti XMU-MP-1 terhadap *remodeling* tulang pada model mencit diabetes. Oleh karena itu penelitian ini ditujukan untuk mengetahui pengaruh XMU-MP1 sebagai inhibitor MST

1 terhadap proses remodeling tulang pada model mencit diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ).

Penelitian ini memiliki rancangan *post test-only control group* dengan tujuan untuk melihat efek perlakuan pada subyek penelitian untuk kemudian dibandingkan pada masing-masing kelompok sampel. Sampel pada penelitian ini merupakan 30 ekor mencit galur BALB/c yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel tersebut dibagi menjadi 3 kelompok, yakni kelompok kontrol, kelompok kontrol positif yang diinduksi diabetes dengan STZ, dan kelompok intervensi yang diinduksi diabetes dengan STZ serta diberi injeksi XMU-MP1. Data yang diperoleh dari penelitian ini berupa rata-rata gula darah acak, luas trabekula metafisis, dan jumlah sel osteoblas, osteoklas, dan osteosit pada masing-masing kelompok sampel. Data yang ada diolah menggunakan program SPSS dengan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* dan dilanjutkan dengan metode *One-Way ANOVA*.

Berdasarkan data tersebut diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada rata-rata kadar gula darah acak masing-masing kelompok pada akhir masa percobaan ($p > 0.05$). Akan tetapi, rata-rata parameter tulang yang meliputi luas trabekula metafisis, jumlah sel osteoblas, jumlah sel osteosit, dan jumlah sel osteoklas memiliki perbedaan yang signifikan jika dibandingkan antarkelompok ($p < 0.05$). Hal tersebut mendukung hipotesis bahwa XMU-MP1 berpengaruh pada proses remodeling tulang pada model mencit diabetes yang ditandai dengan perbedaan gambaran histopatologi kepadatan tulang pada masing-masing kelompok, serta adanya perbedaan jumlah sel tulang pada masing-masing kelompok. Pada penelitian selanjutnya diharapkan dapat dilakukan uji

imunohistokimia untuk mengetahui secara lebih pasti efek XMU-MP1 sebagai inhibitor MST 1 terhadap proses remodeling tulang pada model mencit diabetes mellitus.

ABSTRACT

Osteoporosis is a chronic metabolic disorder of the musculoskeletal system which is associated with reduced bone strength. Osteoporosis can be classified into primary and secondary osteoporosis. One of the risk factors for secondary osteoporosis is diabetes mellitus, which is a condition signified by high blood glucose level. The effect of diabetes mellitus on bone is mainly associated to oxidative stress and glucose uptake during bone remodeling process. Glucose uptake through GLUT 1 is regulated by MST 1, a kinase protein on Hippo signaling pathway. The aim of this research is to study the effect of XMU-MP 1 as MST 1 inhibitor on bone remodeling process of diabetic mice model. This study used post test-only control group design with a sample of 30 mice which was separated into 3 groups. The result of this study is that the average number of osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts as well as metaphyseal trabeculae area within each group have significant difference ($p < 0.05$). However, there were no significant difference on the blood glucose level at the end of the study within each group ($p > 0.05$). Therefore, it can be concluded that XMU-MP 1 as MST 1 inhibitor affects bone remodeling process in STZ-induced diabetic mice model.

Keywords: XMU-MP 1. MST 1 Inhibitor. Osteoporosis. Diabetes Mellitus.

DAFTAR ISI

SAMPUL LUAR	i
PRASYARAT GELAR	ii
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	iv
RINGKASAN	vii
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Akademis	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Diet Tinggi Lemak	5
2.2. Penyakit Metabolisme	7

2.2.1.	Fisiologi Kelenjar Endokrin.....	7
2.2.2.	Metabolisme Glukosa	10
2.2.2.1.	Proses Fisiologis dan Transport Glukosa	10
2.2.2.2.	Metabolisme Glukosa pada Tulang	16
2.2.3.	Diabetes Mellitus	21
2.3.	Metabolisme Tulang.....	31
2.4.	Mammalian Sterile 20-Like Kinase (Mst) 1	51
2.4.1.	Peran Mst 1	51
2.4.2.	Inhibisi Mst 1	55
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....		57
3.1.	Kerangka Konseptual Penelitian	57
3.2.	Hipotesis Penelitian.....	59
BAB IV MATERI DAN METODE PENELITIAN		60
4.1.	Jenis dan Rancangan Penelitian	60
4.2.	Populasi dan Sampel	61
4.2.1.	Populasi Penelitian.....	61
4.2.2.	Sampel Penelitian.....	61
4.3.	Variabel dan Definisi Operasional Penelitian	63
4.4.	Alat dan Bahan Penelitian	64
4.5.	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	65
4.6.	Prosedur Penelitian.....	65
4.7.	Alur Penelitian.....	67
4.8.	Analisis Data	68

4.9. Etika Penelitian	69
BAB V HASIL.....	70
5.1. Hasil Penelitian	70
BAB VI PEMBAHASAN.....	76
6.1. Gula Darah Acak.....	76
6.2. Jumlah Sel Tulang dan Luas Trabekula Metafisis	78
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	82
7.1. Kesimpulan.....	82
7.2. Saran.....	82
DAFTAR PUSTAKA	83
LAMPIRAN.....	95

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Distribusi Rerata Gula Darah Acak (GDA) Masing-Masing Kelompok pada Awal dan Akhir Percobaan	71
Tabel 5.2 Uji <i>Kolmogorov-Smirnov</i> dengan Satu Sampel	71
Tabel 5.3 Uji <i>One-Way ANOVA</i> GDA Awal dan Akhir	71
Tabel 5.4 Uji <i>T-Test</i> Rerata GDA Akhir Kelompok Intervensi Dibandingkan dengan Kelompok Kontrol	72
Tabel 5.5 Uji <i>T-Test</i> Rerata GDA Akhir Kelompok Kontrol Positif Dibandingkan dengan Kelompok Kontrol	72
Tabel 5.6 Uji <i>T-Test</i> Rerata GDA Akhir Kelompok Intervensi Dibandingkan dengan Kelompok Kontrol Positif.....	72
Tabel 5.7 Distribusi Rerata Jumlah Osteoblas, Osteosit, Osteoklas, dan Luas Trabekula	73
Tabel 5.8 Uji Normalitas <i>Kolmogorov-Smirnov</i> Rerata Jumlah Osteoblas	74
Tabel 5.9 Uji <i>One-Way ANOVA</i> Rerata Jumlah Osteoblas, Osteosit, Osteoklas dan Luas Trabekula	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1 Kerangka Konsep.....	57
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian.....	60
Gambar 4.2 Alur Penelitian	68