

**TESIS**

**PENGARUH RESTRICTION DIET ( 12 JAM PUASA ) TERHADAP BERAT BADAN DAN  
KADAR PROFIL LIPID PADA TIKUS WISTAR (RATTUS NOVERGICUS) YANG DI  
INDUKSI DENGAN HIGH FAT DIET**

**THE EFFECT OF INTERMITTEN FASTING ON BODY WEIGHT AND  
CONDITIONS LIPID PROFILE IN WISTAR RATS (RATTUS  
NOVERGICUS)INDUCED WITH HIGH FAT DIET**

**IRENE HONGDYANTO**

**P062212017**



**KONSENTRASI AGING REGENERATIVE MEDICINE  
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**PENGARUH restriction DIET ( 12 JAM PUASA ) TERHADAP BERAT  
BADAN DAN KADAR PROFIL LIPID PADA TIKUS WISTAR (*RATTUS  
NOVERGICUS*) YANG DI INDUKSIDENGAN *HIGH FAT DIET***

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

IRENE HONGDYANTO  
P062212017

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**PENGARUH RESTRICION DIET (12 JAM PUASA) TERHADAP BERAT BADAN  
DAN KADAR PROFIL LIPID TIKUS WISTAR (RATTUS NOVERGICUS) YANG  
DIINDUKSI DENGAN HIGH FAT DIET**

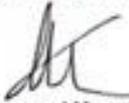
Disusun dan diajukan oleh

**IRENE HONGDYANTO  
P062212017**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 11 Januari 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

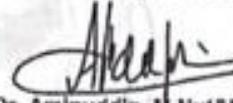
Menyetujui,

**Pembimbing Utama**



dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA, DFM  
NIP. 19770409 200212 1 002

**Pembimbing Pendamping**



Dr. Aminuddin, M.Nut&Diet., Ph.D  
NIP. 197607042 000212 1 003

**Ketua Program Studi Ilmu Biomedik**



Prof.dr.Rahmawati, Ph.D., Sp.PD-KHOM, FINASIM  
NIP. 19680218 199903 2 002

**Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana**



Prof. RF. Bude, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed  
NIP. 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Irene Hongdyanto

NIM : P062212017

Program Studi : Ilmu Biomedik

Konsentrasi : Aging Regenerative Medicine

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

Makassar, Januari 2024

Yang Menyatakan,



Irene Hongdyanto

## PRAKATA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa, atas berkat rahmat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“PENGARUH restriction DIET ( 12 JAM PUASA ) TERHADAP BERAT BADAN DAN KADAR PROFIL LIPID PADA TIKUS WISTAR (*RATTUS NOVERGICUS*) YANG DI INDUKSIDENGAN *HIGH FAT DIET* sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik .**

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Yth. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar dan **Yth. Prof. Dr. Budu, M.Med.Ed, Sp.M(K), Ph.D** selaku Dekan Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.
2. **dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D.,Sp.PA.DFM** selaku ketua komisi penasihat yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan, serta dukungan pada penulis dalam menyelesaikan tesis ini
3. **dr. Aminuddin, M.Nut&Diet.,Ph.D** selaku anggota komisi penasihat yang bijaksana senantiasa memberikan arahan,bimbingan, dan memotivasi serta memberi semangat penulis dalam menyelesaikan tesis ini
4. **Tim Penguji : Prof. D. dr. Nurpudji Astuti Daud, MPH.,Sp.GK(K), dr. Arrestriction diet Santoso, Sp.P.,Ph.D.,FAPSR, Dr. dr. Irfan Idris,**

**M.Kes** selaku penguji yang telah memberi kesediaan waktu, masukan, serta arahan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar penelitian.

5. Direktur dan Staf-staf Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, atas kerjasamanya serta bantuan fasilitas semasa melaksanakan penelitian penulis
6. Kepala Instalasi Laboratorium Entomologi Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan izin serta bantuannya semasa pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
7. Suami tercinta Willi Candra dan anak saya Louis Choo Serang yang selalu memberikan semangat dan dukungan hingga penulisan tesis ini dapat terselesaikan.
8. Seluruh pihak yang telah bekerjasama dan memberikan dukungan materi maupun moral yang tidak dapat penulis tulis satu persatu.
9. Teman seperjuangan Prodi Ilmu Biomedik Konsentrasi AAM, dr. Wedari Gusti Anggraieni semoga kelak kita bertemu kembali dengan kabar kesuksesan masing-masing
10. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Sun dan Ibunda Jeny atas doa restu, kesabaran, pengorbanan, kasih sayang, serta memberikan dukungan semangat maupun materi selama ini.

Terima kasih penulis juga sampaikan kepada seluruh pihak yang telah

memberikan bantuan moril maupun materil secara tidak langsung maupun langsung yang penulis tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Akhir kata, perkenankan penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar- besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan baik yang disengaja maupun tidak disengaja selama proses menjalani pendidikan hingga terselesaikannya tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan manfaat serta pengetahuan di bidang ilmu biomedik di masa yang akan datang. Wassalamualaikum warohmatullahi wabarokatu

Makassar, November 2023

Irene Hongdyanto

## ABSTRAK

**IRENE HONGDYANTO.** *Pengaruh Restriction Diet (12 jam puasa) Terhadap Berat Badan dan Kadar Profil Lipid Tikus WISTAR (Rattus Novergicus) yang Diinduksi dengan High Fat Diet 2 (dibimbing oleh Husni Cangara dan Aminuddin Aminuddin)*

Kelebihan berat badan dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan sindrom metabolik. Restriction diet (12 jam puasa) merupakan salah satu metode diet pembatasan kalori yang dapat memengaruhi berbagai kerja tubuh termasuk berat badan dan kadar lipid. Tujuan: Untuk mengevaluasi pengaruh restriction diet (12 jam puasa) terhadap berat badan dan kadar lipid pada tikus putih *Rattus Novergicus* yang diinduksi dengan High Fat Diet (HFD). Subjek penelitian dibagi atas kelompok kontrol (tikus dewasa), perlakuan I (tikus dewasa dengan HFD), dan perlakuan II ( tikus dewasa dengan HFD + restriction diet (12 jam puasa). Restriction diet dilakukan selama 12 jam dari jam 06.00 sore sampai jam 06.00 pagi selama empat minggu. Pemeriksaan kadar Lipid menggunakan metode Glycerol-3-Phosphate Oxidase-Phenol Aminophenazone (GPO-PAP). Uji statistik yang digunakan adalah uji Wilcoxon. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara berat badan dan kadar lipid pada kelompok kontrol dan diet tinggi lemak. Namun terdapat perbedaan yang signifikan pada Trigliserida ( $p=0.02$ ), HDL ( $p=0.04$ ), dan LDL ( $p=0.02$ ) pada kelompok high fat diet + Restriction diet. Kesimpulan: Calori Restriction (CR) dan gabungan CR dengan diet tinggi lemak tidak berpengaruh pada kadar kolestrol dan berat badan. Calori Restriction (CR) tidak berpengaruh pada kadar Trigliserida (TG) tetapi bermakna pada gabungan CR dengan diet tinggi lemak.

**Kata Kunci :** *Restriction Diet, Berat Badan, Diet Tinggi Lemak*



## ABSTRACT

**IRENE HONGDYANTO.** *The Effect of Dietary Restriction (12 hours fasting) on Body Weight and Lipid Profile Levels in Wistar Rats (Rattus Novergicus) Induced with High Fat Diet 2* (Supervised by **Husni Cangara** and **Aminuddin Aminuddin**)

Restriction diet (12-hour fasting) is one of the calorie restriction diet methods that can affect various body works, including body weight and lipid levels. Objective: To evaluate the effect of a restriction diet (12 hours fasting) on body weight and lipid levels in *Rattus Novergicus* white rats induced with a High Fat Diet (HFD). The study subjects were divided into a control group (adult rats), treatment I (adult rats with HFD), and treatment II (adult rats with HFD + restriction diet (12 hours fasting)). Restriction diet was carried out for 12 hours from 6:00 pm to 6:00 am for four weeks. Lipid levels were examined using the Glycerol-3-Phosphate Oxidase-Phenol Aminophenazone (GPO-PAP) method. The statistical test used was the Wilcoxon test. There was no significant difference between body weight and lipid levels in the control and high-fat diet groups. However, there were significant differences in Triglycerides ( $p=0.02$ ), HDL ( $p=0.04$ ), and LDL ( $p=0.02$ ) in the high fat diet + Restriction diet group. Conclusion: Calorie Restriction (CR) and combined CR with a high fat diet had no effect on cholesterol levels and body weight. Calorie Restriction (CR) had no effect on Triglyceride (TG) levels but was significant in the combined CR with a high fat diet.

**Keywords:** *Restriction Diet, Weight, High Fat Diet,*



## DAFTAR ISI

|  | Hal  |
|--|------|
| <b>SAMPUL</b> -----  | i    |
| <b>HALAMAN JUDUL</b> -----                                     | ii   |
| <b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> -----                   | iii  |
| <b>PRAKATA</b> -----   | iv   |
| <b>ABSTRAK</b> -----   | vii  |
| <b>ABSTRACT</b> -----  | viii |
| <b>DAFTAR ISI</b> -----  | ix   |
| <b>DAFTAR TABEL</b> -----                                      | xii  |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b> -----                                     | xiii |
| <b>DAFTAR SINGKATAN</b> -----                                  | xiv  |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b> -----                                 | 1    |
| 1.1 Latar Belakang-----  | 1    |
| 1.2 Rumusan Masalah -----                                      | 3    |
| 1.3 Tujuan Penelitian -----                                    | 3    |
| 1.3.1 Tujuan Umum -----  | 3    |
| 1.3.2 Tujuan Khusus -----                                      | 4    |
| 1.4 Manfaat Penelitian -----                                   | 5    |
| 1.4.1 Manfaat Praktis-----                                     | 5    |
| 1.4.2 Manfaat Teoritis -----                                   | 5    |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> -----                           | 6    |
| 2.1 Penuaan -----  | 6    |
| 2.1.1 Definisi -----   | 7    |
| 2.1.2 Teori Penuaan -----                                      | 8    |
| 2.1.3 Hallmark Of Aging-----                                   | 11   |
| 2.1.4 Radikal Bebas-----                                       | 13   |
| 2.2 Stress Oksidatrestriction diet -----                       | 14   |
| 2.2.1 Stress Oksidatrestriction diet dan Penuaan -----         | 16   |
| 2.2.2 Stress Oksidatrestriction diet dan Retriksi Kalori ----- | 18   |

|      |  |           |
|------|--|-----------|
| 2.3  | restriction diet -----                     | 19        |
|      | 2.3.1 Definisi -----                       | 19        |
|      | 2.3.2 Patofisiologi -----                  | 20        |
|      | 2.3.3 Jenis restriction diet -----         | 20        |
| 2.4  | High Fat Diet -----                        | 23        |
| 2.5  | Obesitas -----                             | 24        |
| 2.6  | Profil Lipid -----                         | 24        |
|      | 2.6.1 Kolestrol Total -----                | 25        |
|      | 2.6.2 Kolestrol HDL -----                  | 25        |
|      | 2.6.3 Kolestrol LDL -----                  | 25        |
|      | 2.6.4 Trigliserida -----                   | 30        |
| D.   | Kerangka Teori -----                       | 31        |
| E.   | Kerangka Konsep -----                      | 32        |
| F.   | Hipotesis -----                            | 33        |
|      | <b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN -----</b> | <b>33</b> |
| 3.1  | Rancangan Penelitian -----                 | 33        |
| 3.2  | Lokasi dan Waktu Penelitian -----          | 33        |
| 3.3  | Materi Penelitian -----                    | 34        |
| 3.4  | Populasi Penelitian -----                  | 35        |
| 3.5  | Sampel Penelitian -----                    | 36        |
| 3.6  | Kriteria Sampel -----                      | 36        |
|      | 3.6.1 Kriteria Inklusi -----               | 36        |
|      | 3.6.2 Kriteria Eksklusi -----              | 36        |
| 3.7  | Definisi Operational -----                 | 38        |
| 3.8  | Variabel Penelitian -----                  | 39        |
| 3.9  | Prosedur Penelitian -----                  | 42        |
| 3.10 | Analisis Data -----                        | 42        |
| 3.11 | Etik Penelitian -----                      | 44        |
| 3.12 | Alur Kerja Penelitian -----                | 45        |
|      | <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN -----</b>   | <b>45</b> |
| 4.1  | Hasil Penelitian -----                     | 47        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.2 Pembahasan -----                    | 53        |
| <b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN -----</b> | <b>50</b> |
| 5.1 Kesimpulan-----                     | 50        |
| 5.2 Saran -----                         | 51        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA-----</b>              | <b>52</b> |
| <b>LAMPIRAN-LAMPIRAN -----</b>          |           |

## DAFTAR TABEL

|               | Hal |
|---------------|-----|
| Tabel 1 ..... | 56  |

## DAFTAR GAMBAR

|          |   |    |
|----------|---|----|
| Gambar 1 | Ilustrasi Telomere -----  | 56 |
| Gambar 2 | Panjang Telomer -----   | 23 |
| Gambar 3 | <i>The Hallmark of Aging</i> -----                                | 23 |
| Gambar 4 | Mekanisme Kerusakan Struktur Makromolekul akibat<br>ROS/RNS ----- | 23 |
| Gambar 5 | Mekanisme Peningkatan Trigliserida -----                          | 23 |

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKAT

| Lambang/Singkatan | Keterangan/Arti  |
|-------------------|--|
| TG                | Trigliserida   |
| HFD               | <i>High Fat Diet</i>                                     |
| IGF-1             | <i>Insulin Like Growth Factor-1</i>                      |
| ROS               | <i>Reactive Oxygen Species</i>                           |
| RNS               | <i>Reactive Nitrogen Species</i>                         |
| UV                | <i>Ultra Violet</i>                                      |
| NADPH             | <i>Nikotinamida Adenin Dinukleotida Fosfat</i>           |
| NO                | <i>Nitride Oxide</i>                                     |
| 8-OHDF            | <i>8-oxo-2 Deoxyguanosine</i>                            |
| DNA               | <i>Deoxyribonucleic Acid</i>                             |
| mtDNA             | <i>Mitokondria Deoxyribonucleic Acid</i>                 |
| GH                | <i>Growth Hormone</i>                                    |
| VLDL              | <i>Very Low Density Lipoprotein</i>                      |
| HDL               | <i>High Density Lipoprotein</i>                          |
| LDL               | <i>Low Density Lipoprotein</i>                           |
| IDL               | <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>                  |
| WAT               | <i>White Adipose Tissue</i>                              |
| WHO               | <i>World Health Organization</i>                         |
| CE                | <i>Colestrol Ester</i>                                   |
| CETP              | <i>Colestrol Ester Transfer Protein</i>                  |
| CO <sub>2</sub>   | <i>Karbondioksida</i>                                    |
| H <sub>2</sub> O  | <i>Air</i>   |
| G3PDH             | <i>Gliserol 3 Fosfat</i>                                 |
| ATP               | <i>Adenin Trrestriction diet ospat</i>                   |
| FFA               | <i>Free Fatty Acid</i>                                   |
| restriction diet  | <i>Intermitten Fasting</i>                               |
| GPO-PAP           | <i>Glycerol 3 Phospate Oxidase Phenol Aminophenazone</i> |
| KEPK              | <i>Komisi Etik Penelitian Kesehatan</i>                  |
| PGAT              | <i>Proline-Glycine-Alanine-Thyrosin rich</i>             |
| RISKESDAS         | <i>Riset Kesehatan Dasar</i>                             |
| SGLT-2            | <i>Sodium Glucose co-Transporter</i>                     |

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Penuaan merupakan suatu proses alamiah yang tidak terhindarkan dari kehidupan makhluk hidup, seringkali disertai penurunan kemampuan fisik dan mental individu secara perlahan. Individu yang menua mempunyai ciri penurunan fungsi biologis progresrestriction diet , mengakibatkan penurunan kesehatan, peningkatan risiko menderita penyakit degeneratrestriction diet , sehingga meningkatkan risiko kematian. Penyakit degeneratrestriction diet , seperti sindrom metabolik, diabetes melitus, hipertensi, dan kanker, menyebabkan seseorang tua lebih dini.(1)

Teori penuaan pun mengalami evolusi, dan pembahasan mengenai teori penuaan dapat dilihat dari berbagai aspek. Salah satu teori penuaan yaitu stres oksidatrestriction diet . Keadaan stress oksidatrestriction diet memicu kerusakan oksidatrestriction diet mulai dari tingkat sel, jaringan hingga ke organ tubuh, menyebabkan terjadinya percepatan proses penuaan dan munculnya penyakit. Obesitas memegang peran penting dalam patogenesis berbagai kejadian penyakit degeneratrestriction diet .(2)

Karakteristik obesitas yaitu peningkatan berat badan yang disebabkan oleh akumulasi energi yang berlebih. Jaringan adiposa yang berperan dalam mekanisme obesitas merupakan organ endokrin yang aktrestriction diet melepas molekul yang disebut adipokin. Adipokin menstimulasi akumulasi produk radikal bebas akibat pelepasan sitokin yang menghasilkan reactive oxygen species (ROS). Stres oksidatrestriction diet merupakan kondisi ketidakseimbangan antara antioksidan

dengan radikal bebas, akibat akumulasi radikal bebas dan rendahnya antioksidan endogen. Ekspresi berlebih dari produk oksidatrestriction diet mengakibatkan kerusakan struktur seluler mikro dan makromolekul serta penurunan antioksidan endogen, yang memicu terjadinya komplikasi yaitu timbul berbagai kondisi patologis (4). Obesitas berhubungan dengan kadar lipoprotein serum tidak normal. Setiap lipoprotein terdiri atas kolesterol (bebas atau ester), trigliserida, fosfolipid, dan apoprotein. Pada penderita obesitas kadar kolesterol total, trigliserida, dan kolesterol LDL dalam darah lebih tinggi dibandingkan orang yang tidak obesitas. Sedangkan kadar kolesterol HDL lebih rendah dibandingkan orang yang tidak obesitas. (3)

Salah satu cara untuk mengatasi akumulasi radikal bebas pada obesitas yaitu dengan restriksi kalori yang merupakan intervensi non-genetik yang secara konsisten dapat menurunkan kerusakan oksidatrestriction diet . Saat ini, diketahui terdapat metode alternatrestriction diet yang memiliki waktu yang lebih singkat dan menghasilkan perubahan biologis yang sama dengan restriksi kalori yaitu puasa intermiten (5). Metode puasa intermiten menjadi metode alternatrestriction diet yang dapat digunakan untuk menurunkan kerusakan oksidatrestriction diet karena waktu yang lebih singkat dan metode ini memiliki tingkat kepatuhan lebih baik dibandingkan restriksi kalori. Penelitian yang sudah dilakukan mengenai efek puasa intermiten adalah dengan metode time-restricted fasting terhadap penanda stres oksidatrestriction diet yaitu 8-isoprostane pada pasien pradiabetik yang dilaporkan dapat menurunkan stres oksidatrestriction diet (6). Metode puasa intermiten lainnya adalah metode puasa 5:2 yaitu melakukan pembatasan asupan hingga 20-

25% dari energi dasar yang dilakukan sebanyak 2 hari dalam seminggu dan 5 hari lainnya tidak berpuasa (7). Metode puasa ini diketahui memiliki efek anti-inflamasi, meningkatkan sensitivitas insulin, dan mencegah penyakit kardiovaskular.

Berdasarkan uraian dan penjelasan di atas bahwa telah dilakukan penelitian tentang diet puasa intermiten sehingga mendorong peneliti untuk melakukan penelitian yang lebih dalam dengan melakukan pengukuran berat badan dan kadar profil lipid sebelum dan setelah perlakuan Highfat diet dan intermitten fasting pada tikus dewasa. Hasil penelitian ini tentu saja berperan dalam meningkatkan ilmu pengetahuan khususnya mengenai manfaat puasa intermiten pada obesitas untuk mengurangi kerusakan oksidatrestriction diet akibat radikal bebas sehingga menurunkan risiko timbulnya berbagai penyakit. Dengan demikian, tujuan penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh diet puasa intermiten terhadap berat badan dan kadar profil lipid pada tikus putih Sprague Dawley yang diinduksi dengan high fat diet.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat pengaruh diet puasa intermiten terhadap berat badan kadar profil lipid pada tikus putih Sprague Dawley yang di induksi dengan High Fat Diet (HFD)?

## **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

### 1.3.1 Tujuan Umum

1. Untuk mengetahui efek pemberian diet puasa Intermitten Fasting terhadap berat badan pada tikus Sprague Dawley yang di induksi dengan High Fat Diet (HFD)
2. Untuk mengetahui efek pemberian diet puasa Intermitten Fasting terhadap kadar profil lipid pada tikus Sprague Dawley yang di induksi dengan High Fat Diet (HFD)

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus pada penelitian ini yaitu untuk :

1. Mengetahui efek pemberian diet puasa intermiten terhadap berat badan pada tikus putih Sprague Dawley yang di induksi dengan High Fat Diet (HFD)
2. Mengetahui efek pemberian diet puasa intermiten terhadap kadar Trigliserida pada tikus putih Sprague Dawley yang di induksi dengan High Fat Diet (HFD)
3. Mengetahui efek pemberian diet puasa intermiten terhadap kadar kolesterol total pada tikus putih Sprague Dawley yang di induksi dengan High Fat Diet (HFD)
4. Mengetahui efek pemberian diet puasa intermiten terhadap kadar kolesterol LDL pada tikus putih Sprague Dawley yang di induksi dengan High Fat Diet (HFD)
5. Mengetahui efek pemberian diet puasa intermiten terhadap kadar kolesterol HDL pada tikus putih Sprague Dawley yang di induksi dengan High Fat Diet (HFD)

### **1.3 MANFAAT PENELITIAN**

#### **1.3.1 Manfaat Praktis**

Manfaat praktis dari hasil penelitian ini yaitu dapat memberikan informasi kepada tenaga medis, tenaga kesehatan, dan praktisi tentang efek diet puasa intermiten terhadap berat badan dan kadar profil lipid pada tikus putih Sprague Dawley yang di induksi dengan High Fat Diet.

#### **1.3.2 Manfaat Teoritis**

Manfaat teoritis dari penelitian ini yaitu dapat digunakan sebagai sumber data ilmiah serta referensi bagi peneliti selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Penuaan**

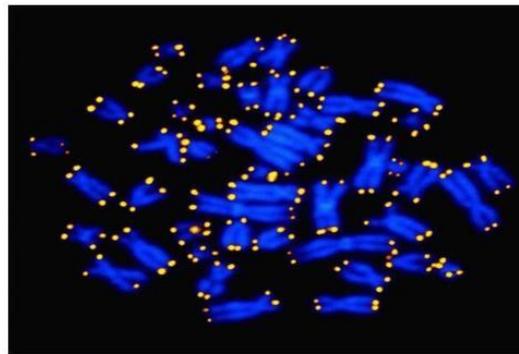
##### **2.1.1 Definisi**

Penuaan merupakan suatu proses alamiah yang tidak terhindarkan dari kehidupan makhluk hidup, seringkali disertai penurunan kemampuan fisik dan mental individu secara perlahan. Beberapa teori bahkan menyebutkan penuaan merupakan suatu proses seleksi alam/natural selection. Individu yang mampu bertahan dari seleksi alam itulah yang akan bertahan hidup, dan mempunyai usia yang lebih lama dibandingkan individu yang tidak dapat melewati proses tersebut. Individu yang mempunyai usia lebih tua seringkali memiliki kemampuan fisiologi yang berkurang daripada individu yang masih muda, bahkan tidak sedikit yang menderita disabilitas. Individu yang menua mempunyai ciri penurunan fungsi biologis progresrestriction diet, mengakibatkan penurunan kesehatan, peningkatan risiko menderita penyakit degeneratrestriction diet, sehingga meningkatkan risiko kematian. Penyakit degeneratrestriction diet, seperti sindrom metabolik, diabetes melitus, hipertensi, dan kanker, menyebabkan seseorang tua lebih dini. (Alvaro, 2003).

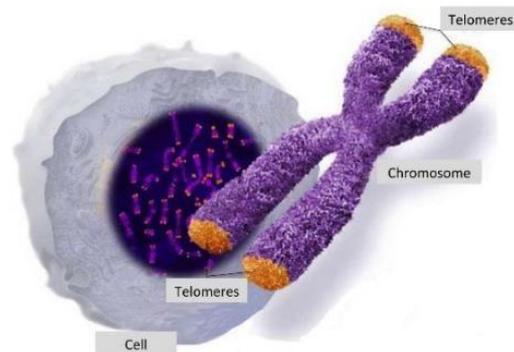
##### **2.1.2 Teori penuaan**

The hayflick limit theory, adalah teori penuaan yang terkenal, dikemukakan oleh Dr. Hayflick pada tahun 1961. Teori ini menyebutkan bahwa kemampuan sel manusia untuk membelah diri adalah terbatas hanya sekitar 40-60 kali, dan setelah itu berhenti-tidak mampu membelah lagi. Teori Hayflick ini dilanjutkan dengan teori lain yaitu Teori Telomere. Teori Telomere menyatakan bahwa di setiap pembelahan sel, telomere akan memendek, hingga pada saatnya tidak ada lagi telomere yang tersisa. Sel ovum dan sperma, menggunakan enzim telomerase dalam memperbaiki telomere, semata-mata untuk yang mempertahankan fungsi reproduksi dan kemampuan spesies mempertahankan eksistensi. Kemampuan sel ovum dan sperma tersebut tidak dimiliki oleh sel matur, sehingga telomere yang sudah

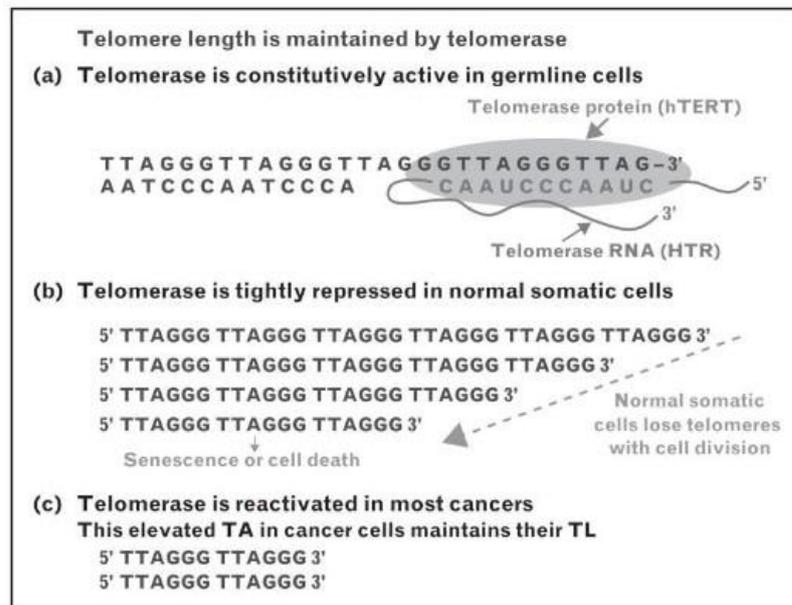
mencapai kalori restriction itical length nya tidakdapat melanjutkan pembelahan diri, kemudian mati. (Alvaro, 2003).



Blue: Chromosome; Yellow: Telomere



Gambar 1. Ilustrasi telomere (gambar dikutip dari (Tsoukalas, no date))



Gambar 2. Panjang telomer memengaruhi rentang hidup sel.  
 Copyright gambar Shamma, Masood A. "Telomeres, lifestyle, cancer, and aging." Current opinion in clinical nutrition and metabolic care vol. 14,1 (2011): 28-34. doi:10.1097/MCO.0b013e32834121b1 (Shamma, 2011)

Teori biologi modern mengenai penuaan padamanusia dapat dibagi menjadi dua kategori utama

1. The Programmed Theory

Penuaan mengikuti jadwal biologis, kelanjutan dari jadwal biologis yang mengatur tumbuh kembang anak. Pengaturan ini tergantung dari perubahan ekspresi gen penanggung jawab system penelihan, perbaikan, dan sistem pertahanan dini. Teori-teori penuaan yang termasukdalam kategori ini antara lain:

a. Programmed longevity

Penuaan adalah hasil serangkaian proses "mengaktrestriction diet kan-non aktrestriction diet kan" gen tertentu.

b. Endocalori restriction ine theory

Kerja jam biologis melalui hormon untuk mengendalikan laju kecepatan penuaan Insulin/Insulin-like growth factor (IGF)-1 signalling pathway berperan penting mengatur hormon dalam proses penuaan.

c. Immunological theory

Sistem imun dirancang mengalami penurunan seiring bertambahnya usia, menjadikan individu lebih rentan mengalami infeksi, lalu menua, dan wafat.

2. The Damage or Error Theory

Perubahan lingkungan dapat mengganggu makhluk hidup dan menyebabkan akumulasi kerusakan berbagai tingkat yang berakibat penuaan. Adapun teori yang termasuk dalam kategori ini adalah:

a. Wear and tear theory

Tiga tahun sebelum Masehi, Aristoteles mengajukan suatu alasan yang dapat menyebabkan akselerasi penuaan, yaitu penggunaan energi (panas) untuk memelihara berbagai fungsi penting tubuh manusia adalah sesuatu hal yang potensial menimbulkan kerusakan/bersrestriction diet at destruktrestriction diet bagi tubuh. Alasan tersebut di kemudian hari dikenal dengan istilah “wear and tear”. Tubuh menua karena digunakan untuk menyokong berbagai fungsi tubuh

b. Rate of living theory

Semakin besar laju metabolisme oksigen basal individu, semakin pendek rentang hidup individu tersebut.

c. kalori restriction oss-linking theory

Seiring bertambah usia, protein, DNA, dan struktur molekul lain melekat pada tempat yang tidak seharusnya/calori restriction oss-link. Ikatan yang salah ini menurunkan mobilitas atau elastisitas protein atau molekul. Lazimnya, protein yang rusak akan dipotong oleh enzim pemotong protein, protease. Namun keberadaan kalori restriction oss-link ini menurunkan kemampuan kerja protease, sehingga protein yang rusak dan tak mampu bekerja ini akan menyebabkan akumulasi masalah baru yang berujung pada kematian sel.

d. Free radical theory

Radikal bebas, misal superoksida, merusak komponen makromolekular sel,

sehingga sel berhenti

e. Immunological theory

Sistem imun dirancang mengalami penurunan seiring bertambahnya usia, menjadikan individu lebih rentan mengalami infeksi, lalu menua, dan wafat,

3. The Damage or Error Theory

Perubahan lingkungan dapat mengganggu makhluk hidup dan menyebabkan akumulasi kerusakan berbagai tingkat yang berakibat penuaan. Adapun teori yang termasuk dalam kategori ini adalah:

a. Wear and tear theory

Tiga tahun sebelum Masehi, Aristoteles mengajukan suatu alasan yang dapat menyebabkan akselerasi penuaan, yaitu penggunaan energi (panas) untuk memelihara berbagai fungsi penting tubuh manusia adalah sesuatu hal yang potensial menimbulkan kerusakan/bersrestriction diet at destruktrestriction diet bagi tubuh. Alasan tersebut di kemudian hari dikenal dengan istilah “wear and tear”. Tubuh menua karena digunakan untuk menyokong berbagai fungsi tubuh

b. Rate of living theory

Semakin besar laju metabolisme oksigen basal individu, semakin pendek rentang hidup individu tersebut.

c. Calorie restriction oss-linking theory

Seiring bertambah usia, protein, DNA, dan struktur molekul lain melekat pada tempat yang tidak seharusnya/calorie restriction oss-link. Ikatan yang salah ini menurunkan mobilitas atau elastisitas protein atau molekul. Lazimnya, protein yang rusak akan dipotong oleh enzim pemotong protein, protease. Namun keberadaan calorie restriction oss-link ini menurunkan kemampuan kerja protease, sehingga protein yang rusak dan tak mampu bekerja ini akan menyebabkan akumulasi masalah baru yang berujung pada kematian sel.

d. Free radical theory

Radikal bebas, misal superoksida, merusak komponen makromolekular sel, sehingga sel berhenti berfungsi. Teori ini akan dijelaskan lebih dalam pada bab stres oksidatrestriction diet .

e. Somatic DNA damage theory

Kerusakan DNA berlangsung terus menerus pada organisme hidup. Kebanyakan kerusakan dapat diperbaiki, baik oleh DNA polymerase atau mekanisme lain. Namun terdapat beberapa kerusakan yang gagal direparasi, dan kumpulan kerusakan yang gagal direparasi ini mengakibatkan mutasi genetik, yang berakibat kerusakan sel dan malfungsi sel. DNA mitokondria yang rusak memicu disfungsi mitokondria.

f. Orgel's/error catastrophe theory

Teori yang berasal dari ide Tn. Orgel, terjadi error/kesalahan pada proses transkripsi & translasi berujung pada error catastrophe akibat fungsi protein yang mengalami error, serta berimbas pada kerusakan yang lain, meliputi kerusakan di DNA, protein dan metabolit (Gladyshev, 2014).

2.1.3 HALLMARK OF AGING



Gambar 3. *The Hallmark of Aging* (López-Otín et al., 2013)

Sembilan tanda yang menjadi kekhususan/Hallmark of aging (López-Otín et al., 2013):

1. Genomic instability

Tanda utama penuaan adalah akumulasi kerusakan genetik selama hidup. Integritas dan stabilitas DNA selalu ditantang oleh adanya agen fisika, kimia, biologi eksogen, ataupun ancaman endogen meliputi kesalahan replikasi DNA, reaksi hidrolitik spontan, dan reactive oxygen species (ROS).

2. Telomere attrition

Normal aging disertai dengan atrisi/penipisan telomere (aus) akibat proses replikasi berulang selama hidup.

3. Epigenetic alteration

Perubahan epigenetic, meliputi pola metilasi DNA, modifikasi restriksi diet, modifikasi histon post translasional, dan remodelling kromatin, memengaruhi sel dan jaringan sepanjang hidup.

4. Loss of proteostasis

Gangguan homeostasis protein/proteostasis (pelipatan protein selama protein sintesis).

5. Deregulated nutrient sensing

Aksis hormon insulin & insulin-like growth factor 1/IGF1 merupakan jalur pengendali penuaan. Kalori restriksi memperpanjang rentang hidup, sebaliknya over eating mempercepat penuaan.

6. Mitochondrial dysfunction

Semakin tua, efek restriksi diet atas rantai pernafasan semakin

berkurang, sehingga meningkatkan kebocoran elektron, penurunan produksi ATP, dan peningkatan produksi ROS. Kondisi ini semakin menyebabkan kemunduran fungsi mitokondrial dan kerusakan selular menyeluruh.

#### 7. Cellular senescence

Senescence adalah kondisi/proses penurunan fungsi dengan penambahan usia. Sel mengalami arrest/berhenti membelah, disertai perubahan fenotipe yang menunjukkan kemunduran.

#### 8. Stem cell exhaustion

Hematopoietic stem cells, mesenchymal stem cells, sel satelit, dan intestinal epithelial stem cells mengalami kelelahan, sehingga tak mampu lagi mengganti sel yang sudah rusak.

#### 9. Altered intercellular communication

Komunikasi interseluler, seperti neuroendokrin, sistem imun, dan sitokin inflamasi terganggu.

### **2.1.3 Radikal bebas**

Molekul yang bersrestriction diet at sangat reaktrestriction diet di dalam tubuh meliputi reactive oxygen species (ROS) dan reactive nitrogen species (RNS) (Rahman et al., 2012). Radikal bebas, superoksida ( $O_2^-$ ), radikal hidroksil ( $OH^-$ ), hydrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), dan oksigen singlet ( $^1O_2$ ), lazim dikenal sebagai reactive oxygen species (ROS), merupakan produk sampingan sistem biologi (Pizzino et al., 2017). Radikal bebas adalah atom yang sangat reaktrestriction diet, dan memiliki satu atau lebih electron yang tidak berpasangan, dan dihasilkan di dalam sel melalui donasi electron atau menjadi akseptor electron (Russo et al.,

2012).

Radikal bebas dapat dibedakan dari asal sumbernya (Phaniendra, Jestadi dan Periyasamy, 2015):

1. Endogen: Hampir seluruh ROS intraseluler berasal dari mitokondria, ada juga yang berasal dari peroksisom (Rahman et al., 2012), retikulum endoplasma, sel fagosit. Atau dapat terbentuk pada aktivasi sel imun, inflamasi, iskemia, infeksi, kanker, excessive exercise, mental stres, aging.
2. Eksogen: terpapar polutan lingkungan, obat-obatan, penggunaan bahan kimia, rokok, alkohol, radiasi.

Tubuh memerlukan ROS dalam kadar yang rendah, karena ROS bermanfaat untuk proses apoptosis, fagositosis, imunitas. Nitric oxide/NO, salah satu reactive nitrogen species/RNS, berperan sebagai cell-to-cell messenger, diperlukan untuk modulasi aliran darah, terlibat pada proses thrombosis, dan krusial untuk aktivitas sistem saraf yang normal (Pizzino et al., 2017). Produksi ROS yang berlebihan memiliki efek yang merugikan bagi tubuh, karena dapat merusak struktur makromolekuler sel utama, mulai dari lapisan terluar, yaitu membrane sel lipid bilayer, protein sel, hingga ke DNA sel.

#### **1. 2.1.4 Stres Oksidatrestriction diet**

Definisi stres oksidatrestriction diet menurut Luschak adalah suatu keadaan stabil dengan konsentrasi ROS yang meningkat (baik sementara atau kronis), mengganggu metabolisme seluler dan pengaturannya, berakibat kerusakan pada kerusakan seluler (VI, 2014). Stres oksidatrestriction diet mencerminkan ketidakseimbangan produksi dan akumulasi radikal bebas dengan system penetralnya, yaitu antioksidan (Pizzino et al., 2017). Ketidakseimbangan ini dapat

terjadi karena produksi radikal bebas yang berlebihan, atau penurunan kadar/kemampuan antioksidan dalam bekerja menangkap (scavenge) radikal bebas yang berkeliaran (Czerska et al., 2015). Beberapa kondisi metabolik, baik yang fisiologis ataupun patologis dapat memicu timbulnya stres oksidatif akibat diet .

#### o FISILOGIS

- Peningkatan aktivitas otot saat olahraga, atau olahraga saat sel mengalami hipoksia menyebabkan stres oksidatif akibat diet pada otot. Aktivitas antioksidan enzimatik meningkat pada kondisi ini, memengaruhi ekspresi gen pada otot, berakibat terjadinya adaptasi otot terhadap beban baru, serta memiliki manfaat kesehatan dari berolahraga (Breitenbach dan Eckl, 2015).
- Hipoksia yang terjadi pada metabolisme sel lemak, juga menyebabkan stres oksidatif akibat diet oksidatif akibat diet , yang justru mempunyai efek menguntungkan dalam “counteract” resistensi insulin pada diabetes mellitus tipe 2 (Breitenbach dan Eckl, 2015). Sel yang terinfeksi bakteri mengalami inflamasi dan stres oksidatif akibat diet , dari proses fagositosis yang dilakukan oleh makrofag dan monosit. sebagai bagian dari sistem imun innate. Stres oksidatif akibat diet juga terlibat pada proses extracellular DNA traps untuk membantu eliminasi bakteri (Breitenbach dan Eckl, 2015).
- Radikal bebas juga diproduksi oleh isoform NADPH oksidase non fagositik, berperan dalam kaskade signalling sel fibroblast, endotel, sel otot polos, sel otot jantung, dan jaringan tiroid. Nitric Oxide/NO misalnya, adalah messenger cell-to-cell yang diperlukan untuk modulasi aliran darah (Pizzino et al., 2017).

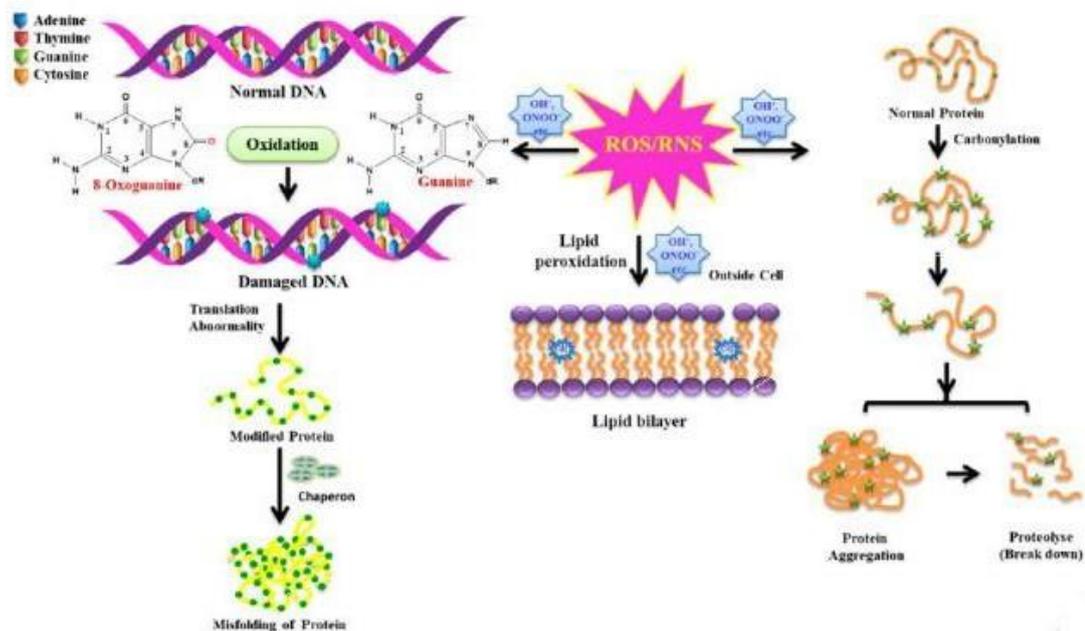
## o PATOLOGIS

Extrinsic skin ageing sangat dipengaruhi oleh stressor eksternal dan factor lingkungan, seperti radiasi sinar ultraviolet (UV), polusi, gaya hidup merokok. Kombinasi stressor eksternal dan faktor lingkungan merangsang produksi ROS dan mengakibatkan stres oksidatif. Kerusakan oksidatif dari sumber luar ini kemudian merusak struktur dan fungsi kulit, menghasilkan fenotip kulit yang menua yaitu keriput yang dalam, permukaan kulit yang kasar, teleangiectasia dan warna kulit tidak merata (Naidoo dan Birch-Machin, 2017). Obat tertentu yang bersifat nefrotoksik, seperti siklosporin, tacrolimus, gentamisin, bleomisin, meningkatkan radikal bebas dan stres oksidatif melalui proses peroksidasi lipid. Logam berat (Cd, Hg, Pb, dan As), dan logam transisi (Fe, Cu, Co, dan kalium) merupakan inducer stres oksidatif (Pizzino et al., 2017).

### 2.2.1 Stres Oksidatif dan Penuaan

The free radical theory of aging, dikenal juga dengan the oxidative stress theory of aging, yang dicetuskan oleh Denham Harman ini, dianggap merupakan teori aging yang paling konsisten (Lushchak, 2014). Teori ini menyatakan kerusakan struktural yang berkaitan dengan penurunan fungsi akibat usia, diakibatkan akumulasi kerusakan oksidatif pada makromolekul (lemak, protein, dan DNA) oleh radikal bebas/ROS/RNS (Russo et al., 2012). Radikal hidroksil dan peroksinitrit menyebabkan peroksidasi lipid, merusak membran sel dan lipoprotein, malondialdehid (MDA) dan diena terkonjugasi, bersifat sitotoksik dan

mutagenik, terbentuk. Peroksidasi lipid ini meluas sangat cepat, sehingga memengaruhi molekul lipid lain. Protein pun tidak lepas dari kerusakan yang diakibatkan oleh stres oksidatif, yaitu terjadi modifikasi struktur yang dapat mengganggu atau menghilangkan aktivitas enzimatisnya. Struktur deoxyribonucleic acid (DNA) juga sangat berisiko menderita stres oksidatif, yaitu melalui pembentukan 8-oxo-2-deoxyguanosine (8-OHdG), bertanggungjawab terhadap kejadian mutagenesis seperti yang dijelaskan pada gambar 6 (Singh et al., 2019). Stres oksidatif jika tidak dikendalikan akan menimbulkan beberapa penyakit kronik, degeneratif, termasuk dapat mempercepat proses penuaan (Pizzino et al., 2017).



Gambar 6. Mekanisme kerusakan struktur makromolekul akibat ROS/RNS (Singh *et al.*, 2019)

Teori radikal bebas mengalami evolusi, hingga kini ditemukan bahwa radikal bebas menginduksi terjadinya mutasi DNA mitokondria (mtDNA) secara acak (random de novo) dan akumulasi delesi mtDNA. mtDNA merupakan tempat berlangsungnya fosforilasi oksidatif /electron transport chain, yang merupakan produsen utama radikal bebas. Mutasi pada mtDNA mengakibatkan disfungsi mitokondria, semakin meningkatkan produksi radikal bebas (Ziada, Smith dan Côté, 2020), dan kerusakan yang lebih luas pun terjadi. Stres oksidatif berperan pada pathogenesis penyakit degeneratif, antara lain kanker, penyakit kardiovaskular, penyakit neurologi, diabetes mellitus tipe 2, hipertensi, sindroma metabolik, aterosklerosis. Alzheimer, katarak dan lain sebagainya. Penurunan fungsi mitokondria akibat aging menyebabkan jantung, paru, hati, dan ginjal lebih rentan mengalami iskemia/reperfusion injury (Poulose dan Raju, 2014).

### **2.2.2 Stres Oksidatif dan Restriksi Kalori**

Banyak cara dalam upaya memperoleh usia yang panjang namun tetap sehat, antara lain dengan meminimalkan kejadian stres oksidatif dalam tubuh. Stres oksidatif terutama dihasilkan dari proses metabolisme tubuh, sehingga upaya mengurangi kerja metabolisme sel seperti restriksi kalori, dapat mengurangi produk samping rantai pernafasan dalam menghasilkan energi, yaitu radikal bebas.

Penelitian mengenai kalori restriksi dapat menghambat proses penuaan sudah banyak sekali dilakukan. Beberapa jalur yang dapat menjelaskan alasan kalori restriksi dapat menunda penuaan adalah sebagai berikut (Mori, 2020):

1. Jalur nutrient-sensing (dimediasi oleh mTOR, GCN2, dan kinase AMPK)
2. Jalur hormon dan pertumbuhan (contoh: Insulin-like growth factor/IGF-1, dan Growthhormone/GH)
3. Jalur pengendali keseimbangan redoks dan fungsi mitokondria (molekul pro-oksidan dan antioksidan, jalur stress-response seperti autofagi atau respon unfolding protein)
4. Jalur pengendali siklus sel, kematian sel, dan senescence (dimediasi oleh telomerase, p53, p16)
5. Perubahan epigenetik (modifikasi diet ikasi histon, metilasi, silencing non-coding RNA)

### **2.3. restriction diet (restriction diet )**

calori restriction adalah intervensi yang paling menonjol dan banyak diteliti dengan tujuan untuk mengurangi penuaan mamalia. calori restriction didefinisikan sebagai pembatasan asupan energi makanan secara berkelanjutan dibandingkan dengan kebutuhan energi untuk mempertahankan berat badan. calori restriction mengharuskan, meskipun asupan energi dibatasi, makanan menyediakan energi yang cukup untuk homeostasis metabolik dan berkualitas tinggi, yaitu kaya akan mikronutrien dan serat.

Dosis calori restriction yang optimal akan memberikan manfaat bagi penuaan sekaligus meminimalkan potensi bahaya terhadap kebugaran fisik dan kesejahteraan mental. Meskipun studi praklinis pada hewan pengerat telah menemukan efek menguntungkan calori restriction pada penanda penuaan, masa kesehatan, dan masa hidup dengan calori restriction berkisar antara 10% hingga 40%, studi penting tentang semistarvasi oleh Keys dkk, yang sering dibahas dalam konteks calori restriction pada manusia, menunjukkan bahwa calori restriction kemungkinan besar dapat diresepkan secara berlebihan. Dalam studi penting ini,

calori restriction yang disebabkan oleh pembatasan diet dan peningkatan olahraga diperkirakan sekitar 40%. Pada tingkat calori restriction yang dipertahankan selama 24 minggu, penurunan berat badan sebesar 25%, dimana sekitar dua pertiganya adalah FM dan sepertiganya adalah massa bebas lemak (FFM). calori restriction 40% menyebabkan efek samping yang parah, baik fisik (misalnya kelemahan kronis, penurunan kapasitas aerobik, dan edema ekstremitas bawah yang menyakitkan) dan psikologis (misalnya tekanan emosional, kebingungan, apatis, depresi, histeria, hipokondriasis, pikiran untuk bunuh diri, dan hilangnya gairah seks), yang muncul setelah 6 minggu. Perbedaan penting antara pola makan dalam penelitian semistarvasi ini dan penelitian calori restriction lainnya adalah bahwa tidak hanya asupan energi yang berkurang tetapi juga kualitas makanan (variasi makanan, profil makronutrien, kandungan mikronutrien, dll.) juga dibatasi secara signifikan. Resep calori restriction yang bertanggung jawab memerlukan asupan karbohidrat, lemak, protein, dan zat gizi mikro yang cukup untuk memastikan kepuasan terhadap tunjangan harian yang direkomendasikan (RDA). Oleh karena itu, suplemen vitamin dan mineral sering kali dimasukkan dalam diet calori restriction. Untuk primata bukan manusia dan manusia, pola makan dengan resep berkisar antara 10% hingga 30% calori restriction telah menunjukkan efek menguntungkan pada penanda penuaan dan rentang kesehatan.

Saat puasa, ketika simpanan karbohidrat di dalam tubuh berkurang dibawah batasan normal, glukosa dapat dibentuk dari asam amino dan dari gugus gliserol lemak. Proses ini disebut sebagai glukoneogenesis. Hampir sekitar 60% asam amino dalam protein tubuh bisa diubah menjadi karbohidrat. Setiap asam amino akan diubah menjadi glukosa melalui proses yang sedikit berbeda, seperti alanin diubah menjadi asam piruvat melalui deaminasi. Asam piruvat ini kemudian akan diubah menjadi glukosa atau glikogen yang disimpan di dalam hati dan otot tubuh. Beberapa asam amino yang lebih spesifik diet akan diubah menjadi berbagai gula yang mengandung tiga, empat, lima atau tujuh atom karbon. Kemudian glukosa akan memasuki jalur fosfoglukonat sehingga akhirnya membentuk glukosa.

Melalui deaminasi, asam amino dapat diubah menjadi glukosa. Intervensi tersebut dapat mengubah gliserol menjadi glukosa atau glikogen. Pada kondisi fungsi pankreas dan hati yang normal maka pengendalian kadar gula dalam darah dalam keadaan baik.(16)

## **2.4 High Fat Diet**

Diet HF banyak digunakan untuk menginduksi NAFLD/NASH pada berbagai hewan percobaan. Lieber dkk. (2004) memberi diet cairan HF (71% energi dari lemak, 11% dari karbohidrat, dan 18% dari protein) pada tikus Sprague Dawley dan meneliti efeknya. Tikus yang diberi diet HF ad libitum selama 3 minggu mengalami steatosis panlobular. HFD menyebabkan mitokondria abnormal dan peradangan mononuklear. Insulin plasma meningkat, yang mencerminkan resistensi insulin, karakteristik patogen NASH. Selanjutnya dilaporkan bahwa diet HF menginduksi profil metabolik (obesitas dan resistensi insulin), data serum (aktivitas aminotransferase abnormal, hiperglikemia, hiperinsulinemia, hiperkolesterolemia, dan hipertrigliseridemia), dan histopatologi (steatosis hati, peradangan nekro, lesi mitokondria, apoptosis hepatosit), dan fibrosis perisentral) yang berhubungan dengan NASH pada hewan percobaan (Ito et al., 2007; Svegliati-Baroni et al., 2006; Zou et al., 2006).

### **2.4.1 Hubungan High Fat Diet dan profil lipid**

Pemberian diet tinggi lemak akan diserap didalam usus dan dipecah menjadi kolesterol dan trigliserida. Kolesterol dan trigliserida akan bergabung dengan fosfolipid dan apolipoprotein menjadi kilomikron dan dibawa ke hepar dalam bentuk kilomikron remnant. Dalam hepar terjadi beberapa proses metabolisme terhadap bahan –\ bahan yang ada dalam kilomikron remnant. Metabolisme di

dalam hepar menstimulus HMG-CoA reduktase yang memberikan respon terbentuknya kolesterol. Selain itu metabolisme dalam hepar juga menghasilkan trigliserida. Kolesterol dan trigliserida membentuk Very Low Density Lipoprotein (VLDL) yang beredar dalam darah. VLDL akan dipecah menjadi Intermediate Density Lipoprotein (IDL). IDL akan langsung diubah menjadi Low Density Lipoprotein (LDL). Metabolisme hepar juga merespon apolipoprotein A1 yang merangsang terbentuknya High Density Lipoprotein (HDL).

## 2.5 Obesitas

Obesitas adalah kelebihan lemak dalam tubuh, yang umumnya ditimbun dalam jaringan subkutan (bawah kulit), sekitar organ tubuh dan kadang terjadi perluasan ke dalam jaringan organnya. Obesitas merupakan suatu kondisi inflamasi kronik tingkat rendah terutama pada white adipose tissue (WAT). Penemuan bahwa obesitas ditandai dengan adanya akumulasi makrofag pada jaringan WAT serta adanya fungsi biologi adiposit dan makrofag menambah pengertian terhadap perkembangan inflamasi di jaringan adiposa pada obesitas.

Prevalensi obesitas di seluruh dunia selalu meningkat dari tahun ke tahun. World Health Organization (WHO) pada tahun 2003 mencatat bahwa sekitar satu milyar penduduk dunia mengalami overweight dan sedikitnya 300 juta menderita obesitas secara klinis. Selain itu, WHO juga memprediksikan bahwa pada tahun 2015, 2,3 milyar orang dewasa akan mengalami overweight dan 700 juta yang mengalami obesitas.

Prevalensi obesitas dan overweight di Indonesia sendiri juga masih tinggi. Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2007, prevalensi obesitas pada penduduk berusia  $\geq 15$  tahun berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah 10,3% (laki-laki 13,9%, perempuan 23,8%). Sedangkan prevalensi overweight pada anak-anak usia 6-14 tahun adalah 9,5% pada laki-laki dan 6,4% pada perempuan.

### 2.5.1 Hubungan obesitas dan stres oksidatif-restriction diet

Pada keadaan obesitas bisa memicu timbulnya keadaan stres oksidatrestriction diet karena ketidakseimbangan prooksidan dan antioksidan di dalam tubuh. Pada obesitas terjadi lipogenesis yang berlebihan dan penghambatan lipolisis. Lipogenesis adalah proses deposisi lemak dan meliputi proses sintesis asam lemak dan kemudian sintesis trigliserida yang terjadi di hati pada daerah sitoplasma dan mitokondria dan jaringan adiposa. Energi yang berasal dari lemak dan melebihi kebutuhan tubuh akan disimpan dalam jaringan lemak. Demikian pula dengan energi yang berasal dari karbohidrat dan protein yang berasal dari makanan dapat disimpan dalam jaringan lemak.

Dislipidemia yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi trigliserida dan penurunan kolesterol HDL merupakan akibat dari pengaruh insulin terhadap Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP) yang memperlancar transfer Cholesteryl Ester (CE) dari HDL ke VLDL (trigliserida) dan mengakibatkan terjadinya katabolisme dan apoA, komponen protein HDL. Obesitas dapat meningkatkan lipogenesis, peningkatan jumlah insulin, menurunkan sensitivitas insulin sehingga terjadi resistensi insulin, akumulasi trigliserida, serta meningkatkan apoptosis adiposit. Obesitas akhirnya meningkatkan pelepasan ROS dan akan menyebabkan suatu kondisi yang disebut dengan stres oksidatrestriction diet . (Susantiningih, 2015)

#### **4. 2.6 Profil Lipid**

##### **2.6.1 Kolesterol total**

Kolesterol Total merupakan jumlah kolesterol yang dibawa dalam semua partikel pembawa kolesterol dalam darah, termasuk High Density Lipoprotein (HDL), Low Density Lipoprotein (LDL) dan Very Low Density Lipoprotein (VLDL) (Susilowati, 2017). Dengan kata lain, Kolesterol Total adalah jumlah dari semua kolesterol dalam darah (Selvam, 2017). Kolesterol fungsinya menghasilkan hormon, melapisi sel-sel saraf supaya bisa menghantarkan rangsang dengan tepat dan membentuk membran terluar dari sel-sel tubuh. Kolesterol adalah komponen lemak yang paling penting bagi tubuh (Kamila and Salim, 2018). Kadar kolesterol total dikatakan normal apabila <200 mg/dl, batas ambang tertinggi adalah 200-239

mg/dl, dan tinggibila >240 mg/dl (Graha, 2010).

### 2.5.2 Kolesterol HDL

Kolesterol High Density Lipoprotein (HDL) merupakan lipoprotein yang memuat banyak protein dan sedikit lemak. HDL mengambil kolesterol ekstra dari sel-sel, dan jaringan-jaringanyang akan dibawa ke hati, dan memanfatkannya untuk membuat cairan empedu atau memprosesnya kembali. HDL berfungsi untuk membalikan transport kolesterol yang memungkinkan organ hati melepaskan kelebihan kolesterol pada jaringan perrestriction diet er (Ridayani dkk, 2018).

### 2.5.3 Kolesterol LDL

Kolesterol Low Density Lipoprotein (LDL) merupakan kolesterol lemak jenuh, dan berbahaya karena mampu menumpuk dalam pembuluh darah kemudian akan menghambat proses perjalanan nutrisi dan oksigen melalui aliran darah ke seluruh tubuh (Oktavianti, 2019). Kolesterol LDL sering disebut sebagai kolesterol jahat. Kolesterol LDL merupakan lipoprotein yang paling banyak memuat kolesterol, plak kolesterol dinding pembuluh darah akan tambah terbentuk jika kadar kolesterol LDL terlalu tinggi (Ridayani dkk, 2018).

### 2.5.4 Trigliserida (TG)

#### 1. Definisi

Trigliserida adalah salah satu jenis lemak yang terdapat dalam darah dan berbagai organ tubuh. Trigliserida disebut juga triasilgliserol adalah lipid sederhana yang terdiri dari asam lemak dan gliserol. Trigliserida terdiri dari tiga asam lemak, yang masing-masing berhubungan dengan gliserol tunggal. Trigliserida merupakan komponen lipid utama dalam asupan makanan, terdapat sekitar 98% dari total lipid dan 2% sisanya terdiri atas fosfolipid dan kolesterol (bebas dan ester).

Saat tubuh kekurangan energi, enzim lipase dalam sel lemak akan memecah trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol serta melepaskannya ke dalam pembuluh darah. Sel yang membutuhkan komponen tersebut akan membakarnya sehingga komponen tersebut akan menghasilkan air (H<sub>2</sub>O), karbondioksida (CO<sub>2</sub>) dan energi. Fungsi trigliserida adalah sebagai transport dan penyimpanan lemak,

trigliserida juga berfungsi untuk menyediakan energi bagi proses metabolik.

Trigliserida dapat disimpan dalam jumlah berlimpah untuk memasok kebutuhan energi tubuh selama berbulan-bulan, seperti dalam kasus orang obesitas. Trigliserida disimpan dalam jaringan adiposa, otot rangka, hati, paru-paru, dan usus untuk menyediakan energi untuk proses metabolisme.(8)Trigliserida dapat ditemukan dalam aliran darah dengan kadar normal biasanya 200 mg/dL di sebut Hipertrigliseridemia.

## **2. Patofisiologi**

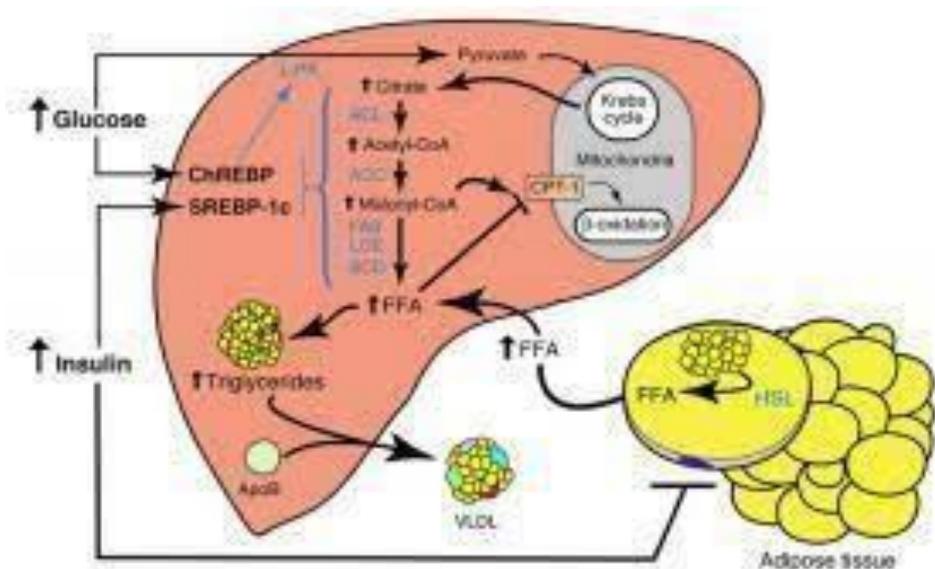
Dalam penggunaan trigliserida untuk energi tahap pertama yang terjadi adalah hidrolisis trigliserida menjadi asam lemak dan gliserol. Kemudian asam lemak dan gliserol ditransfer dalam darah ke jaringan yang aktrestriction diet tempat oksidasi kedua zat untuk menghasilkan energi. Gliserol sewaktu memasuki jaringan yang aktrestriction diet , segera diubah oleh enzim intrasel menjadi gliserol 3-fosfat.4 Gliserol 3-fosfat diproduksi di dua tempat yaitu hati dan jaringan adiposa. Dalam hati, G3P dibuat oleh fosforilasi gliserol menggunakan gliserol kinase dan ATP.

Gliserol dari degradasi adipocyte-TAG ditransfer ke hati melalui sirkulasi. Dalam jaringan adiposa, G3P dibentuk dari reduksi dihidroksiaseton fosfat (DHAP, metabolit glikolisis) oleh dehidrogenase gliserol-3-fosfat (G3PDH). Selanjutnya, dua molekul asil-CoA bergabung dengan G3P menggunakan sintetase fosfatidat atau lemak-asil-CoA transferase untuk membuat asam fosfatidat. Asam fosfatidat, menggunakan fosfatase, kehilangan satu gugus fosfat dan menghasilkan digliserid (DAG). DAG menggunakan synthase, bergabung dengan satu ekstra asil-CoA dan menghasilkan TAG. TAG kemudian diangkut ke VLDL hati. Gliserol juga dapat mengikuti glukoneogenesis untuk menghasilkan glukosa dan glikogen.(9,10)

## **3. Hubungan peningkatan Trigliserida dan obesitas**

Kadar trigliserida dalam darah dapat dipengaruhi oleh berbagai sebab, diantaranya:

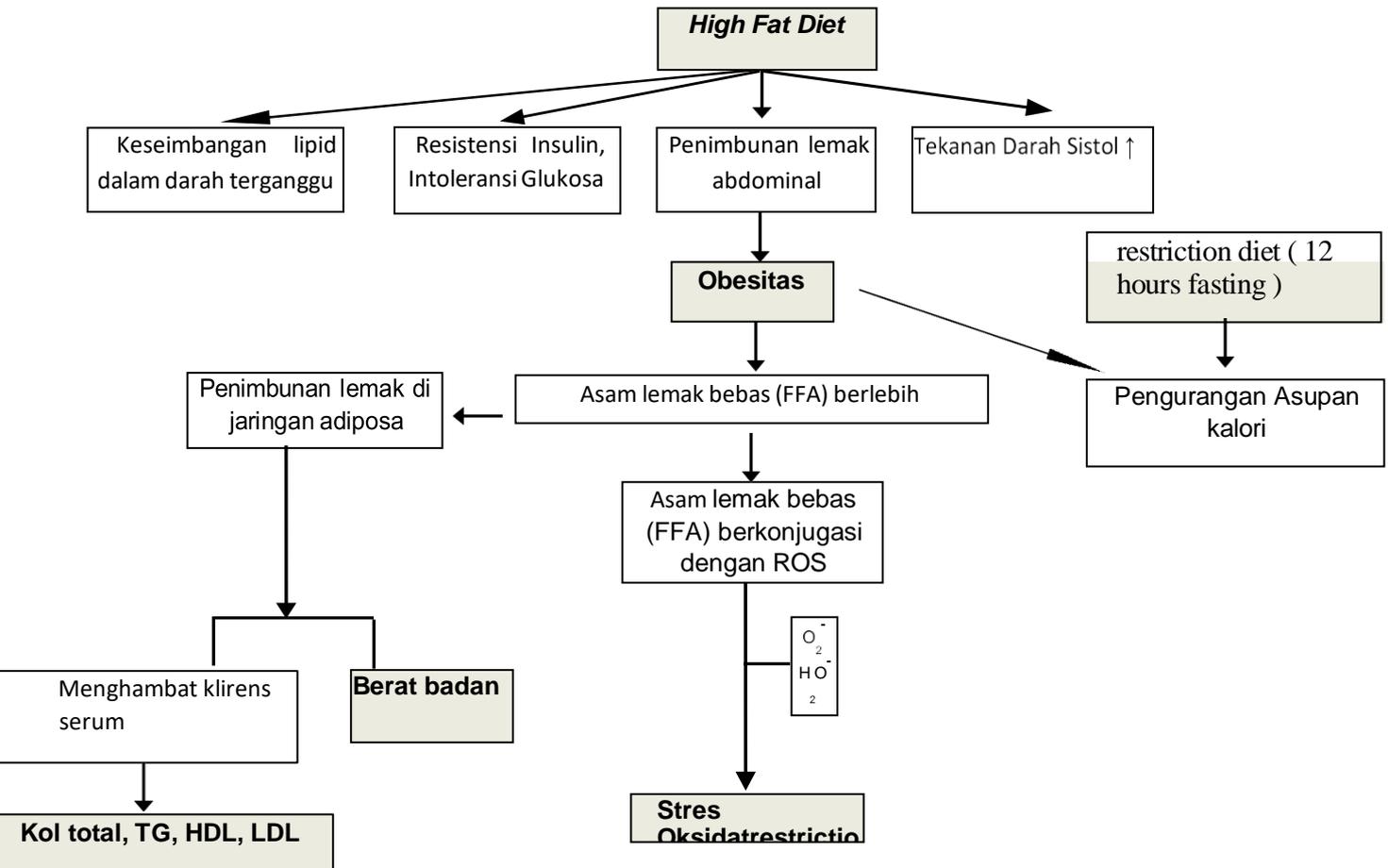
1. Diet tinggi karbohidrat (60% dari intake energi) dapat meningkatkan kadar trigliserida.<sup>1</sup>
2. Asupan protein bila seseorang mengkonsumsi protein dalam makanannya melebihi jumlah protein yang dapat digunakan jaringannya, sejumlah protein ini akan disimpan sebagai lemak.
3. Peningkatan asupan lemak akan meningkatkan kadar trigliserida.
4. Diet tinggi serat, intake serat yang tinggi akan mencegah karbohidrat membentuk trigliserida.
5. Faktor genetik, misalnya pada hipertrigliseridemia familial dan disbetalipoproteinemia familial.
6. Usia, semakin tua seseorang maka akan terjadi penurunan berbagai fungsi organ tubuh sehingga keseimbangan kadar trigliserida darah sulit tercapai akibatnya kadar trigliserida cenderung lebih mudah meningkat.
7. Stres, mengaktrestriktion diet kan sistem saraf simpatis yang menyebabkan pelepasan epinefrin dan norepinefrin yang akan meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas dalam darah, serta meningkatkan tekanan darah.
8. Penyakit hati, menimbulkan kelainan pada trigliserida darah karena hati merupakan tempat sintesis trigliserida sehingga penyakit hati dapat menurunkan kadar trigliserida.
9. Hormon-hormon dalam darah. Hormon tiroid menginduksi peningkatan asam lemak bebas dalam darah, namun menurunkan kadar trigliserida darah. Hormone insulin menurunkan kadar trigliserida dalam darah, karena insulin akan mencegah hidrolisis trigliserida (1)



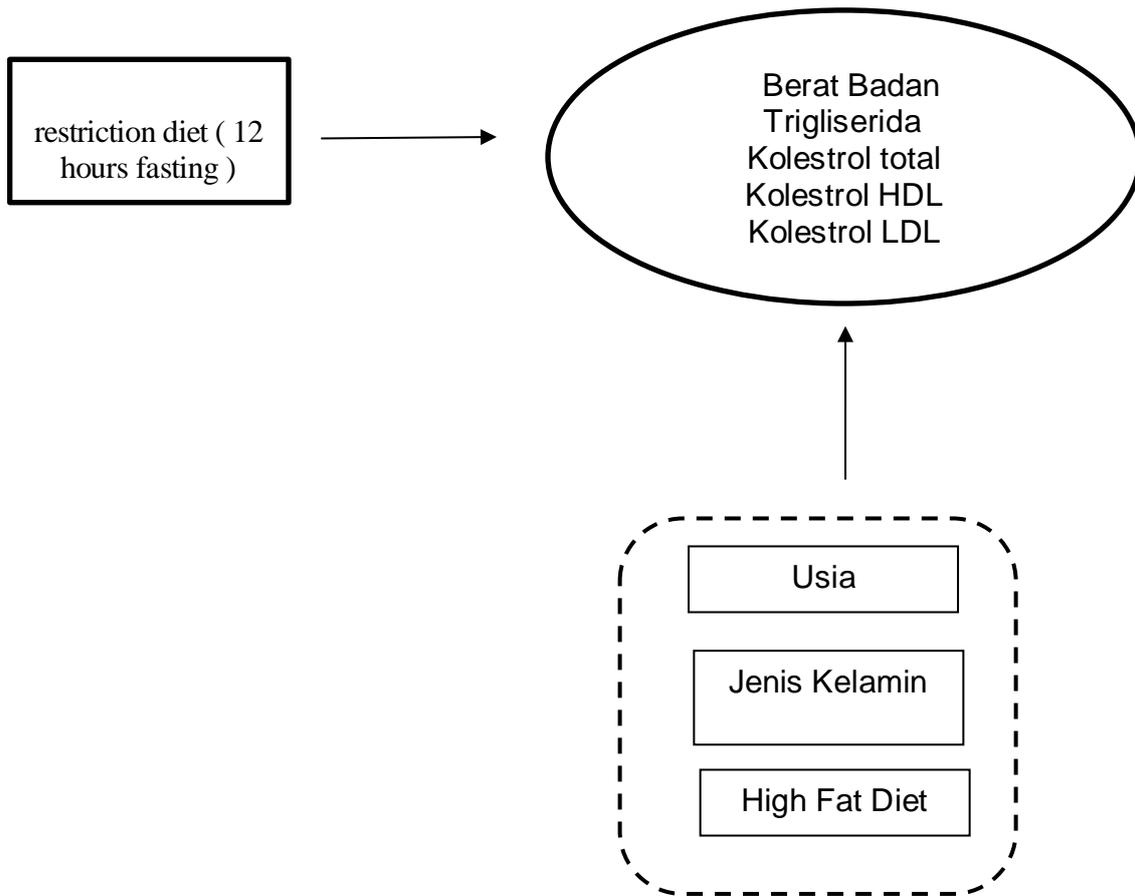
Gambar 1. Mekanisme Peningkatan Triglicerida Akibat Penumpukan Lemak Berlebihan

Mekanisme lain yang berperan terhadap meningkatnya kadar triglicerida darah pada penderita obesitas adalah resistensi insulin. Resistensi insulin dapat menghambat lipogenesis dengan cara menurunkan pengambilan glukosa di jaringan adiposa melalui transporter glukosa menuju membran plasma. Selain itu resistensi insulin mengakibatkan restriction diet kan Hormone Sensitive Lipase di jaringan adiposa yang akan meningkatkan lipolisis triglicerida di jaringan adiposa. Keadaan ini akan menghasilkan FFA yang berlebihan di dalam darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentukan triglicerida. Asam lemak bebas akan menjadi triglicerida kembali dan menjadi bagian dari VLDL di hati. Oleh karena itu VLDL yang dihasilkan pada keadaan resistensi insulin akan sangat kaya akan triglicerida, disebut VLDL kaya triglicerida atau VLDL besar (enriched triglyceride VLDL=large VLDL).(13)

## D. Kerangka Teori



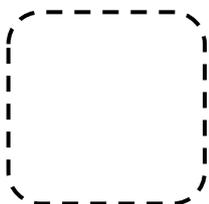
### E. Kerangka konsep



= Variabel Independen



= Variabel Dependen



= Variabel Perancu

## **F. HIPOTESIS**

H0 : restriction diet ( 12 hours fasting ) tidak dapat Mempengaruhi berat badan dan Kadar profil lipid pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan *High Fat Diet (HFD)*.

H1 : restriction diet ( 12 hours fasting ) dapat Mempengaruhi berat badan dan Kadar profil lipid pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang diinduksi dengan *High Fat Diet (HFD)*.