

**PENGARUH ALTERNATE DAY FASTING TERHADAP
BERAT BADAN DAN KADAR ENDOTHELIN ALPHA
RESEPTOR (ET-A) GINJAL PADA TIKUS WISTAR (*RATTUS
NORVEGICUS*) OBESITAS**

UMI KALSUM

(P062221025)



*Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar Magister
Biomedik Pada Program Studi Biomedik Konsentrasi Fisiologi*

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK FISILOGI
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**PENGARUH *ALTERNATE DAY FASTING* TERHADAP
BERAT BADAN DAN KADAR *ENDOTHELIN ALPHA*
RESEPTOR (ET-A) GINJAL PADA TIKUS WISTAR (*RATTUS*
NORVEGICUS) OBESITAS**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

UMI KALSUM

P062221025

Kepada

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

2024

TESIS

PENGARUH ALTERNATE DAY FASTING TERHADAP BERAT BADAN DAN
KADAR ENDOTHELIN ALPHA RESEPTOR (ET-A) GINJAL PADA TIKUS
WISTAR (*RATTUS NORVEGICUS*) OBESITAS

UMI KALSUM

P062221025

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada tanggal 30
bulan Juli tahun 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama



Dr. Dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 196711031998021001

Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP. 196805301996032001

Ketua Program Studi S2
Ilmu Biomedik,



Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM
NIP. 196802181999032002

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Pengaruh *Alternate Day Fasting* Terhadap Berat Badan dan Kadar Endothelin Alpha (ET-A) Reseptor pada Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Obesitas" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing (Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes sebagai pembimbing utama dan Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, SpPD-KGH, SpGK sebagai pembimbing pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah dipublikasikan di Jurnal (*Journal of Obesity*) sebagai artikel dengan judul "The Effect of *Alternate Day Fasting* on Weight Loss and Endothelin Alpha Receptor (ET-A) Levels in the Kidneys of Obese Wistar Rats (*Rattus norvegicus*)". Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku. Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 23 Juli 2024

Yang Menyatakan


Umi Kaisum
P062221025

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala nikmat dan karunia yang Dia berikan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini. Selama penyusunan tesis ini, tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Budu, Ph.D., Sp.M (K)., M.Med.Ed selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin, dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM., FINASIM selaku ketua program studi Ilmu Biomedik.
2. Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes selaku pembimbing pertama dan Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM selaku pembimbing kedua yang dengan penuh keikhlasan telah meluangkan waktu, tenaga dan pemikiran dalam membimbing penulis.
3. dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed, Ph.D, dr, Aminuddin, M.Nut&Diet dan dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D., Sp.PA., DFM selaku penguji yang telah memberikan arahan dan bimbingan selama penyelesaian tesis ini.
4. Kedua orang tua tercinta bapak Arifin Baba dan Ibu Hj. Nasrah Natsir yang tiada henti-hentinya memberikan Doa serta dukungan baik moril maupun materil, serta ketiga Adik penulis Muh. Ardhan Arifin, Muh. Irdhan Arifin, dan Muh. Asyraf Arifin yang selalu memberikan semangat dan motivasi.
5. Teman seperjuangan Adji Kurniawan Dwinagara, S.Ft., Ftr yang telah memberikan dukungan, doa, serta semangat untuk penyelesaian tesis ini dengan baik.
6. Teman seperjuangan S2 Fisiologi angkatan 2021 yang telah kebersamaian perkuliahan dengan penuh kebersamaan dan kekompakan

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, Untuk itu kritik, saran, dan penelitian selanjutnya sangat penulis harapkan untuk melengkapi tesis ini. Akhir kata, semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Makassar, Juli 2024

Umi Kalsum

ABSTRAK

UMI KALSUM. **Pengaruh *Alternate Day Fasting* Terhadap Berat Badan dan Kadar Endothelin Alpha (ET-A) Reseptor pada Ginjal Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Obesitas** (Dibimbing oleh Irfan Idris dan Haerani Rasyid).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas *alternate day fasting* terhadap berat badan dan kadar reseptor endothelin alpha (ET-A) ginjal tikus Wistar Jantan yang mengalami obesitas. Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimen dengan menggunakan desain *posttest only group design*. Populasi penelitian ini adalah tikus *Rattus norvegicus* galur Wistar dengan jumlah 23 ekor yang dipilih menggunakan teknik *random sampling*. Sampel penelitian ini dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok kontrol sehat (n=7), kelompok obese (n=8) dan kelompok obese puasa (n=8). Kelompok kontrol sehat merupakan kelompok tikus yang diberi pakan standar dan tidak mengalami obesitas. Kelompok obese merupakan kelompok tikus obesitas yang diberi pakan tinggi kalori. Sedangkan kelompok obese puasa merupakan kelompok tikus obesitas yang diberikan perlakuan ADF dengan durasi puasa selama 16 jam perhari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ADF dapat menurunkan berat badan tikus obesitas secara signifikan ($p < 0.001$). Selain itu ADF juga dapat menurunkan kadar ET-A reseptor pada tikus obesitas dengan nilai rata-rata 5899,21 pg/mL. Sedangkan tikus yang mengalami obesitas tanpa intervensi ADF memiliki ET-A tertinggi sebesar 7853,58 pg/mL. Hasil ini menunjukkan bahwa ADF pada tikus obesitas dapat menurunkan kadar reseptor ET-A ginjal yang dibuktikan dengan nilai signifikansi sebesar 0.023. Sehingga dapat disimpulkan bahwa *Alternate Day Fasting* dapat menurunkan berat badan dan kadar reseptor ET-A ginjal tikus Wistar jantan yang mengalami obesitas.

Kata Kunci: Alternate Day Fasting, Berat Badan, Endothelin Alpha (ET-A) Reseptor, Obesitas.

ABSTRACT

UMI KALSUM. **The Effect of Alternate Day Fasting on Weight and Endothelin Alpha (ET-A) Receptor Levels in the Kidneys of Obese Wistar Rats (*Rattus norvegicus*)** (Supervised by Irfan Idris dan Haerani Rasyid).

This study aims to determine the effectiveness of alternate-day fasting on body weight and endothelin alpha (ET-A) receptor levels in the kidneys of obese male Wistar rats. This type of research is experimental research using a posttest-only group design. The study population was 23 Wistar strain *Rattus norvegicus* rats, selected using random sampling techniques. The research sample was divided into three groups: the healthy control group (n=7), the negative control group (n=8), and the ADF group (n=8). The healthy control group was the group of rats fed a standard diet and did not become obese. The negative control group was the group of obese rats induced with a high-fat diet. The ADF group was the group of obese rats given alternate day fasting treatment with a fasting duration of 16 hours per day. The results showed that ADF treatment could significantly reduce the body weight of obese rats ($p < 0.001$). Additionally, ADF could reduce ET-A receptor levels in obese rats, with an average value of 5899.21 pg/mL. Meanwhile, obese rats without fasting intervention had the highest ET-A levels of 7853.58 pg/mL. This indicates that ADF in obese rats can reduce ET-A receptor levels in the kidneys, as evidenced by a significance value of 0.023 or <0.05 . Based on these results, it can be concluded that alternate-day fasting can reduce body weight and ET-A receptor levels in the kidneys of male obese Wistar rats.

Keywords: Alternate Day Fasting, Body Weight, Endothelin Alpha Receptor (ET-A), Obesity.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	x
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Tinjauan tentang Obesitas.....	7
2.2 Tinjauan tentang Endothelin.....	10
2.3 Tinjauan tentang <i>Alternate Day Fasting</i>	15
2.4 Kerangka Teori.....	18
2.5 Kerangka Konseptual	19
2.6 Hipotesis Penelitian	19
BAB III METODE PENELITIAN.....	20
3.1 Desain Penelitian	20
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	21
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	21
3.4 Variabel Penelitian.....	23
3.5 Definisi Operasional Variabel.....	23
3.6 Instrumen Penelitian.....	24
3.7 Prosedur Penelitian	25
3.8 Alur Penelitian	29
3.9 Analisis Data	30

3.10 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	30
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	31
4.1 Hasil Penelitian.....	31
4.2 Pembahasan	36
BAB V PENUTUP	43
5.1 Kesimpulan	43
5.2 Saran	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44
LAMPIRAN	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Production and actions of ET-1.....	11
Gambar 3.1 Desain Penelitian.....	20
Gambar 4.1 Perubahan berat badan tikus.....	33
Gambar 4.2 Perbandingan berat badan tikus.....	34
Gambar 4.3 Nilai rata-rata ET-A reseptor ginjal tikus.....	36

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas merupakan pandemi global yang secara luas diakui sebagai faktor risiko utama berbagai gangguan metabolisme (Ganesa et al., 2018). Obesitas dan *overweight* dialami oleh lebih dari sepertiga populasi dunia saat ini. Pada tahun 2016, lebih dari 1,9 miliar orang dewasa usia ≥ 18 tahun mengalami *overweight* dan diantaranya lebih dari 650 juta orang mengalami obesitas (WHO, 2018). Jika keadaan ini terus berlanjut, pada tahun 2030 diperkirakan 38% dari populasi orang dewasa dunia akan mengalami *overweight* dan 20% lainnya akan mengalami obesitas (Uzogara, 2017).

Di Indonesia, terjadi kecenderungan peningkatan jumlah penderita obesitas baik pada perempuan maupun laki-laki. Pada tahun 2013, sekitar 32,9% perempuan mengalami obesitas, dimana angka tersebut naik dua kali lipat dari tahun 2010 yang hanya sekitar 15,5%. Angka ini juga mengalami peningkatan pada tahun 2018 menjadi sekitar 29,3%. Serupa dengan hal tersebut, terdapat pula laki-laki yang mengalami obesitas meskipun jumlahnya lebih rendah daripada perempuan. Pada tahun 2013, sekitar 19,7% laki-laki mengalami obesitas, dan angka ini meningkat dari tahun 2010 yaitu 13,9% serta mengalami sedikit penurunan menjadi sekitar 14,5% di tahun 2018 (Riskesdas, 2018).

Epidemi obesitas ini menjadi beban karena tidak hanya melibatkan peningkatan berat badan dan perubahan bentuk tubuh, tetapi juga menyebabkan munculnya masalah kesehatan lain yang merugikan. Komplikasi seperti diabetes, penyakit jantung, tekanan darah tinggi, kolesterol tinggi, peradangan sendi, dan kondisi lainnya dapat menjadi kronis dan menguras biaya perawatan jika tidak ditangani dengan cepat dan efektif (Uzogara, 2017). Ketidakseimbangan antara asupan dan pengeluaran energi menjadi penyebab utama obesitas dan *overweight* (Riskesdas, 2013). Obesitas ini menjadi salah satu penyakit yang kompleks, multifaktorial, namun sebagian besar dapat dicegah.

Obesitas merupakan gangguan kronis yang sering kali dikaitkan dengan risiko tinggi terhadap penyakit kardiovaskular aterosklerotik yang serius, dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi (Gomez et al., 2016). Obesitas menjadi salah satu faktor risiko berkembangnya penyakit ginjal kronis (CKD) yang tidak terkait dengan diabetes, hipertensi atau kondisi komorbid lainnya (Munoz et al., 2020). Dimana, pandangan ini diperkuat dengan adanya beberapa studi meta-analisis yang telah dilaksanakan dengan tujuan untuk mengkaji korelasi antara obesitas dan jumlah penyakit ginjal yang lebih tinggi, seperti proteinuria (CKD tahap 1–2) dan penurunan estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR) di bawah 60 ml/menit/1,73 m² (Nehus, 2018).

Penelitian lain juga menunjukkan bahwa obesitas memiliki hubungan dengan terjadinya inflamasi kronis tingkat rendah pada jaringan adiposa.

Jaringan adiposa bukan hanya berperan sebagai tempat penyimpanan sel kalori, tetapi juga sebagai organ endokrin yang mensekresi beberapa molekul bioaktif. Perubahan yang terjadi pada sel adiposa ini diduga berkaitan dengan perubahan metabolik yang terjadi pada obesitas, termasuk perubahan dalam produksi Endothelin-1 (ET-1) karena kerusakan endotel (Eriksson et al., 2009).

ET-1 memiliki peran yang sangat penting dalam mempertahankan perfusi ginjal, mengendalikan tonus arterioli glomerulus serta hemodinamika dan diasumsikan bahwa ET-1 memiliki dampak pada perkembangan penyakit ginjal kronis (Dhaun, 2006; Rossi, 2018). Selain ekspresi endothelin-1 (ET-1), reseptor Endothelin (ET-A) juga dilaporkan terlibat dalam pengembangan penyakit ginjal akut dan kronis. Berbagai penelitian dirancang untuk menyelidiki hubungan antara peradangan dan ekspresi ET-1 dengan reseptor ET-A pada ginjal tikus setelah iskemia akut. Hasilnya menunjukkan bahwa iskemia ginjal akut menyebabkan peningkatan yang signifikan pada gen ET-1 dan ET-A (Niu Jie et al., 2015). Selain itu, ET-1 dan reseptornya ET-A juga berfungsi untuk menghambat reabsorpsi Natrium guna mengatur tekanan darah normal (Barton et al., 2000).

Saat ini telah banyak metode yang dapat digunakan untuk mencegah obesitas dan kelebihan berat badan. Salah satunya yaitu dengan mengurangi asupan energi kalori dan karbohidrat serta meningkatkan pengeluaran energi dengan aktivitas fisik teratur. Metode yang umum digunakan untuk mengurangi asupan energi adalah pembatasan energi

berkelanjutan (CER), yang melibatkan pengurangan jumlah kalori yang dikonsumsi setiap kali makan. Namun, yang populer saat ini adalah metode yang disebut *Intermittent Fasting* (IF) atau metode puasa secara terputus-putus. IF diindikasikan dapat menghasilkan penurunan berat badan atau pengurangan kalori tubuh yang setara dengan CER (Park et al., 2020). Salah satu bentuk IF adalah *Alternate Day Fasting* (ADF), di mana individu hanya mengonsumsi 25% dari kebutuhan energi harian atau melakukan puasa selama satu hari dan makan secara bebas pada hari berikutnya. ADF telah dikaitkan dengan penurunan berat badan dan risiko yang lebih rendah untuk mengalami peningkatan berat badan kembali (Alhamdan et al., 2016). Selain itu, ADF juga terbukti berhubungan dengan pemeliharaan massa tubuh yang lebih baik dibandingkan dengan CER (Park et al., 2020).

Meskipun banyak peneliti-peneliti yang mengungkapkan bahwa Penurunan berat badan dapat menurunkan kadar ET-1. Namun masih sangat kurang penelitian tentang bagaimana pengaruh *alternate day fasting* terhadap berat badan dan kadar ET-A utamanya pada penderita obesitas, mengingat peran reseptor ET-A masih perlu dipelajari lebih lanjut. Sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh *alternate day fasting* pada penurunan berat badan dan kadar ET-A ginjal penderita Obesitas dengan menggunakan hewan coba.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh *alternate day fasting* terhadap berat badan tikus wistar obesitas?

2. Bagaimana pengaruh *alternate day fasting* terhadap kadar *endothelin alpha reseptor* (ET-A) ginjal tikus wistar obesitas dan non obesitas?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui efektivitas *alternate day fasting* terhadap berat badan serta kadar endothelin alpha reseptor (ET-A) ginjal tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) yang mengalami obesitas.

1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1 Mengetahui perbandingan berat badan tikus obesitas dan non obesitas

1.3.2.2 Mengetahui perbandingan berat badan tikus dengan puasa dan tanpa puasa

1.3.2.3 Mengetahui perbandingan kadar endothelin alpha reseptor (ET-A) pada tikus obesitas dan non obesitas.

1.3.2.4 Mengetahui perbandingan kadar endothelin alpha reseptor (ET-A) pada tikus obesitas dengan puasa dan tanpa puasa.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memperkaya konsep dan teori yang menunjang perkembangan ilmu pengetahuan secara fisiologis terkait dengan kadar ET-A sebagai salah satu pemicu timbulnya berbagai penyakit yang disebabkan oleh obesitas.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan kontribusi dan membantu mengurangi peningkatan jumlah penderita obesitas dengan berbagai jenis komplikasi sehingga dapat meningkatkan usia harapan hidup dalam hal ini jika terbukti kadar ET-A mengalami peningkatan pada penderita obesitas maka akan dilakukan tindakan preventif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang Obesitas

2.1.1 Defenisi Obesitas

Obesitas adalah masalah kesehatan masyarakat global yang ditandai dengan kelebihan kalori tubuh (*Mair et al., 2020*). Obesitas adalah akumulasi kalori tubuh yang berlebihan yang menyebabkan gangguan kesehatan, kecacatan, peningkatan morbiditas dan mortalitas (*Uzogara, 2017*). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) juga mendefinisikan kelebihan berat badan dan obesitas sebagai penumpukan kalori abnormal atau berlebihan yang menimbulkan risiko bagi kesehatan.

Obesitas ditandai dengan adanya simpanan cadangan kalori yang berlebih. Simpanan kalori tersebut memicu terjadinya reaksi oksidasi yang menghasilkan produk-produk radikal bebas yang dapat merusak mikro dan makromolekul seperti protein dan lipid sehingga menyebabkan kerusakan intrasel yang dapat memicu timbulnya berbagai penyakit (*Riskesdas, 2018*).

Faktor risiko terkait obesitas tidak hanya bergantung pada kelebihan berat badan, melainkan pada regional distribusi jaringan adiposa (*Epingeac et al., 2019*). Obesitas dibagi menjadi dua tipe berdasarkan distribusi jaringan adiposa yakni tipe *android* (sentral) yang umum terjadi pada pria, dan tipe *gynoid* (perifer) yang lebih umum pada wanita. Pada tipe *android*, kalori terpusat di area *visceral* terutama di bagian perut, sementara pada tipe *gynoid*, kalori terfokus pada paha, pinggul, dan pantat. Perbedaan ini

dipengaruhi oleh aktivitas enzim lipoprotein lipase di daerah kalori yang terakumulasi (Dewi & Ayuningtyas, 2023).

Obesitas ditentukan berdasarkan indeks massa tubuh (BMI) dengan menghitung rasio berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan dalam meter persegi (kg/m^2) (Sugiritama et al., 2015). BMI adalah salah satu metode populer yang digunakan dalam menentukan obesitas. Berdasarkan klasifikasi WHO, Kelebihan berat badan memiliki BMI berkisar $25,0-29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$, obesitas dengan BMI $>30 \text{ kg}/\text{m}^2$ yang terbagi atas 3 obesitas kelas satu dengan BMI $30,0-34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$, obesitas kelas dua dengan BMI $35,0-39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ dan obesitas kelas tiga dengan BMI $>40 \text{ kg}/\text{m}^2$ (Epingeac et al., 2019).

Selain BMI, terdapat pula beberapa metode yang dapat digunakan untuk mengukur indeks obesitas yaitu *Röhrer index*, *TM index* dan *Lee index*. Metode ini umum digunakan untuk mengukur obesitas pada penelitian yang menggunakan hewan coba (Nesti, 2015). Indeks Lee dapat mencerminkan tingkat kalori tubuh pada hewan. Hewan coba dianalisis dan hasilnya menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam jaringan adiposa pada kelompok hyperlipidemia (Yang et al., 2018). Penentuan obesitas hewan coba berdasarkan nilai Index Lee yakni dinyatakan obesitas jika nilai Indeks Lee >300 . Nilai Indeks lee dapat diperoleh menggunakan rumus berikut:

$$\text{Indeks Lee} = \frac{\sqrt[3]{\text{Berat badan (g)}}}{\text{Panjang naso-anal (cm)}}.$$

(Muyassaroh & Muhtadi, 2022).

2.1.2 Mekanisme Obesitas

Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan energi dan penggunaan energi. Hal ini menghasilkan kelebihan energi yang menyebabkan peningkatan pada berat badan (Hruby, 2015). Keadaan obesitas selalu dikaitkan dengan menumpuknya jumlah jaringan kalori atau jaringan adiposa. Terdapat dua tipe jaringan adiposa dalam tubuh yaitu jaringan adiposa cokelat dan jaringan adiposa putih. Jaringan adiposa putih memiliki fungsi otokrin, parakrin, dan endokrin (pada otak, otot, hati, pembuluh darah, tulang, dan ginjal) (Agus, 2019).

Jaringan adiposa putih mengeluarkan senyawa bioaktif yang dikenal sebagai adipokin, seperti leptin, adiponektin, interleukin 6 (IL-6), faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α), plasminogen inhibitor aktivator tipe 1, adipsin, resistin, visfatin, apelin, dan sebagainya. Adipokin ini, pada akhirnya, dapat memicu pembentukan spesies reaktif oksigen (ROS) atau mengurangi kemampuan antioksidan, mengakibatkan peningkatan tingkat stres oksidatif. Dalam jumlah berlebihan, jaringan adiposa berperan sebagai sumber sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1, atau IL-6. Hal ini menjelaskan mengapa obesitas, melalui peradangan kronis tingkat rendah dapat menyebabkan peningkatan stres oksidatif.

Mekanisme lain terkait dengan obesitas yang menghasilkan stres oksidatif melibatkan oksidasi asam lemak di mitokondria dan peroksisom, konsumsi oksigen berlebihan dalam rantai pernapasan mitokondria, perubahan metabolisme oksigen akibat diet kaya kalori serta penurunan

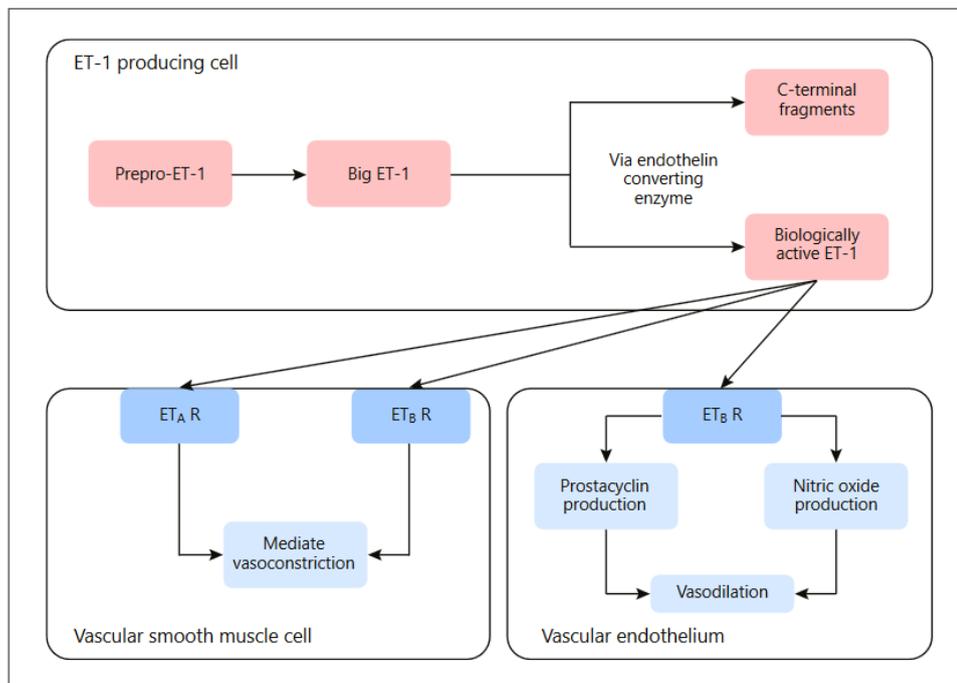
aktivitas enzim antioksidan. Selain itu juga diketahui bahwa ROS dapat menyebabkan disfungsi endotel, penurunan molekul vasodilator seperti NO, peningkatan faktor kontraktile yang berasal dari endotel, kerusakan struktur sel, yang akhirnya menyebabkan penyakit seperti aterosklerosis, hipertensi, gagal jantung, diabetes, dan steatosis hati (*Epingeac et al., 2019*).

2.2 Tinjauan tentang Endothelin

Pada tahun 1988, Yanasigawa memperkenalkan suatu peptida vasokonstriktor endotel yang terdiri dari 21 asam amino dan diberi nama endothelin (ET). ET terdiri dari 2 *intra-chain disulphide brigades linking paired cysteine amino acid residues* (Lilyasari, 2007). Pada manusia, ET memiliki tiga isoform yaitu ET-1, ET-2, dan ET-3 yang ketiganya memiliki sifat sebagai vasokonstriktor yang kuat dan berperan sebagai faktor pertumbuhan pro-fibrotik. Meskipun ketiganya memiliki peran ini, ET-1 menjadi isoform vaskular yang dominan dengan pengaruh paling besar dalam mengatur tonus pembuluh darah. ET-1 memiliki peran integral dalam mengatur patofisiologi ginjal dan kardiovaskular. ET-1 memberikan efek melalui jalur sinyal autokrin, parakrin, dan endokrin, serta mengatur sistem katekolamin dan renin-angiotensin-aldosteron (Raina et al., 2020).

Aktivasi ET-1 dimediasi oleh enzim pengonversi endotelin, yang menguraikan ET dari protein prekursor big-ET-1 menjadi komponen aktif biologis dan fragmen terminal-C. Setelah mengalami aktivasi, ET-1 memiliki

efek yang luas di berbagai area pada bagian tubuh, termasuk pada sel otot polos pembuluh darah dan endotelium.



Gambar 2.1 Production and actions of ET-1. Source: Raina et al., 2020

Sintesis ET diregulasi oleh transkripsi gen yang diinduksi oleh angiotensin, vasopresin, interleukin-1, pH ekstraseluler yang rendah, dan siklosporin A dan dapat diturunkan oleh prostasiklin, nitric oxide (NO), dan peptida natriuretik (Raina et al., 2020).

Endotelin-1 (ET-1) merupakan satu-satunya jenis endotelin yang dihasilkan oleh sel endotel dan sel otot polos vaskular. ET-1 berfungsi sebagai parakrin atau autokrin pada reseptor ET-A dan ET-B di sel-sel endotel atau otot polos yang terlibat. Reseptor ET-A dan ET-B pada otot polos akan merangsang kontraksi, menstimulasi proliferasi, serta menyebabkan hipertrofi sel. Ekspresi reseptor ET-A terdapat pada sel otot

polos, dan reseptor ini merupakan reseptor utama yang menginduksi vasokonstriksi pada pembuluh darah arteri. Reseptor ET-A terdiri dari sekitar 427 asam amino dan memiliki afinitas ikatan yang lebih kuat terhadap ET-1 dibandingkan dengan ET-2 dan ET-3.

Aktivasi ET dapat meningkatkan perkembangan penyakit ginjal kronis (CKD) melalui jalur pro-fibrotik yang dimediasi ET-1 dan ETA, yang berperan dalam penyakit seperti nefropati diabetik (DN), nefropati hipertensi, nefropati segmen fokus, dan penyakit ginjal kronik, sklerosis glomerulus (FSGS), dan penyakit ginjal polikistik autosomal dominan (ADPKD) (Provenzano et al., 2021). Pada korteks ginjal, pengikatan ET-1 terhadap ETA mendorong vasokonstriksi aferen sehingga menurunkan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus (GFR). Selain itu, pengikatan ET-1 pada ET-A mempunyai efek proinflamasi dan sklerotik pada ginjal dan penelitian telah menunjukkan peningkatan ekspresi transgenik ET-1 pada tikus yang menyebabkan meningkatnya fibrosis interstitial dan glomerulosklerosis (Raina et al., 2020).

Pada obesitas, ET-1 menghasilkan peningkatan lipolisis yang signifikan. Peningkatan ini dimediasi melalui aktivasi reseptor ET-A yang menunjukkan efek spesifik reseptor lain dari ET-1. Selain itu, ETA juga meningkat pada subkutan jaringan adiposa pada obesitas, melalui mekanisme pasca transkripsional. Sebuah peningkatan efek ET-1 bisa menjadi mekanisme yang berkontribusi terhadap peningkatan lipolisis basal pada obesitas manusia (Eriksson et al., 2009).

Pada obesitas, terdapat peningkatan aktivitas dari sel adiposa untuk mensekresi mediator-mediator inflamasi yang dapat meningkatkan produksi ET-1 seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6. Perivascular adiposa tissue (PVAT) telah diketahui memiliki peran yang penting terhadap peningkatan kadar ET-1. Pada kondisi sehat, PVAT mensekresi adiponektin yang akan merangsang pembentukan NO pada sel endotel. Namun sebaliknya pada obesitas, PVAT justru melepaskan mediator-mediator inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 yang akan mengaktivasi sistem ET-1 sehingga akan menyebabkan vasokonstriksi dan juga merangsang produksi TNF- α (Viridis, 2016).

TNF- α bersama dengan non-esterified fatty acid (NEFA) yang juga merupakan molekul adipokin berperan penting terhadap terjadinya resistensi insulin pada obesitas, dimana NEFA melemahkan PI3-kinase dan TNF- α menghambat fosforilasi IRS-1, yang pada gilirannya ikut berpartisipasi dalam meningkatkan kadar insulin plasma (Rizza et al., 2011). Pada kondisi fisiologis, insulin tetap dapat meningkatkan kadar ET-1 plasma seperti yang dilaporkan oleh cardillo dkk, dimana penginfusan insulin pada subjek sehat diikuti oleh peningkatan kadar ET-1. Tetapi, selain ET-1, bioavailabilitas NO juga meningkat setelah pemberian insulin. Hal tersebut menunjukkan bahwa terjadi keseimbangan yang akan menghasilkan respon hemodinamik yang netral antara vasodilatasi dan vasokonstriksi. Namun, pada keadaan obesitas, keseimbangan tersebut

terganggu dan menyebabkan peningkatan ET-1 tetapi dengan penurunan NO (Tesauro & Cardillo 2011; Viridis, 2016).

Banyak penelitian yang menyatakan bahwa terdapat hubungan sistem renin-angiotensin–aldosterone dan ET-1 pada obesitas dimana sel-sel adiposa telah diketahui mensekresi angiotensinogen, sebuah molekul precursor dari angiotensin-II. Selanjutnya angiotensin II menginduksi ekspresi dari mRNA preproendotelin-1. Selain meningkatkan produksi ET-1, angiotensin II juga meningkatkan afinitas antara ET-1 dan ETAR pada sel otot polos vaskular (Barton et al., 2012). Peningkatan kadar LDL dan oxLDL pada obesitas juga memiliki peran dalam meningkatkan produksi ET-1 dengan merangsang produksi ET-1. Hal tersebut diperkuat dalam penelitian lain yang menyatakan bahwa pemberian statin, berdasarkan durasi dan dosisnya, dapat menurunkan secara signifikan kadar ET-1 plasma (Boulanger et al. 1992; Sahebkar et al. 2015).

Stress oksidatif adalah ketidakseimbangan antara produksi reactive oxygen species (ROS) dan antioksidan tubuh. ROS merupakan molekul yang tidak stabil dan memiliki efek oksidatif yang sangat kuat terhadap zat-zat penyusun sel seperti protein, kalori, dan DNA sehingga dapat merusak berbagai fungsi sel. Akumulasi kalori terbukti meningkatkan aktivitas ROS (Matsuda & Shimomura 2013). Peningkatan produksi ROS juga dikaitkan dengan produksi ET-1 dengan menstimulasi ekspresi gen ET-1 di sel endotel. Penelitian lain, menunjukkan bahwa ROS dapat meningkatkan sintesis dari ET-1 baik pada sel otot polos vaskuler maupun di sel endotel

melalui aktivasi dari promotor preproET-1 dan peningkatan konsentrasi mRNA. Selain pada sel endotel, ROS juga dapat menstimulasi produksi ET-1 pada sel mesangial manusia (Dhaun, Webb, and Kluth. 2012).

2.3 Tinjauan tentang *Alternate Day Fasting*

Alternate day fasting merupakan suatu strategi dalam pola puasa bergantian di mana individu yang menjalani diet hanya mengonsumsi sekitar 25% dari total kebutuhan energi harian pada satu hari, dan pada hari berikutnya mereka diperbolehkan makan dengan bebas (*ad libitum*). Pendekatan ADF ini memiliki hubungan dengan penurunan berat badan serta mengurangi kemungkinan berat badan naik kembali, mungkin disebabkan oleh tingkat kepatuhannya yang lebih mudah diterapkan (Park et al., 2020).

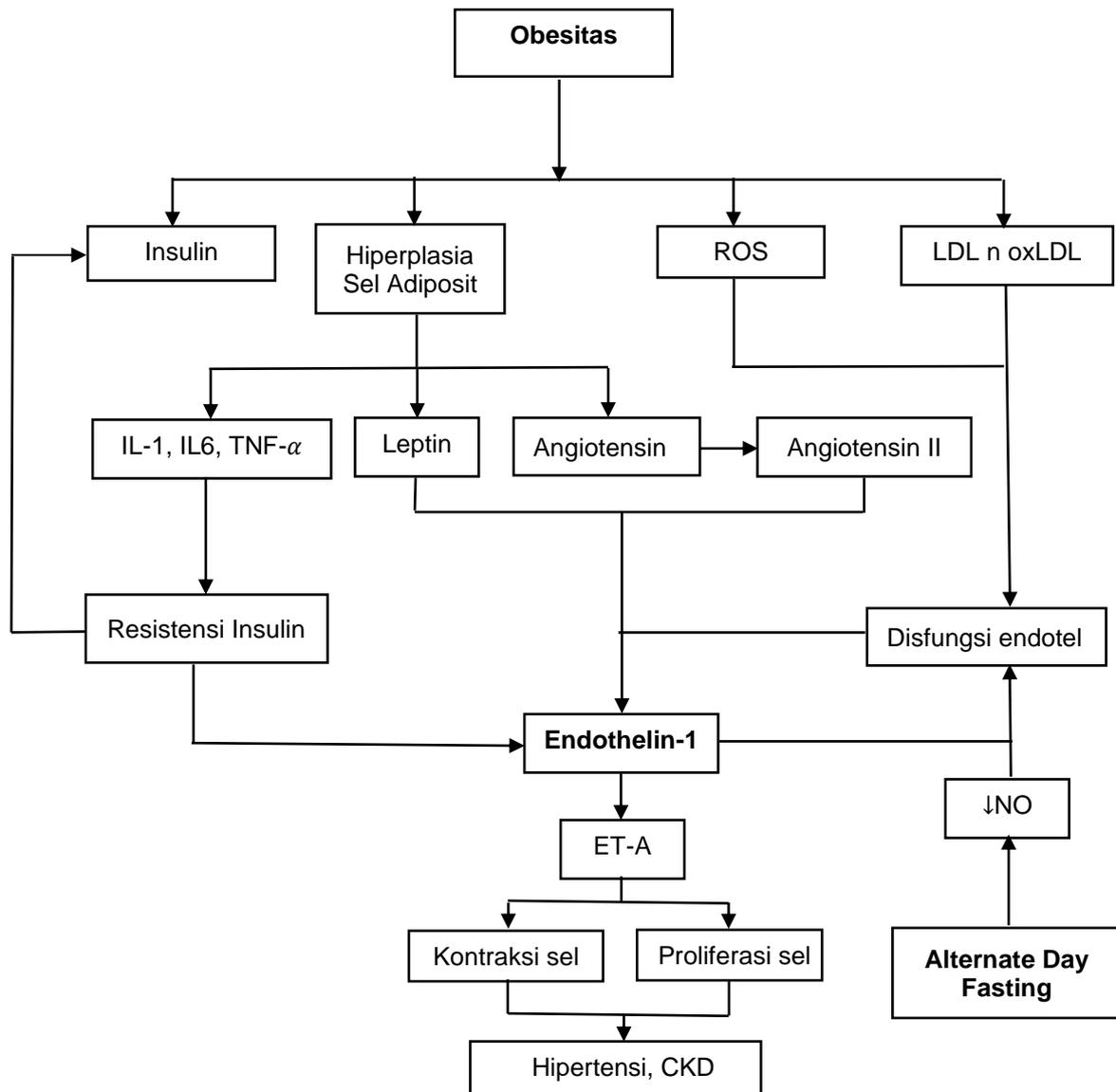
Dalam sebuah penelitian uji coba terkontrol secara acak, hasilnya menunjukkan bahwa puasa alternatif yang ketat (ADF) selama 4 minggu meningkatkan indikator kesehatan umum pada individu paruh baya yang sehat, sambil mengakibatkan penurunan rata-rata asupan kalori sebanyak 37%. Tidak terdapat efek samping yang diamati bahkan setelah lebih dari 6 bulan penerapan metode ini. ADF memiliki dampak sehat terhadap indikator kardiovaskular, mengurangi kalori tubuh (terutama kalori di area perut), meningkatkan rasio kalori ke otot, dan meningkatkan konsentrasi b-hidroksibutirat, bahkan pada hari-hari ketika tidak berpuasa. Pada hari-hari puasa, asam amino seperti metionin mengalami penurunan periodik, sementara asam kalori tak jenuh ganda cenderung meningkat. Pada

penelitian tersebut juga ditemukan bahwa setelah ADF jangka panjang, terjadi penurunan kadar lipoprotein berkepadatan rendah dan perubahan dalam regulasi metabolisme triiodotironin. Temuan ini mengungkapkan dampak fisiologis dari ADF dan mendukung tingkat keamanannya.

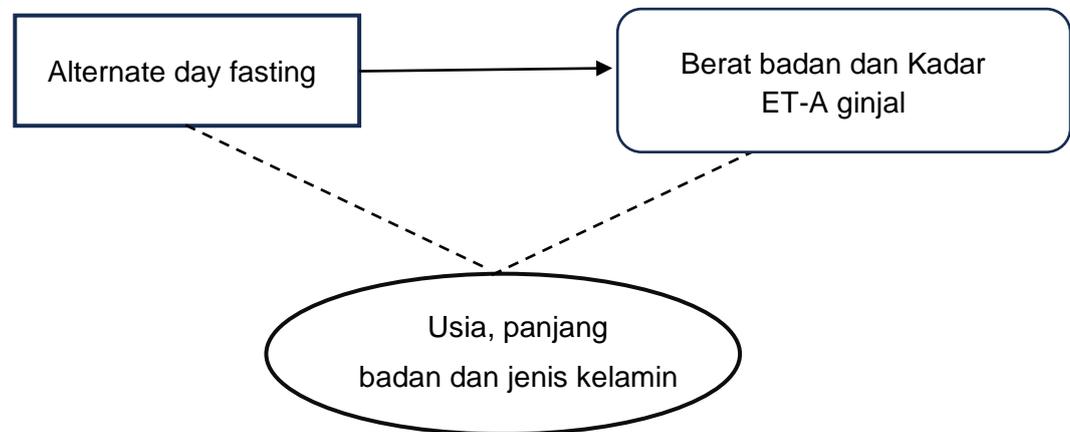
ADF merupakan pendekatan alternatif untuk menurunkan berat badan yang dianggap lebih mudah diikuti. Hal ini karena ADF melibatkan periode pembatasan energi intens yang lebih singkat diikuti dengan periode asupan *ad libitum* (Johnstone, 2015). ADF adalah salah satu pendekatan pembatasan energi intermiten (IER) yang paling populer dalam literatur ilmiah. Penggunaan protokol ADF terutama ditujukan untuk melawan obesitas dan memaksimalkan dampaknya terhadap hidup sehat (Rajpal & Ismail-Beigi, 2020). Beberapa tinjauan sistematis mengenai efek ADF pada penurunan berat badan menunjukkan bahwa ADF secara efektif menurunkan berat badan (Park et al., 2020). Misalnya, tinjauan terbaru terhadap tujuh uji coba terkontrol secara acak (RCT) yang dilakukan oleh Cui et al, 2020 yang melaporkan bahwa dibandingkan dengan kelompok kontrol, kelompok obese puasa menunjukkan penurunan berat badan dan indeks massa tubuh yang signifikan secara statistik. Hal ini juga didukung oleh penelitian yang ADF juga tampaknya mencapai penurunan berat badan yang lebih besar dibandingkan pendekatan IER lainnya (Cai et al., 2019). Hal ini mungkin terjadi karena ADF meningkatkan kesadaran individu terhadap kebiasaan makan, dan meyakinkan mereka bahwa mereka dapat mengatasi tingginya tingkat kelaparan pada hari-hari

pembatasan. Selain itu, mengingat ADF hanya memerlukan pembatasan asupan makanan setiap dua hari sekali, hal ini dapat mencegah adaptasi tubuh terhadap pola makan yang menghambat penurunan berat badan lebih lanjut. Karena sifat puasa yang berkala, hal ini juga dapat mengurangi rasa lapar yang terus-menerus dialami oleh para pelaku pembatasan energi harian atau terus menerus (CER atau DER) (Horne et al., 2015).

2.4 Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konseptual



Keterangan :

-  = Variabel bebas
-  = Variabel terkontrol
-  = Variabel terikat

2.6 Hipotesis Penelitian

2.6.1 Hipotesis Nol (H_0)

Tidak ada pengaruh pemberian *alternate day fasting* terhadap berat badan dan kadar endothelin alpha reseptor (ET-A) pada ginjal tikus obesitas dan non obesitas.

2.6.2 Hipotesis Alternatif (H_a)

Ada pengaruh pemberian *alternate day fasting* terhadap berat badan dan kadar endothelin alpha reseptor (ET-A) pada ginjal tikus obesitas dan non obesitas.