

SKRIPSI

PENGARUH DIET KETOGENIK JANGKA PANJANG TERHADAP KADAR

INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1) SERUM PADA MENCIT

(Mus musculus)



Penulis

Deandra Maharani Widiatmaja

NIM: 011811133012

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2021

**PENGARUH DIET KETOGENIK JANGKA PANJANG TERHADAP KADAR
INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1) SERUM PADA MENCIT
(*Mus musculus*)**

Skripsi

Untuk memenuhi persyaratan tahap sarjana Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis

Deandra Maharani Widiatmaja

NIM: 011811133012

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2021

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah disetujui untuk diujikan

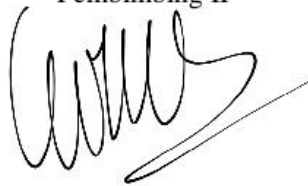
Tanggal 10 Maret 2021

Pembimbing I



(Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes.)

Pembimbing II



(Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M.Kes.)

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran



(Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes.)

SURAT PERNYATAAN ORSINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Deandra Maharani Widiatmaja

NIM : 011811133012

Program Studi : Kedokteran

Fakultas : Kedokteran

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

**PENGARUH DIET KETOGENIK JANGKA PANJANG TERHADAP KADAR
*INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1) SERUM PADA MENCIT
(*Mus musculus*)***

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 10 Maret 2021



Deandra Maharani Widiatmaja
NIM. 011811133012

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes. selaku dosen pembimbing I yang selalu memberikan bimbingan, masukan, arahan, serta meluangkan waktu selama penyusunan skripsi.
2. Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr., M.Kes. selaku dosen pembimbing II yang turut memberikan masukan, evaluasi, koreksi, serta meluangkan waktu selama penyusunan skripsi.
3. Dr. Hermina Novida, dr., Sp.PD., K-EMD., FINASIM selaku dosen penguji yang telah membantu melalui kritik dan saran serta berbagi ilmu yang berguna dalam penyusunan skripsi ini.
4. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
5. Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode sebelumnya yang telah memberikan kesempatan dalam menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
6. Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, dr., Sp.THT-KL(K)., FICS. selaku Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan serta izin pelaksanaan penelitian selama pendidikan S1 Kedokteran.
7. Prof. Dr. David Sontani Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE(K) selaku Wakil Dekan I periode sebelumnya yang telah memberikan izin pelaksanaan penelitian.

8. Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.S(K). Selaku Wakil Dekan II Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
9. Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes. Selaku Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
10. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes. selaku Ketua Program Studi S1 Kedokteran yang telah memberikan izin dalam penyusunan skripsi.
11. Dr. Maftuchah Rochmanti, dr., M.Kes. selaku Ketua Program Studi S1 Kedokteran periode sebelumnya yang telah memberikan izin dalam penyusunan usulan penelitian.
12. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes. selaku Penanggung Jawab Blok Penelitian 1 dan 2 yang telah memberikan fasilitas dalam pembuatan skripsi.
13. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes. dan Alm. dr. Budiono, M.Kes. selaku dosen wali yang telah memberikan bimbingan selama proses perkuliahan.
14. Dosen dan staf Program Studi S1 Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah membantu dan memberikan bimbingan perkuliahan untuk menunjang peningkatan pengetahuan yang menjadi dasar pengerjaan skripsi.
15. drh. Mohammad Anam Al Arif dan Pak Dayat dari Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga yang membantu saya dalam mempersiapkan sediaan pakan diet ketogenik dan analisis pakan dalam penelitian eksperimental ini.
16. Pak Heri, Pak Alfian, Pak Khoirul, dan seluruh staf Laboratorium Hewan Coba Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah membantu saya selama berlangsungnya penelitian eksperimental ini.
17. Mbak Indah dari Research Center Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah membantu dalam pemeriksaan ELISA.

18. Tiwi Purwanti (Ibu), Nurcahyono Hariadi (Ayah), dan Danang Tejamukti Widiatmaja (Kakak) yang telah memberikan dukungan dari segala aspek dan membantu saya selama menyelesaikan masa program studi S1 Kedokteran.
19. Alif Lutvyani, Ismi Dian Meiliana, Hamidah Kurniasari, dan Desi Rahmah Sari selaku rekan satu kelompok penelitian yang telah membantu, saling bekerja sama, dan memberikan dukungan satu sama lain dalam proses penyusunan skripsi.
20. Teman-teman ACHILLES 2018 yang saling bekerja sama dan memberikan dukungan satu sama lain selama menyelesaikan masa program studi S1 Kedokteran, terutama komting, PJMK penelitian, Dinda Divamillenia, Octaviana Galuh Pratiwi, dan Hafidhatul Aisy yang turut membantu pelaksanaan penelitian ini.
21. Alif Lutvyani, Innas Safira Putri, dan Mahrumi Dewi Tri Utami yang hingga saat ini telah menjadi sejawat, teman diskusi, serta memberikan bantuan dan dukungan selama proses menyelesaikan masa studi dan penyusunan skripsi.
22. Atha Mahdi Muhammad, Neilil Amalia, dan Syamia Banin yang telah menjadi teman diskusi, memberi bantuan, dan semangat sejak SMA hingga saat ini.
23. Semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini, yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih membutuhkan penyempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Surabaya, 10 Maret 2021

Penulis

RINGKASAN

Prevalensi kanker dan obesitas terus meningkat setiap tahunnya di Indonesia dan seluruh dunia. Diet ketogenik mulai marak digunakan sebagai terapi dari segi nutrisi pada kanker dan obesitas. Bahkan di Indonesia, diet ketogenik sudah mulai dijadikan sebagai gaya hidup. Namun, bagaimana pengaruh diet ketogenik dalam pemberian jangka panjang masih belum diketahui secara pasti. *Insulin-Like Growth Factor-1* (IGF-1) merupakan salah satu faktor pemicu proliferasi sel kanker dan peningkatannya berkaitan dengan inflamasi kronis. IGF-1 menjadi salah satu target dari diet ketogenik, namun studi menunjukkan bahwa pengaruhnya terhadap IGF-1 masih bersifat kontradiktif. Studi pendahuluan menunjukkan komposisi diet ketogenik 60% lemak, 30% protein, dan 10% serat memiliki pengaruh paling optimal dalam menurunkan berat badan dan lemak visceral. Tetapi, bagaimana pengaruhnya terhadap kadar IGF-1 masih belum diketahui secara pasti. Maka dari itu, studi ini dilakukan dengan tujuan untuk menganalisis pengaruh diet ketogenik jangka panjang terhadap kadar IGF-1 serum pada mencit (*Mus musculus*).

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan rancangan *post test only-control group design*. Penelitian dilakukan selama 3 bulan di Laboratorium Hewan Coba Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Suarabaya. Setelah diaklimatisasi selama 1 minggu, sebanyak 12 mencit jantan (20-30 g) usia 2-3 bulan dibagi menjadi 2 kelompok secara acak yaitu K1 (kelompok kontrol, diet standar) dan K2 (kelompok perlakuan, diet ketogenik) akan mendapatkan diet selama 56 hari *ad libitum*. Pada akhir penelitian, mencit akan dikorbankan dan diambil darahnya melalui metode *cardiac puncture*, kemudian darah disentrifugasi untuk diambil serumnya. Sampel serum akan diperiksa menggunakan *Enzyme-linked*

Immunosorbent Assay (ELISA) untuk mengukur kadar IGF-1 serum. Data primer yang telah terkumpul akan dianalisis menggunakan *Statistic Package for Social Science* (SPSS) versi 16. Data akan dilakukan analisis deskriptif, uji normalitas dengan *Shapiro-Wilk test*, kemudian perbedaan antar kelompok akan dianalisis menggunakan *Independent T-Test* apabila berdistribusi normal, dan menggunakan *Mann-Whitney Test* apabila tidak berdistribusi normal. Seluruh prosedur yang dilakukan dalam penelitian telah mendapatkan sertifikat kelaikan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan memperhatikan asas penelitian pada hewan coba.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat penurunan berat badan pada K2 (-2.000 ± 5.060) g dan peningkatan berat badan pada K1 ($11,500 \pm 7,036$) g, terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok dengan $p=0,008$. Kadar IGF-1 serum pada K2 ($104,705 \pm 25,458$) ng/mL lebih rendah dibandingkan dengan K1 ($138,693 \pm 23,858$) ng/mL terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok dengan $p=0,038$. Hasil yang didapatkan sesuai dengan hipotesis, yaitu diet ketogenik jangka panjang dapat menurunkan kadar IGF-1 serum pada mencit.

Pada diet ketogenik, asupan tinggi lemak dan rendah karbohidrat akan meningkatkan ketosis, sehingga akan terjadi pergeseran sumber energi utama yang semula dari glukosa akan digantikan oleh badan keton. Kondisi ini akan diikuti penurunan insulin dan peningkatan glukagon yang memicu peningkatan lipolisis dan ketogenesis. Ketosis pada diet ketogenik diketahui dapat meningkatkan *cholecystokinin* yang berperan dalam menstimulasi kenyang. Selain itu, peningkatan ketosis juga diketahui dapat menurunkan ghrelin yang berakibat pada supresi nafsu makan. Mekanisme ini dapat menjelaskan bagaimana diet ketogenik jangka panjang dapat menurunkan berat badan. Supresi ghrelin akibat terjadinya ketosis diketahui dapat

menurunkan *Growth Hormone* (GH) yang merupakan bahan baku untuk sintesis IGF-1. Penurunan insulin juga diketahui dapat menurunkan jumlah reseptor GH di hepar, sehingga dapat menurunkan konversi GH menjadi IGF-1. Studi menunjukkan peningkatan badan keton berkorelasi terbalik dengan penurunan kadar IGF-1. Hal ini menjelaskan mekanisme yang paling mungkin bagaimana diet ketogenik jangka panjang dapat menurunkan kadar IGF-1.

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa diet ketogenik jangka panjang dapat menurunkan kadar IGF-1 serum dan berat badan pada mencit (*Mus musculus*). Didapatkan perspektif bahwa diet ketogenik jangka panjang dapat menjadi pilihan terapi untuk kanker, obesitas, dan diabetes mellitus tipe 2. Tetapi, di sisi lain, penurunan IGF-1 pada diet ketogenik jangka panjang harus menjadi perhatian khusus terkait dampaknya pada gangguan pertumbuhan, terutama pada usia remaja. Perlu dilakukan studi lebih lanjut dengan menganalisis variabel lain, seperti *growth hormone*, glukosa, keton, insulin, ghrelin, dan *cholesystokinin* untuk mengetahui lebih pasti mengenai mekanisme diet ketogenik jangka panjang dalam menurunkan kadar IGF-1 serum.