

**PENGARUH IRAMA SIRKADIAN DAN SUPLEMEN
MELATONIN TERHADAP KADAR IL-1 β , IL-6, DAN
IL-17 SEBAGAI INDIKATOR DIABETES MELITUS
TIKUS WISTAR**

SKRIPSI



Oleh:

RIZKYKA LINTANG PUNTADEWA

NIM: 021811133087

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**PENGARUH IRAMA SIRKADIAN DAN SUPLEMEN
MELATONIN TERHADAP KADAR IL-1 β , IL-6, DAN
IL-17 SEBAGAI INDIKATOR DIABETES MELITUS
TIKUS WISTAR**

SKRIPSI



Oleh:

RIZKYKA LINTANG PUNTADEWA

NIM: 021811133087

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH IRAMA SIRKADIAN DAN SUPLEMEN
MELATONIN TERHADAP KADAR IL-1 β , IL-6, DAN
IL-17 SEBAGAI INDIKATOR DIABETES MELITUS
TIKUS WISTAR**

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Pendidikan Dokter Gigi Di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas
Airlangga Surabaya**

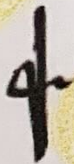
Oleh:

RIZKYKA LINTANG PUNTADEWA

NIM. 021811133087

Menyetujui

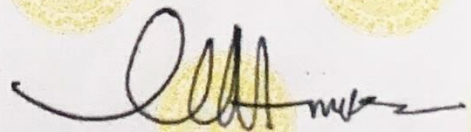
Pembimbing Utama



Dr. Christian Khoswanto, drg., M.Kes.

NIP. 1976504151999031002

Pembimbing Serta



Prof. Dr. Retno Indrawati R., drg., M.Si.

NIP. 195911121987012001

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

iii

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 26 Januari 2022

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Dr. Christian Khoswanto, drg., M.Kes. (Pembimbing Utama)**
- 2. Prof. Dr. Retno Indrawati R., drg., M.Si. (Pembimbing Serta)**
- 3. Dr. Ira Arundina, drg., M.Si. (Ketua Penguji)**
- 4. Aqsa Sjuhada Oki, drg., M.Kes. (Anggota Penguji)**
- 5. Dr. Muhammad Luthfi, drg., M.Kes. (Anggota Penguji)**

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Rizkyka Lintang Puntadewa
NIM : 021811133087
Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi
Fakultas : Kedokteran Gigi
Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

“PENGARUH IRAMA SIRKADIAN DAN SUPLEMEN MELATONIN TERHADAP IL-1 β , IL-6, DAN IL-17 SEBAGAI INDIKATOR DIABETES MELITUS TIKUS WISTAR” Apabila pada suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat ini saya buat sebenar-benarnya.

Surabaya, 27 Januari 2022



Rizkyka Lintang Puntadewa
NIM. 021811133087

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya, serta sholawat dan salam kepada junjungan Nabi Muhammad SAW sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., Mt., Ak., CMA, atas kesempatan yang telah diberikan untuk penulis menjadi bagian keluarga Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. Darmawan Setijanto, drg., M.Kes., selaku Dekan FKG Unair periode 2015-2020 dan Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes selaku dekan Dekan FKG Unair periode 2020-2025 yang telah memberikan banyak kesempatan untuk menjalankan proses belajar Strata 1 di Fakultas Universitas Airlangga.
3. Aqsa Sjuhada Oki, drg. M.Kes. selaku ketua bagian Biologi Oral periode 2020-2025 yang telah mengizinkan untuk mengerjakan skripsi di departemen Biologi Oral.
4. Dr. Christian Khoswanto, drg., M.Kes. selaku pembimbing utama yang telah memberi bimbingan dan dukungan pada pembuatan skripsi ini.
5. Prof. Dr. Retno Indrawati R., drg., M.Si. selaku pembimbing serta yang telah memberi bimbingan dan dukungan pada pembuatan skripsi ini.
6. Aqsa Sjuhada Oki, drg. M.Kes. selaku penguji skripsi yang telah memberi masukan dan bimbingan pada pembuatan skripsi ini.
7. Dr. Ira Arundina, drg., M.Si. selaku penguji skripsi yang telah memberi masukan dan bimbingan pada pembuatan skripsi ini.
8. Dr. Muhammad Luthfi, drg., M.Kes. selaku penguji skripsi yang telah memberi masukan dan bimbingan pada pembuatan skripsi ini.
9. Dr. Sidarningsih, drg., M. Kes selaku PJMK skripsi departemen Biologi Oral yang telah membantu terlaksananya skripsi ini.
10. Seluruh dosen beserta Staf Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah mendukung saya dalam pembuatan skripsi ini.

11. Endanus Harijanto, drg., M.Kes. selaku dosen wali saya yang telah membimbing saya.
12. Dr. Retno Palupi, drg., M.Kes. selaku dosen yang telah membimbing saya dalam pengolahan data SPSS skripsi ini.
13. Pusat Penelitian dan Pengembangan Stem Cell dan Institue Tropical Disease (ITD) yang bersedia sebagai tempat penelitian skripsi ini.
14. Igo S. Ikhsan, drh, Mbak Qori, Bapak Basofi, Bapak Jailani, Bapak Yudi, Bapak Dayat, Bapak Yoni, dan Bapak Eta selaku staf laboran yang membantu dalam penelitian skripsi ini.
15. Kedua orang tua saya Samiaji S.Pd. dan Heni Kurniawati Rahayu, S.Pd., serta keluarga besar saya yang telah memberi saya dukungan moral, material, dan semangat dalam penyusunan skripsi ini.
16. Sahabat, teman, kakak, dan sekaligus pasangan saya Luban Abdi Susanto yang senantiasa memberi dukungan, doa, saran, dan semangat dalam pembuatan skripsi ini.
17. Teman penelitian saya Hasina Tasya yang telah bekerja sama dalam penelitian skripsi ini.
18. Teman satu bimbingan saya Naila Mufidah yang telah bekerja sama dalam publikasi.
19. Sahabat-sahabat terbaik saya Alina Firdhausya, Putri Firda Wahyuni, Putri Dwi Clarisa, Shevira Larasati, Desy Puspitasari yang telah memberi dukungan, doa, saran, dan semangat dalam pembuatan skripsi ini.
20. Sahabat-sahabat terbaik saya di FKG Rahmadanty Mustika, Michelle Margaretha Debby, Galuh Damar Jati, Syenia Ramandha, Nabilla Alfiani Rizqi yang telah memberi dukungan, doa, saran, dan semangat dalam pembuatan skripsi ini.
21. Teman-teman seperjuangan skripsi Departemen Biologi Oral.
22. Teman-teman angkatan “Odontoblast 2018”.
23. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan yang turut mendukung saya dalam penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih membutuhkan penyempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Surabaya, 27 Januari 2022

Penulis

**LEVEL OF IL-1 β , IL-6, DAN IL-17 AS INDICATORS OF DIABETES
MELLITUS AND ITS CORRELATION WITH CIRCADIAN RHYTHM
AND MELATONIN SUPPLEMENT IN WISTAR RATS**

ABSTRACT

Background: The prevalence of diabetes mellitus in Indonesia's was 8.5% in 2018. The supporting factor for diabetes mellitus is circadian rhythm disruption. Circadian rhythm disturbances are common among shift workers. IL-1 β , IL-6, and IL-17 are produced by AGEs that bind to the RAGE that contribute to diabetes mellitus. Researchers want to prove that the decrease in melatonin production due to circadian rhythm disturbances can be overcome by adding melatonin so that there is no increase IL-1 β , IL-6, and IL-17 levels. **Purpose:** Proving the effect of circadian rhythm and supplement melatonin on IL-1 β , IL-6, and IL-17, as indicator of diabetes mellitus in wistar rats. **Methods:** This study on male wistar rats that were treated with circadian rhythm and supplement melatonin with dietary glucose, then measured blood sugar and took blood from the heart to measure IL-1 β , IL-6, and IL-17 using ELISA. **Results:** there was a significant decrease in blood glucose in all three groups at week 9. In the correlation test, there was no significant relationship with moderate correlation of interleukin 1 β and blood glucose levels ($r = 0.403$; $p = 0.122$), there was no significant relationship and no correlation between interleukin 6 and blood glucose levels ($r = 0.134$; $p = 0.620$), there was a significant relationship with the weak correlation of interleukin 17 and blood glucose levels ($r = 0.309$; $p = 0.245$). **Conclusion:** Circadian rhythm and the addition of supplement melatonin did not affect levels of IL-1 β , IL-6, and IL-17, as indicator of diabetes mellitus in wistar rats.

Keywords: Circadian rhythm, diabetes mellitus, interleukin 1 β , interleukin 6, interleukin 17

PENGARUH IRAMA SIRKADIAN DAN SUPLEMEN MELATONIN TERHADAP KADAR IL-1 β , IL-6, DAN IL-17 SEBAGAI INDIKATOR DIABETES MELITUS TIKUS WISTAR

ABSTRAK

Latar Belakang: Prevalensi diabetes melitus di dunia mencapai 6,9% pada tahun 2019 dan di Indonesia mencapai 8,5% pada tahun 2018. Faktor pendukung diabetes melitus adalah gangguan kinerja irama sirkadian. Gangguan irama sirkadian biasa dialami oleh pekerja *shift*. IL-1 β , IL-6, dan IL-17 dihasilkan *Advanced Glycation End-products* (AGEs) yang berikatan dengan reseptor RAGE. AGEs merupakan kelompok senyawa teroksidasi yang berperan dalam perkembangan penyakit diabetes melitus. Peneliti ingin membuktikan bahwa penurunan produksi melatonin akibat gangguan irama sirkadian dapat ditanggulangi dengan suplemen melatonin sehingga tidak terjadi peningkatan kadar IL-1 β , IL-6, dan IL-17. **Tujuan:** Membuktikan pengaruh irama sirkadian dan suplemen melatonin terhadap IL-1 β , IL-6, dan IL-17, sebagai indikator diabetes melitus tikus wistar. **Metode:** Penelitian ini dilakukan pada tikus wistar jantan yang diberi perlakuan irama sirkadian dan suplemen melatonin peningkatan kadar glukosa makanan kemudian dilakukan pengukuran gula darah dan pengambilan darah dari jantung untuk mengukur kadar IL-1 β , IL-6, dan IL-17 menggunakan ELISA. **Hasil:** terdapat penurunan glukosa darah secara signifikan pada ketiga kelompok pada minggu ke-9. Pada uji korelasi tidak didapatkan hubungan signifikan dengan korelasi sedang interleukin 1 β dan kadar glukosa darah tikus ($r = 0,403$; $p = 0,122$), tidak terdapat hubungan signifikan dan tidak ada korelasi interleukin 6 dan kadar glukosa darah tikus ($r = 0,134$; $p = 0,620$), terdapat hubungan signifikan dengan korelasi yang lemah interleukin 17 dan kadar glukosa darah tikus ($r = 0,309$; $p = 0,245$). **Simpulan:** Irama sirkadian dan suplemen melatonin tidak mempengaruhi kadar IL-1 β , IL-6, dan IL-17, sebagai indikator diabetes melitus tikus wistar.

Kata Kunci: Irama sirkadian, diabetes melitus, interleukin 1 β , interleukin 6, interleukin 17

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS	v
UCAPAN TERIMAKASIH.....	vi
<i>ABSTRACT</i>	ix
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
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 Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Irama Sirkadian	5
2.1.1. Definisi.....	5
2.1.2. Irama Sirkadian pada Homeostasis Hormon.....	6
2.1.2.1. Melatonin	6
2.1.2.2. Serotonin	7
2.1.2.3. Insulin.....	9
2.2. Pengaturan Lapar dan Kenyang	13
2.2.1. Ghrelin	14

2.2.2. Leptin	15
2.2.3. Nafsu Makan	16
2.2.3.1 Nafsu Makan Normal	16
2.2.3.2 Nafsu Makan Berlebihan.....	17
2.3. Advanced Glycation End-products (AGEs).....	17
2.4. Sitokin Inflamasi	20
2.4.1 Interleukin-1 β (IL-1 β)	20
2.4.2 Interleukin-6 (IL-6)	21
2.4.3. Interleukin-17 (IL-17)	21
2.5 Reactive Oxygen Species (ROS)	22
2.6. Obesitas	23
2.6.1. Klasifikasi Obesitas.....	26
2.6.2. Klasifikasi Lemak Berdasarkan Letak Anatomi	26
2.7. Diabetes Melitus.....	27
2.7.1. Tipe	28
2.7.2. Kriteria	31
2.7.3. Patogenesis.....	31
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN..	34
3.1 Kerangka Konseptual.....	34
3.2. Keterangan Kerangka Konseptual.....	35
3.3. Hipotesis.....	37
BAB IV METODE PENELITIAN	38
4.1. Jenis Penelitian.....	38
4.2. Rancangan Penelitian.....	38
4.3 Sampel Penelitian.....	39
4.3.1 Sampel Penelitian.....	39
4.3.2 Kriteria Sampel Penelitian	39
4.3.3. Besar sampel	40
4.3.4 Kelompok Sampel.....	40
4.4. Variabel Penelitian	41
4.4.1 Variabel Bebas	41
4.4.2 Variabel Terikat	41

4.4.3 Variabel Terkendali.....	41
4.5. Definisi Operasional.....	41
4.6. Lokasi Penelitian.....	43
4.7. Waktu Penelitian	44
4.8. Alat.....	44
4.9. Bahan	44
4.10. Prosedur Penelitian.....	44
4.10.1. Pengelolaan Hewan Coba	44
4.10.2. Pengukuran Glukosa darah	46
4.10.3. Pengambilan Serum Darah.....	46
4.10.4. Teknik pemeriksaan IL-1 β , IL-6, dan IL-17	47
4.10.5. Analisis Data	47
4.11. Alur Penelitian	48
BAB V HASIL PENELITIAN	49
5.1. Data Penelitian	49
5.1.1. Data Penelitian Kadar Glukosa Darah	50
5.1.2. Hasil Data Interleukin 1 β	51
5.1.3. Hasil Data Interleukin 6	52
5.1.4. Hasil Data Interleukin 17	53
5.2. Analisis Data	54
BAB VI PEMBAHASAN.....	61
BAB VII PENUTUP.....	69
7.1. Kesimpulan	69
7.2. Saran.....	69
DAFTAR PUSTAKA	70

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Mediator Sekresi Insulin	11
Tabel 2.2	Klasifikasi Obesitas	26
Tabel 5.1	Rerata dan Standar Deviasi pada Tiga Kelompok Selama 8 Minggu Melihat Kadar Glukosa Darah Tikus	50
Tabel 5.2	Rerata dan Standar Deviasi Interleukin 1 β pada 3 Kelompok	51
Tabel 5.3	Rerata dan Standar Deviasi Interleukin 6 pada 3 Kelompok	52
Tabel 5.4	Rerata dan Standar Deviasi Interleukin 17 pada 3 Kelompok	53
Tabel 5.5	Uji Normalitas Kadar Glukosa Darah	55
Tabel 5.6	Hasil Uji Two Way Anova Kadar Glukosa Darah Berdasarkan Perbedaan Waktu.....	55
Tabel 5.7	Hasil Uji Two Way Anova Kadar Glukosa Darah Berdasarkan Perbedaan Kelompok	56
Tabel 5.8	Hasil Uji Beda 3 Kelompok untuk Melihat Glukosa Darah	57
Tabel 5.9	Uji Normalitas Kadar Interleukin 1 β , Interleukin 6, dan Interleukin 17.....	58
Tabel 5.10	Hasil Uji Homogenitas dan Uji Beda pada 3 Kelompok untuk Melihat Kadar Interleukin 1 β , Interleukin 6, dan Interleukin 17	59
Tabel 5.11	Hasil Uji Korelasi Pearson Kadar Glukosa darah dengan Interleukin 1 β , Interleukin 6, dan Interleukin 17	60

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Proses Sintesis Melatonin sampai peredaran darah.....	7
Gambar 2. 2 Proses biokimia sinapsis serotonergik	9
Gambar 2. 3 Proses ikatan AGEs dan RAGE	18
Gambar 2. 4 Bagan patofisiologi diabetes melitus hingga potensi komplikasi	33
Gambar 4. 1 Rancangan Penelitian	37
Gambar 5. 1 Grafik rerata kadar glukosa darah tikus	51
Gambar 5. 2 Grafik rerata kadar Interleukin 1 β	52
Gambar 5. 3 Grafik rerata kadar Interleukin 6	53
Gambar 5. 4 Grafik rerata kadar Interleukin 17	54
Gambar 5. 5 Grafik rerata perbedaan waktu dan perbedaan kelompok	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Lolos Kaji Etik	85
Lampiran 2. Prosedur Penelitian ELISA Sesuai Aturan Pabrik.....	86
Lampiran 3. Hasil Perhitungan Statistik	90
Lampiran 4. Dokumentasi Kegiatan Penelitian	95

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Lengkapnya
SCN	<i>Suprachiasmatic Nucleus</i>
RHT	<i>Retinohypothalamic Tract</i>
DM	Diabetes Melitus
IL-1 β	Interleukin 1 β
IL-6	Interleukin 6
IL-17	Interleukin 17
AGEs	<i>Advanced Glycation End-products</i>
RAGE	<i>Receptor AGEs</i>
mg/dL	Milligram/desiliter
PER	<i>Periode</i>
CRY	<i>Cryptochrome</i>
BMAL1	<i>Brain and Muscle ARNT-Like 1</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
5-HT	5-hydroxytryptamine
VMAT	<i>Vesicular Monoamine Transporter</i>
SERT	Serotonin Transporter
5-HIAA	5-hidroksi indole asetat
m-RNA	<i>messenger-Ribonucleic Acid</i>
RER	Rough Endoplasmic Reticulum
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
CGRP	<i>Calcitonin gene-related peptide</i>
IRS	<i>Insulin Responsive Substrate</i>
GLUT 4	<i>Glucose transporter type 4</i>
PI 3-Kinase	<i>phosphatidylinositol 3-kinase</i>
RAS	<i>Renin Angiotensin System</i>

CCK	cholecystokinin
GLP-1	<i>Glucagon like peptide 1</i>
POMC	<i>pro-opiomelanocortin</i>
CART	<i>cocaine and amphetamine regulated transcript</i>
CRH	<i>corticotropin releasing hormone</i>
FFA	<i>Free Fatty Acid</i>
SGLT-2	<i>Sodium Glucose cotransporter 2</i>