



**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D DOSIS BERTINGKAT
PER ORAL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI
DENSITAS TULANG TIBIA MENCIT BALB/C**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk menncapai gelar Sarjana mahasiswa
Program Studi Kedokteran**

**DHANA SEPTIANDANI AFRITA ISMU DWIUTAMI PANDEIROT
22010119140221**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2022**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI
PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D DOSIS BERTINGKAT PER
ORAL TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI DENSITAS
TULANG TIBIA MENCIT BALB/C

Disusun oleh

DHANA SEPTIANDANI AFRITA ISMU DWIUTAMI PANDEIROT
22010119140221

Telah disetujui

Semarang, 20 Desember 2022

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Ratna Damma Purnawati, M.Kes
NIP 196311141990032001

dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes., Sp.PA(K)
NIP 196206171990012001

Ketua Penguji

dr. Akhmad Ismail, M.Si.Med.
NIP 197108281997021001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran

dr. Muflihatul Muniroh, M.Si.Med., Ph.D.
NIP 198302182009122004

PERTANYAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Dhana Septiandani Afrita Ismu Dwiutami Pandeiro
NIM : 22010119140221
Program Studi : Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh Pemberian Vitamin D Dosis Bertingkat
Per Oral Terhadap Gambaran Histopatologi Densitas
Tulang Tibia Mencit BALB/c

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini ditulis dengan tulisan saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan pihak lain yang diketahui oleh pembimbing.
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasikan dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar pustaka.

Semarang, 6 November 2022

Yang membuat pernyataan,



Dhana Septiandani Afrita
Ismu Dwiutami Pandeiro

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan laporan hasil Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “Pengaruh Pemberian Vitamin D Dosis Bertingkat Per Oral Terhadap Gambaran Histopatologi Densitas Tulang Tibia Mencit BALB/c”. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Penulis menyadari sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal hingga terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Bersama ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis, sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar.
3. Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu Pendidikan dokter.
4. dr. Ratna Damma Purnawati, M.Kes selaku dosen pembimbing I penulis yang telah berkenan menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
5. dr. Ika Pawitra Miranti, M.Kes., Sp.PA(K) selaku dosen pembimbing II penulis yang telah berkenan menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
6. dr. Akhmad Ismail, M.Si.Med. selaku dosen penguji yang telah memberikan saran dan arahan dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

7. dr. Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Nasional Diponegoro
8. Bapak Arif dan Bapak Tri Syarif selaku staff Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah membantu dan mendukung penelitian ini.
9. Seluruh staff pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberi bekal pengetahuan kepada penulis.
10. Orang tua serta keluarga pasien yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material.
11. Sahabat dan teman-teman Xiphoideus Angkatan 2019 yang selalu memberikan dukungan dan semangat selama 3 tahun.
12. Serta pihak lain yang tidak mungkin penulis sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung, sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

Akhir kata, penulis berharap kepada Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang turut serta membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 6 November 2022



Dhana Septiandani Afrita
Ismu Dwiutami Pandeiro

DAFTAR ISI

LEMBAR SAMPUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERTANYAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Permasalahan Penelitian	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 Ilmu Pengetahuan.....	4
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat	5
1.4.3 Manfaat Bagi Penelitian.....	5
1.5 Keaslian Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7

2.1 Tulang	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Klasifikasi	7
2.1.3 Anatomi Tulang	9
2.1.3.1 Makroskopis.....	9
2.1.3.2 Mikroskopis.....	11
2.1.4 Komponen Tulang.....	12
2.1.4.1 Osteoblas	12
2.1.4.2 Osteosit.....	13
2.1.4.3 Osteoklas	13
2.1.4.4 Senyawa Lain	14
2.1.5 Pembentukan Tulang.....	15
2.1.5.1 Mediator Pembentuk Tulang.....	15
2.1.5.2 Proses Pembentukan Tulang	16
2.1.6 Fungsi Tulang.....	19
2.2 Densitas Tulang.....	20
2.2.1 Definisi.....	20
2.2.2 Faktor Yang Mempengaruhi	21
2.2.3 Remodeling Tulang.....	21
2.3 Vitamin D.....	24
2.3.1 Definisi.....	24
2.3.2 Klasifikasi	24
2.3.3 Metabolisme Dalam Tubuh.....	25

2.3.4	Peran Dalam Tubuh.....	25
2.3.5	Metabolisme Pada Tulang.....	26
2.4	Dosis Toksik Vitamin D	28
2.4.1	Pengaruh Terhadap Tubuh	30
2.4.2	Pengaruh Terhadap Tulang	31
2.5	Kerangka Teori	35
2.6	Kerangka Konsep	35
2.7	Hipotesis.....	35
2.7.1	Hipotesis Mayor	35
2.7.2	Hipotesis Minor.....	36
BAB III METODE PENELITIAN.....		37
3.1	Ruang Lingkup Penelitian.....	37
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	37
3.2.1	Waktu Penelitian	37
3.2.2	Tempat Penelitian.....	37
3.3	Jenis dan Rancangan Penelitian	37
3.4	Subjek dan Sampel Penelitian.....	39
3.4.1	Subjek Penelitian.....	39
3.4.2	Populasi Terjangkau.....	39
3.4.3	Sampel.....	39
3.4.3.1	Kriteria Inklusi	39
3.4.3.2	Kriteria Eksklusi.....	39
3.4.3.3	Kriteria Drop Out	39

3.4.4	Cara Sampling.....	39
3.4.5	Besar Sampel.....	40
3.5	Variabel Penelitian.....	40
3.5.1	Variabel Bebas	40
3.5.2	Variabel Terikat	41
3.6	Definisi Operasional	41
3.7	Cara Pengumpulan Data.....	42
3.7.1	Alat.....	42
3.7.2	Bahan.....	42
3.7.3	Cara Kerja	42
3.7.3.1	Perlakuan Hewan Coba	42
3.8	Alur Penelitian	44
3.9	Analisa Data.....	45
3.10	Etika Penelitian	45
3.11	Jadwal Penelitian.....	46
BAB IV HASIL PENELITIAN		47
4.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	47
4.2	Hasil Deskriptif Gambaran Histopatologi Tulang Tibia Mencit Balb/c	48
4.3	Uji Normalitas Sel Osteoklas dan Sel Osteoblas	48
4.4	Uji Hipotesis Komparatif Sel Osteoklas dan Sel Osteoblas Tulang Tibia Mencit Balb/c	51
4.5	Uji Post Hoc LSD dan Uji <i>Mann-Whitney</i>	52
4.6	Uji Independent Sample T-Test	54

BAB V PEMBAHASAN	55
5.1 Hubungan Pemberian Vitamin D Terhadap Jumlah Sel Osteoklas	55
5.1.1 Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan.....	55
5.1.2 Kelompok Perlakuan dan Kelompok Perlakuan	56
5.2 Hubungan Pemberian Vitamin D Terhadap Jumlah Sel Osteoblas	57
5.2.1 Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan.....	57
5.2.2 Kelompok Perlakuan dan Kelompok Perlakuan	57
5.3 Perbandingan Jumlah Sel Osteoklas dan Sel Osteoblas.....	58
5.4 Keterbatasan Penelitian.....	59
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	62
6.1 Simpulan	62
6.2 Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN.....	69

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	5
Tabel 2. Definisi Operasional.....	41
Tabel 3. Jadwal Penelitian	46
Tabel 4. Karakteristik Sampel	48
Tabel 5. Hasil Gambaran Histopatologi	48
Tabel 6. Uji <i>Shapiro-Wilk</i>	50
Tabel 7. <i>One-Way ANOVA</i> dan <i>Kruskal Wallis</i>	51
Tabel 8. Hasil Uji Post Hoc LSD Sel Osteoklas	52
Tabel 9. Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Sel Osteoblas.....	53
Tabel 10. <i>Lavene's Test for Equality of Variances</i>	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Jaringan Tulang Kompak.....	9
Gambar 2. Jaringan Tulang Spongiosa.....	10
Gambar 3. Komponen Tulang	14
Gambar 4. Osifikasi Intramembran	17
Gambar 5. Osifikasi Endokondral	19
Gambar 6. Metafisis Tulang Tikus Normal.....	34
Gambar 7. Metafisis Tulang Tikus yang Diberi Suplemen Kalsitriol.....	34
Gambar 8. Kerangka Teori	35
Gambar 9. Kerangka Konsep.....	35
Gambar 10. Skema Rancangan Penelitian.....	38
Gambar 11. Gambaran Histologi Tulang	41
Gambar 12. Alur Penelitian	44
Gambar 13. Grafik Box Plot Sel Osteoklas.....	52
Gambar 14. Grafik Box Plot Sel Osteoblas.....	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i> Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro..	68
Lampiran 2. Surat Izin Penelitian Laboratorium Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro	69
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Nasional Diponegoro	70
Lampiran 4. Hasil Analisis	71
Lampiran 5. Metode Pembuatan Preparat Apusan	75
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian	77
Lampiran 7. Biodata Mahasiswa	80

DAFTAR SINGKATAN

1,25(OH) D	: Kalsitriol
7-DHC	: 7-Dehydrocholesterol
ARO	: <i>Autosomal Recessive Osteopetrosis</i>
CSF1	: <i>Colony Stimulating Factor 1</i>
DMT	: Densitas Mineral Tulang
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EFSA	: <i>European Food Safety Authority</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
IU	: <i>International Unit</i>
KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan
M-CSF	: <i>Macrophage CSF</i>
MSC	: <i>Mesenchymal Stem Cell</i>
NHANES III	: <i>The Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NICE	: <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OPG	: Osteoprotegerin
PTH	: Hormon Paratiroid
RANK	: <i>Receptor Activator Nuclear Factor Kappa</i>
RANKL	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa Ligand</i>

SACN	: <i>Scientific Advisory Committee on Nutrition</i>
TRAP	: <i>Tartrate-Resistance Acid Phosphate</i>
UVB	: <i>Ultraviolet B</i>
VDR	: <i>Vitamin D Receptor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

Latar Belakang: Densitas tulang manusia ditentukan oleh keseimbangan resorpsi dan formasi dalam proses remodeling tulang oleh sel osteoklas dan sel osteoblas. Salah satu faktor yang mempengaruhi proses remodeling tulang adalah asupan vitamin D. Kalsitriol, sebagai bentuk aktif vitamin D berhubungan dengan proses mineralisasi serta aktivasi sel osteoklas dan sel osteoblas.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian vitamin D dosis bertingkat per oral terhadap gambaran histopatologi densitas tulang tibia mencit BALB/c.

Metode: Penelitian ini berupa *true experimental* dengan *post-test only control group design* pada 30 mencit BALB/c dibagi secara acak menjadi 5 kelompok yaitu kontrol negatif, perlakuan 1 (vitamin D dosis 10,4 IU), perlakuan 2 (vitamin D dosis 20,8 IU), perlakuan 3 (vitamin D dosis 31,2 IU), perlakuan 4 (vitamin D dosis 41,6 IU). Setelah adaptasi selama 7 hari, perlakuan dimulai pada hari ke 8-38. Hari ke-39 mencit diterminasi, diambil sampel tulang tibia, dan dilakukan pembacaan histologi sel osteoklas dan sel osteoblas di bawah mikroskop. Analisis statistik dengan uji *One-Way ANOVA*, *Kruskal Wallis*, dan *Independent Sample T-Test*.

Hasil: Rerata jumlah sel osteoklas K-, P1, P2, P3, P4 adalah $169,32 \pm 38,210$; $72,36 \pm 14,47$; $79,24 \pm 11,71$; $69,12 \pm 10,92$; $65,72 \pm 12,002$. Rerata jumlah sel osteoblas K-, P1, P2, P3, P4 adalah $126,84 \pm 25,41$; $73,12 \pm 14,09$; $77,08 \pm 8,77$; $68,64 \pm 11,94$; $60,52 \pm 12,57$. Terdapat perbedaan jumlah sel osteoklas bermakna pada kelompok K- dengan P1 ($p= 0,000$), K- dengan P2 ($p= 0,000$), K- dengan P3 ($p= 0,000$), K- dengan P4 ($p= 0,000$). Terdapat perbedaan jumlah sel osteoblas bermakna pada kelompok K- dengan P1 ($p= 0,000$), K- dengan P2 ($p= 0,000$), K- dengan P3 ($p= 0,000$), K- dengan P4 ($p= 0,000$), P1 dengan P4 ($p= 0,003$), P2 dengan P3 ($p= 0,017$), P2 dengan P4 ($p= 0,000$), P3 dengan P4 ($p= 0,024$).

Simpulan: Pemberian vitamin D dosis bertingkat mempunyai dampak pada jumlah sel osteoklas dan sel osteoblas di dalam tulang dengan ditemukan jumlah sel osteoklas dan sel osteoblas yang lebih sedikit pada kelompok perlakuan dibanding dengan kelompok kontrol.

ABSTRACT

Background: Human bone density is determined by the balance of resorption and formation in the bone remodeling process by osteoclast cells and osteoblast cells. One of the factors that influence the bone remodeling process is the intake of vitamin D. Calcitriol, as the active form of vitamin D is associated with the mineralization process and the activation of osteoclast cells and osteoblast cells.

Objective: To determine the effect of oral administration graded doses of vitamin D on the histopathological picture of tibia bone density on BALB/c mice.

Methods: This research was a true experimental study with post-test only control group design with 30 BALB/c mice which randomized into 5 groups, consisting of negative control, treatment 1 (10.4 IU vitamin D), treatment 2 (20.8 IU vitamin D), treatment 3 (31.2 IU vitamin D), treatment 4 (41.6 IU vitamin D). After 7 days of adaptation, vitamin D supplementation was given on days 8-38. On the 39th day, mice were terminated and tibia bone samples were taken to be read under microscopes for the histopathological picture of osteoclast cells and osteoblast cells. The data was statistically analyzed using One-Way ANOVA, Kruskal Wallis, and Independent Sample T-Test.

Results: The mean number of osteoclast cells K-, P1, P2, P3, P4 were 169.32 ± 38.210 ; 72.36 ± 14.47 ; 79.24 ± 11.71 ; 69.12 ± 10.92 ; 65.72 ± 12.002 . The mean number of osteoblast cells K-, P1, P2, P3, P4 is 126.84 ± 25.41 ; 73.12 ± 14.09 ; 77.08 ± 8.77 ; 68.64 ± 11.94 ; 60.52 ± 12.57 . There is a significant difference in the number of osteoclast cells in groups K- with P1 ($p = 0.000$), K- with P2 ($p = 0.000$), K- with P3 ($p = 0.000$), K- with P4 ($p = 0.000$). There is a significant difference in the number of osteoblast cells in groups K- with P1 ($p = 0.000$), K- with P2 ($p = 0.000$), K- with P3 ($p = 0.000$), K- with P4 ($p = 0.000$), P1 with P4 ($p = 0.003$), P2 with P3 ($p = 0.017$), P2 with P4 ($p = 0.000$), P3 with P4 ($p = 0.024$).

Conclusion: The administration of graded doses of vitamin D has an impact on the number of osteoclast cells and osteoblast cells in the bone with fewer osteoclast cells and osteoblast cells found in the treatment group than the control group.

Keywords: Bone density, osteoclast cells, osteoblast cells, vitamin D