

**PENGARUH IRAMA SIRKADIAN DAN
PENAMBAHAN MELATONIN TERHADAP KADAR
GHRELIN, SEROTONIN, DAN IL-10 PADA HEWAN
COBA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI



Oleh:

HASINA TASYA

NIM: 021811133084

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2021

**PENGARUH IRAMA SIRKADIAN DAN
PENAMBAHAN MELATONIN TERHADAP KADAR
GHRELIN, SEROTONIN, DAN IL-10 PADA HEWAN
COBA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI



Oleh:

HASINA TASYA

NIM: 021811133084

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2021

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH IRAMA SIRKADIAN DAN PENAMBAHAN
MELATONIN TERHADAP KADAR GHRELIN, SEROTONIN, DAN
IL-10 PADA HEWAN COBA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

SKRIPSI

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

Oleh:

HASINA TASYA

NIM. 021811133084

Menyetujui

Pembimbing Utama



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

NIP. 195911121987012001

Pembimbing Serta



Sidarningsih, drg., M.Kes

NIP. 196004091986012001

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2021

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 27 Januari 2022

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Prof. Dr. Retno Indrawati R., drg., M.Si (Pembimbing Utama)**
- 2. Sidarningsih, drg., M.Kes (Pembimbing Serta / Sekretaris Penguji)**
- 3. Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., M.Kes (Ketua Penguji)**
- 4. Dr. Anis Irmawati, drg., M.Kes (Anggota Penguji)**
- 5. Tantiana, drg., M.Kes (Anggota Penguji)**

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Hasina Tasya

NIM : 021811133084

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 PENAMBAHAN MELATONIN
TERHADAP KADAR GHRELIN, SEROTONIN, DAN IL-10 PADA
HEWAN COBA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

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

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 25 Januari 2022



HASINA TASYA
NIM. 021811133084

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. Perkenankan 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. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga periode 2020-2025 yang telah memberikan kesempatan untuk penulis menjalankan proses belajar Strata 1 di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
3. Aqsa Sjuhada Oki, drg., M.Kes. selaku ketua bagian Biologi Oral periode 2020-2025 yang telah mengizinkan penulis untuk mengerjakan skripsi di Departemen Biologi Oral.
4. Prof. Dr. Retno Indrawati R., drg., M.Si. selaku pembimbing utama yang telah memberi bimbingan dan dukungan kepada penulis pada penyusunan skripsi ini
5. Sidarningsih, drg., M.Kes. selaku pembimbing serta dan PJMK Skripsi Departemen Biologi Oral yang telah memberi bimbingan dan dukungan kepada penulis pada penyusunan skripsi ini.
6. Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., M.Kes. selaku ketua penguji skripsi yang telah memberi masukan dan bimbingan pada penyusunan skripsi ini.

7. Dr. Anis Irmawati, drg., M.Kes. selaku penguji skripsi yang telah memberi masukan dan bimbingan pada penyusunan skripsi ini.
8. Tantiana, drg., M. Kes. selaku penguji skripsi yang telah memberi masukan dan bimbingan pada penyusunan skripsi ini.
9. Seluruh dosen beserta Staf Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah mendukung saya dalam penyusunan skripsi ini.
10. Yuliati, drg., M.Kes. selaku dosen wali saya yang telah memimbing saya selama belajar di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
11. Dr. Retno Palupi, drg., M.Kes. selaku dosen yang telah membimbing saya dalam pengolahan data SPSS dalam penyusunan skripsi ini.
12. Pusat Penelitian dan Pengembangan Stem Cell dan Institute Tropical Disease (ITD) yang bersedia sebagai tempat penelitian skripsi ini.
13. 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 proses penelitian skripsi ini.
14. Kedua orang tua saya Samsudin, SE. dan Ida Ariyani, SE., adik saya Naqiya Saqifa, dan keluarga besar saya yang telah memberikan dukungan moral, material, dan semangat kepada saya dalam penyusunan skripsi ini.
15. Teman penelitian saya Rizkyka Lintang Puntadewa yang selalu mendampingi serta bekerjasama dalam penyusunan skripsi ini.
16. Mbak Alya, Mbak Nisa, dan Mbak Dinda selaku kakak tingkat yang telah membantu saya dalam penyusunan skripsi ini.
17. Teman-teman seperjuangan skripsi Departemen Biologi Oral.

18. Teman-teman angkatan Odontoblas 2018

19. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan, doa, dan semangat dalam penyusunan 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, 25 Januari 2022

Penulis

**THE EFFECT OF CIRCADIAN RHYTHM AND ADDITION OF
MELATONIN ON GHRELIN, SEROTONIN, AND IL-10 LEVELS IN
WISTAR RATS (*Rattus norvegicus*)**

ABSTRACT

Background: Current technological developments cause 62% of the earth's population to be exposed to artificial light at night. Lifestyle changes can increase the risk of cardiovascular disease, diabetes, cancer, and obesity. There are more than 650 million people in the world who are obese with risk factors for periodontal disease and various forms of oral cancer. Disorders of the body's circadian rhythm due to irregular sleep cycles (staying up late), exposure to light at night, and psychosocial factors (stress) are risk factors that support obesity. Exposure to light at night inhibits the secretion of melatonin so that the sleep cycle becomes irregular and can cause stress which is regulated by the serotonin hormone. Stress and decreased levels of melatonin can cause increased levels of ghrelin which affects appetite. Based on the existing theory, a research was conducted with the hope that in the future it will be possible to determine how to prevent obesity due to circadian rhythm disorders using external melatonin supplementation. **Purpose:** To determine the effect of circadian rhythm disturbances and the addition of melatonin on ghrelin, serotonin, and IL-10 concentrations. **Methods:** Photoperiod treatment and addition of external melatonin were administered to the three test groups (Control-Dark-Light) that had been given a high-carbohydrate diet. Ghrelin, serotonin, and IL-10 concentrations were measured using ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay). **Result:** There was no significant difference ($p > 0.05$) and no correlation ($p > 0.05$) in the levels of ghrelin, serotonin, and IL-10 on all of the test groups (Control-Dark-Light). **Conclusion:** Addition of external melatonin on Wistar rats with circadian rhythm disturbances didn't effect serotonin, but can effect ghrelin and Il-10 anti-inflammatory.

Key words: Circadian rhythm, ghrelin, serotonin, interleukin-10, obesity

**PENGARUH IRAMA SIRKADIAN DAN PENAMBAHAN MELATONIN
TERHADAP KADAR GHRELIN, SEROTONIN, DAN IL-10 PADA
HEWAN COBA TIKUS WISTAR (*Rattus norvegicus*)**

ABSTRAK

Latar Belakang: Perkembangan teknologi saat ini menyebabkan 62% penduduk bumi terpapar cahaya buatan di malam hari. Perubahan gaya hidup dapat meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular, diabetes, kanker, dan obesitas. Terdapat lebih dari 650 juta orang di dunia mengalami obesitas dengan faktor resiko terjadinya penyakit periodontal dan berbagai bentuk kanker rongga mulut. Gangguan irama sirkadian tubuh akibat siklus tidur tidak teratur (begadang), paparan cahaya di malam hari, dan faktor psikososial (stress) merupakan salah faktor resiko yang mendukung terjadinya obesitas. Paparan cahaya di malam hari menghambat sekresi melatonin sehingga siklus tidur menjadi tidak teratur dan dapat menyebabkan terjadinya stress yang diatur oleh hormon serotonin. Stress dan penurunan kadar melatonin dapat menyebabkan peningkatan kadar ghrelin yang mempengaruhi nafsu makan. Atas teori yang sudah ada maka dilakukan penelitian dengan harapan kedepannya dapat ditentukan cara pencegahan obesitas akibat gangguan irama sirkadian menggunakan suplementasi melatonin eksternal. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh gangguan irama sirkadian dan penambahan melatonin terhadap kadar ghrelin, serotonin, dan konsentrasi IL-10. **Metode:** Perlakuan fotoperiode dan pemberian melatonin eksternal dilakukan pada tiga kelompok uji (Kontrol-Gelap-Terang) yang telah diberi diet tinggi karbohidrat. Pengukuran kadar ghrelin, serotonin, dan konsentrasi IL-10 dilakukan menggunakan ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*.) **Hasil:** Tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p > 0,05$) pada kadar ghrelin, serotonin, dan IL-10 pada tiga kelompok uji (Kontrol-Gelap-Terang), serta tidak ada korelasi / hubungan diantara ketiganya ($p > 0,05$). **Kesimpulan:** Pemberian melatonin secara eksternal pada tikus Wistar dengan gangguan irama sirkadian tidak mempengaruhi kadar serotonin, namun dapat mempengaruhi kadar ghrelin dan IL-10.

Kata Kunci: Irama sirkadian, ghrelin, serotonin, interleukin-10, obesitas

DAFTAR ISI

SAMPUL LUAR	i
SAMPUL DALAM.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI.....	iv
SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRACT	ix
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Teoritis	5
1.4.2 Manfaat Praktis	6
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	 7
2.1 Irama Sirkadian, Fotoperiode, Kualitas dan Kuantitas Tidur	7
2.1.1 Irama Sirkadian	7
2.1.2 Fotoperiode	8
2.1.3 Kualitas dan Kuantitas Tidur	9
2.2 Serotonin	10
2.3 Melatonin	12
2.4 Ghrelin	17

2.5 Leptin	19
2.6 Interleukin-10 (IL-10)	20
2.7 Obesitas	22
2.7.1 Definisi	22
2.7.2 Faktor Resiko Obesitas	23
2.7.3 Patogenesis Obesitas	24
2.7.4 Hubungan Obesitas dengan Penyakit Periodontal	25
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	27
3.1 Kerangka Konseptual	27
3.2 Keterangan Kerangka Konseptual	28
3.3 Hipotesis Penelitian	30
BAB 4 METODE PENELITIAN	31
4.1 Jenis Penelitian	31
4.2 Rancangan Penelitian	31
4.3 Sampel	32
4.3.1 Sampel Penelitian	32
4.3.2 Kriteria Sampel Penelitian	32
4.3.3 Perhitungan Besar Sampel Penelitian	33
4.3.4 Kelompok Sampel	33
4.4 Variabel Penelitian	34
4.4.1 Variabel Bebas	34
4.4.2 Variabel Terikat	34
4.4.3 Variabel Kontrol	34
4.5 Definisi Operasional Variabel	35
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian	37
4.6.1 Lokasi Penelitian	37
4.6.2 Waktu Penelitian	37
4.7 Alat dan Bahan Penelitian	37
4.7.1 Alat	37
4.7.2 Bahan	37
4.8.1 Pembagian Hewan Coba	38
4.8.2 Pengolahan Hewan Coba	38
4.9 Analisis Data	41
4.10 Alur Penelitian	42

BAB 5 HASIL PENELITIAN	43
5.1 Data Penelitian	43
5.1.1 Hasil Data Penelitian Berat Badan Tikus Wistar (gram).....	43
5.1.2 Hasil Data Penelitian Kadar Ghrelin (ng/L)	44
5.1.3 Hasil Data Penelitian Kadar Serotonin (ng/ml).....	45
5.1.4 Hasil Data Penelitian Kadar Interleukin-10 (ng/ml)	46
5.2 Analisis Data	47
BAB 6 PEMBAHASAN	50
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	57
7.1 Kesimpulan	57
7.2 Saran.....	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN.....	65

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Struktur Kimia Serotonin (Moriska <i>et al.</i> ,2016).....	10
Gambar 2.2 Struktur Kimia Melatonin (Pandi-Perumal, 2007)	12
Gambar 2.3 Mekanisme Sekresi Melatonin. (Pigeon WR, et.al., 2010)	13
Gambar 2.4 Ritme Sekresi Melatonin pada Ilustrasi Manusia (Boivin, DB. & Boudreau P., 2014).....	14
Gambar 5.1 Grafik rerata berat badan tikus Wistar pada tiga kelompok uji (Normal-Gelap-Terang)	43
Gambar 5.2 Grafik rerata kadar Ghrelin dalam serum tikus Wistar pada tiga kelompok uji (Normal-Gelap-Terang)	44
Gambar 5.3 Grafik rerata kadar Serotonin dalam serum tikus Wistar pada tiga kelompok uji (Normal-Gelap-Terang)	45
Gambar 5.4 Grafik rerata kadar IL-10 dalam serum tikus Wistar pada tiga kelompok uji (Normal-Gelap-Terang)	46

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Rerata dan standar deviasi (SD) berat badan tikus Wistar pada tiga kelompok uji (Normal-Gelap-Terang)	43
Tabel 5.2 Rerata dan standar deviasi (SD) kadar Ghrelin dalam serum tikus Wistar pada tiga kelompok uji (Normal-Gelap-Terang)	44
Tabel 5.3 Rerata dan standar deviasi (SD) kadar Serotonin dalam serum tikus Wistar pada tiga kelompok uji (Normal-Gelap-Terang)	45
Tabel 5.4 Rerata dan standar deviasi (SD) kadar Interleukin-10 dalam serum tikus Wistar pada tiga kelompok uji (Normal-Gelap-Terang)	46
Tabel 5.5 Hasil uji normalitas kadar Ghrelin, Serotonin, dan IL-10 menggunakan uji Shapiro-Wilk.....	47
Tabel 5.6 Hasil uji normalitas berat badan tikus menggunakan uji Kolmogorov Smirnov	47
Tabel 5.7 Hasil uji homogenitas kadar Ghrelin dan Serotonin menggunakan uji <i>Lavene</i>	48
Tabel 5.8 Hasil uji beda kadar Ghrelin, Serotonin, dan IL-10 tikus pada tiga kelompok uji (Normal-Gelap-Terang)	48
Tabel 5.9 Hasil uji korelasi kadar Ghrelin, Serotonin, dan IL-10 menggunakan uji korelasi <i>Pearson Correlation Test</i>	49
Tabel 5.10 Hasil uji korelasi berat badan tikus dengan kadar Ghrelin, Serotonin, dan IL-10 menggunakan uji korelasi <i>Spearman's Rho Test</i>	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Lolos Kaji Etik	65
Lampiran 2. Prosedur Penelitian ELISA Sesuai Aturan Pabrik	66
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian	71
Lampiran 4. Hasil Analisis Data SPSS	75

DAFTAR SINGKATAN

WAT	: <i>White Adipose Tissue</i>
SCN	: <i>Suprachiasmatic Nucleus</i>
BAT	: <i>Brown Adipose Tissue</i>
IL-10	: Interleukin 10
ELISA	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ACTH	: Adrenokortikotropik
EEG	: Electroencephalographic
SD	: <i>Sleep Deprivation</i>
C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O	: Serotonin
5-HT	: 5-hydroxytryptamine
RH tract	: <i>Retinohypothalamic Pathway</i>
PVN	: <i>Paraventricular Nucleus</i>
SCG	: <i>Superior Cervical Ganglion</i>
NAT	: <i>N-acetyltransferase</i>
NPY	: Neuropeptide Y
AGRP	: Agouti Related Peptide
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor-Alfa
IL-6	: Interleukin 6
IL-17	: Interleukin 17
OPG	: Osteoprotegerin
MMPs	: Matriks Metalloproteinases
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear fFactor-kappaB Ligand
NA	: Noradrenergic

AGE	: <i>Advanced Glycosilation Endproduct</i>
SMM	: Sindrom Makan Malam
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
ng/mL	: nanogram/milliliter
ng/L	: nanogram/liter
mg/kgBB	: miligram/kilogram berat badan
Lux	: Satuan Internasional besaran intensitas cahaya