



SALINAN

**KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
NOMOR 407/UN3.1.1/KD/2018**

TENTANG

**PENGANGKATAN PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2018**

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN,

- Menimbang :
- a. bahwa untuk mendukung kelancaran proses belajar mengajar pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor di Fakultas Kedokteran, maka perlu mengangkat Promotor dan Ko-Promotor di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Tahun 2018;
 - b. bahwa nama-nama yang tercantum dalam lampiran keputusan ini dinyatakan telah memenuhi syarat dan bersedia untuk diangkat sebagai Promotor dan Ko-Promotor Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Tahun 2018;
 - c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran tentang Promotor dan Ko-Promotor Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Tahun 2018.
- Mengingat :
1. Undang-Undang Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 78, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4301);
 2. Undang-Undang Nomor 14 Tahun 2005 tentang Guru dan Dosen (Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 157, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4586);
 3. Undang-Undang Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 158, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5336);
 4. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 2014 tentang Aparatur Sipil Negara (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 06, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5494);

5. ...

5. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 57 Tahun 1954 tentang Pendirian Universitas Airlangga Di Surabaya sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah Nomor 3 Tahun 1955 tentang Pengubahan Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 1954. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1954 Nomor 99 Tambahan Lembaran Negara Nomor 695 *juncto* Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1955 Nomor 4 Tambahan Lembaran Negara Nomor 748);
6. Peraturan Pemerintah Nomor 4 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi dan Pengelolaan Perguruan Tinggi. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 16, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5500);
7. Peraturan Pemerintah Nomor 30 Tahun 2014 tentang Statuta Universitas Airlangga. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 100, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5535);
8. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 27 Tahun 2018 tentang Peraturan Pendidikan Universitas Airlangga;
9. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 21 Tahun 2014 tentang Pedoman Pendidikan Program Doktor (S3) Universitas Airlangga;
10. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 1947/H3/KR/2011 tentang Penetapan Ruang Lingkup Program Studi dalam Kategori Monodisiplin, Interdisiplin dan Multidisiplin untuk Pengelolaan Program Magister dan Program Doktor;
11. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 1732/UN3/2015 tentang Pengangkatan Dekan Fakultas dan Direktur Sekolah Pascasarjana Periode 2015-2020.

MEMUTUSKAN:

- Menetapkan : **KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN TENTANG PENGANGKATAN PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2018.**
- PERTAMA : Mengangkat Promotor dan Ko-Promotor Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Tahun 2018, dengan susunan nama sebagaimana tercantum dalam lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari keputusan ini.
- KEDUA : Dalam menjalankan tugasnya sebagaimana dimaksud dalam bunyi penetapan PERTAMA, berpedoman pada peraturan dan ketentuan yang berlaku serta mempertanggungjawabkan tugasnya kepada Dekan Fakultas Kedokteran.
- KETIGA : Biaya untuk keperluan tersebut dibebankan dari dana Rencana Kerja dan Anggaran Tahunan (RKAT) tahun berjalan pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

KEEMPAT: ...

KEEMPAT : Keputusan ini mulai berlaku pada tahun 2018 dan berakhir setelah mahasiswa tersebut dinyatakan Lulus.

Ditetapkan di Surabaya
pada tanggal 11 Januari 2019

DEKAN,

ttd

SOETOJO

NIP 195606081986121001



Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Bagian Tata Usaha,

Lilik Erlinawati Farida
NIP 196510201987022001

SALINAN disampaikan Yth.

1. Rektor Universitas Airlangga
2. KPS S3 Ilmu Kedokteran
3. Yang bersangkutan

**KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
 NOMOR : 407/UN3.1.1/KD/2018 TANGGAL, 11 JANUARI 2019
 TENTANG : PENGANGKATAN PROMOTOR DAN KO-PROMOTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
 FAKULTAS KEDOKTERAN TAHUN 2018.**

NO	PROMOTOR	KO-PROMOTOR	MAHASISWA
Angkatan Tahun 2013-2014			
1.	Prof. Dr. Nasronudin, dr., Sp.PD., K-PTI., FINASIM	Dr. Paulus Sugianto, dr., Sp.S(K)	Abdulloh Machin, dr., Sp.S
2.	Prof. R.M. Coen Pramono D, drg., S.U., Sp.BM(K), FICS	Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr., Sp.OT(K)	Mohammad Zaim Chilmi, dr., Sp.OT
3.	Prof. Dr. Fedik Abdul Rantam, drh	Dr. Muhammad Arifin Parenrengi, dr., Sp.BS	Wihasto Suryaningtyas, dr., Sp.BS
4.	Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K)	Prof. Dr. Gatut Suhendro, dr., Sp.M(K)	Lukisiari Agustini, dr., Sp.M
5.	Prof. Dr. Eddy Bagus Wasito, dr., MS., Sp.MK(K)	Dr. Nurwasis, dr., Sp.M(K)	Ismi Zuhria, dr., Sp.M
Angkatan Tahun 2014-2015			
6.	Prof. Dr. Endang Joewarini, dr., Sp.PA(K)	Dr. Abdurrachman, dr., M.Kes., PA(K)	Joni Susanto, dr., M.Kes
Angkatan Tahun 2015-2016			
7.	Prof. Win Darmanto, Drs., M.Si., Ph.D	Aucky Hinting, dr., Ph.D., Sp.And	Ninik Darsini, dr., M.Biomed
8.	Prof. R.M. Coen Pramono D, drg., S.U., Sp.BM(K), FICS	Dr. Pratiwi Soesilawati, drg., M.Kes	R. Aries Muharram, drg., M.Kes., Sp.BM
9.	Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K)	Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes	Indri Ngesti Rahayu, dr., M.Kes

10.	Prof. Dr. Subjianto Marto Soedarmo, dr., Sp.A(K)	Dr. Ahmad Suryawan, dr., Sp.A(K)	Mira Irmawati, dr., Sp.A
Angkatan Tahun 2016-2017			
11.	Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., MS	Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K)	Sugiyanta, dr., M.Ked
12.	Prof. Dr. Nasronudin, dr., Sp.PD., K-PTI., FINASIM	Prof. Dr. Moh. Hasan Machfoed, dr., MS., Sp.S(K)	Wardah Rahmatul Islamiyah, dr., Sp.S
13.	Prof. Dr. H. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K)	Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes	Hany Puspita Aryani, dr., M.Kes
14.	Prof. Dr. Adioro Soetojo, drg., M.S., Sp.KG(K)	Prof. Soetjipto, dr., MS., Ph.D	Febriastuti Cahyani, drg., M.Kes., Sp.KG(K)
15.	Dr. Ida Bagus Narmada, drg., Sp.Ort(K)	Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si	Ervina Restiwulan Winoto, drg., M.Kes., Sp.Ort
16.	Prof. Dr. H. Chairul Anwar Nidom, drh., M.S	1. Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc., Sp.Par(K) 2. Dr. Kuncoro Puguh Santoso, drh., M.Kes	Irine Normalina, S.Pi., M.Ked
17.	Prof. Soetjipto, dr., MS., Ph.D	1. Dr. Indah Listiana K, drg., M.Kes 2. Dr. Rini Devijanti Ridwan, drg., M.Kes	Prawati Nuraini, drg., M.Kes., Sp.KGA(K)

Ditetapkan di Surabaya
pada tanggal 11 Januari 2019

DEKAN,
ttd

SOETOJO
NIP 195606081986121001

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Bagian Tata Usaha,



Widi Pringwati Farida
NIP 196510201987022001

DISERTASI

**PENGARUH *MODIFIED ALTERNATE DAY FASTING* (PUASA DAUD)
TERHADAP PENCEGAHAN PROSES ATHEROSKLEROSIS**



INDRI NGESTI RAHAYU

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2020

DISERTASI

**PENGARUH *MODIFIED ALTERNATE DAY FASTING* (PUASA DAUD)
TERHADAP PENCEGAHAN PROSES ATHEROSKLEROSIS**

**INDRI NGESTI RAHAYU
011517017320**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA**

2020

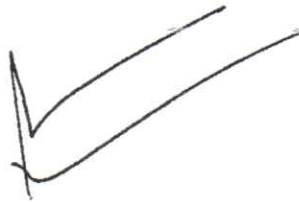
LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**PENGARUH *MODIFIED ALTERNATE DAY FASTING* (PUASA DAUD)
TERHADAP PENCEGAHAN PROSES ATHEROSKLEROSIS**

Yang Telah Disetujui
Pada Tanggal 26 November 2020

Oleh
Promotor



Prof. Dr. Aryati, dr., MS., SpPK(K).
NIP. 196308151990022001

Kopromotor



Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes., AIFO.
NIP. 198008282006041002

Disertasi ini telah diuji dan dinilai
Oleh panitia penguji Ujian Tahap I (Tertutup)
pada tanggal 21 Oktober 2020

Panitia penguji :

Ketua : 1. Prof. R. Moh. Yogiarto, dr., SpJP(K), FIHA, FASCC.

Anggota : 2. Prof. Dr. Aryati, dr., MS., SpPK(K).

3. Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes., AIFO.

4. Prof. Dr. Moh. Hasan Machfoed, dr., MS., SpS(K).

5. Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., M.Sc., SpParK.

6. Prof. Dr. H. Moh. Ali Azis, M.Ag.

7. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes.

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 378/UN3.1.1/HK.04/2020
Tanggal 21 Oktober 2020

ABSTRAK

Latar Belakang: Pencegahan Penyakit Jantung Kronis (PJK) dengan mengidentifikasi faktor risiko memudahkan perencanaan intervensi pencegahannya. Salah satu penyebab peningkatan prevalensi penyakit tidak menular (PTM) adalah pola makan yang tidak seimbang, sehingga pengendalian PTM ditekankan pada pencegahan, salah satunya dengan puasa. Sd-LDL adalah lipoprotein aterogenik yang mudah teroksidasi dan mempermudah terjadinya atherosklerosis. Puasa Daud merupakan salah satu puasa sunah yang dapat dilakukan kapan saja kecuali pada waktu yang dilarang. Puasa ini adalah model kombinasi TRF dan ADF (*modified alternate-day fasting* = MADF).

Tujuan: Membandingkan tekanan darah sistole dan diastole (TDS dan TDD), denyut jantung (HR), tes TTGO, kadar TNF- α , kadar hormon kortisol, kadar sd-LDL, kadar IL-10 dan kadar hormon β -endorfin (β -EP) darah individu yang melakukan puasa Daud selama enam minggu berturutan dengan kontrol, menganalisis peranan TDS dan TDD, HR, TTGO, kadar TNF- α , kadar hormon kortisol, kadar sd-LDL, kadar IL-10, dan kadar hormon β -EP yang berpengaruh di dalam mekanisme pengendalian faktor risiko atherosklerosis pada individu yang melakukan puasa Daud dan menganalisis pengaruh puasa Daud (MADF) terhadap kadar sd-LDL yang merupakan lipoprotein aterogenik sebagai faktor risiko atherosklerosis.

Metode: Studi kuasi eksperimental dengan desain *comparative pre-test post-test non-equivalent control group* dengan populasi santri Pondok Pesantren Hidayatullah Surabaya. Metode *purposive sampling* digunakan sampai jumlah sampel yang dibutuhkan terpenuhi. Subjek yang masuk kriteria inklusi dibagi menjadi dua kelompok yaitu kontrol dan perlakuan MADF selama enam minggu berturutan. Pengambilan sampel *pre-test* dilakukan sebelum memulai MADF (puasa Daud). Selama intervensi puasa, semua subjek baik kelompok kontrol maupun kelompok perlakuan mendapat nutrisi yang sama dua kali sehari selama 42 hari. Pada akhir minggu ketiga dilakukan sampling pertengahan, kemudian pada awal minggu ketujuh subjek melakukan sampling *post test*. Subjek mendapat motivasi spiritual dari narasumber kompeten yang memberikan inspirasi spiritual, sebelum dan selama MADF (puasa Daud) untuk menjaga niat yang benar dan tulus dalam mengikuti penelitian hingga selesai. Pengambilan sampel di PP Hidayatullah Surabaya dan analisis sampel di Laboratorium Patologi Klinik Dr. Soetomo Surabaya. Hasil analisis sampel ditabulasi dan statistik diproses oleh ahli statistik.

Hasil: Puasa Daud (MADF) selama enam minggu berturutan tidak menyebabkan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kontrol pada semua variabel (TDS dan TDD, HR, TTGO, TNF- α , kortisol, sd-LDL, IL-10, dan β -EP) dalam sirkulasi darah tepi ($p > 0,05$). Namun, puasa Daud (MADF) selama enam minggu berturutan menghambat laju peningkatan kadar sd-LDL yang merupakan lipoprotein aterogenik sebagai risiko atherosklerosis.

Kesimpulan: Puasa Daud (MADF) selama enam minggu berturutan menghambat laju peningkatan kadar sd-LDL sebagai faktor risiko terjadinya atherosklerosis tetapi karena atherosklerosis merupakan proses yang melibatkan banyak jalur dan variabel, ternyata efek akumulasi dari variabel lain yang meningkatkan kadar sd-LDL ternyata lebih kuat daripada efek puasa Daud.

Kata kunci: puasa alternatif sehari, puasa Daud, risiko atherosklerosis, sd-LDL

ABSTRACT

Background: Prevention of chronic heart disease (CHD) by identifying risk factors facilitates planning for prevention interventions. The dominant risk factors for CHD in Indonesia are hypertension (HT), mental-emotional disorders, and diabetes mellitus (DM). The prevalence of non-communicable diseases (NCD) increases with one of the risk factors for NCD is an unbalanced diet. This NCD control program emphasizes more on prevention. The Dawood's fast is one of the sunnah fasts that can be done at any time except for the times that fasting is prohibited. This fast is a combination model of TRF and ADF (modified ADF = MADF).

Objective: to compare systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP), heart rate, OGTT, TNF- α levels, cortisol levels, sd-LDL levels, levels of IL -10 and levels of β -endorphins (β -EP) of individuals who performed the Dawood's fast for six consecutive weeks with control, to analyzed the effect of Dawood's fast on sd-LDL levels in the control mechanism of risk factors for atherosclerosis and to analyze the role of all influencing variables in the control mechanisms for atherosclerosis risk factors.

Methods: a quasi-experimental study with a comparative pre-test post-test non-equivalent control group design with the PP student population. Hidayatullah Surabaya with the purposive sampling method until the required number of samples was met, 34 respondents who entered the inclusion criteria were divided into two groups, control and MADF treatment for six consecutive weeks. The pre-test blood check was done before starting MADF (Dawood's fast). During the fasting treatment, all respondents in both groups received the same kinds of nutrition twice a day for 42 days. At the end of the third week, mid-blood sampling will be carried out, then at the beginning of the seventh week, the respondents will conduct a post-test blood sampling. Respondents received spiritual motivation from a competent resource person to provide spiritual inspiration. Before starting the MADF (the Dawood's fast), it is intended that the respondent maintains the correct and sincere intentions in following this research to completion. Blood sampling was carried out at the Hidayatullah Islamic Boarding School Surabaya and sample analysis was carried out at the Clinical Pathology Laboratory of Dr. Soetomo Surabaya. The results of the sample analysis will be tabulated and the statistics processed by a statistician.

The results: Dawood's fasting (MADF) for six consecutive weeks did not cause significant differences compared to control on all variables (SBP and DBP), heart rate, OGTT, levels of TNF- α , cortisol levels, sd-LDL levels, IL-10 levels, and β -EP levels) in the peripheral blood circulation ($p > 0.05$), however Dawood's fasting (MADF) for six consecutive weeks had a positive effect on decreasing the level of sd-LDL levels by inhibiting the rate of its increase in peripheral blood circulation as a risk of atherosclerosis.

Conclusion: Dawood's fasting (MADF) for six consecutive weeks has a positive effect on decreasing the level of sd-LDL levels by inhibiting the rate of its increase in peripheral blood circulation as a risk factor for atherosclerosis but because atherosclerosis is a process that involves multiple pathways and multi-variable, it turns out that the accumulated effects which increase sd-LDL levels were found to be stronger than the effect of Dawood's fasting.

Keywords: modified alternate-day fasting, Dawood's fast, risk of atherosclerosis, sd-LDL

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Pengesahan	iv
Penetapan Panitia Penguji	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
RINGKASAN	ix
<i>SUMMARY</i>	xi
ABSTRAK	xiii
<i>ABSTRACT</i>	xiv
DAFTAR ISI	xvi
DAFTAR GAMBAR	xxi
DAFTAR TABEL	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN	xxv
DAFTAR SINGKATAN	xxvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.3.1 Tujuan umum	6
1.3.2 Tujuan khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.3.1 Manfaat teoritis	7
1.3.2 Manfaat praktis	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Puasa	8
2.1.1 Definisi puasa	8
2.1.2 Puasa intermiten (<i>intermittent fasting</i> = IF)	9
2.1.2.1 <i>Whole-day fasting</i>	9
2.1.2.2 <i>Alternate-day fasting</i> (ADF)	10
2.1.2.3 <i>Time-restricted feeding</i> (TRF)	10
2.1.2.4 <i>Daily IF</i> (atau 16/8 IF)	10
2.1.2.5 Tipe 12/12	10
2.1.2.6 Tipe 20/4	10
2.1.2.7 Diet 5:2	11
2.1.2.8 <i>Fasting-mimicking diet</i>	11
2.1.2.9 Puasa religius	11
2.1.2.10 Puasa Ramadhan	11
2.1.2.11 Puasa Daud	12
2.1.3 Puasa dalam agama Islam	12
2.1.3.1 Pengertian puasa menurut Islam	12
2.1.3.2 Macam puasa menurut Islam	13
2.1.3.3 Tata cara puasa Daud	14
2.1.4 Manfaat puasa	15

2.1.5	Kelemahan puasa	28
2.1.6	Metabolisme tubuh saat puasa	30
2.2	Aterosklerosis	33
2.2.1	Definisi aterosklerosis	34
2.2.2	Faktor risiko aterosklerosis	34
2.2.2.1	Faktor risiko yang dapat dimodifikasi	34
2.2.2.2	Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi	35
2.2.2.3	Marker biologis	36
2.2.3	Patofisiologi atherosklerosis	37
2.2.3.1	Aktivasi inflamasi dari sel pembuluh darah	37
2.2.3.2	Tahap perkembangan plak	40
2.2.3.3	Komplikasi plak aterosklerotik	44
2.3	Metabolisme karbohidrat	45
2.3.1	Glikolisis	46
2.3.2	Glikogenesis	47
2.3.3	Glukoneogenesis	47
2.3.4	Kadar glukosa darah saat keadaan kenyang	48
2.3.5	Kadar glukosa darah saat keadaan puasa	48
2.3.6	Kadar glukosa darah selama puasa jangka panjang / kelaparan	48
2.3.7	Absorpsi glukosa darah	49
2.3.8	Tes toleransi glukosa oral (TTGO)	49
2.3.9	Metode pemeriksaan glukosa darah	51
2.3.10	Kadar glukosa darah	53
2.4	Metabolisme lipid	54
2.4.1	Kolesterol	55
2.4.1.1	Struktur kolesterol	55
2.4.1.2	Fungsi kolesterol	57
2.4.1.3	Biosintesis kolesterol	57
2.4.2	Metabolisme lipoprotein	58
2.4.2.1	Jenis lipoprotein plasma dan fungsinya	58
2.4.2.2	Transport lipid oleh lipoprotein	62
2.4.2.3	<i>Small dense</i> LDL (sd-LDL)	66
2.4.2.4	Peran HDL dan LDL terhadap kadar kolesterol darah	69
2.5	Keradangan	70
2.5.1	Proses peradangan akut	71
2.5.2	Perubahan pembuluh darah	72
2.5.3	<i>Tumor necrosis factor-α</i> (TNF- α)	77
2.5.4	Interleukin 10 (IL-10)	80
2.6	Tekanan Darah dan Denyut Jantung	82
2.7.1	Tekanan darah	82
2.7.2	Denyut jantung	88
2.7	Sumbu <i>Hypothalamus-Pituitary-Adrenal</i> (HPA)	90
2.7.1	Anatomi	90
2.7.2	Fungsi	91
2.7.3	Peran Hipotalamus dalam Pengaturan Asupan Makanan	92
2.7.4	Hubungan Stres dan Sistem Imunitas	97
2.7.4.1	Sinyaling sumbu <i>Hypothalamus-Pituitary-Adrenal</i> (HPA)	97

2.7.4.2	Sinyaling sistem saraf simpatik (SNS)	98
2.7.5	Hormon glukokortikoid	100
2.7.6	Pengaturan sumbu HPA dan kerja GC pada paparan stres kronis	101
2.7.7	Komunikasi dua arah antara SSP dan sistem kekebalan	98
2.7.8	Hormon glukokortikoid	78
2.7.9	Pengaturan sumbu HPA dan kerja GC pada paparan stres kronis	99
2.7.10	Beta endorfin	103
2.8	Hubungan Inflamasi dengan Atherosklerosis	105
2.9	Hubungan Puasa dan Profil Sistem Imunitas	107
2.9.1	Detoksifikasi	109
2.10	Hubungan Puasa, Sistem Imunitas dan Mekanisme Koping	113
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL	115
3.1	Kerangka Konseptual	115
3.2	Hipotesis Penelitian	119
BAB 4	METODE PENELITIAN	120
4.1	Jenis Dan Rancangan Penelitian	120
4.2	Populasi, Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	120
4.2.1	Populasi penelitian	120
4.2.2	Sampel penelitian	121
4.2.3	Kriteria penerimaan sampel	121
4.2.4	Kriteria <i>drop out</i> sampel	122
4.2.5	Besar sampel	122
4.2.6	Cara Pengambilan Sampel	123
4.3	Variabel Penelitian	124
4.3.1	Variabel bebas	124
4.3.2	Variabel antara	124
4.3.3	Variabel tergantung	124
4.3.4	Definisi operasional variabel	124
4.4	Kajian Etik	128
4.5	Prosedur Penelitian	128
4.6	Materi Penelitian	130
4.6.1	Bahan penelitian	130
4.6.2	Instrumen penelitian	131
4.6.3	Metode pemeriksaan	132
4.6.3.1	Pemeriksaan pengukuran tekanan darah	132
4.6.3.2	Pemeriksaan pengukuran detak jantung	133
4.6.3.3	Pengambilan sampel darah	134
4.6.3.4	Pemeriksaan tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan metode POCT (strip glukometer <i>Nova Max Link</i> [®])	135
4.6.3.5	Pemeriksaan kadar kortisol serum dengan metode <i>chemiluminescence immunoassay</i> (CLIA) (menggunakan <i>ADVIA Centaur</i> [®] <i>cortisol (COR) assay kit</i>)	135
4.6.3.6	Pemeriksaan kadar β -endorphine serum (β -EP) dengan menggunakan metode enzyme-linked immuosorbent	

assay (ELISA) (menggunakan Elabscience human β -endorphin (β -EP) ELISA kit kode E-EL-H0572)	136
4.6.3.7 Pemeriksaan kadar sd-LDL serum (LDL-ox) dengan menggunakan metode enzyme-linked immuosorbent assay (ELISA) (menggunakan Elabscience human sdLDL ELISA kit kode E-EL-H5105)	137
4.6.3.8 Pemeriksaan kadar TNF- α serum dengan menggunakan metode enzyme-linked immuosorbent assay (ELISA) (menggunakan Elabscience human TNF- α ELISA kit kode E-EL-H0109)	138
4.6.3.9 Pemeriksaan kadar interleukin-10 (IL-10) serum dengan menggunakan metode enzyme-linked immuosorbent assay (ELISA) (menggunakan Elabscience human interleukin-10 ELISA kit kode E-EL-H0103)	139
4.7 Lokasi dan Waktu Penelitian	140
4.8 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	140
4.9 Cara Pengolahan dan Analisis Data Hasil Penelitian	140
4.10 Kerangka Operasional Penelitian	142
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN	143
5.1 Gambaran Umum Subjek Penelitian	145
5.2 Hasil Variabel Tekanan Darah Sistole (TDS) dan Tekanan Darah Diastole (TDD)	147
5.3 Hasil Variabel Denyut Jantung	152
5.4 Hasil Variabel Glukosa Darah Puasa (GDP) dan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)	155
5.5 Hasil Variabel TNF- α	160
5.6 Hasil Variabel Kortisol	162
5.7 Hasil Variabel sd-LDL	165
5.8 Hasil Variabel Interleukin-10 (IL-10)	167
5.9 Hasil Variabel β -Endorfin	169
5.10 Hasil Uji Analisis Jalur	172
BAB 6 PEMBAHASAN	177
6.1 Gambaran Umum Subjek Penelitian	177
6.2 Pengaruh Puasa Daud (MADF) Selama Enam Minggu Berturutan Terhadap Tekanan Darah Sistole dan Diastole (TDS dan TDD)	178
6.3 Pengaruh Puasa Daud (MADF) Selama Enam Minggu Berturutan Terhadap Denyut Jantung di Sirkulasi Darah Perifer	181
6.4 Pengaruh Puasa Daud (MADF) Selama Enam Minggu Berturutan Terhadap Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) di Sirkulasi Darah Perifer	186
6.5 Pengaruh Puasa Daud (MADF) Selama Enam Minggu Berturutan Terhadap Kadar <i>Tumor Necrosis Factor-α</i> (TNF- α) di Sirkulasi Darah Perifer	190

6.6 Pengaruh Puasa Daud (MADF) Selama Enam Minggu Berturutan Terhadap Kadar Hormon Kortisol di Sirkulasi Darah Perifer	195
6.7 Pengaruh Puasa Daud (MADF) Selama Enam Minggu Berturutan Terhadap Kadar <i>Small Dense Low Density Lipoprotein</i> (sd-LDL) di Sirkulasi Darah Perifer	197
6.8 Pengaruh Puasa Daud (MADF) Selama Enam Minggu Berturutan Terhadap Kadar Interleukin-10 (IL-10) di Sirkulasi Darah Perifer	199
6.9 Pengaruh Puasa Daud (MADF) Selama Enam Minggu Berturutan Terhadap Kadar Hormon β -endorfin (β -EP) di Sirkulasi Darah Perifer	201
6.10 Pengaruh Puasa Daud (MADF) Selama Enam Minggu Berturutan Terhadap Kadar <i>Small Dense Low Density Lipoprotein</i> (sd-LDL) Sebagai Risiko Terjadinya Atherosklerosis di Sirkulasi Darah Perifer	204
6.11 Hubungan Antar Variabel Yang Diteliti	205
6.12 Temuan Baru Penelitian	206
6.13 Keterbatasan Penelitian	206
BAB 7 PENUTUP	208
7.1 Kesimpulan	208
7.2 Saran	208
DAFTAR PUSTAKA	210
Lampiran	226

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Efek fisiologis puasa	27
Gambar 2.2	Faktor risiko dan komplikasi aterosklerosis	37
Gambar 2.3	Patofisiologi atherosklerosis	39
Gambar 2.4	Tahap perkembangan aterosklerosis	44
Gambar 2.5	Struktur kimia kolesterol	56
Gambar 2.6	Biosintesis kolesterol	58
Gambar 2.7	Partikel lipoprotein	60
Gambar 2.8	Transport lipid	63
Gambar 2.9	Proses pembentukan <i>small dense</i> LDL (sd-LDL)	68
Gambar 2.10	Efek penting TNF- α yang ditunjukkan pada beberapa sel dalam sistem kardiovaskuler	79
Gambar 2.9	Patofisiologi inflamasi	74
Gambar 2.10	Grafik hubungan antara MAP dan curah jantung	82
Gambar 2.11	Sinyaling antara sistem saraf pusat (SSP) dan sistem imun melalui sumbu HPA dan SNS	99
Gambar 2.12	Komponen dari respons stres	103
Gambar 2.13	Hubungan inflamasi dengan penyakit kardiovaskuler	107
Gambar 3.1	Kerangka konseptual	115
Gambar 4.1	Rancangan Penelitian	119
Gambar 4.2	Kerangka alur pengujian analisis jalur	140
Gambar 4.3	Kerangka Operasional Penelitian	141
Gambar 5.1	Grafik rerata TDS awal, pertengahan dan akhir penelitian untuk tiap kelompok	146
Gambar 5.2	Grafik rerata TDS <i>pre-test</i> dan <i>post-test</i> tiap kelompok	147
Gambar 5.3	Grafik rerata TDD awal, pertengahan dan akhir penelitian untuk tiap kelompok.	149
Gambar 5.4	Grafik rerata TDD <i>pre-test</i> dan <i>post-test</i> tiap kelompok	149
Gambar 5.5	Grafik rerata denyut jantung awal, pertengahan dan akhir penelitian untuk tiap kelompok	151
Gambar 5.6	Grafik rerata denyut jantung <i>pre-test</i> dan <i>post-test</i> tiap kelompok	152
Gambar 5.7	Grafik rerata GDP awal, pertengahan dan akhir penelitian untuk tiap kelompok	154
Gambar 5.8	Grafik rerata GDP <i>pre-test</i> dan <i>post-test</i> tiap kelompok	155
Gambar 5.9	Grafik rerata TTGO awal, pertengahan dan akhir penelitian untuk tiap kelompok	157
Gambar 5.10	Grafik rerata TTGO <i>pre-test</i> dan <i>post-test</i> tiap kelompok	157
Gambar 5.11	Grafik rerata TNF- α awal, pertengahan dan akhir penelitian untuk tiap kelompok	159
Gambar 5.12	Grafik rerata TNF- α <i>pre-test</i> dan <i>post-test</i> tiap kelompok	160
Gambar 5.13	Grafik rerata kortisol awal, pertengahan dan akhir penelitian untuk tiap kelompok	162
Gambar 5.14	Grafik rerata kortisol <i>pre-test</i> dan <i>post-test</i> tiap kelompok	162

Gambar 5.15 Grafik rerata sd-LDL awal, pertengahan dan akhir penelitian untuk tiap kelompok	164
Gambar 5.16 Grafik rerata sd-LDL <i>pre-test</i> dan <i>post-test</i> tiap kelompok	165
Gambar 5.17 Grafik rerata IL-10 awal, pertengahan dan akhir penelitian untuk tiap kelompok	167
Gambar 5.18 Grafik rerata IL-10 <i>pre-test</i> dan <i>post-test</i> tiap kelompok.	167
Gambar 5.19 Grafik rerata β -endorfin awal, pertengahan dan akhir penelitian untuk tiap kelompok	169
Gambar 5.20 Grafik rerata β -endorfin <i>pre-test</i> dan <i>post-test</i> tiap kelompok	169
Gambar 5.21 Hasil uji analisis jalur	173

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Peristiwa yang terjadi akibat aktivasi inflamasi sel pembuluh darah	38
Tabel 2.2 Kadar tes laboratorium darah untuk mendiagnosa diabetes dan prediabetes	54
Tabel 2.3 Jenis apoprotein dan lipoprotein pada plasma manusia.	61
Tabel 2.4 Faktor-faktor yang berhubungan dengan inflamasi	74
Tabel 2.5 Jalur sinyaling kunci	76
Tabel 2.6 Klasifikasi tekanan darah klinik	85
Tabel 4.1 Definisi operasional variabel penelitian	123
Tabel 5.1 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan umur, berat badan, tinggi badan, indeks massa tubuh dan lingkaran pinggang	145
Tabel 5.2 Data uji deskriptif hasil penelitian variabel tekanan darah sistole (TDS) (mmHg)	146
Tabel 5.3 Hasil uji normalitas distribusi variabel TDS	147
Tabel 5.4 Hasil uji non parametrik <i>Wilcoxon signed rank test</i> variabel TDS awal dan akhir	148
Tabel 5.5 Data uji deskriptif hasil penelitian variabel tekanan darah sistole (TDD) (mmHg)	148
Tabel 5.6 Hasil uji normalitas distribusi variabel TDD	150
Tabel 5.7 Hasil uji non parametrik <i>Wilcoxon signed rank test</i> variabel TDD awal dan akhir	150
Tabel 5.8 Data uji deskriptif hasil penelitian variabel denyut jantung (kali / menit)	151
Tabel 5.9 Hasil uji normalitas distribusi variabel denyut jantung	152
Tabel 5.10 Hasil uji non parametrik <i>Wilcoxon signed rank test</i> variabel denyut jantung awal dan akhir	153
Tabel 5.11 Hasil uji T dua sampel bebas variabel delta denyut jantung awal dan akhir	153
Tabel 5.12 Data uji deskriptif hasil penelitian variabel glukosa darah puasa (GDP) (mg/dL)	154
Tabel 5.13 Hasil uji normalitas distribusi variabel GDP	155
Tabel 5.14 Hasil uji non parametrik <i>Wilcoxon signed rank test</i> variabel GDP awal dan akhir	156
Tabel 5.15 Data uji deskriptif hasil penelitian variabel glukosa darah TTGO (mg/dL)	156
Tabel 5.16 Hasil uji normalitas distribusi variabel TTGO	158
Tabel 5.17 Hasil uji non parametrik <i>Wilcoxon signed rank test</i> variabel TTGO awal dan akhir	158
Tabel 5.18 Data uji deskriptif hasil penelitian variabel TNF- α (pg/mL)	159
Tabel 5.19 Hasil uji normalitas distribusi variabel TNF- α	160
Tabel 5.20 Hasil uji non parametrik <i>Wilcoxon signed rank test</i> variabel TNF- α awal dan akhir	161
Tabel 5.21 Data uji deskriptif hasil penelitian variabel kortisol (μ g/dL)	161
Tabel 5.22 Hasil uji normalitas distribusi variabel kortisol	163

Tabel 5.23 Hasil uji <i>paired t-test</i> variabel kortisol awal dan akhir	163
Tabel 5.24 Hasil uji T dua sampel bebas variabel delta kortisol awal dan akhir	164
Tabel 5.25 Data uji deskriptif hasil penelitian variabel sd-LDL (nmol/mL)	164
Tabel 5.26 Hasil uji normalitas distribusi variabel sd-LDL	165
Tabel 5.27 Hasil uji non parametrik <i>Wilcoxon signed rank test</i> variabel sd-LDL awal dan akhir	166
Tabel 5.28 Data uji deskriptif hasil penelitian variabel IL-10 (pg/mL)	166
Tabel 5.29 Hasil uji normalitas distribusi variabel IL-10	168
Tabel 5.30 Hasil uji non parametrik <i>Wilcoxon signed rank test</i> variabel IL-10 awal dan akhir	168
Tabel 5.31 Data uji deskriptif hasil penelitian variabel β -endorfin (pg/mL)	169
Tabel 5.32 Hasil uji normalitas distribusi variabel β -endorfin	170
Tabel 5.33 Hasil uji non parametrik <i>Wilcoxon signed rank test</i> variabel β -endorfin awal dan akhir	170
Tabel 5.34 Hasil uji <i>Mann-Whitney U</i> variabel delta β -endorfin awal dan akhir	171
Tabel 5.35 Nilai regresi dan signifikansi antar variabel	172
Tabel 5.36 Hasil uji non parametrik <i>Wilcoxon Signed Rank Test</i> variabel denyut jantung pertengahan dan akhir	166
Tabel 5.37 Hasil uji <i>Mann-Whitney U</i> variabel delta denyut jantung pertengahan dan akhir	166

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Lembar Informasi Untuk Subjek Penelitian	226
Lampiran 2	<i>Informed Consent</i> (Pernyataan persetujuan mengikuti penelitian)	231
Lampiran 3	Kuisisioner Penelitian	233
Lampiran 4	Sertifikat Laik Etik Penelitian	237
Lampiran 5	Bukti submit jurnal internasional	238
Lampiran 6	Data hasil penelitian kelompok puasa	256
Lampiran 7	Data hasil penelitian kelompok tidak puasa	258
Lampiran 8	Uji statistik variabel TDS	260
Lampiran 9	Uji statistik variabel TDD	264
Lampiran 10	Uji statistik variabel denyut jantung	268
Lampiran 11	Uji statistik variabel GDP	273
Lampiran 12	Uji statistik variabel TTGO (GDPP)	277
Lampiran 13	Uji statistik variabel TNF- α	281
Lampiran 14	Uji statistik variabel kortisol	285
Lampiran 15	Uji statistik variabel sd-LDL	290
Lampiran 16	Uji statistik variabel Interleukin 10	294
Lampiran 17	Uji statistik variabel β -endorfin	298
Lampiran 18	Uji analisis jalur (<i>stepwise regression</i>)	303
Lampiran 19	Jadwal dan menu pemberian makanan untuk responden selama Penelitian	306

DISERTASI

**PENGARUH DIET RENDAH KARBOHIDRAT TINGGI
PROTEIN TERHADAP KADAR TNF- α , INSULIN, AGEs,
TESTOSTERON BEBAS, EKSPRESI p38MAPK DAN
FOLIKULOGENESIS**

PENELITIAN EKSPERIMENTAL TIKUS MODEL SOPK - RESISTENSI INSULIN



HANY PUSPITA ARYANI

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

PENGARUH DIET RENDAH KARBOHIDRAT TINGGI PROTEIN
TERHADAP KADAR TNF- α , INSULIN, AGEs, TESTOSTERON BEBAS,
EKSPRESI p38MAPK DAN FOLIKULOGENESIS
PENELITIAN EKSPERIMENTAL TIKUS MODEL SOPK - RESISTENSI INSULIN

YANG TELAH DISETUJUI

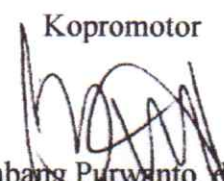
PADA TANGGAL 04 FEBRUARI 2021

Oleh
Promotor



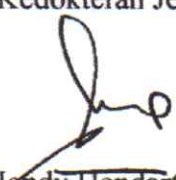
Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp. OG (K)
NIP. 196302171989111001

Kopromotor



Dr. Bambang Purwanto, dr., M.Kes
NIP. 198008282006041002

Mengetahui
KPS Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor



Prof. Dr. Hendy Hendarto dr., Sp. OG (K)
NIP. 196108172016016101

ABSTRAK

PENGARUH DIET RENDAH KARBOHIDRAT TINGGI PROTEIN TERHADAP EKSPRESI P38MAPK, KADAR TNF- α , INSULIN, AGEs, TESTOSTERON BEBAS DAN PERKEMBANGAN FOLIKEL

PENELITIAN EKSPERIMENT TIKUS MODEL SOPK-RESISTENSI INSULIN

Hany Puspita Aryani

Pendahuluan: infertilitas sering dikaitkan dengan sindroma polikistik, gangguan sensitivitas insulin, peningkatan testosteron bebas, proinflamasi TNF- α , AGEs yang berperan dalam perkembangan folikel. Asupan kalori tinggi salah satu menjadi penyebab peningkatan insulin.

Metode: penelitian eksperimental laboratorik yaitu *post test only control group design*. Terdiri tiga kelompok yaitu, kelompok kontrol negatif (K-) sebagai kelompok normal tidak mendapat perlakuan, kelompok kontrol positif (K+) tikus model SOPK-resistensi insulin diberi pakan standar dan kelompok perlakuan (P) tikus model SOPK-resistensi insulin diberi diet rendah karbohidrat tinggi protein (RKTP) penelitian selama 48 hari, melihat ekspresi p38MAPK, kadar TNF- α , insulin, testosteron bebas, AGEs dan perkembangan folikel. Pemeriksaan ELISA serum untuk kadar TNF- α , insulin, testosteron bebas, AGEs sedang ekspresi p38MAPK dan perkembangan folikel menggunakan jaringan ovarium secara imunohistokimia dan pewarnaan *hematoxilin eosin*.

Hasil: Kadar TNF- α ($p=0,017$), insulin ($p=0,001$), AGEs ($p=0,033$), testosteron bebas ($p=0,000$), perkembangan folikel sekunder ($p=0,001$) dan *deGraff* ($p=0,053$) dengan diet rendah karbohidrat tinggi protein pada tikus SOPK- resistensi insulin menunjukkan berbeda secara bermakna ($p<0,05$) antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, sedangkan ekspresi p38MAPK menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok ($p=0,149$).

Kesimpulan: Diet rendah karbohidrat tinggi protein menurunkan kadar TNF- α , insulin, testosteron bebas, AGEs, perbaikan perkembangan pada folikel sekunder dan *deGraff* namun tidak pada ekspresi p38MAPK.

Keyword: Diet rendah karbohidrat tinggi protein, ekspresi p38MAPK, Kadar TNF- α , insulin, testosteron bebas, AGEs, dan perkembangan folikel.

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Sampul Awal Disertasi.....	iii
Lembar Prasyarat Gelar.....	iv
Lembar Pengesahan	v
Lembar Penetapan Panitia Penguji	vi
Lembar Ucapan Terima Kasih.....	xv
Ringkasan	xviii
<i>Summary</i>	xx
Abstrak	xxi
<i>Abstract</i>	xxiii
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR ARTI, LAMBANG, SINGKATAN DAN ISTILAH.....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan penelitian	6
1.3.1 Tujuan umum	6
1.3.2 Tujuan khusus	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat teoritis	7
1.4.2 Manfaat praktis	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Konsep Sindroma Ovarium Polikistik.....	8
2.1.1. Definisi dan etiologi	8
2.1.2. Epidemiologi	9
2.1.3. Patofisiologi SOPK.....	9
2.1.3.1. Kelainan androgen.....	9
2.1.3.2. Gangguan folikulogenesis	10
2.1.3.3. Gangguan sekresi gonadotropin.....	12
2.1.3.4. Gangguan kerja insulin.....	12
2.1.4. Diagnosa sindroma ovarium polikistik.....	14
2.1.5. Terapi sindroma ovarium polikistik	15
2.1.5.1. Intoleransi glukosa	15
2.1.5.2. Infertilitas.....	16
2.2. Resistensi Insulin	17
2.2.1. Definisi resistensi Insulin	17
2.2.2. Epidemiologi.....	18

2.2.3.	Etiologi	18
2.2.4.	Patofisiologi	19
2.2.5.	Jalur mekanisme resistensi insulin	19
2.2.5.1.	Mekanisme endokrin	20
2.2.5.2.	Mekanisme inflamasi	21
2.2.6.	Tatalaksana dan Pencegahan	22
2.2.6.1.	Modifikasi diet	22
2.2.6.2.	<i>Physical activity</i> atau aktivitas fisik	23
2.2.6.3.	Obat yang mensensitisasi insulin	24
2.3.	<i>Tumor Necrosis Factor</i> α (TNF- α).....	24
2.3.1.	Definisi	24
2.3.2.	Mekanisme TNF- α	26
2.4.	Jalur <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i> (MAPK)	27
2.4.1.	Definisi MAPK	27
2.4.2.	Mekanisme MAPK	27
2.5.	<i>Advance Glycation Ends Products</i> (AGEs)	30
2.5.1.	Definisi AGEs	30
2.5.2.	Mekanisme AGEs	30
2.5.3.	Jenis reseptor AGEs	33
2.6.	Perkembangan Folikel	34
2.6.1.	Fase preantral	34
2.6.1.1.	Folikel primordial.....	34
2.6.1.2.	Folikel primer.....	34
2.6.1.3.	Folikel sekunder	35
2.6.2.	Fase antral	36
2.7.	Karbohidrat	38
2.7.1.	Karbohidrat sederhana	38
2.7.1.1.	Monosakarida	38
2.7.1.2.	Disakarida	39
2.7.2.	Karbohidrat kompleks	39
2.7.3.	Kebutuhan karbohidrat	39
2.8.	Protein.....	42
2.8.1.	Fungsi protein	43
2.8.1.1.	Berdasarkan fungsi protein	43
2.8.1.2.	Penggolongan protein berdasarkan sumbernya	44
2.8.2.	Ciri molekul protein	45
2.8.3.	Kebutuhan protein	45
2.8.4.	Dampak kekurangan dan kelebihan protein	46
2.8.4.1.	Dampak kekurangan protein	46
2.8.4.2.	Dampak kelebihan protein.....	46
2.9.	Lipid	47
2.9.1.	Definisi lipid	47
2.9.2.	Fungsi lipid	48
2.9.3.	Klasifikasi lipid	48
2.9.4.	Lipid plasma dan lipoprotein	48
2.10.	Penurunan Ekspresi p38MAPK, Kadar TNF- α , Insulin Testosteron Bebas, AGEs terhadap Perbaikan Perkembangan Folikel pada <i>Rattus norvegicus</i> model SOPK- RI yang diberi	

	diet Rendah Karbohidrat Tinggi Protein.....	52
2.11.	Kerangka Teori	59
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN		
3.1.	Kerangka Konsep	65
3.1.1.	Penjelasan kerangka konseptual	67
3.2.	Hipotesis Penelitian	69
BAB 4 METODE PENELITIAN		
4.1.	Jenis dan Rancangan penelitian	70
4.2.	Unit Ekspreiment dan Random Alokasi	71
4.2.1.	Unit eksperimen	71
4.2.2.	Besar sampel dan random alokasi	71
4.2.3.	Random alokasi	72
4.3.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	72
4.3.1.	Klasifikasi variabel penelitian	72
4.3.1.1.	Variabel independen	72
4.3.1.2.	Variabel antara	72
4.3.1.3.	Variabel dependen	72
4.3.2.	Definisi operasional	73
4.4.	Bahan Penelitian	76
4.5.	Instrumen Penelitian	76
4.6.	Lokasi dan Waktu	76
4.6.1.	Lokasi	76
4.6.2.	Waktu	76
4.7.	Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	77
4.7.1.	Persiapan hewan coba	77
4.7.2.	Perlakuan tikus dan pemodelan tikus SOPK	77
4.7.2.1.	Perlakuan tikus.....	77
4.7.2.2.	Pembuatan model SOPK-resistensi insulin	78
4.7.3.	Pakan tikus	79
4.7.4.	Pembedahan pada tikus	79
4.7.5.	Pembuatan preparat ovarium	79
4.7.6.	Pemeriksaan ELISA.....	81
4.7.7.	Tahap pengambilan/pengumpulan data	82
4.8.	Kerangka Operasional Penelitian.....	83
4.9.	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	84
4.10.	Kelayakan Etik.....	84
BAB 5 HASIL PENELITIAN		
5.1.	Deskriptif Karakteristik Tikus	85
5.2.	Analisis dan Hasil Penelitian	86
5.2.1.	Analisis normalitas.....	86
5.2.2.	Analisis ekspresi p38 MAPK.....	86
5.2.3.	Analisis kadar TNF- α	89
5.2.4.	Analisis kadar insulin	90
5.2.5.	Analisis kadar AGEs.....	91
5.2.6.	Analisis kadar testosteron bebas	92

5.2.7.	Analisis perkembangan folikel	93
5.2.7.1.	Folikel primer.....	96
5.2.7.2.	Folikel sekunder.....	97
5.2.7.3.	Folikel tersier.....	98
5.2.7.4.	Folikel <i>deGraff</i>	99
5.2.8.	Analisis <i>post hoc</i>	100
5.3.	Analisis Jalur.....	105
BAB 6 PEMBAHASAN		
6.1.	Pengaruh Perlakuan terhadap p38MAPK.....	108
6.2.	Pengaruh Perlakuan terhadap Kadar TNF- α	111
6.3.	Pengaruh Perlakuan terhadap Kadar Insulin.....	113
6.4.	Pengaruh Perlakuan terhadap Kadar AGEs	115
6.5.	Pengaruh Perlakuan terhadap Kadar Testosteron Bebas	116
6.6.	Perkembangan Folikel	117
6.7.	Temuan Baru pada Penelitian	119
BAB 7 KESIMPULAN		
7.1.	Kesimpulan	118
7.2.	Saran	119
7.3.		
DAFTAR PUSTAKA.....		120
LAMPIRAN.....		126