

**TESIS**

**PENGARUH STERILISASI TERHADAP GINJAL DAN KADAR  
VITAMIN D PADA TIKUS JANTAN DAN BETINA**

***THE EFFECT OF STERILIZATION ON KIDNEYS AND VITAMIN D  
LEVELS IN MALE AND FEMALE RATS***

Disusun dan diajukan oleh

**HAMRIA PRATIWI  
P062191022**



**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**Pengaruh Sterilisasi Terhadap Ginjal Dan Kadar Vitamin D  
Pada Tikus Jantan Dan Betina**

TESIS

SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENCAPAI GELAR  
MAGISTER

PROGRAM STUDI

BIOMEDIK

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH

HAMRIA PRATIWI

KEPADA

**SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

PENGARUH STERILISASI TERHADAP GINJAL DAN KADAR VITAMIN D  
PADA TIKUS JANTAN DAN BETINA

HAMRIA PRATIWI

P062191022

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Pascasarjana Universitas Hasanuddin pada tanggal 16 Juli 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP. 19671103199802 1 001

Pembimbing Pendamping,




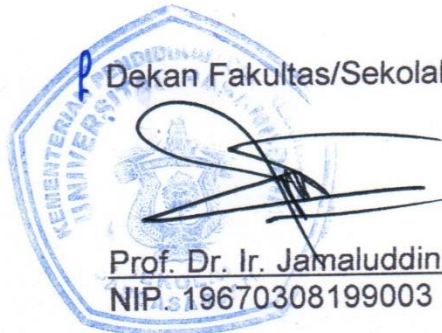
Dr. drh. Dwi Kesuma Sari  
NIP. 19730216199903 2 001

Ketua Program Studi,



Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc  
NIP. 19770121200312 2 003

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana,

Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc  
NIP. 19670308199003 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama : Hamria Pratiwi  
Nomor Mahasiswa : P062191022  
Program Studi : Ilmu Biomedik – Konsentrasi Fisiologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juli 2021

Yang menyatakan,



HAMRIA PRATIWI

## PRAKATA

Alhamdulillah, segala puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dengan segala limpahan rahmat dan hidayah-Nya yang telah dianugerahkan. Shalawat dan salam juga tak lupa dihaturkan kepada Nabi Muhammad SAW, keluarga dan para sahabatnya. Ucapan syukur yang tak terhingga bagi penulis karena atas perkenan-Nya jualan penulis dapat merampungkan tesis berjudul “Pengaruh Sterilisasi Terhadap Ginjal dan Kadar Vitamin D Pada Tikus Jantan dan Betina”.

Secara khusus, penulis ingin menyampaikan penghargaan dan ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang turut memberikan dukungan selama proses penyelesaian tesis penelitian ini:

1. Ibunda **Hj. Ramadhan, S.Pd**, dan ayahanda **H. Kasmudi**, yang telah mengasuh, membesarkan, mendidik, dan memberikan semangat serta doa disetiap langkah perjalanan hidup penulis. Tak ada kata yang pantas untuk mengucapkan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada beliau.
2. Saudaraku **Kasman, S.IP.**, **Nasruddin, S.Ked**, **Imam Wahyudi** dan **Muh. Rayyan** yang tiada henti-hentinya memberi dukungan dan doa sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.
3. Ibu **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu M.A.**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada penulis serta memberikan fasilitas untuk mendukung proses akademik dalam menempuh pendidikan Program Magister di Universitas Hasanuddin
4. Bapak **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.**, sebagai Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin serta segenap karyawan Program Pascasarjana yang telah memberikan bantuan dalam proses penyelesaian tesis ini
5. Ibu **Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc.**, selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik, Bapak **dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed Sc, Ph.D.**, sebagai

Ketua Konsentrasi Fisiologi Program Studi Ilmu Biomedik serta Dosen-dosen Konsentrasi Fisiologi Ilmu Biomedik Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberi kemudahan perizinan sehingga penelitian ini dapat terlaksana dan ilmu-ilmu yang sangat bermanfaat bagi peneliti.

6. Bapak **Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes.**, selaku Ketua Komisi Penasehat dan Ibu **Dr. drh. Dwi Kesuma Sari.**, selaku Anggota Penasehat yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan arahan, bimbingan, sumbangsih pemikiran, motivasi serta dukungan moril yang baik dalam penyusunan dan penyelesaian tesis ini
7. Bapak **Prof. Dr. dr. Andi Wardihan Sinrang, MS.**, Bapak **dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed Sc, Ph.D.**, dan Bapak **dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D., Sp.PA.,DFM.**, atas kesediaannya menjadi Penguji yang juga telah meluangkan waktu dalam memberikan arahan dan masukan, serta kesediaannya berbagi pengalaman dan ilmu dalam penyusunan dan penyelesaian tesis ini
8. Sahabat terbaik yang selalu mendukung, membantu dan mendengar keluh kesahku selama ini **Annisa Suwahru, S.Pd,M.Biomed** dan **Yammar,S.Kep,M.Biomed, Nila Ridhayani, S.Pd**, serta teman-teman yang tidak dapat disebut satu-persatu terima kasih telah memberi semangat dalam penelitian ini.
9. Rekan-rekan mahasiswa **Ilmu Biomedik Angkatan 20191** yang senantiasa meluangkan waktu untuk memberikan dorongan dan bantuan.
10. Kakak **drh. Dian Fatmawati** terimakasih atas segala masukan, yang telah banyak membantu dan juga sebagai parner dalam penelitian ini dan tak lupa pula kepada kakak **Uli** selaku pembimbing kami di lab HumRC terima kasih atas bimbinganya selama kami melakukan penelitaian di lab.
11. Semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung, yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu.

Akhir kata, penulis hanyalah manusia biasa yang tak luput dari salah dan khilaf. Penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya bila ada kesalahan dan hal yang kurang berkenan dihati. Penulis juga menyadari bahwa penulisan tesis ini banyak kekurangannya, kelemahan dan masih jauh dari kesempurnaan. Karna itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga tesis ini bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, Juli 2021

HAMRIA PRATIWI

## DAFTAR ISI

<b>SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS</b> .....	<b>iii</b>
<b>PRAKATA</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>ix</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>xi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
A. Latar Belakang Masalah .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
1. Masalah Utama .....	5
2. Sub Masalah Penelitian .....	5
C. Tujuan Penelitian .....	6
1. Tujuan Umum .....	6
2. Tujuan Khusus .....	6
D. Manfaat Penelitian .....	6
1. Manfaat Pengembangan Ilmu .....	6
2. Manfaat Aplikatif .....	6
E. Ruang Lingkup Penelitian .....	7
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>8</b>
A. Tinjauan Sterilisasi .....	8
1. Orchiectomy dan Ovariohisterectomy .....	8
2. Fungsi Hormon Reproduksi terhadap Fungsi Ginjal .....	11
3. Fungsi Hormon Reproduksi terhadap Kadar Vitamin D .....	13
B. Tinjauan Histopatologi Ginjal .....	14
1. Pengertian dan Fungsi Ginjal .....	14
2. Anatomi dan Metabolisme Ginjal .....	15
3. Kerusakan Ginjal dan Kadar Vitamin D .....	19



C. Tinjauan Kadar Vitamin D.....	23
1. Fungsi Vitamin D.....	23
2. Kekurangan Vitamin D .....	24
3. Hubungan Vitamin D dan Ginjal .....	25
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>29</b>
A. Rencana Penelitian .....	29
B. Lokasi dan Waktu.....	29
C. Populasi .....	29
D. Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel .....	29
1. Sampel Penelitian .....	29
2. Besaran Sampel .....	30
E. Izin Penelitian dan Kelaikan Etik.....	30
F. Prosedur Kerja .....	31
G. Alur Penelitian .....	38
H. Rencana Pengolahan Data dan Analisis Data .....	39
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>40</b>
A. Hasil Penelitian .....	40
1. Karakteristik Sampel .....	40
2. Kadar Vitamin D.....	41
3. Histopatologi Ginjal .....	42
B. Pembahasan .....	46
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>61</b>
A. Kesimpulan .....	61
B. Saran .....	61
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>63</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>75</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Pengelompokan Tingkat Kerusakan Ginjal.....	39
Tabel 4.1 Karakteristik Sampel .....	40
Tabel 4.2 Perbedaan kadar vitamin D tikus betina pada kelompok dan kontrol .....	41
Tabel 4.3 Perbedaan kadar vitamin D tikus jantan pada kelompok kasus dan kontrol .....	41
Tabel 4.4 Pengaruh Sterilisasi pada Kerusakan Histopatologi Ginjal Tikus Betina.....	42
Tabel 4.5 Pengaruh Sterilisasi pada Kerusakan Histopatologi Ginjal Tikus Jantan .....	42
Tabel 4.6 Berat ginjal tikus jantan dan betina.....	43
Tabel 4.7 Tingkat Kerusakan Histopatologi Ginjal.....	43

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Ginjal: Korteks, Medula, Piramid, dan Kaliks Minor .....	17
Gambar 2.2 Korteks Ginjal dan Medula Bagian Atas (Perbesaran lebih Kuat) .....	17
Gambar 2.3 Korteks Ginjal: Aparatus Jukstaglomerular (pembesaran sedang).....	18
Gambar 2.4 Ginjal: Korpuskulum Ginjal, Aparatus Jukstaglomerular, dan tubulus Kontortus .....	18
Gambar 2.5 Ginjal: Perkembangan Fibrosis .....	22
Gambar 2.6 Diagram of the mechanisms involved in limiting the ability of the kidney .....	26
Gambar 2.7 Kerangka Teori .....	27
Gambar 2.8 Kerangka Konsep.....	28
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	38
Gambar 4.1 Histopatologi ginjal tikus betina .	43
Gambar 4.2 Histopatologi ginjal tikus jantan. ....	44

## ABSTRAK

**HAMRIA PRATIWI.** *Pengaruh Sterilisasi Terhadap Ginjal Dan Kadar Vitamin D Pada Tikus Jantan Dan Betina* (dibimbing oleh **Irfan Idris** dan **Dwi Kesuma Sari**)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh sterilisasi pada tikus jantan dan tikus betina terhadap kadar vitamin D dan gangguan ginjal dengan melihat histopatologi ginjal.

Penelitian ini adalah jenis penelitian eksperimental dengan desain *Posstest-Only Kontrol Group Design*. Sebanyak 24 tikus wistar yang terdiri atas 12 tikus jantan dan 12 tikus betina masing-masing dibagi menjadi dua kelompok yaitu: 6 tikus betina sterilisasi (*ovariohysterectomy*), 6 tikus betina nonsterilisasi, 6 tikus jantan sterilisasi (*orchiectomy*), dan 6 tikus jantan nonsterilisasi. Tikus wistar yang telah berusia 10 minggu dipindahkan ke kandangnya masing-masing dan diberikan pakan biasa kepada seluruh kelompok tikus selama 7 hari sebagai proses adaptasi, setelah itu dilakukan sterilisasi pada kelompok sterilisasi. Setelah 6 minggu pascaperlakuan, usia tikus 16 minggu dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar vitamin D menggunakan metode Elisa yang dilakukan di Hum-Rc Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan pengambilan Ginjal untuk pemeriksaan histopatologi ginjal di Balai Besar Veteriner Maros.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai rata-rata kadar vitamin D pada kelompok *ovariohysterectomy* lebih rendah dibandingkan dengan kelompok nonsterilisasi dan signifikan (Mann-withney,  $p < 0,05$ ). Pada kelompok *orchiectomy* juga lebih rendah dibandingkan kelompok nonsterilisasi dan tidak signifikan (independent t-test,  $p > 0,05$ ). Hasil histopatologi pada kelompok *ovariohysterectomy* terdapat ginjal normal sebanyak 2 dan 4 mengalami kerusakan sedang, sedangkan pada kelompok nonsterilisasi terdapat ginjal normal sebanyak 5 dan 1 mengalami kerusakan ringan dengan hasil yang diperoleh tidak signifikan (Chi-Square,  $p > 0,05$ ), pada kelompok *orchiectomy* terdapat kerusakan ringan sebanyak 3 dan 3 mengalami kerusakan sedang, sedangkan pada kelompok nonsterilisasi terdapat ginjal normal sebanyak 5 dan 1 mengalami kerusakan ringan dengan hasil yang signifikan (Chi-Square,  $p < 0,05$ ).

**Kata kunci:** *sterilisasi, vitamin D, gangguan ginjal, histopatologi*



## ABSTRACT

**HAMRIA PRATIWI.** *The Effect of Sterilization on Kidneys and Vitamin D Levels in Male and Female Rats* (Supervised by **Irfan Idris** and **Dwi Kesuma Sari**)

The research aims at investigating the effect of sterilization in male and female rats on vitamin D levels and kidney dysfunction by perceiving the histopathology of the kidneys.

This was the experimental research with the *posttest-only control group design*. As many as 24 Wistar rats comprising 12 male rats and 12 female rats and each was divided into two groups 6 female rats sterilized (ovariohysterectomy), 6 non-sterilized female rats, 6 sterilized male rats (orchietomy) and 6 non-sterilized male rats. The wistar rats of 10 weeks old were transferred to their respective cages and given the normal feed to all groups for 7 days as the adaptation process, the sterilization was then conducted on the sterilization groups. After 6 weeks post-treatment, the rats were 16 weeks old, and the blood was taken for the examination of the vitamin D levels using ELISA method which was conducted in Hum-Rc of Hasanuddin University Hospital and the kidney collection for the kidney histopathological examination at the Maros Veterinary Center.

The results result indicated that the mean score of the vitamin D levels in the ovariohysterectomy group is lower than non-sterilized group and significant (Mann-Withney,  $p < 0.05$ ). The orchietomy is also lower than the non-sterilized group and not significant (Independent t-test,  $p > 0.05$ ). The histopathological results in the ovariohysterectomy group indicates that there are two normal kidneys and four moderately damaged kidneys, whereas in the non-sterilized group there were five normal kidneys and one mildly damaged kidney, and the result obtained is not significant (Chi-Square,  $p > 0.05$ ). In the orchietomy group, there are three mildly damaged kidneys and three moderately damaged kidneys, while in the non-sterilized group, there are five normal kidneys and one mildly damaged kidney with the significant result (Chi-Square,  $p < 0.05$ ).

*Key words: sterilization, vitamin D, kidney dysfunction, histopathology*



## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Sterilisasi adalah tindakan operasi yang dapat mencegah reproduksi dan berguna sebagai pengobatan (Yuliana, Wiryanthini, Karmaya, & Widarsa, 2012). Salah satu alasan dilakukannya sterilisasi yakni terjadinya peningkatan dengan jumlah besar terhadap populasi hewan kesayangan yang dapat mengancam kesehatan manusia, hewan-hewan kesayangan dapat menularkan berbagai agen penyakit, salah satu penyebab tidak terkontrolnya populasi adalah perkawinan yang tidak diinginkan (Root Kustritz, 2012). Sterilisasi dibedakan antara hewan jantan (orchiectomy) dan hewan betina (ovariorhinektomi) (Moldave & Rhodes, 2013).

Sterilisasi hewan betina dibedakan menjadi 2 metode, pengangkatan ovarium disebut *ovariectomy* sedangkan pengangkatan ovarium beserta dengan uterusnya disebut *ovariohysterectomy* (Fesseha, 2019). Proses sterilisasi menurunkan kadar hormon estrogen karena ovarium sebagai penghasil utama hormon estrogen sudah tidak berfungsi, sehingga kadar estrogen pada betina sterilisasi akan menurun (Yuliana et al., 2012)

Estrogen berperan dalam proses homeostasis, salah satunya dapat meningkatkan kadar 1,25 dihidrosikolekalsiferol yang berfungsi untuk meningkatkan derajat absorpsi kalsium di usus sehingga mempengaruhi anabolik tulang (Nelson & Bulun, 2001). Pemberian estrogen juga dapat

menstimulasi metabolisme Vitamin D dengan meningkatkan 1,25 (OH) 2D pada wanita pascamenopause (Huang et al., 2019).

Hilangnya estrogen dapat secara langsung mempengaruhi banyak proses yang terlibat dalam perkembangan patogenesis penyakit ginjal, ada beberapa mekanisme melibatkan estrogen: efek seks yang dimediasi reseptor hormon pada hemodinamik glomerulus dan proliferasi sel mesangial, matriks mesangia proliferasi, efek pada sintesis dan pelepasan sitokin, agen vasoaktif dan faktor pertumbuhan, perubahan dalam sistem renin-angiotensin, reduksi dalam sintesis kolagen mesangial, modifikasi degradasi kolagen dan peningkatan regulasi nitrat sintesis oksida (Gluhovschi et al., 2012), sehingga sterilisasi dapat mengganggu kinerja usus dan ginjal dalam reabsorpsi kalsium sehingga menurunkan kadar kalsium darah (Salim, 2014).

Testosteron adalah hormon yang berperan penting dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Sudah lama diketahui bahwa testosteron memiliki pengaruh besar pada lemak tubuh komposisi dan massa otot pada pria (Kelly & Jones, 2013), androgen/testosteron meningkatkan 1- $\alpha$ -hidroksilase, enzim kunci dalam metabolisme vitamin D yang mengubah 25 (OH) D menjadi 1,25(OH)<sub>2</sub>D (De Toni et al., 2014).

Telah dibuktikan bahwa alat reproduksi laki-laki mengekspresikan sebagian besar enzim yang terlibat dalam vitamin D, aktivasi melalui 25-hidroksilasi, testis dan epitel, saluran ejakulasi mampu memetabolisme

vitamin D dan ekspresi enzim metabolisme VDR, hadir dalam sel germinal selama spermatogenesis (Blomberg Jensen et al., 2010).

Vitamin D adalah nutrisi penting yang larut dalam lemak yang memainkan sejumlah fungsi penting dalam tubuh untuk menjaga kesehatan dan mencegah penyakit (Tiwari & Sharma, 2017). Penemuan Nan Zhu menunjukkan bahwa rendah 25 (Konsentrasi OH) D dapat menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi untuk perkembangan CKD (N. Zhu, Wang, Gu, Wang, & Yuan, 2015). Vitamin D secara alami ditemukan dalam 2 bentuk : D2 (ergocalciferol) dan D3 (cholecalciferol); dari keduanya, vitamin D3 adalah bentuk yang dihasilkan oleh kulit kita setelah terpapar sinar matahari. Kedua bentuk vitamin D dianggap prohormon dan biologis tidak aktif: Vitamin D harus menjalani dua langkah transformasi dalam tubuh sebelum diaktifkan dan melaksanakan fungsi biologisnya (Hanwell, 2016)

Langkah pertama pengaktifan Vitamin D3 terjadi di hati dengan penambahan sepasang atom untuk vitamin D menjadi 25-hydroxyvitamin D3, atau 25(OH) D3. Konsentrasi 25(OH) D3 dalam darah bertahan cukup lama. Langkah kedua terjadi di ginjal, reseptor LDL yaitu magalin, memainkan peran penting dalam internalisasi endositik 25 (OH) D3. Pada tubulus ginjal proksimal 25 (OH) D3 terhidroksilasi pada posisi karbon 1 cincin A, menghasilkan hormon aktif dari vitamin D, 1,25-dihidroksi vitamin D3 (1,25 (OH) 2D3) (juga disebut calcitriol) yang merupakan biologis aktif, bentuk hormon yang bertanggung jawab untuk sebagian besar mekanisme



fisiologi. Bentuk ini tidak berlangsung lama dalam darah sebelum digunakan (Hanwell, 2016).

Vitamin D aktif berperan dalam mengatasi disfungsi ginjal khususnya fibrosis ginjal, sehingga pathogen pada ginjal sering dikaitkan dengan penurunan kadar serum  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  atau Calcitriol (Mizobuchi et al., 2007). Pada penyakit ginjal disertai dengan penurunan produksi  $1,25$ -dihydroxyvitamin D atau Calcitriol dikarenakan adanya penurunan fungsi ginjal. Rendahnya kadar calcitriol menyebabkan beberapa efek samping pada pasien penyakit ginjal kronik meliputi gangguan pada homeostasis mineral tulang dan hormon paratiroid dan terganggunya fungsi biologi (Gois, Wolley, Ranganathan, & Seguro, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh (Salim, 2014) sampel dalam penelitian ini yakni tikus putih Sprague Dawley berjumlah 15 ekor (5 ekor tikus non-ovarektomi dan 10 ekor tikus ovarektomi), berumur 7 minggu. Setelah masa adaptasi 1 minggu, 10 ekor tikus dilakukan operasi ovarektomi dan terjadi kondisi dimana kekurangan hormon estrogen yang menyebabkan terjadinya perubahan histopatologi ginjal. Dimana hasil dari penelitian ini Pemberian vitamin D3 (kalsitriol) dapat memperbaiki struktur mikroskopik ginjal pada tikus ovarektomi.

Penelitian (Shortliffe, Ye, Behr, & Wang, 2014), tikus orchietomy mengalami penurunan jumlah glomerulus dan densitas yang lebih rendah dan ukuran glomerulus yang lebih besar (minggu ke-16) dibandingkan dengan tikus normal. Penelitian (Almeida et al., 2020) dimana vitamin D

berdampak positif pada fungsi ginjal model tikus diabetes dan penanda awal kerusakan filtrasi glomerulus, dengan penurunan klirens kreatinin.

Tapi belum pernah ada penelitian yang melihat gangguan ginjal dengan mengukur kadar vitamin D dan histopatologi ginjal pada tikus jantan orchietomy dan tikus betina ovariohisterectomy, Jadi atas dasar inilah peneliti akan meneliti bagaimana gambaran histopatologi ginjal dan kadar vitamin D pada tikus jantan orchietomy dan tikus betina ovariohisterectomy.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, diajukan masalah penelitian sebagai berikut:

### **1. Masalah Utama**

Apakah ada pengaruh sterilisasi pada tikus jantan dan tikus betina terhadap gangguan ginjal dengan melihat histopatologi ginjal dan kadar vitamin D?

### **2. Sub Masalah Penelitian**

- a. Apakah ada perbedaan histopatologi ginjal pada tikus jantan (orchietomy) dan tikus betina (ovariohisterectomy) dengan tikus jantan dan betina (kontrol)?
- b. Apakah ada perbedaan kadar vitamin D ginjal pada tikus jantan (orchietomy) dan tikus betina (ovariohisterectomy) dengan tikus jantan dan betina normal?

### **C. Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya pengaruh sterilisasi pada tikus jantan dan tikus betina terhadap ginjal dengan melihat histopatologi ginjal dan kadar vitamin D.

#### **2. Tujuan Khusus**

- a. Menentukan kadar vitamin D pada tikus jantan orchiectomy dan tikus betina ovariectomy terhadap tikus jantan dan betina normal.
- b. Melihat histopatologi ginjal pada tikus jantan orchiectomy dan tikus betina ovariectomy terhadap tikus jantan dan betina normal.

### **D. Manfaat Penelitian**

#### **1. Manfaat Pengembangan Ilmu**

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memperkaya khasanah ilmu pengetahuan atau bahan acuan bagi peneliti dalam memahami tentang pengaruh orchiectomy dan ovariectomy terhadap kadar vitamin D dan histopatologi ginjal.

#### **2. Manfaat Aplikatif:**

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan sumbangan konsep teoritis sebagai bahan referensi dan sumber bacaan untuk menambah wawasan, pengetahuan pembaca dan dapat dijadikan sebagai intervensi dalam perbaikan ginjal dengan pemberian vitamin D.

### **E. Ruang Lingkup Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental upaya untuk melihat adanya pengaruh orchietomy dan ovariohisterectomy terhadap kadar vitamin D dan histopatologi ginjal pada tikus jantan dan betina oleh karena hal tersebut perlu adanya batasan batasan penelitian sebagai berikut :

1. Dengan melakukan pemeriksaan histopatologi ginjal pada pada tikus jantan orchietomy dan tikus betina ovariohisterectomy begitupun tikus jantan dan betina normal.
2. Dengan melakukan pengukuran kadar vitamin D pada tikus jantan orchietomy dan tikus betina ovariohisterectomy begitupun tikus jantan dan betina normal.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Sterilisasi

##### 1. Orchiectomy dan Ovariohisterectomy

###### a. Orchiectomy

Pengebirian atau Orchidectomy adalah operasi pengangkatan testis kucing jantan untuk pengendalian populasi kucing, manfaat kesehatan medis, pengendalian penyakit genetik dan modifikasi perilaku (H. Wang et al., 2016).

Sterilisasi pada hewan jantan atau biasa disebut dengan kastrasi (*Orchiectomy/Orchidectomy*) adalah prosedur pembedahan untuk membuang testis dan *spermatic cord (cordaspermatica)*. Tujuan dilakukan pembedahan ini diantaranya untuk sterilisasi seksual, adanya neoplasma, dan kerusakan akibat traumatic. Prosedur ini yang paling umum dilakukan di praktek kedokteran hewan Indonesia, dan dilakukan sebagai metode kontrasepsi untuk membantu masalah kelebihan populasi hewan peliharaan, serta untuk mencegah penyakit sistem reproduksi, seperti tumor dll dan untuk mengubah perilaku yang tidak diinginkan, seperti spaying dan agresif. Meskipun demikian pengebirian hampir merupakan satu-satunya metode untuk kontrol overpopulasi hewan peliharaan secara global (Sardjana, 2013).

Tindakan kastrasi yang dilakukan pada hewan ditujukan kepada beberapa hal antara lain adalah (Sardjana, 2013) 1) Hewan yang dikastrasi akan menimbun lemak baik diantara maupun di dalam muskulus, 2) Pada hewan potong, kualitas karkasnya lebih bagus, dan 3) Agresivitas serta libido dapat dikurangi sehingga mempermudah perawatan.

Selama prosedur, kedua testis diangkat dengan memotong secara hati-hati melalui kulit tepat di depan skrotum, dan melalui berbagai lapisan yang menutupi testis. Pembuluh darah yang sangat besar dan korda spermatika harus diikat dengan hati-hati sebelum dipotong, sehingga testis dapat diangkat. Lapisan tersebut kemudian ditutup dengan jahitan, yang mungkin terlihat di permukaan atau mungkin terkubur. Obat lebih lanjut dapat diberikan sesuai kebutuhan. Operasi ini membutuhkan anestesi umum (Little, 2015).

b. *Ovariohysterectomy* (OH)

*Ovariohysterectomy* merupakan istilah kedokteran yang terdiri dari *ovariectomy* dan *histerectomy*. *Ovariectomy* adalah tindakan mengamputasi, mengeluarkan dan menghilangkan ovarium dari rongga abdomen. Sedangkan *histerectomy* adalah tindakan mengamputasi, mengeluarkan dan menghilangkan uterus dari rongga abdomen. Pengertian *ovariohysterectomy* merupakan gabungan dari pengertian diatas yaitu tindakan pengambilan ovarium, corpus uteri dan cornua

uteri. *Ovariohysterectomy* dilakukan pada kasus-kasus pyometra, metritis, dan salpingitis ataupun keduanya (Sardjana, 2013)

Beberapa indikasi dilakukannya *ovariohysterectomy* yakni 1) Sterilisasi, agar tidak estrus, bunting, 2) Terapi, yaitu tumor, cysta ovarium dan tumor uterus, pyometra 3) Modifikasi tingkah laku yaitu, lebih mudah dikendalikan, lebih jinak, membatasi jumlah populasi dan 4) Penggemukan (Sardjana, 2013).

Dilakukannya tindakan *ovariohysterectomy* untuk mencegah estrus dan tidak menginginkan keturunan (sterilisasi), mencegah tumor mammae, mencegah dan menangani pyometra, metritis (radang uterus), neoplasia (ovarium, uterus, vagina), cyst, trauma, torsio uteri, prolapsus uteri, prolapsus vagina, dan mencegah gangguan keseimbangan endokrin dengan manifestasi klinis : sterilitas, penyakit kulit, tumor mammae, dan nymphomania (Sudisman, 2021)

Dengan mengetahui bahwa ovarium dan testis adalah penghasil hormon estrogen dan androgen utama dalam tubuh, maka ketika dilakukan *ovariohysterectomy* dan *orchidectomy* maka kadar kedua hormon tersebut didalam tubuh akan berkurang.

## **2. Fungsi hormon reproduksi terhadap fungsi ginjal**

### **a. Estrogen**

Estrogen memainkan peran pelindung yang penting pada ginjal, dengan demikian, kehilangan estrogen mempercepat perkembangan gagal ginjal (Guo et al., 2016).

Ovariectomi telah dibuktikan dapat mempercepat penyakit ginjal pada berbagai hewan model (Elliot et al., 2003). Hilangnya estrogen dapat secara langsung mempengaruhi banyak proses yang terlibat dalam perkembangan patogenesis penyakit ginjal, ada beberapa mekanisme melibatkan estrogen: efek seks yang dimediasi reseptor hormon pada hemodinamik glomerulus dan proliferasi sel mesangial, matriks mesangial proliferasi, efek pada sintesis dan pelepasan sitokin, agen vasoaktif dan faktor pertumbuhan, perubahan dalam sistem renin-angiotensin, reduksi dalam sintesis kolagen mesangial, modifikasi degradasi kolagen dan peningkatan regulasi nitrat sintesis oksida (Gluhovsky et al., 2012).

Estrogen menurunkan tipe angiotensin 1 reseptor (AT1) di banyak jaringan termasuk di ginjal. Selain itu, estrogen meningkatkan kadar angiotensinogen, dan menurunkan kadar renin plasma (Yanes, Sartori-Valinotti, & Reckelhoff, 2008).



## b. Androgen

Testosteron secara langsung dikaitkan dengan kepadatan reseptor androgen sehingga tidak adanya testosteron (orchietomy) dikaitkan dengan penurunan receptor androgen. Tikus orchietomy mengalami penurunan jumlah glomerulus dan densitas yang lebih rendah tetapi ukuran glomerulus yang lebih besar (minggu ke-16) dibandingkan dengan tikus normal (Shortliffe et al., 2014). Gangguan hormonal ini berkorelasi dengan perkembangan albuminuria, perubahan struktur ginjal dan peningkatan ekspresi penanda molekuler nefropati diabetik, Selain itu, pengebirian semakin memperburuk indikator cedera ginjal pada tikus diabetes (Anderson, Chapman, Oyama, & Komers, 2010).

Hewan orchietomy mengalami penurunan berat ginjal, bahkan dapat menurunkan berat badan serta gangguan hormonal ini berkorelasi dengan perkembangan albuminuria dan perubahan struktur ginjal, sehingga pengebirian memperburuk indikator cedera ginjal (Anderson et al., 2010). Sejalan dengan hasil Xu et al. data saat ini menunjukkan bahwa efek merusak dari pengebirian pada perkembangan nefropati yang dijelaskan oleh bisa memiliki komponen hemodinamik (Guo et al., 2016).

### 3. Fungsi Hormon Reproduksi terhadap kadar vitamin D

#### a. Estrogen

Estrogen dapat menstimulasi metabolisme vitamin D dengan meningkatkan 1,25 (OH) 2D pada wanita pascamenopause (Huang et al., 2019). Estrogen telah dikaitkan dengan peningkatan metabolit aktif 1,25 (OH) 2 D dan vitamin D 24,25 (OH) yang tidak aktif secara metabolik (Dick, Prince, Kelly, & Ho, 1995). Menopause menyebabkan penurunan 1,25 dihydroxyvitamin D [1,25 (OH) 2 vitamin D] dan kami mengamati bahwa penggunaan ET dikaitkan dengan 25 (OH) D yang lebih tinggi dan 24,25 (OH) 2D (Bansal et al., 2013). Estrogen dapat bertindak untuk meningkatkan 1,25-dihidroksivitamin D (Kalsitriol) sintesis di ginjal, sehingga meningkatkan usus penyerapan kalsium (Møller et al., 2013). Bahkan penelitian (Harmon, Umbach, & Baird, 2016) menemukan bahwa penggunaan kontrasepsi yang mengandung estrogen dikaitkan dengan peningkatan level dari serum 25 (OH) D di antara anak muda Afrika-Amerika perempuan.

#### b. Testosteron

VDR dan enzim pemetabolisme vitamin D secara bersamaan diekspresikan dalam saluran reproduksi pria, termasuk Leydig sel menunjukkan peran potensial vitamin D dalam produksi hormon reproduksi pria (Jensen, 2014). penelitian yang dilakukan oleh ditemukan peningkatan androgen yang signifikan tingkat setelah

suplementasi vitamin D pada pria gemuk menjalani program penurunan berat badan (Seftel, 2011) melakukan uji coba yang tidak terkontrol termasuk 102 pasien laki-laki dengan kadar 25 (OH) D, 75 nmol/L dan mengamati peningkatan yang signifikan pada level TT setelahnya pengobatan vitamin D (Canguven, Talib, El Ansari, Yassin, & Al Naimi, 2017). Androgen telah dibuktikan meningkat 1- $\alpha$ -hydroxylase, enzim kunci dalam metabolisme vitamin D yang mengubah 25 (OH) D menjadi 1,25-dihydroxyvitamin D (Somjen et al., 2007).

## **B. Tinjauan Histopatologi Ginjal**

### **1. Pengertian dan fungsi ginjal**

Ginjal merupakan organ berwarna coklat kemerahan seperti kacang merah yang terletak tinggi pada dinding posterior abdomen, berjumlah sebanyak dua buah dimana masing-masing terletak di kanan dan kiri (Snell, 2007). Ginjal melakukan berbagai fungsi yang ditujukan untuk mempertahankan homeostasis (Sherwood, 2019)

Infrastruktur ginjal pada dasarnya terdiri dari dua jaringan, korteks ginjal dan medula ginjal, yang merupakan parenkim ginjal (bagian fungsional ginjal). Korteks ginjal membentuk lapisan luar bertekstur halus parenkim ginjal dan terletak tepat di bawah kapsul ginjal. Lebarnya sekitar 6–10mm dengan sedikit peningkatan ketebalan di daerah kutub ginjal dan memiliki penampilan coklat kemerahan gelap

karena sangat vaskularisasi dan menerima sekitar 90% dari darah yang melewati ginjal (Velho & Velho, 2013)

Ginjal melakukan fungsi-fungsi spesifik yang Sebagian besar diantaranya membantu mempertahankan stabilitas lingkungan cairan internal sebagai berikut (Sherwood, 2019): a) Mempertahankan keseimbangan air, b) Mempertahankan osmolaritas cairan tubuh yang sesuai terutama melalui regulasi keseimbangan  $H_2O$ , c) Mengatur jumlah konsentrasi Sebagian besar ion CES, d) Mempertahankan volume plasma yang tepat, Membantu mempertahankan keseimbangan asam-basa tubuh, e) Mengeluarkan produk-produk akhir metabolisme tubuh, f) Mengekskresikan banyak senyawa asing, g) Menghasilkan eritropoietin, h) Menghasilkan renin, dan i) Mengubah vitamin D menjadi bentuk aktifnya.

## **2. Anatomi dan Metabolisme Ginjal**

Ginjal memiliki beberapa fungsi homeostatis esensial. Sebagai unit filtrasi, yang terdiri dari glomerulus, glomerulus sekitarnya atau kapsul Bowman dan tubulus (reabsorpsi dan ekskresi) (Murray & Paolini, 2020). Unit fungsional setiap ginjal adalah tubulus uriniferus mikroskopik. Tubulus ini terdiri atas nefron (nephronum) dan duktus koligens (ductus colligens) yang menampung curahan dari nefron. Jutaan nefron terdapat disetiap korteks ginjal, terdapat dua jenis nefron yakni nefron kortikal dan nefron jukstamedularis. Nefron, selanjutnya,

terbagi lagi menjadi dua komponen, korpuskulum ginjal (*corpusculum renale*) dan tubulus ginjal (*tubulus renalis*) (Eroschenko, 2008).

a. Korpuskulum ginjal

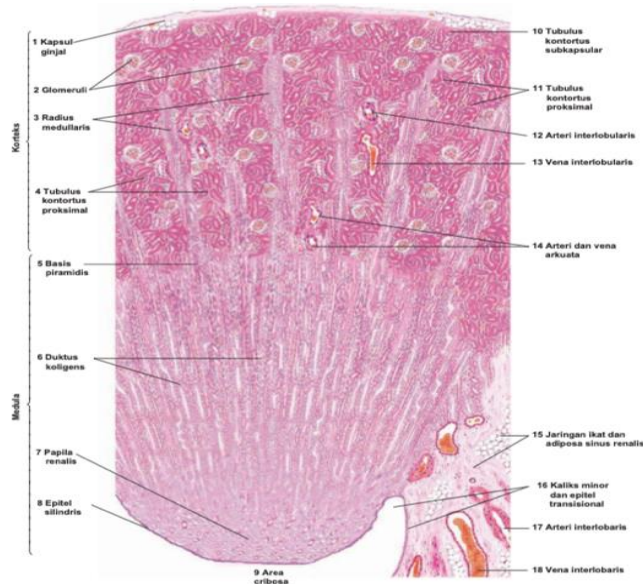
Korpuskulum ginjal terdiri atas suatu kumpulan kapiler yang disebut glomerulus, dikelilingi oleh dua lapis sel epitel yaitu kapsul bowman dan kapsul glomerularis. *Stratum viscerale* (lapisan dalam kapsul) terdiri atas sel epitel khusus bercabang yaitu podosit. *Stratum parietale* (lapisan luar kapsul) terdiri atas epitel selapis gepeng. *Spatium capsulare (urinarium)* yang terletak di antara *stratum parietale* dan *viscerale* kapsul glomerulus.

b. Tubulus renalis

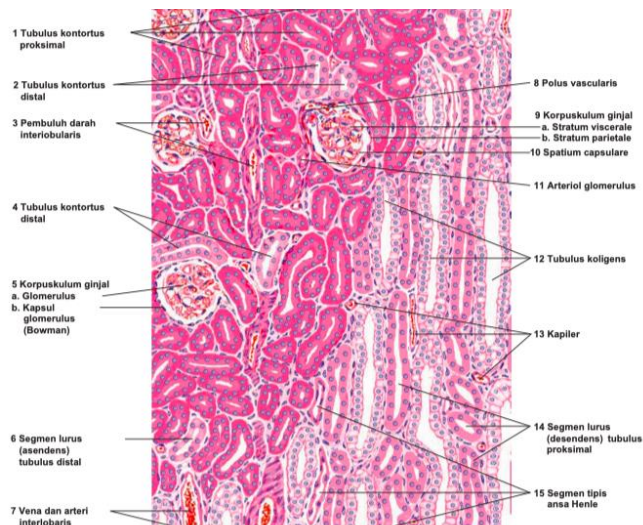
Bagian tubulus ginjal yang berawal di korpuskulum ginjal sangat berkelok atau melengkung disebut tubulus kontortus proksimal lalu turun ke dalam medulla menjadi ansa henle dimana terdiri dari beberapa bagian yakni desendens yang tebal di tubulus kontortus proksimal, asendens dan desendens yang tipis asendens yang tebal disebut tubulus kontortus distal. Tubulus koligens berbentuk pendek bergabung membentuk beberapa ductus koligens yang memiliki ukuran yang besar. Sewaktu ductus koligens semakin besar dan turun ke arah papilla medulla, ductus ini disebut ductus papilaris. Daerah di papilla yang memperlihatkan lubang di ductus papilaris yaitu area kribrosa. Korteks ginjal juga memperlihatkan banyak radium medullaris

terpulas-pucat yang berjalan vertikal dari basis pyramid menuju korteks.

Dalam potongan sigital, ginjal di bagi menjadi korteks terpulas gelap disebelah luar dan medulla terpulas-terang di sebelah dalam. Korteks dilindungi oleh kapsul ginjal berupa jaringan padat tidak teratur, potongan ini dapat dilihat pada gambar 2.1 dan gambar 2.2.

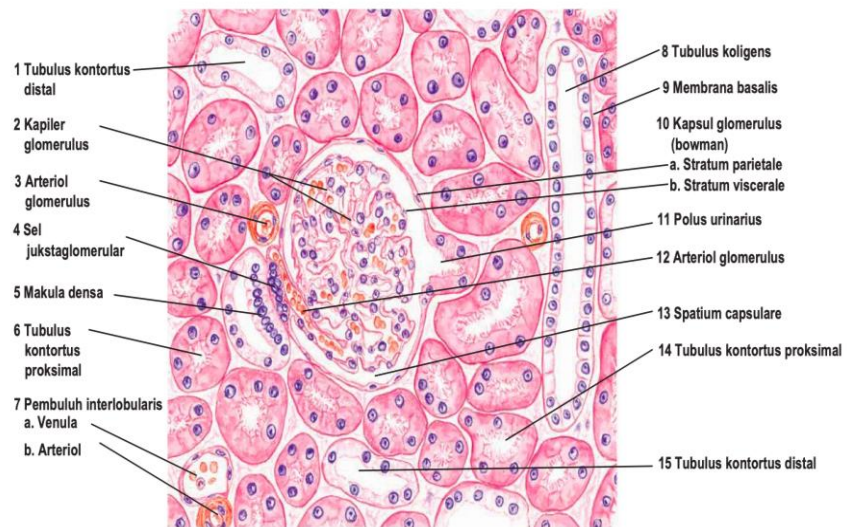


**Gambar 2.1** Ginjal: Korteks, Medula, Pyramid, dan Kaliks Minor

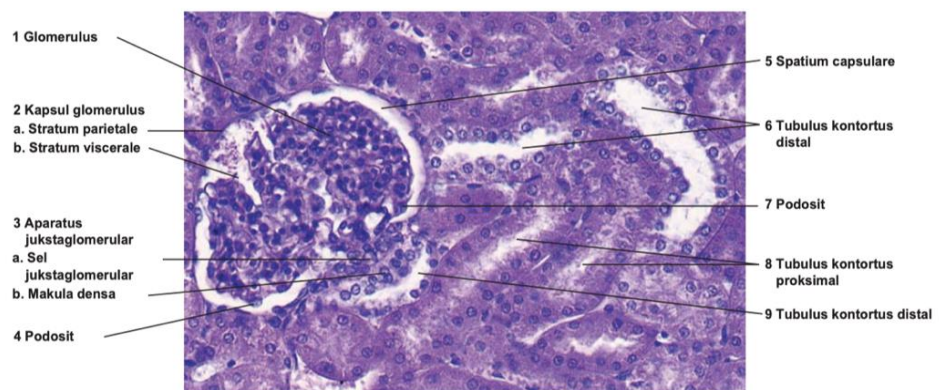


**Gambar 2.2** Korteks Ginjal dan Medula Bagian Atas (Perbesaran lebih Kuat)

Perbesaran lebih kuat pada korteks ginjal memperlihatkan korpuskulum ginjal, tubulus kontortus dan apparatus jukstaglomerular (Gambar 2.3) dan fotomikrograf perbesaran-kuat dengan menunjukkan korpuskulum ginjal dengan tubulus di sekitarnya (Gambar 2.4)



**Gambar 2.3 Korteks Ginjal: Aparatus Jukstaglomerular (pembesaran sedang)**



**Gambar 2.4 Ginjal: Korpuskulum Ginjal, Aparatus Jukstaglomerular, dan tubulus**

Tikus wistar mempunyai anatomi ginjal yang sedikit berbeda dari ginjal manusia. Jumlah nefron pada tikus wistar lebih sedikit

dibandingkan manusia, yaitu hanya sekitar 30.000 – 35.000. Pada tikus wistar, ginjalnya mempunyai hanya satu papila renalis (unipapillate) sedangkan pada manusia memiliki banyak papila. Bagian korteks ginjal tikus wistar, sama halnya dengan ginjal manusia mengelilingi bagian medula. Bagian korteks ginjal tikus wistar memiliki pembagian yang sedikit berbeda dibandingkan ginjal manusia. Korteks ginjal tikus dibagi menjadi dua bagian, yaitu labirin korteks dan medullary rays. Labirin korteks didalamnya terdapat korpuskulum ginjal dan segmen tubulus yang rumit, sedangkan pada medullary rays dibentuk oleh segmen tubulus ginjal yang lurus. Perbedaan yang lainnya adalah, pada korpuskulum ginjal tikus wistar terletak di tiga bagian ginjal yaitu superfisial, midkortikal, dan nefron jukstamedular, sedangkan pada manusia hanya pada bagian korteks saja.

### **3. Kerusakan Ginjal dan kadar vitamin D**

Penurunan fungsi ginjal, yang mengganggu mekanisme fisiologis normal yang mengatur kadar vitamin D, fosfat, kalsium, hormon paratiroid dalam darah, (PTH), dan faktor pertumbuhan fibroblast 23 (FGF23)

#### **a. Mekanisme Gangguan Glomerulus**

Kebanyakan penyakit glomerulus yang didapat dipicu oleh cedera yang dimediasi oleh imun, stres metabolik dan mekanis. Dari sudut pandang patologis dan patogenetik, penyakit



glomerulus secara garis besar dapat dibagi menjadi tiga kelompok (Matovinović, 2009) :

- 1) penyakit glomerulus nonproliferatif (tanpa proliferasi sel) tanpa inflamasi glomerulus dan tanpa deposisi imunoglobulin (penyakit perubahan minimal, fokal idiopatik, dan glomerulosklerosis segmental [FSGS]) atau dengan deposisi imunoglobulin, tetapi tanpa inflamasi glomerulus, kemungkinan besar karena lokalisasi imunoglobulin subepitelial (misalnya, nefropati membranosa).
- 2) penyakit glomerulus proliferasif dengan pengendapan imunoglobulin yang menyebabkan peningkatan seluler (glomerulonefrit proliferasif, misalnya lupus nefritis, nefropati IgA, anti-GBM, GN pascainfeksi), atau dengan cedera dan peradangan glomerulus yang parah, tetapi tanpa deposisi imunoglobulin (misalnya, pauci-imun) glomerulonefritis).
- 3) kelompok heterogen penyakit glomerulus pada penyakit sistemik seperti penyakit glomerulus pada diabetes, amiloidosis dan paraproteinemia.

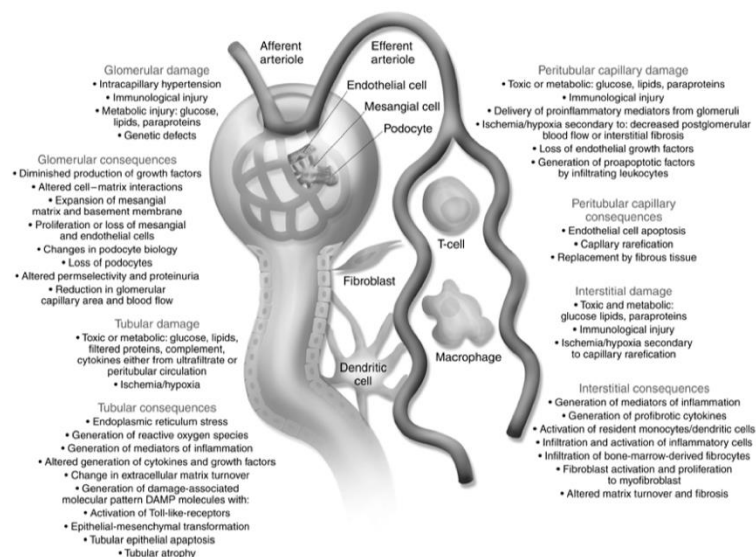
Cedera glomerulus nonimunologis. Cedera hemodinamik, metabolik dan toksik dapat menyebabkan kerusakan glomerulus sendiri atau dalam hubungannya dengan imunologi proses (Matovinović, 2009).

Hipertensi sistemik diterjemahkan menjadi glomeruli dan hipertensi glomerulus akibat perubahan lokal pada hemodinamik glomerulus dapat menyebabkan glomerulus cedera. Ginjal biasanya dilindungi dari hipertensi sistemik dengan autoregulasi yang bisa terbebani oleh tekanan darah tinggi, artinya sistemik hipertensi diterjemahkan langsung menjadi penghalang filtrasi glomerulus menyebabkan glomerulus cedera (Matovinović, 2009).

b. Mekanisme kerusakan tubulointerstitial

Terlepas dari etiologi, penyakit ginjal kronis ditandai dengan fibrosis ginjal - glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstitial. Kerusakan tubulointerstitium (fibrosis tubulointerstitial dan atrofi tubular) setidaknya sama pentingnya dengan glomeruli (glomerulosklerosis). Ada kesamaan konsensus bahwa keparahan cedera tubulointerstitial berkorelasi erat dengan gangguan fungsi ginjal jangka panjang. Ini bukan mengejutkan, mengingat tubulus dan interstitium menempati lebih dari 90% volume ginjal. Seperti yang baru-baru ini diringkas oleh Fine dan Norman, tubulointerstitial fibrosis mencakup sejumlah ciri khas termasuk peradangan infiltrat sel yang dihasilkan dari aktivasi sel inflamasi residen dan perekrutan sel inflamasi yang bersirkulasi; peningkatan akibat fibroblas interstitial untuk peningkatan proliferasi dan penurunan apoptosis sel interstitial residen, juga

sebagai perekrutan sel ke tubulointerstitium; munculnya myofibroblast mengekspresikan protein sitoskeletal-aktin otot polos, yang timbul oleh diferensiasi fibroblas interstitial residen dan sel-sel infiltrasi dan melalui transdiferensiasi; akumulasi matriks ekstraseluler (AME) sebagai hasil bersih dari peningkatan sintesis komponen AME dan penurunan degradasi AME, Sebagian besar oleh metaloproteinase spesifik yang berada di bawah kendali inhibitor spesifik; berbentuk tabung atrofi sebagai konsekuensi dari apoptosis dan epitel-mesenkim transdifferentiation (EMT); dan penghalusan kapiler peritubular. Perkembangan fibrosis dikaitkan dengan peningkatan ekspresi proinflamasi, faktor vasokonstriksi dan profibrotic (Matovinović, 2009) (Gambar 2.5)



**Gambar 2.5 Ginjal: Perkembangan Fibrosis**

Status vit D biasanya terganggu dengan level penurunan sehubungan dengan memburuknya fungsi ginjal (Slee, 2012). Penyakit ginjal kronis (CKD) ditandai dengan hilangnya fungsi ginjal secara progresif yang sering menyebabkan penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) (Kim & Kim, 2014), selama bertahun-tahun, penelitian telah meningkatkan konsekuensi biologis dan klinis dari interaksi antara gangguan metabolisme vitamin D dan CKD. Vitamin D (misalnya, 25-hidroksivitamin D [25 (OH) D<sub>3</sub>] dan 1,25-dihidroksivitamin D [1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>]) defisiensi sekarang menjadi masalah epidemi global pada populasi umum dan pasien dengan CKD (de Boer, 2010). Beberapa penelitian observasi telah menunjukkan hubungan penting antara defisiensi vitamin D, gangguan laju filtrasi glomerulus (GFR), dan peningkatan mortalitas pada pasien dengan CKD (Urea-Torres et al., 2011).

### **C. Tinjauan kadar vitamin D**

#### **1. Fungsi Vitamin D**

Vitamin D memiliki banyak peran fisiologis, Fungsi utamanya adalah mempertahankan homeostasis kalsium dan fosfor, yang diperlukan untuk mineralisasi tulang yang tepat (Zadka, Pałkowska-Goździk, & Rosołowska-Huszcz, 2018). vitamin D meningkatkan kemampuan sel epitel usus kecil untuk menyerap kalsium dan mengatur penyerapan fosfor dari makanan, dan juga menstimulasi re-adsorpsi kalsium dari filtrat glomerulus (Christakos, Dhawan, Verstuyf, Verlinden, & Carmeliet, 2015). Adanya perbedaan yang signifikan defisiensi vitamin D terhadap gangguan fungsi ginjal sehingga penting melakukan pemantauan kadar vitamin D

(Messaurina, Triono, Baroto, Satria, & Sumadiono, 2020). Selain itu, efek stimulasi dari sistem renin-angiotensin-aldosteron menunjukkan mekanisme yang menghubungkan defisiensi vitamin D dengan perkembangan penyakit kardiovaskular (Burt, Mangelsdorf, Stranks, & Mangoni, 2016).

Vitamin D juga memiliki pengaruh yang signifikan pada sistem kekebalan tubuh (Gruber, 2015). Perlu dicatat bahwa tingkat serum yang lebih tinggi dari 25-hidroksivitamin D dikaitkan dengan tingkat kejadian yang jauh lebih rendah dari usus besar, payudara, ovarium, ginjal, pankreas, prostat agresif dan jenis kanker lainnya (Garland, Gorham, Mohr, & Garland, 2009). Konsentrasi vitamin D di atas 40 ng/mL ditemukan terkait dengan pengurangan substansial dalam risiko gabungan semua kanker (McDonnell et al., 2016).

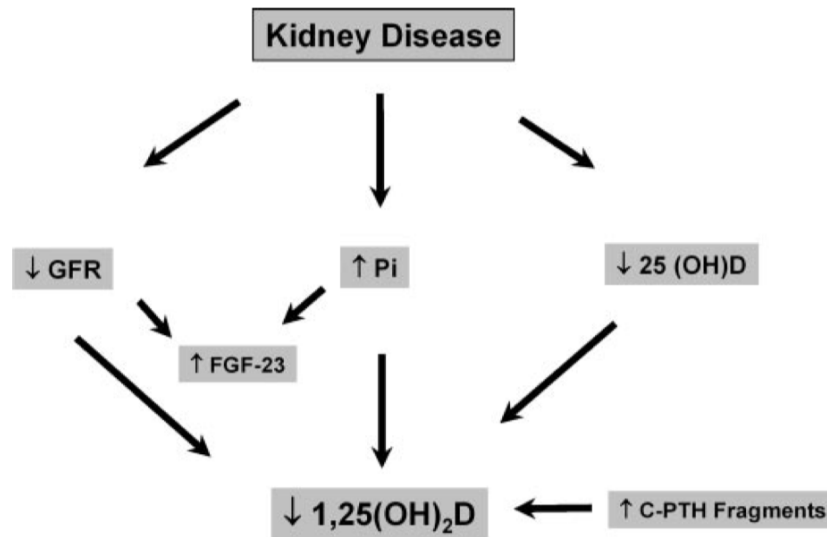
## **2. Kekurangan Vitamin D**

Kekurangan vitamin D menyebabkan kelainan pada kalsium, fosfor dan metabolisme tulang. Secara khusus, ini menyebabkan penurunan efisiensi kalsium usus dan penyerapan fosfor kalsium dan fosfor makanan, mengakibatkan peningkatan kadar paratiroid (de Boer, 2010). Pada hiperparatiroidisme sekunder, kalsium serum dipertahankan pada kisaran normal dengan mengorbankan memobilisasi kalsium dari kerangka dan meningkatkan pemborosan fosfor di ginjal. Proses ini menyebabkan penurunan kepadatan mineral tulang secara umum, yang mengakibatkan osteopenia dan osteoporosis (Gani & How, 2015).

Penelitian terkini menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D berperan dalam menyebabkan tujuh belas jenis kanker yang berbeda serta penyakit jantung, stroke, penyakit autoimun, cacat lahir, dan penyakit periodonta (Hanley & Davison, 2005). Pasokan vitamin D yang tidak memadai juga dapat berperan dalam patogenesis penyakit menular kronis, penyakit autoimun, alergi dan gangguan kejiwaan (Płudowski, Ducki, Konstantynowicz, & Jaworski, 2016).

### **3. Hubungan Vitamin D dan Ginjal**

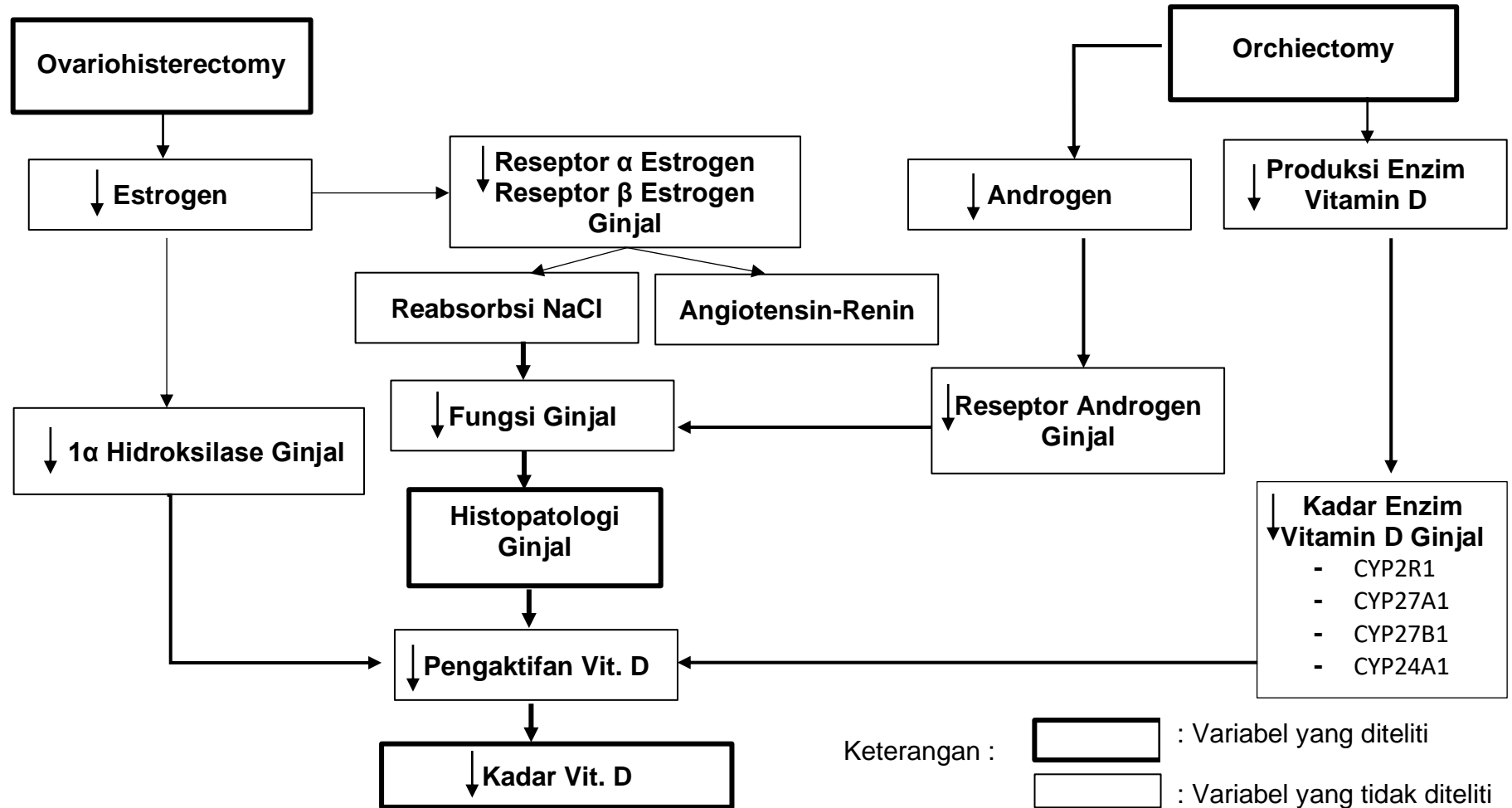
Kelainan metabolisme vitamin D memainkan peran utama dalam patogenesis hiperparatiroidisme sekunder pada penyakit ginjal kronis. Penurunan bertahap dan progresif 1,25-dihidroksivitamin D selama penyakit ginjal kronis adalah hasil dari beberapa mekanisme yang membatasi kemampuan ginjal yang gagal untuk mempertahankan kadar 1,25-dihidroksivitamin D meskipun kadar hormon paratiroid meningkat. Pengamatan baru-baru ini menunjukkan bahwa penyakit ginjal kronis tampaknya terkait dengan insidensi tinggi kekurangan vitamin D nutrisi seperti yang ditunjukkan oleh penurunan kadar 25-hidroksivitamin D. Hal ini berkontribusi pada ketidakmampuan untuk mempertahankan kadar 1,25-dihidroksivitamin D, tampaknya ada beberapa mekanisme yang terlibat dalam penurunan kadar 1,25-dihidroksivitamin D yang terjadi selama penyakit ginjal (Gambar 2.6) (Al-Badr & Martin, 2008).



Gambar 2.6 Diagram of the mechanisms involved in limiting the ability of the kidney to maintain the levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in chronic kidney disease (CKD). C-PTH, C-terminal parathyroid hormone; FGF-23, fibroblast growth factor-23; Pi, phosphate.

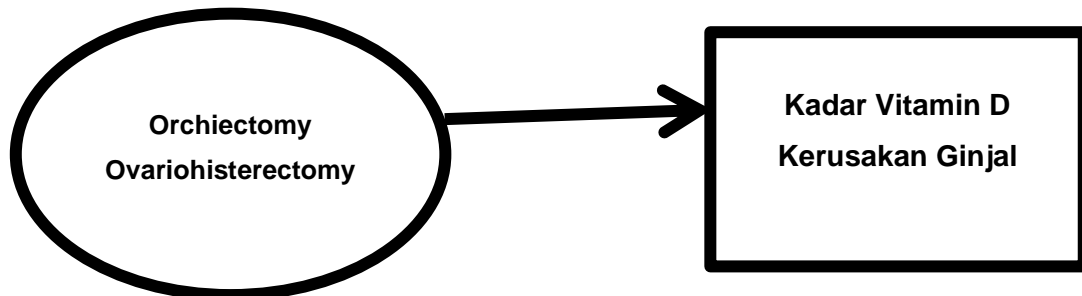
Ginjal adalah organ kunci yang terlibat dalam produksi bentuk bioaktif vitamin D dari prekursor inert. Akibatnya, penyakit ginjal kronis merupakan faktor risiko penting untuk pengembangan defisiensi vitamin D. Ada beberapa mekanisme penurunan 1,25 (OH) 2 D selama CKD, dimulai dengan penurunan ketersediaan substrat 25 (OH) D untuk produksi 1,25 (OH) 2 D (Inda Filho & Melamed, 2013). Kadar serum 25 (OH) D dan 1,25 dihidroksivitamin D (1,25 [OH] 2D) bentuk paling aktif vitamin D, diketahui menurun dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) pada pasien dengan gagal ginjal kronik (Levin et al., 2007).

### D. Kerangka Teori





### E. Kerangka Konsep



Gambar 2.8 Kerangka Konsep

Keterangan :

Variabel independen

=



Variabel dependen

=



### F. Hipotesis

Beberapa hipotesis dalam penelitian ini adalah:

1. Terdapat penurunan kadar Vitamin D pada tikus wistar betina ovariohisterectomy dan tikus jantan orchiectomy dibandingkan Vitamin D pada tikus betina non ovariohisterectomy dan tikus jantan orchiectomy.
2. Terdapat perubahan struktur ginjal dengan perubahan glomerulus dan tubulus pada tikus wistar betina ovariohisterectomy dan tikus jantan orchiectomy dibandingkan pada tikus betina non ovariohisterectomy dan tikus jantan orchiectomy.