

**THESIS**

**PERBANDINGAN *ALTERNATE DAY FASTING* (ADF) DAN DIET RESTRIKSI  
(DR) PADA BERAT BADAN DAN KADAR ENDOTELIN (ET-1) GINJAL TIKUS  
WISTAR JANTAN OBESE**

**DIAN RAHMADANI**

**(P062212032)**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK**

**SEKOLAH PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

TESIS

**PERBANDINGAN ALTERNATE DAY FASTING (ADF) DAN DIET RESTRIKSI  
(DR) PADA BERAT BADAN DAN KADAR ENDOTELIN (ET-1) GINJAL  
TIKUS WISTAR JANTAN OBESE**

**DIAN RAHMADANI**

**P062212032**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada tanggal Dua Puluh Tujuh  
Bulan Agustus tahun Dua Ribu Dua Puluh Empat dan dinyatakan telah  
Memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Ilmu Biomedik  
Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin  
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama



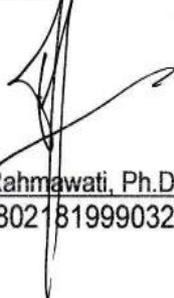
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP. 196711031998021001

Pembimbing Pendamping,



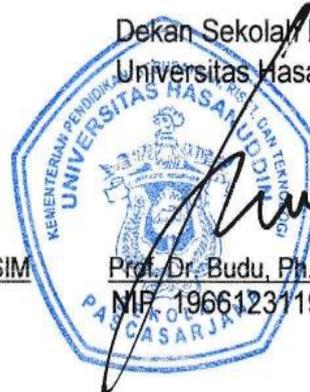
dr. Andriany Qanitha, M.Sc., P.hD  
NIP. 198601252009122003

Ketua Program Studi S2  
Ilmu Biomedik



Prof. Dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD.KHOM., FINASIM  
NIP. 196802181999032002

Dekan Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. Budu, Ph.D., Sp.M (K), M.MedEd  
NIP. 196612311995031009

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dian Rahmadani  
Nomor Pokok Mahasiswa : P062212032  
Program Studi : Ilmu Biomedik

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 dikemudian hari ternyata pernyataan saya terbukti tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya



Makassar, 08 Agustus 2024

Yang menyatakan

  
Dian Rahmadani

## PRAKATA

*Assalamualaikumwarahmatullahiwabarakatuh*

Puji syukur penulis panjatkan atas karunia dan rahmat Allah SWT., dan juga salam dan salawat kepada Nabi Muhammad SAW., atas selesainya Tesis yang berjudul “*Perbandingan Alternate Day Fasting (ADF) dan Diet Restriksi (DR) pada Berat Badan dan Kadar Endotelin (ET-1) Ginjal Tikus Wistar Jantan Obese*” Tesis ini menjadi salah satu tahapan untuk memenuhi persyaratan akademik guna mencapai derajat Magister Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik, Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar. Penulis Menyadari bahwa dalam proses penyusunan tesis ini masih terdapat berbagai kekurangan yang mungkin belum terkoreksi mengingat keterbatasan kemampuan, tenaga, dan waktu.

Penulis mengucapkan banyak terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Suami tercinta Muh Haidir, S.Si., M.Ling atas cinta, kasih, dukungan dan usaha yang tak henti-hentinya diberikan kepada penulis sampai akhirnya berada pada titik ini. Ayahanda H. Saripuddin, S.Pd.I dan Ibunda Hj. Ariani N, S.Pd. tak lupa pula kepada ayahanda mertua H. Muh. Idris S.Pd M.Pd dan Ibunda HJ. ST. Hajerah, S.Pd atas dukungan moril maupun materil yang telah diberikan kepada penulis dengan sepenuh hati selama ini demi keberhasilan penulis. Penulis menyadari ada banyak pihak yang membantu dalam penyusunan tesis ini mulai dari awal hingga selesai, maka dari itu penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Dr. dr. Irfan Idris, M.kes sebagai ketua penasehat, dan dr. Andriany Qanitha, M.Sc., Ph.D
2. Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D., Sp.PD, K-HOM sebagai ketua program studi Ilmu Biomedik dan Prof. Dr. dr. Haerany Rasyid, M.Sc., Sp.PD-KGH, SpGK, FINASIM dan dr. M. Aryadi Arsyad, M.BiomedSc., Ph.D dan dr. Muh Husni Cangara, Ph.D., Sp. PA,DFM sebagai anggota komisi penasehat yang telah banyak memberikan masukan dan koreksi dalam penyusunan Tesis ini.
3. Bapak dan Ibu Dosen Pengampuh mata kuliah Sekolah Pascasarjana Pengelolaan Lingkungan Hidup atas ilmu yang diberikan.
4. Staf akademik Sekolah Pascasarjana UNHAS yang telah membantu kelancaran administrasi selama perkuliahan
5. Kepala Laboraturium HUMRC dan Zoonitoc Laboraturium UNHAS atas bantuan yang telah diberikan selama penulis melakukan penelitian.
6. Kakakku Aulia Nurul Adiyah, S.Pd dan adikku Cahya Intan Aisyah atas dukungan yang telah diberikan selama penyusunan Tesis ini
7. Sahabat Ilmu Biomedik konsentrasi fisiologi 2021-2 atas semangat yang telah diberikan selama penyusunan Tesis ini
8. Anakku tercinta Hanna Danisha Haidir yang telah memberi semangat yang besar kepada penulis.
9. Seluruh pihak yang tidak dapat saya sebutkan namanya yang turut membantu kelancaran dalam penyelesaian studi ini.

Semoga semua bantuan dan dukungan serta doa Bapak/Ibu/ Saudara (i) mendapat balasan dari Allah SWT dan Tesis penelitian ini juga bermamfaat bagi

mereka yang ingin menggunakannya. Atas Perhatiannya penulis mengucapkan terimakasih.

Makassar, agustus 2024

Dian Rahmadani

## ABSTRAK

DIAN RAHMADANI. **Perbandingan Alternate Day Fasting (ADF) dan Diet Restriksi (DR) pada Berat Badan dan Kadar Endotelin (ET-1) Ginjal Tikus Wistar Jantan Obese** (dibimbing oleh Irfan Idris dan Andriany Qanitha).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan Alternate Day Fasting (ADF) dan Diet Restriksi (DR) pada Berat Badan dan Kadar Endothelin (Et-1) Ginjal Tikus Wistar Jantan Obese. 24 ekor tikus jantan (*Rattus norvegicus*) yang digemukkan dibagi dalam 3 kelompok, yaitu kelompok ADF (n=8), kelompok DR (n=8) dan kelompok tikus obes (n=8). Semua tikus digemukkan terlebih dahulu dengan Diet tinggi kalori sampai mencapai Indeks Lee > 300. Kemudian kelompok ADF diberikan puasa 16 jam dan makan 8 jam, kelompok DR diberikan pengurangan kalori harian 30% dan kelompok Obes diberikan pakan standar AD2 tanpa ada pengurangan jumlah kalori harian dan waktu puasa. Perubahan berat badan diukur dengan timbangan digital dan kadar ET-1 dengan ELISA kit. Analisa data diuji dengan Paired t test dan Independent t test untuk perubahan berat badan, sementara kadar ET-1 ginjal dengan Anova test. Berat badan tikus pada kelompok ADF menurun dari 305,22 gr menjadi 274,38 gr (p=0,03), kelompok DR menurun dari 285,51 gr menjadi 272,05 gr (p=0,02), dan kelompok tikus kontrol meningkat dari 278,64 gr menjadi 297,44 gr (p=0,05). Kadar ET-1 ginjal pada kelompok ADF 1835,2 pg/ml, kelompok DR = 1978 pg/ml, kelompok kontrol 2394,1 pg/ml. Berat badan menurun bermakna pada kelompok ADF dan DR, sementara tidak berubah pada kelompok kontrol. Kadar ET-1 ginjal lebih rendah pada kelompok ADF dibandingkan kelompok DR meskipun tidak bermakna (p=0,50), akan tetapi bermakna jika dibandingkan kelompok tikus kontrol (p=0,01). Kadar ET-1 ginjal kelompok DR lebih rendah secara bermakna (p=0,05) dibandingkan kelompok kontrol. Kesimpulan: berat badan dan kadar ET-1 ginjal menurun pada kelompok ADF dan DR, dan kadar ET-1 ginjal pada kelompok ADF paling rendah.

Kata kunci: Alternate Day Fasting, Berat Badan, Diet Restriksi, Endothelin (ET-1), Obesitas

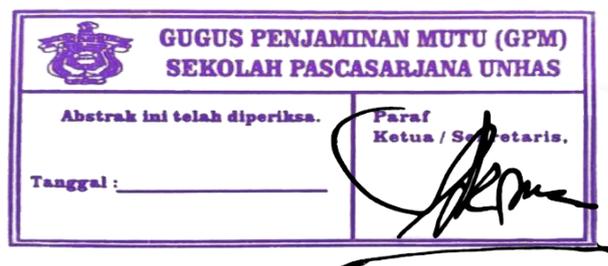
iv

	
<b>GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UTHAS</b>	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua <small>Sekretaris</small>
Tanggal : _____	

**DIAN RAHMADANI. Determine The Comparison Of Alternate Day Fasting (ADF) And Diet Restriction (DR) On Body Weight And Endothelin (Et-1) Levels In The Kidneys Of Obese Male Wistar Rats** (guided by Irfan Idris dan Andriany Qanitha).

This study aims to determine the comparison of Alternate Day Fasting (ADF) and Diet Restriction (DR) on Body Weight and Endothelin (Et-1) Levels in the Kidneys of Obese Male Wistar Rats. 24 fattened male rats (*Rattus norvegicus*) were divided into 3 groups, namely the ADF group (n=8), DR group (n=8) and obese rats group (n=8). All mice were first fattened on a high-calorie diet until they reached a Lee Index > 300. Then the ADF group was given 16 hours of fasting and 8 hours of eating, the DR group was given a 30% reduction in daily calories and the Obese group was given standard AD2 food without any reduction in the number of daily calories and fasting time. Changes in body weight were measured with a digital scale and ET-1 levels with an ELISA kit. Data analysis was tested using the Paired t test and Independent t test for changes in body weight, while kidney ET-1 levels used the Anova test. The body weight of rats in the ADF group decreased from 305.22 gr to 274.38 gr ( $p=0.03$ ), the DR group decreased from 285.51 gr to 272.05 gr ( $p=0.02$ ), and the control rat group increased from 278.64 gr to 297.44 gr ( $p=0.05$ ). Renal ET-1 levels in the ADF group were 1835.2 pg/ml, DR group = 1978 pg/ml, control group 2394.1 pg/ml. Body weight decreased significantly in the ADF and DR groups, while it did not change in the control group. Renal ET-1 levels were lower in the ADF group compared to the DR group, although not significant ( $p=0.50$ ), but significant when compared to the control group of mice ( $p=0.01$ ). Renal ET-1 levels in the DR group were significantly lower ( $p=0.05$ ) than those in the control group. Conclusion: body weight and renal ET-1 levels decreased in the ADF and DR groups, and renal ET-1 levels in the ADF group were the lowest.

Key words: Alternate Day Fasting, Body Weight, Diet Restriction, Endothelin (ET-1), Obesity



## DAFTAR ISI

<b>PRAKATA</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>vii</b>
<b>BAB I      PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang.....	4
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian .....	6
D. Manfaat Penelitian .....	6
<b>BAB II     TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Obesitas.....	7
B. Endotelin (ET-1).....	8
C. Alternate Day Fasting (ADF) .....	9
D. Diet Restriksi (DR) .....	12
E. Kerangka teori.....	13
F. Kerangka konsep .....	14
<b>BAB III    METODE PENELITIAN</b>	
A. Desain Penelitian .....	15
B. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	16
C. populasi dan Sampel Penelitian.....	16
D. Variabel Penelitian.....	17
E. Definisi Operasional Variabel .....	18
F. Alat dan Bahan Penelitian.....	18
G. Prosedur Penelitian .....	18
H. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	20
I. Analisis Data .....	20
J. Alur Penelitian .....	21
<b>BAB IV    HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Hasil Penelitian.....	22

1. Karakteristik Hewan Coba .....	22
2. Perubahan Berat Badan Tikus.....	23
3. Analisis Uji Anova pada Kadar ET-1 .....	24
B. Pembahasan Penelitian.....	25
1. Obesitas Pada Kadar ET-1 .....	25
2. Alternate Day Fasting pada Kadar ET-1 .....	26
3. Diet Restriksi pada Kadar ET-1.....	26
4. Perbandingan Kadar ET-1 Ginjal pada Kelompok Alternate Day Fasting dan Diet Restriksi.....	27
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. Kesimpulan.....	28
B. Saran.....	28
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>29</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>33</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
1	Indeks Obesitas Pada Hewan Coba .....	8
2	Tipe Rejimen Puasa Alternate Day .....	11
3	Besar Sampel Penelitian .....	17
4	Pembagian Perlakuan Masing-Masing Kelompok .....	19
5	Karakteristik Hewan Coba.....	22
6	Perbandingan Kadar ET-1 pada Setiap Kelompok Hewan Coba.....	24

## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
1	Kerangka Teori .....	13
2	Kerangka Konsep.....	14
3	Desain Penelitian .....	15
4	Alur Penelitian.....	21

## DAFTAR GRAFIK

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
1	Perubahan Berat Badan Tikus Pada Kelompok ADF, DR, dan Kontrol .....	23
2	Perbandingan Berat Badan Tikus Pada kelompok ADF, DR, dan Kontrol..	23
3	Kadar ET-1 .....	24

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

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

Sekitar 97 juta orang dewasa di Amerika Serikat mengalami obesitas. Kondisi ini secara substansial meningkatkan risiko beberapa penyakit seperti hipertensi, dislipidemia, diabetes tipe 2, penyakit jantung koroner, stroke, penyakit pada kandung empedu, osteoarthritis, *sleep apnea* dan gangguan pernapasan. Begitu pula risiko menderita keganasan endometrium, payudara, prostat dan kolon (WHO 2006).

Laporan prevalensi obesitas pada dewasa di Indonesia meningkat dari 14,8% di tahun 2013 menjadi 21,8%. Prevalensi obesitas pada perempuan (29,3%) lebih tinggi dibandingkan laki-laki (14,5%). Sementara itu, prevalensi obesitas sentral pada usia  $\geq 15$  tahun sekitar 31% dengan prevalensi pada perempuan (46,7%) lebih tinggi daripada laki-laki (15,7%) (*Laporan Riskesdas 2018 Nasional*).

Obesitas adalah penyakit yang kompleks, multifaktorial, dan sebagian besar dapat dicegah. Hal ini karena obesitas akan memicu inflamasi. Sitokin pro-inflamasi yang dikeluarkan, akan memicu disfungsi endotel. Disfungsi endotel memiliki kaitan erat dengan kenaikan kadar endotelin 1 (ET-1), suatu vasokonstriktor yang berperan penting dalam vascular homeostasis. Iskemia / reperfusi ginjal adalah faktor risiko umum untuk gagal ginjal. Pada individu yang mengalami obesitas terkait dengan perubahan hemodinamik, struktural dan histopatologis di ginjal, serta perubahan metabolik dan biokimia yang merupakan predisposisi penyakit ginjal (Sajeda et al., 2018).

Endothelin menjadi bagian integral dari patofisiologi ginjal dan kardiovaskular dan memberikan efek melalui jalur pensinyalan autokrin, parakrin, dan endokrin yang terkait dengan regulasi aldosteron, katekolamin, dan angiotensin. Di ginjal, ET-1 sangat penting untuk mempertahankan perfusi ginjal dan mengontrol tonus arterioli glomerulus dan hemodinamik. Diasumsikan bahwa ET-1 mempengaruhi perkembangan penyakit ginjal kronis (Rossi et al., 2018).

Penelitian Idris, dkk mengungkapkan bahwa tingkat sirkulasi ET-1 dan ekspresi ETA / ETB dalam ginjal meningkat pada tikus dewasa yang obese. Data ini mendukung bahwa obesitas merangsang disregulasi dalam pembuluh ginjal melalui sistem endotelin-1 dan reseptornya. Peningkatan regulasi ETA pada pembuluh darah ginjal menyebabkan vasokonstriksi hebat yang mengurangi aliran darah ke ginjal dan meningkatkan regulasi ETB untuk melebarkan pembuluh darah, dan meningkatkan aliran darah untuk meminimalkan efek merugikan (Idris et al., 2019).

Untuk mencegah dan mengatasi obesitas, diet dan puasa memegang peranan penting. Diet dan puasa yang biasa dilakukan sebagai bagian usaha untuk menurunkan berat badan yakni diet restriktif dan puasa alternatif, biasanya berfokus pada pembatasan asupan kalori untuk mengurangi berat badan.

Sejauh ini telah banyak penelitian yang mengungkapkan hubungan peningkatan kadar ET-1 dan peningkatan reseptor endotelin di ginjal terkhusus pada sample obesitas, namun masih sangat kurang penelitian yang menemukan bagaimana intervensi berupa *Alternate Day Fasting* (ADF) dan Diet Restriksi (DR) dapat mempengaruhi kadar endotelin ginjal. Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran tentang bagaimana *Alternate Day Fasting* dan Restriktif Diet dapat berpengaruh pada berat bada dan kadar endotelin (ET-1) ginjal dan bagaimana perbandingan diantara kedua intervensi tersebut.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas maka beberapa permasalahan dapat dirumuskan sebagai berikut

1. Apakah *Alternate Day Fasting* (ADF) dan Diet Restriksi (DR) berpengaruh pada berat badan tikus wistar Jantan obese?
2. Bagaimana perbandingan berat badan tikus wistar jantan obese pada kelompok *Alternate Day Fasting* (ADF) dan Diet Restriksi (DR)?
3. Apakah *Alternate Day Fasting* (ADF) dan Diet Restriksi (DR) berpengaruh pada kadar endotelin (ET-1) ginjal tikus wistar jantan obese?
4. Bagaimana perbandingan kadar endotelin (ET-1) ginjal pada kelompok *Alternate Day Fasting* (ADF) dan Diet Restriksi (DR)?

### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian berdasarkan rumusan masalah tersebut adalah sebagai berikut

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

Untuk mengetahui perbandingan *Alternate Day Fasting* (ADF) dan Diet Restriksi (DR) terhadap berat badan dan kadar endotelin (ET-1) ginjal tikus wistar jantan obese

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

- a. Untuk mengetahui efek *Alternate Day Fasting* dan Diet Restriksi (DR) pada berat badan tikus Jantan obese
- b. Untuk mengetahui perbandingan berat badan tikus obese pada kelompok *Alternate Day Fasting* (ADF) dan Diet Restriksi (DR)
- c. Untuk mengetahui efek *Alternate Day Fasting* (ADF) dan Diet Restriksi (DR) pada kadar endotelin (ET-1) ginjal tikus Jantan obese
- d. Untuk mengetahui perbandingan kadar endotelin (ET-1) ginjal pada kelompok *Alternate Day Fasting* (ADF) dan Diet Restriksi (DR)

### **D. Manfaat Penelitian**

#### **1. Manfaat Teoritis**

Hasil dari penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek *Alternate Day Fasting* (ADF) dan Diet Restriktif (DR) berpengaruh pada berat badan dan kadar endotelin (ET-1) ginjal tikus wistar obese, Sekaligus diharapkan menjadi dasar pada penelitian selanjutnya.

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

Penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk memperoleh data tentang perbandingan efek *Alternate Day Fasting* (ADF) dan Diet Restriktif (DR) pada berat badan dan kadar endotelin (ET-1) ginjal tikus wistar obese sehingga dapat menjadi acuan terhadap penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Obesitas**

Obesitas adalah penumpukan lemak tubuh yang berlebihan yang menyebabkan gangguan kesehatan, kecacatan, peningkatan angka kesakitan dan kematian. Menurut WHO Obesitas merupakan sebuah penyakit kronik dengan karakteristik perubahan komposisi tubuh dengan gangguan kondisi medis yang kompleks yang dikarakteristikan sebagai kelebihan akumulasi lemak yang abnormal sebagai hasil dari peningkatan energy makanan yang masuk dan menurunnya aktivitas fisik. Endothelin-1 (ET-1) merupakan peptide asam amino 21 yang memiliki afinitas vasokonstriktor yang sangat besar. Beberapa penelitian sebelumnya memperlihatkan adanya peningkatan kadar ET-1 pada kasus-kasus obesitas (Weil et al., 2011). Gangguan terhadap kontrol ET-1 diyakini memiliki peran yang sangat besar terhadap patogenesis hipertensi, kanker serta peningkatan agen agen trombotik yang disebabkan oleh obesitas (Engin, 2017).

Pada individu yang mengalami obesitas terkait dengan perubahan hemodinamik, struktural dan histopatologis di ginjal, serta perubahan metabolik dan biokimia yang merupakan predisposisi penyakit ginjal (Sajeda et al., 2018). Jaringan adiposa itu sendiri bukan hanya bekerja sebagai tempat penyimpanan sel lemak tapi sebagai organ endokrin yang mensekresi beberapa molekul bioaktif. Perubahan yang terjadi pada sel adiposa ini diduga kuat berkaitan dengan perubahan metabolik pada obesitas termasuk pada perubahan produksi Endothelin-1 (ET-1). Peningkatan tekanan intraglomerular dapat merusak ginjal dan meningkatkan risiko mengembangkan ginjal kronis penyakit dalam jangka panjang. Insiden glomerulopati terkait obesitas meningkat sepuluh kali lipat dalam beberapa tahun terakhir (Lakkis & Weir, 2018).

Endothelin menjadi bagian integral dari patofisiologi ginjal dan kardiovaskular dan memberikan efek melalui jalur pensinyalan autokrin, parakrin, dan endokrin yang terkait dengan regulasi aldosteron, katekolamin, dan angiotensin. Di ginjal, ET-1 sangat penting untuk mempertahankan perfusi ginjal dan mengontrol tonus arteriol glomerulus dan hemodinamik. Diasumsikan bahwa ET-1 mempengaruhi perkembangan penyakit ginjal kronis (Rossi et al., 2018). Peningkatan aktivitas ini juga diduga memiliki hubungan yang sangat kuat terhadap kontrol dari kerja ET-1 erat hubungannya sebagai agen

vasokonstriktor (Idris et al., 2019). Namun hal yang menarik adalah ternyata ekspresi reseptor endotelin A (ETAR) pada ginjal tikus obese lebih tinggi dibanding pada ventikel jantung seiring dengan peningkatan kadar endotelin sistemik (Idris et al., 2019).

Pada hewan coba seperti tikus penghitungan indeks obesitas menggunakan Lee index, hewan coba dikategorikan obesitas apabila nilai indeks >300. Index Lee dirumuskan sebagai berikut. (Yang et al., 2018)

$$\text{Lee index} = \frac{\sqrt[3]{\text{body weight (g)} \times 10^3}}{\text{naso-anal length (cm)}}$$

Perhitungan indeks obesitas dapat pula menggunakan beberapa cara antara lain Rohrer index dan TM index (Tabel 2.1).

Table 2.1. Indeks obesitas pada hewan coba

Index	Rumus	Obesitas
Rohrer index	{Body weight (g)/Naso-anal length (cm) <sup>3</sup> }×10 <sup>3</sup>	>30
TM Index	Body weight (g)/Naso-anal length (cm) <sup>2.823</sup> ×10 <sup>3</sup>	>55

Indeks Lee dapat mencerminkan tingkat lemak tubuh pada hewan. Semua tikus dianalisis dan hasilnya menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam jaringan adiposa pada kelompok hyperlipidemia (Yang et al., 2018).

## B. Endotelin

Endotelin merupakan peptide yang mengandung 21 asam amino yang berefek menimbulkan penyempitan pembuluh darah. Endotelin ini dihasilkan oleh endothelium vaskuler yang merupakan struktur pada lapisan dalam pembuluh darah berfungsi menghubungkan sirkulasi darah dan beberapa sistem organ. Endothelinselain sebagai vasokonstriksi kuat juga berperan dalam proses kontraksi dan relaksasi otot polos pembuluh darah serta berguna sebagai penghalang atau pembatas antara sel darah dan dinding pembuluh darah.

Seseorang dengan obesitas mengalami perubahan konsentrasi nitric oxide dan meningkatnya endotelin 1 (ET-1) yang menyebabkan terjadinya penyempitan pembuluh darah. Kemampuan NO yang berkurang serta jalur NO dan sistem ET-1 yang terganggu merupakan tanda terjadinya gangguan pada endotel pada seseorang

yang mengalami obesitas (Lantortni, et al., 2014). Peningkatan kadar ET-1 ini disebabkan karena terjadinya gangguan pada fungsi sel endotel. Fungsi nitric oxide yang menurun pada seseorang dengan obesitas merupakan tanda terjadinya disfungsi endotel. Orang dengan obesitas mengalami perubahan normal Nitric Oxide dan terjadi peningkatan endothelin-1 (Lantortno et al., 2014).

Studi tentang Endotelin-1 yang dikaitkan dengan obesitas menunjukkan bahwa ET-1 memiliki kontribusi dalam meningkatkan tekanan arteri, menurunkan NO, proliferasi sel yang dapat menyebabkan kanker, peningkatan agen-agen thrombosis, penghambatan norepinephrine dan pertumbuhan sel-sel otot polos pembuluh darah yang akan memperparah aterosklerosis serta mempercepat kelainan jantung setelah iskemik pada kasus obesitas (Goudie et al., 2017; Tabeling et al., 2016; Yu et al., 2015). Terdapat pula adanya peningkatan kadar ET-1 pada tikus yang obesitas pada penelitian yang dilakukan oleh (Sánchez et al., 2014).

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, lemak, dan DNA sehingga dapat merusak berbagai fungsi sel. Akumulasi lemak terbukti meningkatkan aktivitas ROS (Matsuda & Shimomura, 2013). 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 et al., 2012).

### **C. Alternate Day Fasting**

Penelitian menunjukkan banyak sistem organ merespons puasa intermittent dengan cara memungkinkan organisme untuk mentolerir atau mengatasi tantangan dan kemudian mengembalikan homeostasis. Sel merespons puasa intermittent dengan melibatkan respons stres adaptif terkoordinasi yang mengarah pada peningkatan ekspresi pertahanan antioksidan, perbaikan DNA, kontrol kualitas protein, biogenesis dan autofagi mitokondria, dan regulasi peradangan. Perubahan jalur pensinyalan lain yang dipengaruhi oleh puasa intermittent dalam satu atau banyak tipe sel mungkin termasuk: pengurangan pensinyalan mTOR, peningkatan fungsi

mitokondria, stimulasi biogenesis mitokondria, dan peningkatan regulasi jalur CREB, BDNF, dan autophagy (Mattson et al., 2017).

Salah satu diet puasa intermiten yakni diet Alternate Day Restriction. Alternate Day Restriction yakni diet puasa intermiten dimana bergantian antara hari dengan diet normal dan hari puasa. Pada saat puasa tidak ada asupan energi apapun yang diberikan (Harahap & Kusdiyah, 2020). Alternate day fasting (ADF) meningkatkan toleransi glukosa dan sensitifitas insulin, meskipun tikus pada hari puasa kurang toleran terhadap glukosa dibandingkan tikus yang sama pada hari makan. Tikus puasa hari alternatif pada hari puasa memiliki insulin yang bersirkulasi rendah, tetapi memiliki respon yang ditingkatkan terhadap tes toleransi glukosa yang dibantu insulin, menunjukkan bahwa toleransi glukosa yang terganggu mungkin disebabkan oleh produksi insulin yang tidak mencukupi. Pada hari-hari makan, tikus puasa hari alternatif adalah yang paling hangat, memiliki denyut jantung lebih tinggi dan menunjukkan ekspresi gen hati dan leptin yang bersirkulasi yang sangat mirip dengan tikus yang diberi diet tinggi lemak. Namun, pada hari-hari puasa, mereka adalah yang paling baik, memiliki denyut jantung paling lambat, dan menunjukkan ekspresi gen hati dan leptin yang bersirkulasi yang sangat mirip dengan tikus Chow-Fed. Secara kolektif, rejimen ADF dengan diet tinggi lemak pada tikus gemuk menghasilkan penurunan berat badan, peningkatan glukosa darah, dan 17 fluktuasi harian dalam parameter fisiologis dan biokimia yang dipilih pada tikus (Joslin et al., 2017).

Puasa intermiten sebagai konsep diet yang sedang berkembang biasanya dilakukan dengan membatasi makan dari 12 hingga 24 jam. Pola puasa intermiten yang terkenal adalah Puasa Ramadhan, yang mengharuskan pantang makan dan minum dari matahari terbit hingga terbenam selama kurang lebih 30 hari selama bulan Ramadhan (Li et al., 2020).

Tabel 2.2. tipe rejimen puasa Alternate Day

Complete Alternate Day Fasting	These regimens involve alternating fasting days (no energy-containing foods or beverages consumed) with eating days (foods and beverages consumed ad-libitum).
Modified Fasting Regimens	Modified regimens allow for the consumption of 20–25% of energy needs on scheduled fasting days. This regimen is the basis for the popular 5:2 diet, which involves severe energy restriction for 2 non-consecutive days a week and ad libitum eating the other 5 days.
Time-Restricted Feeding	These protocols allow individuals to consume ad libitum energy intake within specific windows, which induces fasting periods on a routine basis. Studies of <3 meals per day are indirect examinations of a prolonged daily or nightly fasting periods.
Religious Fasting	A wide variety of fasting regimens are undertaken for religious or spiritual purposes.
Ramadan Fasting	A fast from dawn to sunset during the holy months of Ramadan. The most common dietary practice is to consume one large meal after sunset and one lighter meal before dawn. Therefore the feast and fast periods of Ramadan are approximately 12 hours in length.
Other Religious Fasts	Latter Day Saints followers routinely abstain from food and drink for extended periods of time. Some Seventh-day Adventists consume their last of 2 daily meals in the afternoon, resulting in an extended nighttime fasting interval that may be biologically important.

Sumber: (Patterson et al., 2015)

Puasa alternatif dikaitkan dengan hari puasa dimana tidak ada makanan atau minuman mengandung energi yang dikonsumsi, secara bergantian dengan hari dimana makanan atau minuman tersebut dikonsumsi secara biasa. Puasa alternatif yang diterapkan pada hewan coba memiliki efek mengurangi konsentrasi kadar kolesterol total plasma dan trigliserida serta mempunyai efek menguntungkan pada faktor risiko kanker seperti proliferasi sel. Salah satu penelitian menemukan terjadi penurunan kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*) dan trigliserida akan tetapi meningkatkan kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*). Meskipun terbatas, namun data ini menunjukkan bahwa regimen puasa alternatif memiliki dampak pada kesehatan metabolisme dan menurunkan berat badan (Patterson et al., 2015). Selama puasa, sel-sel tubuh mengaktifkan jalur yang meningkatkan mekanisme pertahanan intrinsik terhadap stress oksidatif dan metabolisme yang memperbaiki molekul yang rusak. Studi praklinis dari puasa intermitten pada model hewan coba menunjukkan efek perubahan pada berbagai penyakit gangguan kronis, obesitas, diabetes, kanker, penyakit kardiovaskular dan penyakit otak neurodegeneratif. Puasa intermitten meningkatkan beberapa indikator kesehatan kardiovaskular pada hewan coba dan manusia, seperti tekanan darah, detak jantung, konsentrasi HDL dan LDL, trigliserida, glukosa dan insulin. Selain itu puasa intermitten mengurangi peradangan sistemik dan stress oksidatif yang berhubungan dengan penyakit aterosklerosis (de Cabo & Mattson, 2019).

#### **D. Diet Restriktif**

Restriksi kalori merupakan intervensi nutrisi dengan pengurangan asupan energi tetapi dengan nutrisi yang memadai dan tidak menyebabkan kekurangan nutrisi, telah terbukti memperpanjang rentang kesehatan dan umur pada model hewan pengerat dan primata. Mengumpulkan data dari observasi dan randomized clinical trials menunjukkan bahwa restriksi kalori pada manusia menghasilkan beberapa adaptasi metabolik dan molekuler yang sama yang telah terbukti meningkatkan kesehatan dan memperlambat akumulasi kerusakan molekuler dan umur panjang pada hewan coba. Restriksi kalori juga memperbaiki beberapa faktor metabolik dan hormonal yang terlibat dalam patogenesis diabetes tipe 2, penyakit kardiovaskular, dan kanker, penyebab utama morbiditas, kecacatan, dan mortalitas (Asih Widyastuti, 2016.)

Beberapa studi membuktikan pengurangan kalori sebanyak 30-40% akan meningkatkan angka harapan hidup dari hewan coba seperti lalat, cacing, dan muga tikus. Pada primata, terdapat dua pendapat yang berbeda namun keduanya memiliki hasil yang menunjukkan terjadinya perlambatan munculnya penyakit akibat usia tua. Hal ini dapat dijadikan indikasi akan terjadinya peningkatan kesempatan untuk hidup. (Barardo et al., 2017)

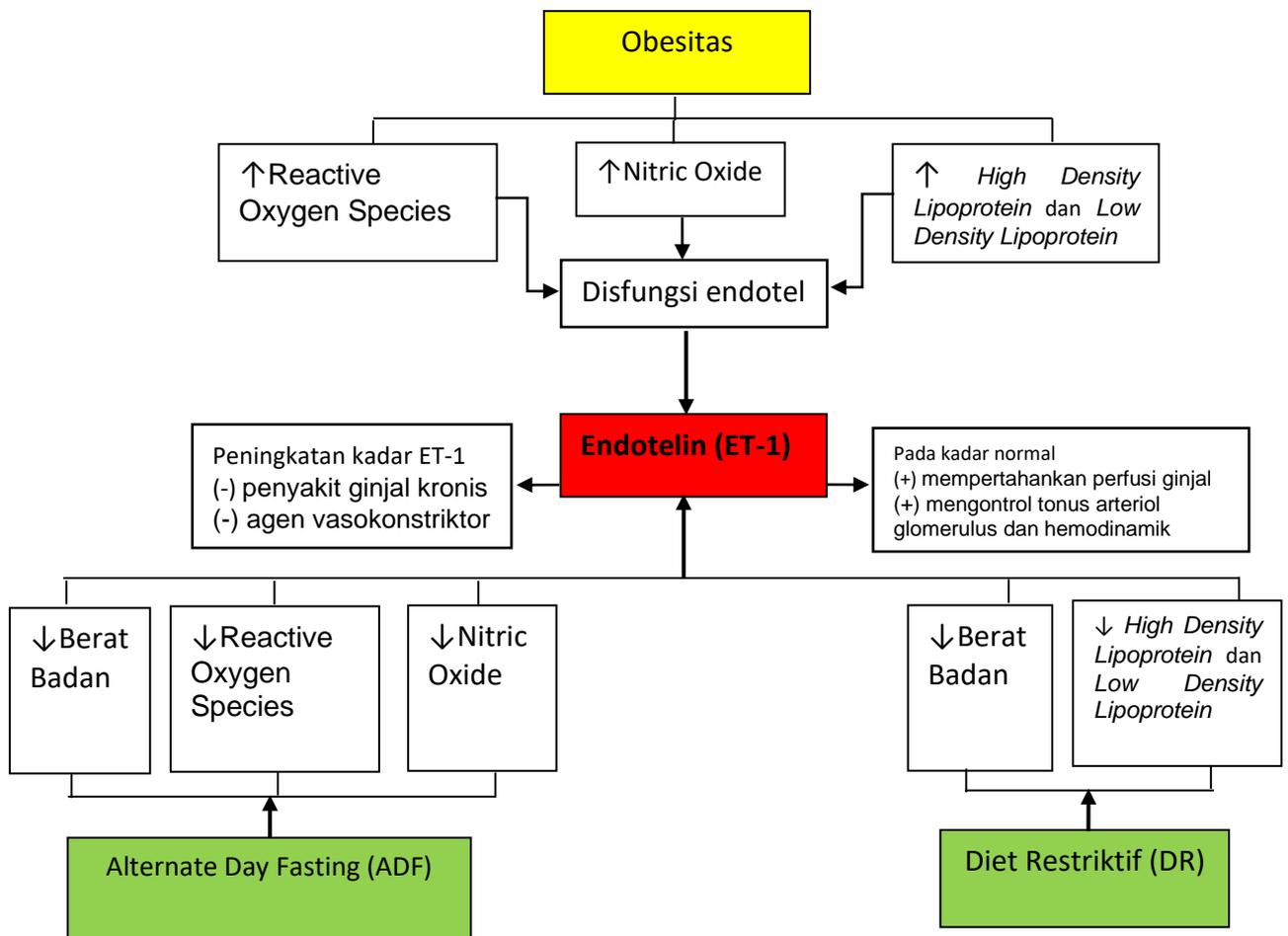
Studi pembatasan kalori biasanya menggunakan diet yang diperkaya untuk menghindari malnutrisi. Secara umum diterima bahwa pengurangan asupan energi (kalori) menyebabkan perlambatan proses penuaan dan keterlambatan timbulnya kondisi kronis yang umumnya terkait dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada usia lanjut. Pembatasan kalori memperpanjang masa hidup beragam organisme seperti ragi, cacing, lalat, ikan, dan hewan pengerat dan tampaknya memiliki efek yang sama pada primata bukan manusia (monyet rhesus) (Most et al., 2017)

Pembatasan kalori adalah strategi diet yang biasanya didasarkan pada penurunan asupan kalori (sekitar 20-40% dari diet ad libitum) tanpa membatasi asupan nutrisi penting. Sistem panduan makanan untuk restriksi kalori dengan komposisi yang menargetkan asupan 20% protein, 50% karbohidrat dan 30% lemak tetapi dengan pengurangan energi 2 MJ/hari (Tapsell et al., 2010). Jadi jika dikonversi kebutuhan kalori

pada hewan coba tikus wistar maka diperoleh pengurangan asupan kalori sekitar 40%/hari.

Penelitian pada hewan pengerat menunjukkan bahwa pembatasan kalori menurunkan resiko aterosklerosis, obesitas, dan disfungsi vaskular terkait diabetes, sementara penelitian pada manusia dan monyet menunjukkan efek menguntungkan pada penyakit seperti diabetes tipe 2, obesitas, peradangan, hipertensi, kanker, dan penyakit kardiovaskular (Most et al., 2017).

### E. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

## F. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

## G. Hipotesis Penelitian

### Hipotesis Kerja

Alternate Day Fasting (ADF) lebih baik dalam menurunkan berat badan dan kadar endotelin (ET-1) ginjal tikus wistar Jantan obese dibandingkan dengan Diet Restriktif (DR)