LAPORAN AKHIR TAHUN
PENELITIAN DASAR UNGGULAN PERGURUAN TINGGI
(PDUPT)

13.

POTENSI DIET KETOGENIK SEBAGAI ANTI OBESITAS DAN SUPRESOR PERTUMBUHAN SEL KANKER

TAHUN KE – 1 DARI RENCANA 3 TAHUN

Dr. PURWO SRI REJEKI, dr., M.Kes.	0012067503
Dr. LILIK HERAWATI, dr., M.Kes.	0014037509
Dr. MOHAMMAD ANAM AL ARIF M. P	0026096209

DIBIAYAI OLEH:
DIREKTORAT RISET DAN PENGABDIAN MASYARAKAT
DIREKTORAT JENDERAL PENGUATAN RISET DAN PENGEMBANGAN
KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
SESUAI DENGAN PERJANJIAN PENDANAAN PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
NOMOR: 122/SP2H/PTNBH/DRPM/2018

UNIVERSITAS AIRLANGGA
NOVEMBER 2018

LAPORAN AKHIR TAHUN
PENELITIAN DASAR UNGGULAN PERGURUAN TINGGI
(PDUPT)

POTENSI DIET KETOGENIK SEBAGAI ANTI OBESITAS DAN SUPRESOR PERTUMBUHAN SEL KANKER

TAHUN KE – 1 DARI RENCANA 3 TAHUN

Dr. PURWO SRI REJEKI, dr., M.Kes. 0012067503
Dr. LILIK HERAWATI, dr., M.Kes. 0014037509
Dr. MOHAMMAD ANAM AL ARIF M. P 0026096209

DIBIAYAI OLEH:
DIREKTORAT RISET DAN PENGABDIAN MASYARAKAT
DIREKTORAT JENDERAL PENGUATAN RISET DAN PENGEMBANGAN
KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
SESUAI DENGAN PERJANJIAN PENDANAAN PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT
NOMOR: 122/SP2H/PTNBH/DRPM/2018

UNIVERSITAS AIRLANGGA
NOVEMBER 2018

HALAMAN PENGESAHAN

Judul	: Potensi diet ketogenik sebagai anti obesitas dan supresor pertumbuhan sel kanker
Peneliti/Pelaksana	
Nama Lengkap	: PURWO SRI REJEKI,
Perguruan Tinggi	: Universitas Airlangga
NIDN	: 0012067503
Jabatan Fungsional	: Lektor
Program Studi	: Ilmu Kedokteran Klinik
Nomor HP	: 081331886808
Alamat surel (e-mail)	: purwo_faal@yahoo.com
Anggota (1)	
Nama Lengkap	: Dr. dr. LILIK HERAWATI S.Ked, M.Kes
NIDN	: 0014037509
Perguruan Tinggi	: Universitas Airlangga
Anggota (2)	
Nama Lengkap	: Dr MOHAMMAD ANAM AL ARIF M.P
NIDN	: 0026096209
Perguruan Tinggi	: Universitas Airlangga
Institusi Mitra (jika ada)	
Nama Institusi Mitra	: -
Alamat	: -
Penanggung Jawab	: -
Tahun Pelaksanaan	: Tahun ke 1 dari rencana 3 tahun
Biaya Tahun Berjalan	: Rp 105,000,000
Biaya Keseluruhan	: Rp 750,000,000

Mengetahui,
Dekan

(Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K))
NIP/NIK 195606081986121001

Kota Surabaya, 13 - 11 - 2018
Ketua,

(PURWO SRI REJEKI,)
NIP/NIK 197506122005012003

Menyetujui,
Ketua Lembaga Peneliti dan Inovasi

(Prof. Drs. Hery Purnobasuki, M.Si., Ph.D)
NIP/NIK 196705071991021001

RINGKASAN

Obesitas dan kanker merupakan dua kondisi dengan prevalensi yang semakin meningkat pada dasawarsa terakhir. Keduanya meningkatkan morbiditas, mortalitas dan pembiayaan kesehatan pada belahan dunia. Untuk itulah perlu dilakukan tatalaksana yang komprehensif pada kedua kondisi tersebut. Data koinsidens antara kanker dan BMI di Amerika Serikat didapatkan 28.000 kasus kanker baru pada laki-laki dan 72.000 pada perempuan yang disebabkan oleh berat badan berlebih atau obesitas. Obesitas sekarang ini diperkirakan sebagai penyebab kanker terpenting. Berat badan berlebih dan obesitas diasosiasikan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal, kanker payudara pascamenopause, kanker endometriosis, kandung empedu, pankreas, ginjal, dan liver.

Beberapa mekanisme yang diperkirakan terjadi pada obesitas yang meningkatkan kanker adalah pada obesitas terjadi peningkatan inflamasi kronik yang berpotensi merusak DNA dan memicu kanker. Pada obesitas terjadi peningkatan faktor lokal dan sistemik yang secara simultan, termasuk di dalamnya insulin, *insulin like growth factor 1* (IGF-1), sitokin proinflamasi, glukosa darah, asam lemak bebas dan leptin. Faktor-faktor tersebut bisa memicu terjadinya proses inflamasi kronik yang merupakan *modifier* lingkungan mikro tumor dan potensial mencetuskan kejadian kanker.

Cross talk antara obesitas dan probabilitas kanker ada pada resistensi insulin. Hal ini terjadi ketika terdapat ekses kalori input daripada output. Sel kanker membutuhkan lebih banyak glukosa untuk membuat dirinya hidup dan bertahan. Pemangkasan asupan glukosa pada diet berpotensi menurunkan asupan kalori, menurunkan kejadian obesitas, memperbaiki sensitivitas insulin dan menghambat pertumbuhan sel kanker. Untuk itulah perlu dicari pola diet yang optimal. Diet ketogenik adalah pola diet yang sedang marak dilakukan masyarakat. Diet ketogenik adalah diet yang menghasilkan keton di dalam darah, dengan meminimalisasi asupan karbohidrat dan bertujuan mengubah sumber energi sel dari glukosa menjadi asam lemak. Diet ini semula digunakan sebagai diet pendamping tatalaksana penderita epilepsi, dan sekarang marak digunakan sebagai terapi obesitas, namun formula, jadwal, mekanisme dan efek samping yang disebabkannya belum jelas.

Penelitian direncanakan adalah untuk mencari komposisi energi optimal pada tahun I, jadwal optimal di tahun II, mekanisme dan efek samping diet ketogenik pada tahun III. Hasil yang didapatkan diharapkan bermanfaat untuk mengatasi masalah obesitas dan kanker. Selain

itu diharapkan juga menguatkan pencapaian UNAIR dalam bidang penlitian kanker dan imunitas.

Pada realisasinya, pada tahun I fokus penelitian pada pencarian komposisi energi optimal dalam mencegah obesitas yang merupakan hulu dari *cross talk* permasalahan. Pada tahun ini, penelitian selain mencari komposisi energi optimal tetapi juga sudah mencari mekanisme yang terlibat di dalamnya. Untuk mencapai tujuan tersebut, mencit sebanyak 50 ekor dibagi menjadi lima kelompok. K1 Kelompok kontrol (12% lemak, 20% protein, 62% karbohidrat), K2 kelompok diet ketogenic 1 (30% lemak, 60% protein, 0% karbohidrat), K3 kelompok diet ketogenik 2 (45% lemak, 45% protein, 0% karbohidrat), K4 Kelompok diet ketogenik 3 (60% lemak, 30% protein, 0% karbohidrat) dan K5 Kelompok diet ketogenik 4 (75% lemak, 15% protein, 0% karbohidrat). Setelah diberikan perlakuan selama empat minggu dilakukan pengukuran berat badan, kadar kolesterol-HDL dan LDL serum, beserta ekspresi *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPARG) dan *uncouple protein* 1 (UCP1) di lemak viseral.

Hasil sementara yang didapatkan dari penelitian yang sudah didapatkan adalah berat badan. *Survival rate* pada K1 sebesar 100%, K2 sebesar 0%, K3 sebesar 70%, K4 sebesar 100%, dan K5 sebesar 30%. Perubahan berat badan selama empat minggu perlakuan adalah K1 (3,10±3,38) gram, K2 (-6,40±2,76) gram, K3 (-9,43±2,15) gram, K4 (-9,60±3,81) gram, dan K5 (-9,67±2,31) gram dengan $p<0,05$ antara K1 terhadap K3,K4, danK5. Untuk lemak viseral pada K1 (0,53±0,28) gram, K3 (0,06±0,08) gram, K4 (0,01±0,03) gram, dan K5 (0±0) gram dengan $p<0,05$. Sedangkan untuk rasio HDL/LDL serum K1 2,84, K3 4,29, K4 3,38 dan K5 2,74. Untuk ekspresi PPARG dan UCP1 pada lemak viseral masih dalam taraf pengerjaan imunohistokimia.

Dari hasil sementara bisa disimpulkan bahwa kelompok yang mempunyai survival rate tertinggi adalah K1 dan K4 , kelompok dengan penurunan berat badan terbanyak adalah K5 disusul K4, dan berat lemak viseral terendah adalah kelompok K5 disusul K4. Sedangkan untuk efek proteksi terhadap faktor risiko penyakit kardiovaskular adalah K3 disusul K4. Ke depan yang paling prospektif untuk memprevensi obesitas dan mencegah penumpukan lemak viseral adalah kelompok dengan mempertimbangkan survival rate adalah pemberian

komposisi diet ketogenic dengan proporsi lemak lebih tinggi daripada protein dengan perbandingan 2:1.

PRAKATA

AlhamduliLLaahi..

Puji syukur kami haturkan hanya kepada pemilik kecerdasan, yang mana sebaran ilmu di dunia ini hanyalah setetes dari lautan ilmu-Nya. Hanya dengan izin dan bimbinganNya maka penelitian ini bisa dikerjakan dan dilaporkan.

Penelitian yang akan dilakukan selama tiga tahun ini merupakan upaya untuk memenuhi kewajiban mencari ilmu sepanjang hayat dari Allah, dan menjalankan tugas penelitian Tri Darma Perguruan Tinggi. Penelitian ini terfokus pada pencarian sumber energy optimal yang baik untuk mencegah obesitas dan kanker beserta mekanisme dan efek sampingnya. Diet ketogenik yang marak dilakukan, bahkan menjadi pro-kontra di masyarakat bahkan di kalangan tenaga medis menjadi polemik tersendiri untuk diselesaikan. Semoga hasil penelitian ini akan memberikan pencerahan bagi penatalaksanaan obesitas dan kanker di dunia.

Peneliti

DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL

DAFTAR GAMBAR

BAB 1
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kanker adalah salah satu penyebab mortalitas utama di dunia. Pada tahun 2012, sekitar 8,2 juta mortalitas disebabkan oleh kanker. Di sisi lain, obesitas merupakan kondisi yang sangat berkaitan dengan kejadian kanker. Data koinsidens antara kanker dan BMI di Amerika Serikat dalam penelitian Globocan mendapatkan 28.000 kasus kanker baru pada laki-laki dan 72.000 pada perempuan yang disebabkan oleh berat badan berlebih atau obesitas (Arnold et al., 2012). Obesitas di satu sisi, prevalensinya makin meningkat setiap tahun. Hal ini berarti angka morbiditas, mortalitas dan pembiayaan kesehatan akan bertambah meningkat. Untuk itulah perlu dilakukan pendekatan tatalaksana yang komprehensif pada kedua kondisi tersebut. *Intake* makanan yang merupakan asupan nutrisi untuk pertumbuhan sel bisa berpotensi menjadi salah satu modalitas yang efektif. Kecenderungan penggunaan sel terhadap glukosa sebagai sumber energi utama pada sel normal, dan meningkat pada sel kanker. Glukosa yang meningkat di dalam darah akan meningkatkan pula peristiwa glikasi dan memicu inflamasi. **Pengalihan sumber energi dari glukosa ke lainnya membuka potensi sebagai prevensi dan terapi obesitas dan kanker**.

Obesitas sekarang ini diperkirakan sebagai penyebab kanker terpenting. Berat badan berlebih dan obesitas diasosiasikan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal, kanker payudara pascamenopause, kanker endometriosis, kandung empedu, pankreas, ginjal, dan liver (Denies and Palmer, 2017). Pada obesitas terjadi peningkatan faktor lokal dan sistemik yang secara simultan, termasuk di dalamnya insulin, *insulin like growth factor 1* (IGF-1), sitokin proinflamasi, glukosa darah, asam lemak bebas dan leptin. Faktor-faktor tersebut bisa memicu terjadinya proses inflamasi kronik yang merupakan *modifier* lingkungan mikro tumor dan potensial mencetuskan kejadian kanker.

Beberapa mekanisme yang diperkirakan terjadi pada obesitas yang meningkatkan kanker adalah pada obesitas terjadi peningkatan inflamasi kronik yang berpotensi merusak DNA dan memicu kanker (Gregor and Hotamisligil, 2011). Jaringan adiposa yang melimpah pada obesitas memproduksi estrogen berlebih, dan bisa meningkatkan risiko pada beberapa kanker tertentu, misalnya payudara dan endometrium. Orang obese juga terjadi peningkatan kadar insulin dan IGF-1 yang memicu hyperinsulinemia atau resistensi insulin. Kondisi ini memicu perkembangan kanker kolon, ginjal, prostat dan endometrium (Gallagher and

LeRoith, 2015). Adiposit memproduksi bermacam adipokin yang mempunyai potensi sebagai faktor perangsang atau penghambat pertumbuhan sel. Leptin merupakan adipokin perangsang pertumbuhan sel, sementara adiponektin lebih bersifat antiproliferatif. Adiposit juga menstimulasi *mammalian target of rapamycin* (mTOR) dan *AMP-activated protein kinase* (AMPK) yang berperan sebagai regulator pertumbuhan sel. Peningkatan risiko kanker pada obesitas juga ditambah dengan perubahan respon imun, efek sistem *nuclear factor kappa beta* dan stress oksidatif (Roberts et al., 2010). Obesitas juga memperburuk kualitas hidup, rekurens kanker, progesitivas kanker dan *survival* (prognosis)nya (Cale et al., 2003; Schmitz et al, 2013).

Pada beberapa penelitian menyebutkan ada korelasi antara inflamasi, perubahan metabolisme dan genotoksisitas antara mikrobiom di saluran cerna dengan kejadian kanker. Hal ini menguatkan bahwa pola makan akan berpengaruh pada timbulnya sampai kepada pengobatan kanker (Gallagher and LeRoith, 2015; Sheflin et al., 2014; Sivan et al., 2015). Pada beberapa kanker terjadi peningkatan kadar *insulin receptor A* (IR-A) yang berafinitas tinggi terhadap insulin dan berhubungan dengan faktor-faktor pertumbuhan. Reseptor ini berkontribusi terhadap penyakit metabolik dan kanker.

Cross talk antara obesitas dan probabilitas kanker ada pada resistensi insulin. Hal ini terjadi ketika terdapat ekses kalori input daripada output. Penggunaan karbohidrat dengan proporsi predominan pada pola makan memang lebih tidak membuat jenuh dan membuat adiksi. Hal ini tentu semakin membuat kita semakin mengalami ketergantungan terhadap glukosa. Sel kanker membutuhkan lebih banyak glukosa untuk membuat dirinya hidup dan bertahan. Pemangkasan asupan glukosa pada diet berpotensi menurunkan asupan kalori, menurunkan kejadian obesitas, memperbaiki sensitivitas insulin dan menghambat pertumbuhan sel kanker. Untuk itulah perlu dicari pola diet yang optimal.

Diet ketogenik adalah pola diet yang sedang marak dilakukan masyarakat. Diet ketogenik adalah diet yang menghasilkan keton di dalam darah, dengan meminimalisasi asupan karbohidrat dan bertujuan mengubah sumber energi sel dari glukosa menjadi asam lemak. Diet ini semula digunakan sebagai diet pendamping tatalaksana penderita epilepsi, dan sekarang marak digunakan sebagai terapi obseitas. **Tetapi bagaimana potensi sesungguhnya sebagai antiobesitas dan supresor pertumbuhan sel kanker beserta mekanisme yang terjadi belum dieksplorasi dengan jelas**. Di kalangan masyarakat, penggunaan diet ketogenik juga menjadi sesuatu yang kontradiktif mengingat lemak mempunyai proporsi amat tinggi, ketakutan akan efek samping terhadap dislipidemia, risiko aterosklerotik dan penyakit jantung koroner. **Tetapi bagaimana keamanan dan efek samping diet ketogenik belum bisa diterangkan.** Untuk itulah, penelitian ini bertujuan

untuk membuktikan potensi diet ketogenik sebagai antiobesitas dan supresor pertumbuhan sel kanker, mencari formula dan jadwal yang optimal, mekanisme yang mendasari dan efek samping yang ditimbulkan oleh diet ini yang direncanakan akan dicapai selama tiga tahun penelitian.

Obesitas yang merupakan hulu dari *cross talk* permasalahan, pada tahun I menjadi prioritas realisasi. Asumsi bahwa dengan menangani obesitas, maka masalah morbiditas dan mortalitas lebih hilir, bisa diminimalisasi. Komposisi energi yang optimal dalam diet ketogenik untuk memprevensi obesitas belum diketahui secara jelas. Untuk itu dibutuhkan pengetahuan peranan komposisi sumber energi terhadap indikator obesitas beserta mekanisme yang terlibat di dalamnya. Panjang badan dan berat badan mencerminkan indeks Lee yang setara dengan *Body Mass Index* di manusia, yang bisa memperkirakan status nutrisi. Regulasi homeostasis energi jangka pendek juga perlu diketahui mengingat perannya dalam menentukan rasa lapar dan kenyang; untuk itu diperlukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa, dan kadar keton darah. Diet ketogenik juga dikhawatirkan meningkatkan risiko penyakit jantung dan koroner, sehingga pemeriksaan kadar kolesterol-HDL dan LDL serum perlu dilakukan. Adipogenesis dan lipogenesis bisa dideteksi dengan melihat modulator utama kedua peristiwa tersebut, yaitu ekspresi *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPARG) di jaringan adiposa. Sementara *uncouple protein* 1 (UCP1) di lemak viseral juga dilihat untuk melihat apakah diet ini mampu mempengaruhi *fat browning* di sel lemak viseral.

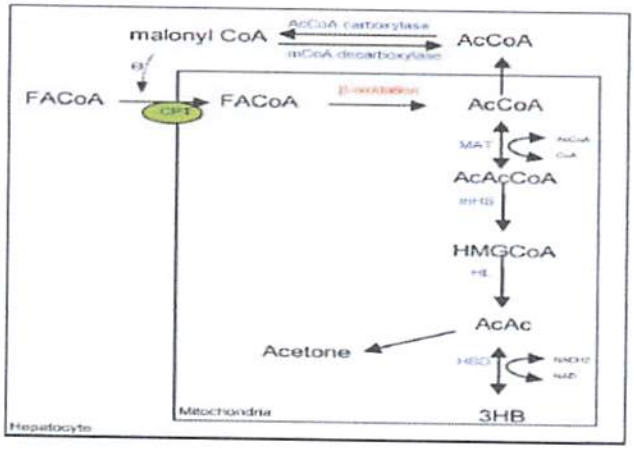
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

Diet Ketogenik

Diet ketogenik adalah diet yang menghasilkan keton di dalam darah, dengan meminimalisasi asupan karbohidrat dan bertujuan mengubah sumber energi sel dari glukosa menjadi asam lemak. Diet ini sedang marak oleh masyarakat, tetapi jumlah karbohidrat yang digunakanpun bervariasi, belum ada kesepakatan yang jelas untuk menimbulkan keton di dalam darah. Di sisi lain penggunaan lemak sebagai sumber energi utama dikhawatirkan efek samping potensialnya terhadap risiko kardiovaskular (Sumithran and Proietto, 2008). Diet ketogenik digunakan pada penderita epilepsy refrakter anak-anak (Freeman et al., 2006).

Diet ini mempunyai komposisi berbeda yang bertujuan untuk mendapatkan keton yang lebih tinggi dalam darah.Terminologi badan keton mengacu pada tiga komponen, yaitu asetoasetat, 3-Hidroksibutirat dan aseton.Kadar keton yang bersirkulasi tergantung pada kecepetan produksi (ketogenesis) dan penggunaannya (ketolisis). Asetoasetat dan 3-Hidroksibutirat merupakan keton utama yang dihasilokan dan digunakan dalam kondisi glukosa darah sangat rendah. Sedangkan aseton dibentuk melalui dekarboksilasi asetoasetat (Mitchell et al., 1995).Ketiganya disintesis di mitokondria hepatosit perivenous, seperti pada gambar 2.1(Sumithran and Proietto, 2008). Badan keton ini merupakan bahan yang amat penting buat otak ketika kadar glukosa darah amat rendah. Keton menyediakan 2-6% kebutuhan energi ketika seseorang puasa semalaman, 30-40% setelah 3-4 hari puasa (Laffel, 1999) dan kadarnya akan menurun selama olahraga serta akan meningkat pada saat diet tinggi lemak (Mitchell et al., 1995). Kadar keton patologis dijumpai pada pasien diabetes melitus, ketoasidosis alkoholik dan pada bayi baru lahir yang mengalami gangguan metabolisme



Abbreviations:
FACoA – fatty acyl CoA
mCoA – malonyl CoA
CPT – carnitine palmityl transferase
AcCoA – acetyl CoA
AcAcCoA – acetoacetyl CoA
AcAc – acetoacetate
3HB – 3-β-hydroxybutyrate
MAT – methylacetoacetyl CoA thiolase
mHS – HMGCoA synthase
HL – HMGCoA lyase
HBD – 3-β-hydroxybutyrate dehydrogenase

Gambar 2.1 Ketogenesis di dalam hepatosit (Sumithran and Proietto, 2008)

Ketolisis terjadi di mitokondria ekstrahepatik di mana bada keton diubah menjadi asteil ko-A dan menghasilkan energi. Prosesnya terdiri dari tiga tahap, yaitu perubahan asetoasetat menjadi aseto asetil ko-A, kemudian diubah menjadi asetil ko-A. Asetil ko-A bisa mengalami reaksi dua arah menjadi hidroksibutirat.

Selama starvasi, kadar keton tubuh meningkat sejak hari ketiga dan akan terus naik untuk mencapai kondisi plateau di sekitar 8 mmol/liter setelah 5-6 minggu starvasi (Robbinson and Williamson, 1980). Ketika kadar keton dan glukosa di dalam darah rendah maka asam lemak bebas menjadi sumber energi utama di otot (Fukao et al., 2004). Keton yang tersedia diprioritaskan untuk pemenuhan kebutuhan otak (Robbinson and Williamson, 1980). Penggunaan keton sebagai sumber energi pada diet ketogenikini telah ditinjau oleh Sumithran and Proietto, 2008 dan masih terdapat banyak pertentangan pada jumlah karbohidrat, mekanisme dan efek samping yang diakibatkan oleh penggunaan pola diet ini. Untuk itu dibutuhkan eksplorasi formula optimal, jadwal pemberian beserta mekanisme dan efek samping yang diakibatkan.

Obesitas

Obesitas dan *overweight* meningkat secara dramatis dan telah menjadi masalah kesehatan baik di negara berkembang dan di negara maju (Reily, 2005). Obesitas merupakan kondisi di mana tubuh mengalami kelebihan lemak yang terakumulasi dan berefek merugikan bagi kesehatan seseorang karena menstimulasi proses inflamasi kronik (Dandona *et al.*, 2005). Obesitas menyebabkan atau mengeksaserbasi banyak problem kesehatan, misalnya diabetes tipe 2, penyakit kardiovaskuler (hipertrofi ventrikelkiri, kardiomiopati akibat lipid, gagal jantung serta kematian yang mendadak) dan beberapa kanker (Somoza *et al.*, 2007).

Obesitas terjadi karena terdapat ketidakseimbangan energi.Keseimbangan energi di dalam tubuh ditentukan oleh masukan energi dan keluaran energi tubuh. Bila asupan energi lebih banyak daripada keluaran energi maka disebut sebagai keseimbangan positif dan terjadilah peningkatan berat badan. Sebaliknya, bila keluaran energi lebih banyak daripada masukan energi maka akan terjadi keseimbangan energi negatif, penurunan berat badan akan terjadi pada orang tersebut. Penyimpanan energi di dalam tubuh dalam bentuk lemak.

Berdasarkan morfologi dan marker histokimia, maka depot adiposa terklasifikasi menjadi dua, yaitu jaringan adiposa putih (*white adipose tissue*=WAT) dan jaringan adiposa

coklat (brown adipose tissue=BAT). Jaringan lemak putih (WAT) berisi tetes lemak yang banyak sehingga penampakan terlihat nukleus terdesak ke tepi. Pada WAT ini lemak yang disimpan terutama trigliserid dan kolesterol ester (Fawcett, 2002).Pada manusia dewasa, WAT merupakan bentukan yang melimpah. WAT yang matur disusun oleh adiposit unilokular secara predominan. Pada tahap ini, sel mengandung vakuola lipid singgel yang melingkupi sebagian besar volume sel. Inti sel terdorong ke tepi dan sitoplasma yang sedikit mengelilingi vakuola lipid. Sehingga sel ini disebut sebagai sel *signet ring*.

Sedangkan Jaringan lemak coklat (BAT) berbentuk poligonal dengan nukleus yang terletak tidak di tengah tetapi tidak juga di tepi. Sel berwarna coklat, karena kandungan mitokondrianya yang banyak. BAT ini disebut juga lemak bayi yang berguna untuk menyimpan panas (Fawcett, 2002).BAT tidak sering ditemukan pada manusia dewasa dan dihubungkan dengan spesies yang mengalami hibernasi pada mamalia dewasa. Adiposit BAT bersifat multilokular, terdiri dari banyak vakuol lemak yang kecil-kecil. Pada pemeriksaan imunohistokimia, adiposit BAT menunjukkan ekspresi *uncoupling protein1* (UCP1), sebuah protein mitokondrial yang dapat menghasilkan panas tanpa menggigil (nonshivering).Pada perkembangan ke adiposit, p*eroxisome proliferator activated receptorgamma2*(PPARG2) merupakan modulator utama (Schaeffer, 2006).

BAB 3

TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan diatas maka tujuan dari penelitian ini adalah:

Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini yaitu untuk menemukan komposisi terbaik dari diet ketogenik yang diharapkan dapat memberi hasil optimal berupa penurunan berat badan yang efisien dengan melihat dari kadar HDL, LDL, ekspresi PPARG dan UCP-1 pada mencit.

Tujuan khusus

1. Mempelajari perbandingan karbohidrat, protein, dan lemak yang sesuai untuk diet ketogenik.
2. Membuktikan diet ketogenik dapat menghambat obesitas secara in vivo pada beberapa formula.
3. Mempelajari kadar HDL, LDL, ekspresi PPARG dan UCP-1 pada mencit yang diberikan diet ketogenik.
4. Menentukan dan menganalisis pengaruh komposisi diet ketogenik yang tepat terhadap kadar HDL, LDL, ekspresi PPARG dan UCP-1 pada mencit.

Manfaat Penelitian

Manfaat akademis

1. Memberikan wawasan mengenai komposisi diet ketogenik yang tepat dengan memperhatikan pengaruhnya terhadap kadar HDL, LDL, ekspresi PPARG dan UCP-1 pada mencit.
2. Menambah pengetahuan mengenai salah satu cara prevensi obesitas.

Manfaat praktis

1. Bagi Pendidikan

   Sebagai referensi yang menjelaskan keterkaitan komposisi diet ketogenik yang tepat terhadap kadar HDL, LDL, ekspresi PPARG dan UCP-1 pada mencit.
2. Bagi intansi kesehatan

   Sebagai masukan untuk pencegahan masalah obesitas menggunakan metode diet ketogenik.
3. Bagi Masyarakat

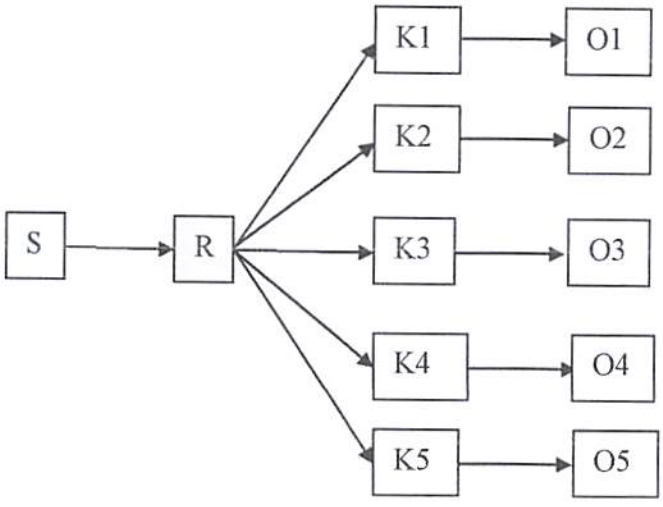
   Memberi informasi pada masyarakat akan pentingnya mencegah obesitas dengan memperhatikan kandungan dalam diet yang dikonsumsi sehari-hari.

BAB 4

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian eksperimental laboratoris dengan pendekatan *randomized post test only control group design*.



Gambar 4.1 Rancangan penelitian

Keterangan:

S : Sampel
R : Randomisasi
K1 : Kelompok kontrol (12% lemak, 20% protein, 62% karbohidrat)
K2 : Kelompok diet ketogenik 1 (30% lemak, 60% protein, 0% karbohidrat)
K3 :Kelompok diet ketogenik 2 (45% lemak, 45% protein, 0% karbohidrat)
K4 :Kelompok diet ketogenik 3 (60% lemak, 30% protein, 0% karbohidrat)
K5 :Kelompok diet ketogenik 4 (75% lemak, 15% protein, 0% karbohidrat)
O1 : Pengamatan *posttest* K1
O2 : Pengamatan *posttest* K2
O3 : Pengamatan *posttest* K3
O4 : Pengamatan *posttest* K4
O5 : Pengamatan *posttest* K5

Penelitian telah mendapatkan laik etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Hewan dengan nomor 2.KE.124.07.2018 yang terlampir pada lampiran 1.

Unit Replikasi, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel

Unit replikasi

Unit replikasi yang digunakan yaitu mencit (*Mus musculus)* yang memenuhi syarat:

a. jenis kelamin jantan

b. umur 2-3 bulan

c. berat badan 15-35 gram

d. kondisi sehat fisik

Besar sampel

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini dapat dihitung menggunakan rumus Higgins dan Klinbaum:

$$n = \frac{1}{1-f} \times \frac{2\,(Z\alpha + Z\beta)^2 \,.\, SD^2}{(Xc - Xt)^2}$$

Keterangan :

n	: Besar sampel
Xc	: Rata-rata kelompok kontrol
Xt	: Rata-rata kelompok eksperimen
SD	: Standart deviasi
f	: Kemungkinan gagal
Zα	: Nilai tabel Z dari α
Zβ	: Nilai tabel Z dari β

Jumlah sampel tiap kelompok dari perhitungan tersebut adalah 10 ekor.

Teknik pengambilan sampel

Sampel diambil dengan randomisasi, dilakukan penomoran dengan label pada mencit kemudian dilakukan lotre untuk dimasukkan masing – masing kelompok sebanyak 10 ekor. Mencit diberi tanda dibagian tubuhnya berupa warna yang berbeda-beda untuk mempermudah pengamatan antar kelompok.

Variabel Penelitian

Variabel bebas (independent)

Variabel bebas berupa jenis perlakuan yang diberikan yaitu komposisi makronutrien energi diet ketogenik

Variabel tergantung (dependent)

Variabel tergantung pada penelitian ini yaitu:

a. Berat badan
b. Berat lemak viseral
c. Ekspresi PPARG lemak viseral
d. Ekspresi UCP-1 lemak viseral
e. Kadar HDL dan LDL serum

Variabel kendali

Variabel kendali yang ditentukan pada penelitian ini meliputi:

a. Jenis hewan coba
b. Jenis kelamin hewan coba
c. Umur hewan coba
d. Kesehatan fisik hewan coba
e. Berat badan awal hewan coba
f. Kondisi kandang hewan coba

Bahan penelitian

Bahan penelitian

1) Hewan coba

Hewan coba yang dipakai adalah mencit *Mus musculus* yang didapatkan dari Fakultas Pusat Veteriner Farmasi (Pusvetma) Surabaya.

2) Bahan untuk perlakuan

Diet kontrol menggunakan AIN 93G-MX dan diet ketogenik dengan pembagian komposisi makronutrien dilakukan oleh ahli pakan hewan dari Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Hasil analisis pakan terlampir di lampiran 2.

3) Bahan untuk pemeriksan

Bahan untuk pemeriksaan adalah :

a. Isoflurane (3% dalam oksigen),
b. *Phosphate buffer saline (PBS),*
c. Larutan buffer hipotonik (3ml),
d. Nitrogen cair,
e. Kit IHK PPARG
f. Kit IHK UCP-1

Instrumen Penelitian

Instrumen yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah :

a. Kandang hewan coba
b. Tempat makanan (pellet)
c. Botol minum untuk mencit
d. Timbangan torbal (Thorsion Balance) untuk berat badan mencit
e. Lempengan logam untuk pembedahan mencit
f. Alat bedah mencit berupa pisau, gunting, dan pinset
g. Tabung reaksi

Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dalam waktu 5 minggu di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga.

Prosedur Penelitian

Aklimitasi hewan coba

Mencit *(Mus musculus)* yang memenuhi kriteria dikandangkan selama 7 hari untuk adaptasi. Mencit diberi pakan standart AIN 93G MX dengan acuan 12 : 12 jam siklus terang gelap. Setelah 7 hari, mencit dimasukkan ke dalam masing-masing kelompok secara acak.

Pembagian kelompok hewan coba

Pembagian kelompok dilakukan satu hari sebelum perlakuan. Mencit sebanyak 50ekor dibagi secara acak ke dalam lima kelompok, sehingga masing – masing kelompok beranggota 10 ekor mencit, yaitu :

K1 : Kelompok kontrol (12% lemak, 20% protein, 62% karbohidrat)

K2 : Kelompok diet ketogenik 1 (30% lemak, 60% protein, 0% karbohidrat)

K3 :Kelompok diet ketogenik 2 (45% lemak, 45% protein, 0% karbohidrat)

K4 :Kelompok diet ketogenik 3 (60% lemak, 30% protein, 0% karbohidrat)

K5 :Kelompok diet ketogenik 4 (75% lemak, 15% protein, 0% karbohidrat)

Penomoran kepada mencit dilakukan secara acak lalu dilakukan lotre untuk menentukan kelompok masing-masing mencit.

Pelaksanaan perlakuan

Diet ketogenik diberikan dengan dosis yang sudah ditentukan sebelumnya sebanyak satu kali sehari. Kelompok kontrol juga diberikan diet standart AIN 93G MX pada waktu yang sama saat pemberian diet ketogenik.

Pengambilan data

Penimbangan berat badan mencit dilakukan pada setiap minggu. Pengambilan darah mencit dilakukan di akhir perlakuan digunakan untuk dilakukan pemeriksaan kadar HDL dan LDL. Pengukuran berat lemak viseral mencit dilakukan di akhir penelitian. Pengukuran ini untuk mengetahui perbandingan berat badan mencit dengan pemberian perlakuan yang berbeda.

Pengukuran immunoassay dilakukan satu kali di akhir penelitian. Pengukuran ini untuk menilai ekspresi PPARG dan UCP-1 pada jaringan lemak viseral mencit.

Analisis Data

Data hasil penelitian dianalisis dengan :

- Uji normalitas
- Uji homogenitas
- Uji Anova
- Uji LSD

BAB 5

HASIL DAN LUARAN YANG DICAPAI

Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pada penelitian ini, 50 ekor mencit yang diberikan pakan, terjadi kematian pada beberapa kelompok di minggu-minggu awal sampai dengan minggu keempat. Pada K1 (kontrol, 12% lemak, 20% protein, 62% karbohidrat) mempunyai survival rate 100% artinya, keseluruhan mencit hidup, K2 (30% lemak, 60% protein, 0% karbohidrat) mempunyai survival rate 0% di minggu kedua, K3 (45% lemak, 45% protein, 0% karbohidrat) mempunyai survival rate 70%, K4 (60% lemak, 30% protein, 0% karbohidrat) mempunyai survival rate 100% dan K5 (75% lemak, 15% protein, 0% karbohidrat) mempunyai survival rate sebesar 30%.

Dari data survival rate ini bisa dilihat bahwa diet dengan komposisi karbohidrat>protein>lemak mempunyai survival rate tertinggi. Sedangkan diet ketogenic yang komposisi lemak>protein mempunyai survival rate lebih baik bila dibandingkan dengan komposisi lemak=protein atau protein>lemak. Hal ini dimungkinkan karena pengaruh metabolism yang terjadi di dalam tubuh. Glukosa yang merupakan struktur sederhana dari karbohidrat lebih mudah dilakukan pemecahan untuk digunakan sebagai sumber energi, yang kemudian disusul oleh lemak dan protein. Bahkan karbohidrat dianggap sebagai penghemat lemak dan protein. Lemak sendiri terlihat lebih protektif daripada protein dan dikenal sebagai penghemat protein. Sedangkan protein, untuk didegradasi menjadi energi membutuhkan rangkaian metabolism yang lebih kompleks dan keluaran energi yang lebih tinggi, yang disebut sebagai specific dynamic action. Selain itu ada dampak meningkatnya keluaran limbah metabolism yang lebih tinggi yaitu amoniak yang harus diubah ke bentuk ureum agar tidak bersifat toksik di dalam tubuh.

Berat badan mencit

Perkembangan berat badan mencit bisa dilihat di tabel 5.1. Sebelum dilakukan uji anova dan LSD, maka terlebih dulu dilakukan uji normalitas menggunakan Kolmogorov Smirnov dengan $p>0,05$. Setelah itu dilakukan uji homogenitas dengan menggunakan uji Lavene dan didapatkan nilai $p>0,05$. Karena data berdistribusi normal dan homogen, maka uji Anova dilakukan.

Tabel 5.1 Rerata berat badan pada tiap minggu pada tiap-tiap kelompok

Kelompok	BB 1 (gram)	BB 2 (gram)	BB 3 (gram)	BB 4 (gram)	Δ BB (gram)
K1	26,20±2,86[a]	25,20±4,13[a]	25,90±5,65[a]	26,90±4,88[a]	3,10±3,38[a]
K2	21,10±3,54[b]	22,10±3,76[a]	21,1±2,88[b]	19,2±3,79[b]	-6,40±2,76[b]
K3	21,28±4,89[b]	18,57±5,09[b]	15,71±3,59[b]	14,71±3,73[b]	-9,43±2,15[b]
K4	19,6±3,17[b]	17,30±2,87[b]	16,00±1,94[b]	13,80±1,55[b]	-9,60±3,81[b]
K5	22,00±4,17[a]	18,33±1,53[b]	16,00±1,00[b]	15,00±1,73[b]	-9,67±2,31[b]

Keterangan: superscript berbeda menyatakan terdapat perbedaan bermakna, dengan $p<0,05$

Pada Δ BB di tabel 5.1 bisa dilihat bahwa penurunan berat badan terbanyak secara berurutan adalah K5>K4>K3>K2. Sedangkan pada K1 yang mengandung karbohidrat di dalam komposisinya terjadi peningkatan berat badan. Hal ini memang bisa disimpulkan bahwa semakin tinggi komposisi lemak di dalam diet akan semakin menurunkan berat badan. Dan pada urutan serial waktu, perbedaan berat badan di keseluruhan kelompok terjadi setelah pada minggu ketiga pemberian pakan

Berat lemak viseral

Berat lemak viseral mencit bisa dilihat di tabel 5.2. Sebelum dilakukan uji anova dan LSD, maka terlebih dulu dilakukan uji normalitas menggunakan Kolmogorov Smirnov dengan $p>0,05$. Setelah itu dilakukan uji homogenitas dengan menggunakan uji Lavene dan didapatkan nilai $p<0,01$. Karena data berdistribusi normal dan tidak homogen, maka uji non parametrik yang dilakukan.

Tabel 5.2 Rerata berat lemak viseral di akhir penelitian pada tiap-tiap kelompok

Kelompok	n	Lemak viseral (gram)	Min	Max
K1	10	0,53 ± 0,28[a]	0,9	0,1
K2	0			
K3	7	0,06 ± 0,08[b]	0,2	0

K4	10	0,01 ±0,03[c]	0,1	0
K5	3	0 ± 0[c]	0	0

Dari tabel 5.2 bisa dilihat bahwa rerata lemak viseral berdasarkan berat terbanyak sampai terkecil adalah dari K1>K3>K4>K5 yang bisa disimpulkan bahwa semakin tinggi proporsi lemak, maka semakin rendah berat lemak viseral. Namun bila dikombinasi dengan survival rate, maka bisa dilihat bahwa K4 mempunyai hasil yang terbaik yaitu dengan survival rate tertinggi dengan masaa lemak yang sedikit.

Kadar HDL dan LDL serum

Data HDL dan LDL dilakukan uji homogenitas dengan Uji Lavene dan dipatkan p=0,242 untuk HDL dan LDL p=0,477. Untuk uji anova sebenarnya pada HDL didapatkan p=0.001 dan LDL p=0,126. Tetapi pada Kadar HDL dan LDL serum masih belum bisa ditarik kesimpulan bila dibandingkan antar 5 kelompok, karena masih belum dipenuhinya syarat LSD, yaitu dalam satu kelompok terdapat lebih dari satu sampel. Untuk lengkapnya bisa dilihat pada tabel 5.3

Tabel 5.3 Rerata kadar HDL dan LDL di akhir penelitian pada tiap-tiap kelompok

Kelompok	n	Kadar HDL serum (mg/dL)	Kadar LDL serum (mg/dL)	Rasio HDL/LDL
K1	10	60,30 ± 9,22	21,20 ± 3,65	2,84
K2	0	0	0	0
K3	5	79,00 ± 3,81	18,40 ± 4,34	4,29
K4	3	80,33 ± 2,52	23,67 ± 2,08	3,38
K5	1	74,00 ± 0	27,00 ± 0	2,74

Dari tabel 5.3 dapat diasumsikan secara sementara bahwa kadar HDL pada kelompok K4 adalah yang tertinggi, sedangkan kelompok K1 adalah yang terendah. Sedangkan untuk kadar LDL sementara kelompok K4 juga yang tertinggi dan kelompok K3 adalah yang terendah. Namun efek proteksi terhadap system kardiovaskular jauh lebih dicerminkan bila kita

menghitung rasio HDL/LDL. Dari tabel 5.3 bisa dilihat bahwa efek proteksi secara berurutan dari yang tinggi ke rendah adalah K3>K4>K1>K5

Luaran yang Dicapai

1. Draft naskah
2. Draft buku Adipogenesis

Kedua draft bisa dilihat di lampiran 3 dan lampiran 4.

BAB 6

RENCANA TAHAPAN BERIKUTNYA

Tahun Pertama

Dari penelitian pada tahun pertama, rencana berikutnya diantaranya:

- Menyelesaikan penelitian dan menulis publikasi
- Menyelesaikan pengerjaan buku

Tahun Kedua

Tahun kedua akan difokuskan pada penelusuran efek diet ketogenik pada pertumbuhan sel kanker dan mekanisme yang terlibat di dalamnya beserta penulisan buku. Penelitian akan dilakukan di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Pusat Stem Cell Universitas Airlangga dan di Universitas Gajah Mada.

Tahun Ketiga

Tahun III bertujuan mencari mekanisme dan efek samping penggunaan diet ketogenik jangka panjang sebagai antiobesitas dan supresor pertumbuhan sel kanker secara in vivo. Penelitian dilakukan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Dengan mempertimbangkan survival rate, penurunan berat badan, berat lemak viseral dan proteksi terhadap faktor risiko kardiovaskuler, maka untuk penurunan berat badan dan prevensi obesitas dengan komposisi lemak yang dua kali lipat daripada protein.

Saran

Obesitas dan kanker masih membutuhkan terobosan-terobosan terapi yang tidak mahal, sehingga masih dibutuhkan eksplorasi lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. Lancet Oncology 2015; 16(1):36-46.

Bashur, L. and Zhou, G. (2013) 'Cancer Stem Cells in Osteosarcoma', *Case Orthop J.*, 10(1), pp. 38–42.

Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(17):1625-1638.

Codony-servat, J. and Rosell, R. (2015) 'Cancer stem cells and immunoresistance: clinical implications and solutions', 4(4), pp. 689–703. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.12.11.

Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P and Garg R2005,'Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on InteractionsBetween Obesity, Diabetes, and Inflammation', Circulation, vol.111, pp.1448-1454.

Denis GV and Palmer JR. "Obesity-associated" breast cancer in lean women: metabolism and inflammation as critical modifiers as risk. Cancer Prevention Research 2017; 10(4):235-43

Fawcett Don W 2002, *Text Book of Histology*, edisi 12, EGC, Jakarta

Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects. Epilepsy Res 2006:68.

Fukao T, Lopaschuk GD, Mitchell GA. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. Prostag Leukot Essent Fatty Acids 2004;70:243—51.

Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and diabetes: The increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiological Reviews* 2015; 95(3):727-748.

Gregor MF, Hotamisligil GS.Inflammatory mechanisms in obesity.*Annual Review of Immunology* 2011; 29:415-445.

Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. Diabetes Metab Res Rev 1999;15:412—26.

Li, Y., Rogoff, H. a, Keates, S., Gao, Y., Murikipudi, S., Mikule, K., Leggett, D., Li, W., Pardee, A. B. and Li, C. J. (2015) 'Suppression of cancer relapse and metastasis by inhibiting cancer stemness.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(6), pp. 1839–1844. doi: 10.1073/pnas.1424171112.

Mitchell GA, Kassovska-Bratinova S, Boukaftane Y, Robert MF, Wang SP, Ashmarina L, et al. Medical aspects of ketone body metabolism. Clin Invest Med 1995;18:193—216.

National Cancer Institute (2015) *What Is Metastatic Cancer?,Cancer Types*

Reilly, JJ, 2005. Descriptive epidemiology and health consequences of childhood obesity' *Best Practice and Research Clinical Endocrinology Metabolism*, 19: 327–341.

Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annual Review of Medicine* 2010; 61:301–316

Robinson AM, Williamson DH. Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. Physiol Rev 1980;60:143—87.

Schaffler A, Muller-Ladner U, Scholmerich J, and C. Buchler C, 2006.Role of Adipose Tissue as an Inflammatory Organ inHuman Diseases, *Endocrine Reviews* 27: 449–467

Schmitz KH, Neuhouser ML, Agurs-Collins T, et al. Impact of obesity on cancer survivorship and the potential relevance of race and ethnicity. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105(18):1344-1354.

Sheflin AM, Whitney AK, Weir TL. Cancer-promoting effects of microbial dysbiosis.*Current Oncology Reports* 2014; 16(10):406.

Signore, M., Ricci-Vitiani, L. and De Maria, R. (2013) 'Targeting apoptosis pathways in cancer stem cells', *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd, 332(2), pp. 374–382. doi: 10.1016/j.canlet.2011.01.013.

Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350(6264):1084-1089

Somoza B, Guzma R, Cano V, Merino B, Ramos P, Di´ez-Fernandez C, Fernandez-Alfonso MS, and Mariano RG. 2007. Induction of Cardiac Uncoupling Protein-2 Expression and Adenosine 5_-Monophosphate-Activated Protein Kinase Phosphorylation during Early States of Diet-Induced Obesity in Mice.*Endocrinology* 148: 924–931.

Sumithran P and Proietto J. Ketogenic diets for weight loss: A review of their principles, safety and efficacy. Obesity Research & Clinical Practice (2008) 2, 1—13

Tsuruo, T., Naito, M., Tomida, a, Fujita, N., Mashima, T., Sakamoto, H. and Haga, N. (2003) 'Molecular targeting therapy of cancer: drug resistance, apoptosis and survival signal', *Cancer Sci*, 94(1), pp. 15–21. doi: 10.1111/j.1349-7006.2003.tb01345.x.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat Kelaikan Etik

KOMISI ETIK PENELITIAN
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
Animal Care and Use Committee (ACUC)

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
" ETHICAL CLEARENCE "

No : 2.KE.124.07.2018

KOMISI ETIK PENELITIAN (*ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE*)
FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA,
TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA :

PENELITIAN BERJUDUL	: Potensi Diet Ketogenik Sebagai Antiobesitas dan Supresor Pertumbuhan Sel Kanker
PENELITI UTAMA	: Purwo Sri Rejeki
UNIT/LEMBAGA/TEMPAT PENELITIAN	: Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
DINYATAKAN	: LAIK ETIK

Surabaya, 24 Juli 2018

Mengetahui,
Dekan FKH - Unair

Prof. Dr. Pudji Srianto, M.Kes.,Drh.
NIP. 195601051986011001

Ketua,

Dr. Nusdianto Triakoso, M.P.,Drh.
NIP. 196805051997021001

Lampiran 2. Analisis Pakan

FAKULTAS KEDOKTERAN HEWAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
UNIT LAYANAN PEMERIKSAAN LABORATORIS
KONSULTASI DAN PELATIHAN
UNIT PENGUJIAN VETERINER DAN ANALISIS PAKAN
Kampus C Universitas Airlangga Jl. Mulyorejo Surabaya 60115.
Telp.(031)5992785, /Fax.(031) 5993016;
e-mail: upvetap.fkhua@gmail.com; e-mail: fkh@unair.ac.id

Nomor : 099/ULPLKP/UA.FKH/09/2018
Nama Pemilik : Dr. Purwo
Alamat :
Jumlah Sampel : Lima (5)
Jenis Analisis : Proksimat Lengkap
Sampel : K1, K2, K3, K4, K5
Tanggal Penerimaan : 26-09-2018
Tanggal Selesai : 01-10-2018

Bersama ini Kami sampaikan Hasil Analisis Sampel sebagai berikut :

NO	KODE SAMPEL	HASIL ANALISIS (%)							
		Bahan Kering	Abu	Protein Kasar	Lemak Kasar	Serat Kasar	Ca	BETN	ME (Kcal/kg)
1	K1	88.5379	2.8637	12.7737	5.1172	4.1628	1.2492	63.6205	3144.2115
2	K2	94.9248	6.2500	17.4080	13.4737	16.2621	0.5841	41.5310	3116.5344
3	K3	95.0587	5.1016	16.5571	14.8398	15.6915	0.5811	42.8687	3234.3262
4	K4	90.6008	3.7724	10.5215	16.2020	13.5562	0.3869	46.5487	3261.4305
5	K5	94.6844	2.8926	3.5949	20.5744	12.6194	0.1770	55.0031	3653.9645
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									

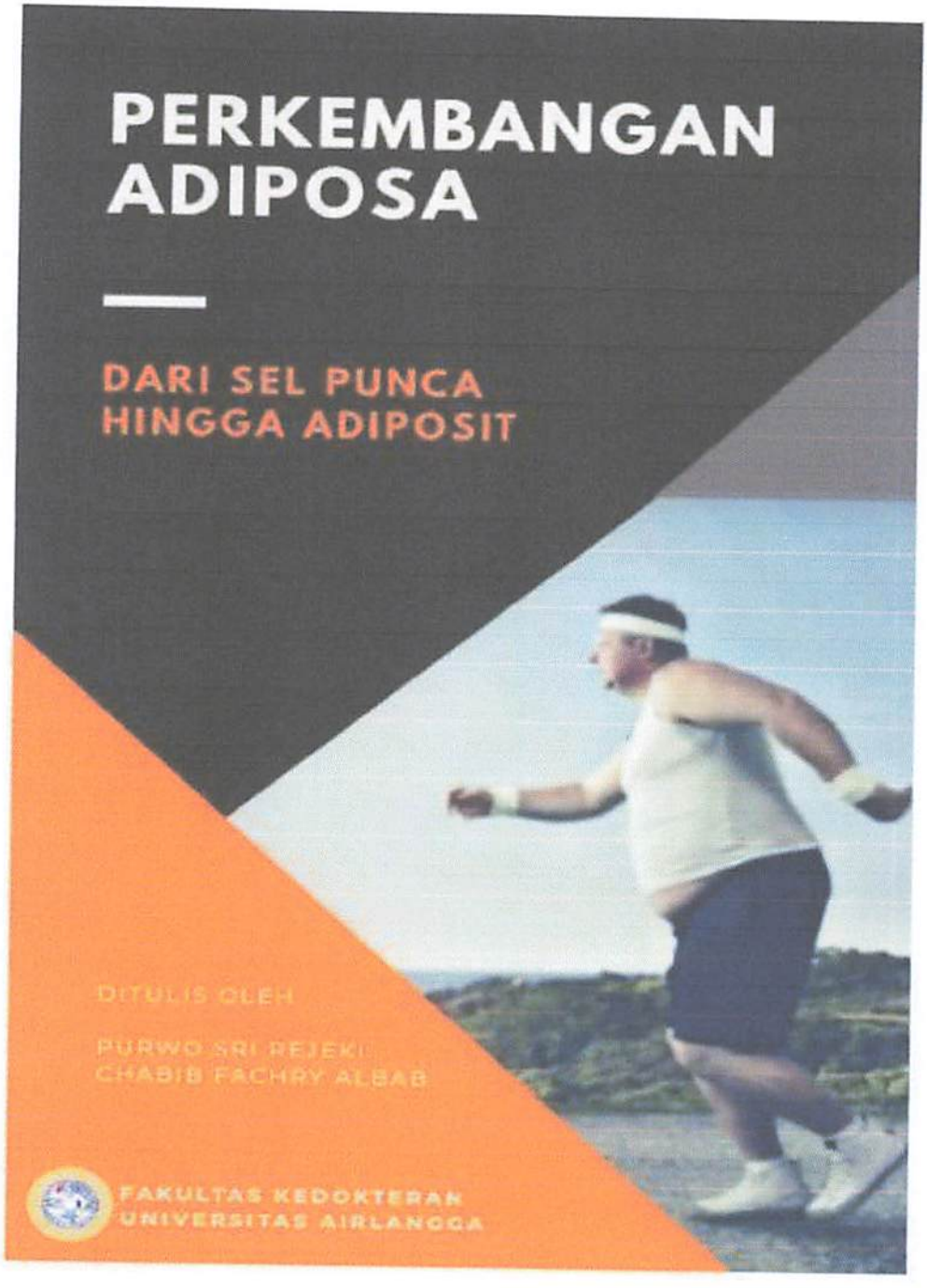
Manajer Teknis
Laboratorium Pakan Ternak

Dr. M Anam Al Arif, drh.,MP
NIP. 196209281989031004

Surabaya, 02-10-2018
Penyelia

Dr. Widya Paramita L, drh.,MP
NIP. 196911101997032001

Lampiran 3. Draft Buku



KATA PENYADAR

Bacalah.

Lemak tak ubahnya pisau bermata dua. Bisa saja tak bermata. Kenali kita tidak mengenalnya. Sekali lagi, bacalah.

Hari ini jalan menuju Surabaya begitu padat. Kemacetan sepanjang 4 km tengah terjadi di tol Kebomas, Gresik-Surabaya. Paling tidak begitulah kata penyiar radio yang kudengar. Sepertinya orang mulai ingin kembali beraktivitas selepas libur panjang. Hari ini pula udara begitu panas, ditambah kondisi bus yang aku tumpangi tidak menyediakan fasilitas AC (*Air Conditioner*). Sekilas aku lihat sekitar. Hampir setiap orang mengipas-kipaskan kertas, tangan, atau apapun itu untuk memberikan kesejukan di tengah hawa yang kurang bersahabat ini. Atau mungkin sekedar mengelap keringat yang mulai turun dari dahi. Hanya sedikit yang bisa tidur dengan lelapnya.

Kakiku mulai merasa pegal dan kesemutan. Ingin rasanya sekedar berjongkok atau melipat kaki mengusir nyeri. Kebetulan aku tidak beruntung untuk mendapatkan tempat duduk. Di tengah gerah dan kondisi kaki yang pegal, ada hal yang menarik bagiku ketika kuarahkan pandangan ke penjuru arah. Hal yang mengilhami sehingga buku ini mulai ditulis. Jika kuperhatikan, tidak ada satupun orang yang sama di bus ini, bahkan di dunia ini. Tiap orang punya keunikan mereka tersendiri. Dimulai dari hal terkecil tingkat genetika, molekuler, hingga organisme tak ada satupun yang benar-benar mirip 100%. Bahkan kembar identik sekalipun (Zhiwen et al., 2011). Kuperhatikan satu demi satu, ternyata tiap dari kita mempunyai komposisi tersendiri. Tinggi atau pendek. Tegap atau bungkuk. Berkulit putih atau sawo matang. Hingga gemuk atau kurus. Yang menarik dan menjadi pertanyaan mendasar adalah, sebenarnya apa yang membedakan antar tiap komposisi? Terlebih untuk orang gemuk dan kurus. Lebih lanjut, bagaimanakah metabolisme tiap individu dengan komposisi berbeda? Hal inilah yang menjadi bahasan dan akan dikupas tuntas dalam buku ini.

Bus yang membawaku akhirnya tiba di Terminal Bungurasih, Surabaya. Jam menunjukkan pukul 10.00 malam ketika angkot yang aku tumpangi melewati sebuah lapangan olahraga yang tengah ramai orang mencari keringat di sana. Akhir-akhir ini berolahraga di malam hari atau di akhir

DAFTAR ISI

BAGIAN SATU

INTRODUKSI ADIPOGENESIS

Golongan mamalia seperti manusia memiliki sistem yang terintegrasi dengan baik untuk mengatur simpanan dan keluaran energy. Sistem ini berperan dalam proses penyimpanan energy ketika kelebihan makanan dan membantu mobilisasi simpanan makanan ketika tubuh kekurangan cadangan makanan (Cahill, 2006; Otto dan Lane, 2005; Wolfgang dan Lane, 2006; Wahren dan Ekberg, 2007). Sistem tersebut diatur baik pada tingkat seluler dan keseluruhan organisme dengan aksi koordinasi dari sirkulasi berbagai hormone dan sinyal saraf eferen dari sistem saraf pusat yang diteruskan ke pusat otak yang lebih tinggi dan jaringan perifer, hati, otot, dan jaringan adipose. Ketika makanan berlebih, karbohidrat akan disimpan sebagian kecil dalam bentuk glikogen di hati dan sebagian besar sebagai lemak-terutama adiposit. Sebaliknya, saat jumlah makanan terbatas, berbagai simpanan tadi akan dimobilisasi untuk keperluan energy (Cahill, 2006; Otto dan Lane, 2005). Kendati mekanisme regulasi ini bertujuan untuk menyeimbangan homeostasis surplus dan kekurangan makanan (situasi pesta dan puasa), perkembangan gaya hidup masyarakat kini mengarah pada konsumsi berlebih makanan tinggi energy dan kebiasaan kurang gerak. Sebagai dampaknya, obesitas dan konsekuensi patologis yang menyertai seperti diabetes mellitus tipe 2 dan masalah jantung, menjadi permasalahan medis yang serius.

Ambilan kalori berlebih mempengaruhi kecepatan metabolisme tubuh, yang mengakibatkan terjadinya hyperplasia dan hipertrofi adiposity (Shepard et al, 1993). Hiperplasia melibatkan pengerahan sel punca ke garis adiposity dan meningkatkan jumlah adiposity.

Adiposit

Adiposit matang mengandung tetesan lemak tunggal besar yang dikelilingi oleh lingkaran tipis sitoplasma yang berada diantara tetesan dan membrane plasma. Ketika dipicu oleh hormon lipolitik, cytoplasmic hormone-sensitive lipase, dan adipocyte-triglyceride lipase akan berpindah ke permukaan tetesan lemak, dimana terjadi lipolysis trigliserida. Selain itu juga terdapat protein aksesoris, peripilin, yang berikatan dengan permukaan tetesan lemak untuk memfasilitasi proses translokasi. Dengan demikian, asam lemak yang berasal dari trigliserida akan dikeluarkan ke

Lampiran 4. Draft Artikel

ABSTRACT

Introduction:

Obesity is a global epidemic phenomenon nowadays.Number of obesity case is increased parallel with the sedentary lifestyle and uncontrolled diet pattern. People start to using ketogenic diets as a therapy for obesity. But, there is no balance composition of ketogenic diet that can give a significant result as a therapy for obesity. People who consumed ketogenic diets also have no idea about the side effect of this diet.

Objectives:

This research was conducted to find out a potential composition of ketogenic diet that can give significant results as a therapy for obesity based pattern of weight change and weight of visceral fat.

Method:

The mice are first weight and are then randomly put into five different groups. Each group will have different diet intervention. The first group K1 is the control group, with diet composition of 19,3% protein, 64.0% carbohydrate, and 16.7% fat. K2 is the ketogenic diet intervention group with diet composition of (60% protein, 0% carbohydrate, 30% fat, and 10% fiber. K3 is the ketogenic diet intervention group with diet composition of 45% protein, 0% carbohydrate, 45% fat, 10% fiber. K4 is the ketogenic diet intervention group with diet composition of 30% protein, 0% carbohydrate, 60% fat, and 10% fiber. K5 is the ketogenic diet intervention group with diet composition of 15% protein, 0%carbohydrate, 75% fat, and 10% fiber. Each mice in each group is given the diet intervention for four weeks and each week the mice will be weigh. At the end of week four the mice is dissected and the visceral fat is taken and are immunohistochemistry stained.