

SKRIPSI

**ANALISIS EFEK INTERMITTENT FASTING TERHADAP PERUBAHAN
JUMLAH SEL PULAU LANGERHANS PADA TIKUS YANG DIBERI DIET
TINGGI KALORI**



Penulis

BELLINDA ZALZABILLAH TAZKIRA

NIM : 011911133020

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

SKRIPSI

**ANALISIS EFEK INTERMITTENT FASTING TERHADAP PERUBAHAN
JUMLAH SEL PULAU LANGERHANS PADA TIKUS YANG DIBERI DIET
TINGGI KALORI**



Penulis

BELLINDA ZALZABILLAH TAZKIRA

NIM : 011911133020

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

**ANALISIS EFEK INTERMITTENT FASTING TERHADAP PERUBAHAN
JUMLAH SEL PULAU LANGERHANS PADA TIKUS YANG DIBERI DIET
TINGGI KALORI**

Skripsi

Untuk memenuhi persyaratan tahap sarjana Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis

Bellinda Zalzabillah Tazkira

NIM : 011911133020

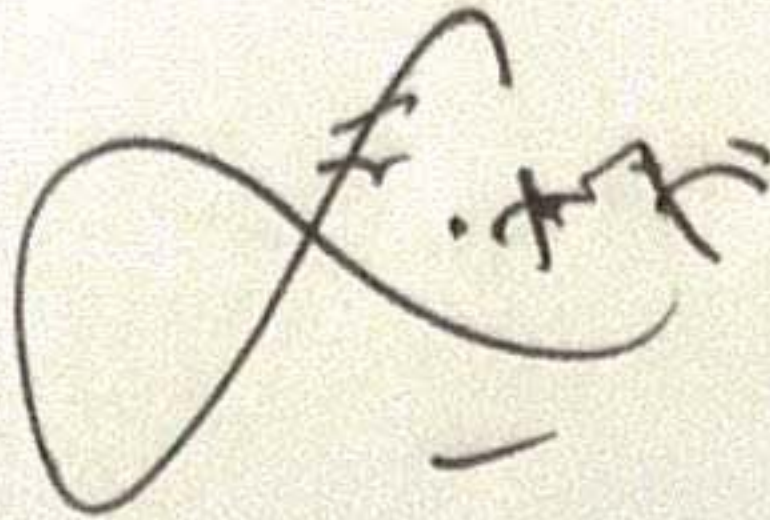
**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah disetujui untuk diujikan

Tanggal 1 April 2022

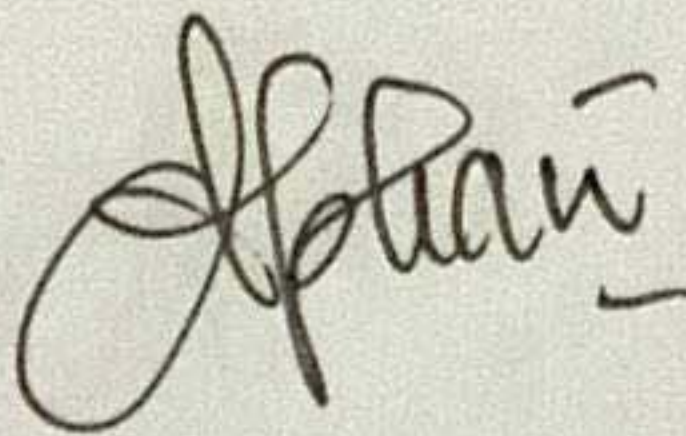
Pembimbing I



Dr. Lilik Herawati, dr., M.Kes., AIFO

NIP. 197503142003122001

Pembimbing II

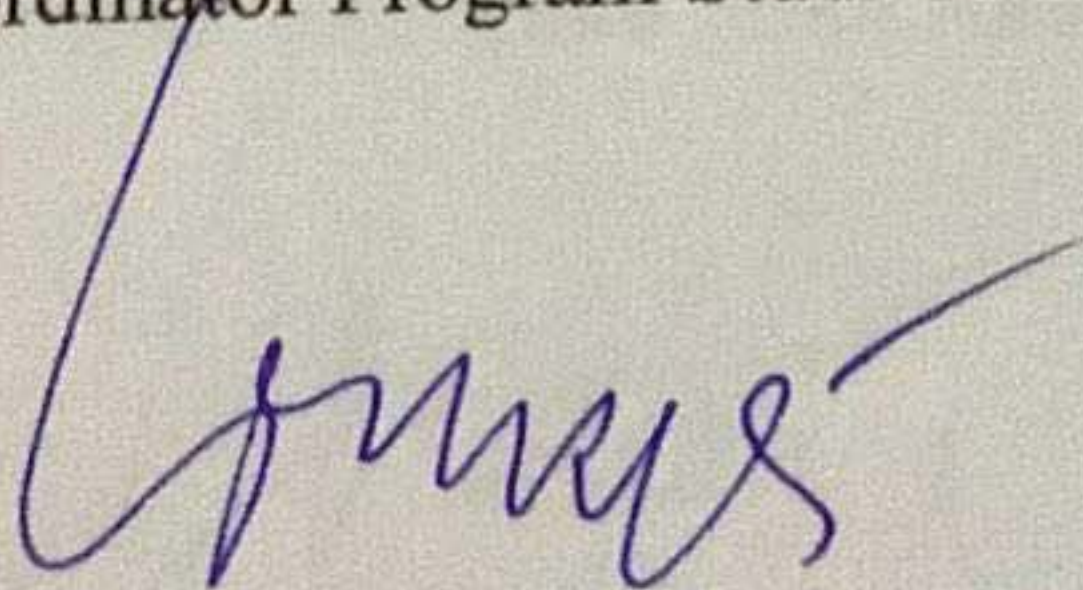


Alphania Rahniayu, dr., Sp.PA

NIP. 198102072008012013

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Kedokteran



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

NIP. 197506122005012003

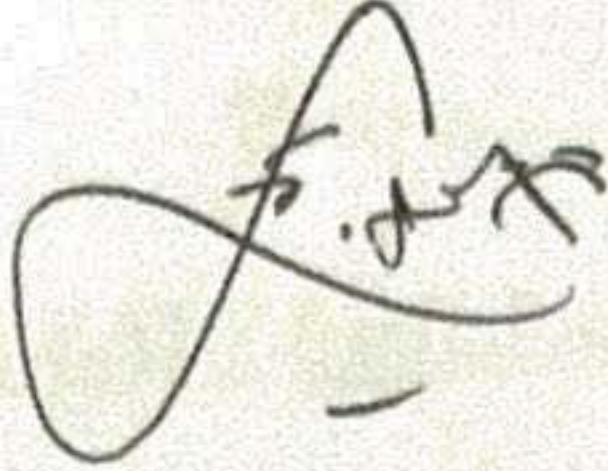
LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi ini telah disetujui dan diterima setelah diuji oleh tim penguji

Program Studi Kedokteran Universitas Airlangga

Tanggal 1 April 2022

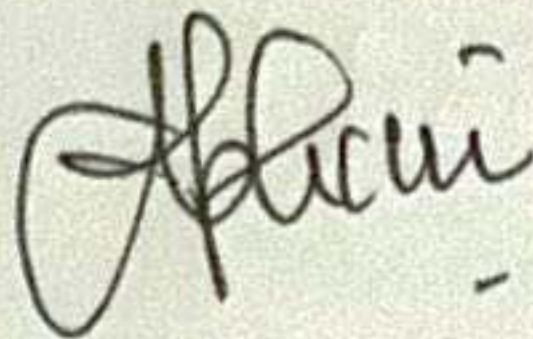
Pembimbing I



Dr. Lilik Herawati, dr., M.Kes., AIFO

NIP. 197503142003122001

Pembimbing II

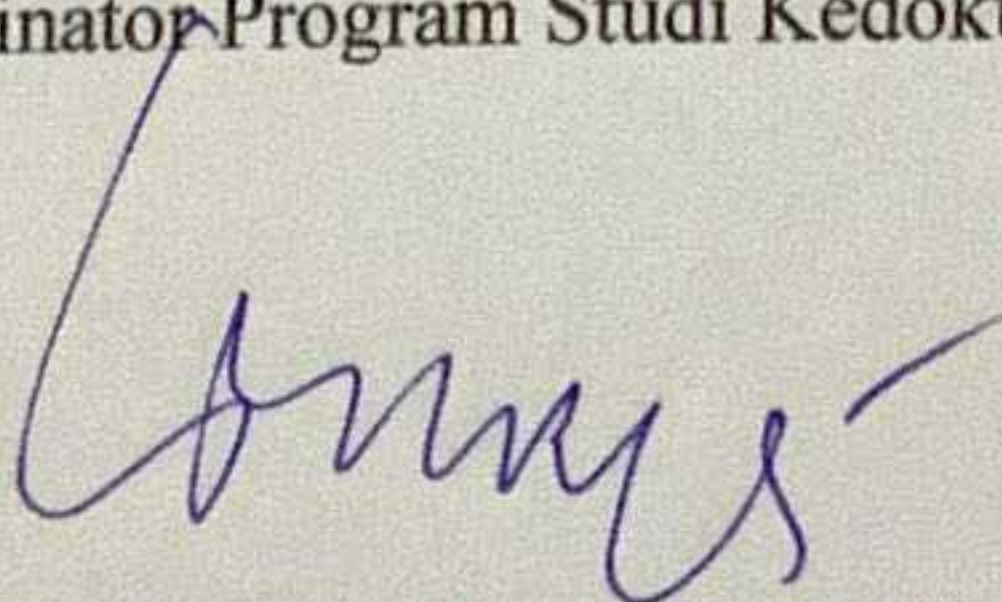


Alphanita Rahniayu, dr., Sp.PA

NIP. 198102072008012013

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Kedokteran



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

NIP. 197506122005012003

LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI

**ANALISIS EFEK INTERMITTENT FASTING TERHADAP PERUBAHAN
JUMLAH SEL PULAU LANGERHANS PADA TIKUS YANG DIBERI DIET
TINGGI KALORI**

SKRIPSI

Oleh :

BELLINDA ZALZABILLAH TAZKIRA

011911133020

Disetujui dan diterima setelah diuji oleh

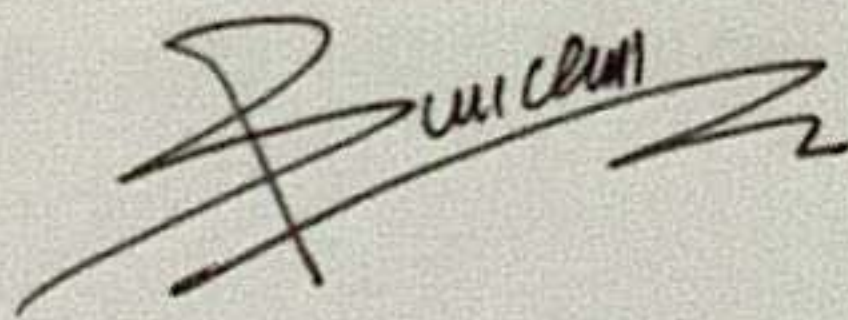
Tim penguji Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Surabaya, 1 April 2022

Menyetujui,

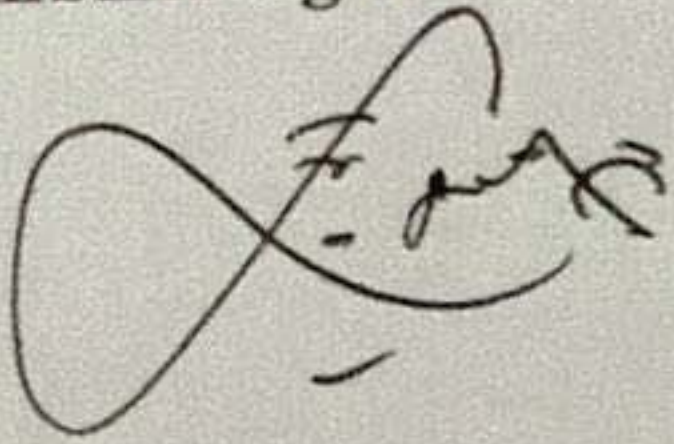
Ketua Penguji



Sundari Indah Wiyasihati, dr., M.Si

NIP. 196606061997022001

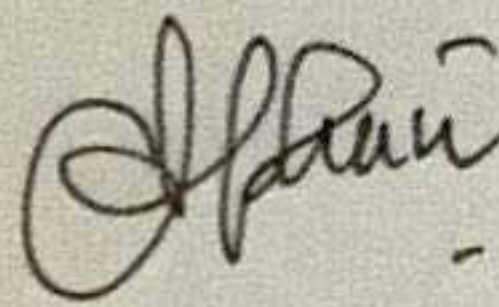
Pembimbing Utama



Dr. Lilik Herawati dr., M.Kes., AIFO

NIP. 196606061997022001

Pembimbing Serta



Alphanita Rahniayu, dr., Sp.PA

NIP. 198102072008012013

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama : Bellinda Zalzabillah Tazkira
Tempat, Tanggal Lahir : Surabaya, 3 Oktober 2000
Alamat Tempat Tinggal : Gersikan 1/19c, Surabaya
Alamat e-mail : bellinda.zalzabillah.tazkira-2019@fk.unair.ac.id
Nomor Telepon : 08819073477
Judul Karya Akhir : Analisis Efek Intermittent Fasting terhadap Perubahan
Jumlah Sel Pulau Langerhans pada Tikus yang Diberi Diet Tinggi Kalori

Dengan ini saya menyatakan karya tulis ilmiah yang saya buat sebagai pemenuhan Modul Penelitian 2021/2022 adalah benar-benar hasil karya saya sendiri dan bukan plagiarisme, bukan jiplakan karya orang lain dan belum pernah dipublikasikan dalam segala bentuk jurnal di manapun. Apabila di kemudian hari tulisan naskah saya tidak sesuai dengan pernyataan ini, maka secara otomatis tulisan naskah karya akhir saya dianggap gugur.

Surabaya, 1 April 2022



Bellinda Zalzabillah Tazkira

UCAPAN TERIMA KASIH

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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Prof. Dr. David Sontani Perdanakusuma, dr., Sp.BP-RE(K) selaku Wakil Dekan I periode sebelumnya yang telah memberikan izin pelaksanaan penelitian.
5. Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.S(K). Selaku Wakil Dekan II Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
6. Dr. Sulistiawati, dr., M.Kes. Selaku Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
7. Dr. Lilik Herawati, dr., M.Kes., AIFO selaku dosen pembimbing I yang selalu memberikan bimbingan, masukan, arahan, serta meluangkan waktu selama penyusunan skripsi.
8. dr. Alphania Rahniayu, Sp.PA selaku dosen pembimbing II yang turut memberikan masukan, evaluasi, koreksi, serta meluangkan waktu selama penyusunan skripsi.

9. dr. Sundari Indah Wiyasihati, M.Si selaku dosen penguji yang telah membantu melalui kritik dan saran serta berbagi ilmu yang berguna dalam penyusunan skripsi ini.
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. Hermawan Susanto, Sp.PD 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. Orang tua saya, Bambang Dwi Eko dan Sari Indrawati, yang telah memberikan dukungan moral, finansial, dan doa yang tanpa henti untuk saya.
16. M. Bagas Aziz Rasendrya dan Bernice Callista Nazafarin, saudara kandung saya, yang selalu memberikan dukungan.
17. Pak Heri dan seluruh staf Laboratorium Hewan Coba Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah membantu saya selama berlangsungnya penelitian eksperimental ini.
18. Mbak Devi dan Pak Pi yang telah membantu dalam pengamatan preparat di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
19. Teman-teman COSTAE 2019 yang saling bekerja sama dan memberikan dukungan satu sama lain selama menyelesaikan masa program studi S1 Kedokteran.

20. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan 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, 14 Maret 2022

Penulis

RINGKASAN

Kebiasaan konsumsi kalori berlebih menjadi faktor risiko diabetes mellitus (DM) tipe 2. Konsumsi kalori berlebih dapat menyebabkan resistensi insulin sehingga sel beta tidak mampu mengompensasi meningkatnya kadar gula darah. Terjadinya glukotoksisitas, lipotoksisitas, dan inflamasi akibat diet tinggi kalori dapat memicu stres oksidatif dan stres RE hingga akhirnya menyebabkan apoptosis sel beta. Penurunan jumlah sel beta merupakan bagian dari perjalanan penyakit diabetes yang memperburuk homeostasis glukosa pada tubuh. Sel beta merupakan sel yang mendominasi pada pulau Langerhans pankreas, sehingga, upaya preventif dalam memelihara sel pada pulau Langerhans dibutuhkan. *Intermittent fasting* dapat menjadi suatu pola diet alternatif dalam membatasi asupan kalori yang diketahui memiliki manfaat untuk memelihara sel beta pada subjek yang telah menjadi diabetes. Namun, sebagai upaya preventif, pengaruh *intermittent fasting* yang kemudian dilakukan bersama konsumsi diet tinggi kalori pada subjek sehat terhadap jumlah sel di pulau Langerhans belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek *intermittent fasting* terhadap perubahan jumlah sel pada pulau Langerhans pada tikus yang diberi diet tinggi kalori.

Penelitian eksperimental ini menggunakan rancangan *post test only control group* dengan menggunakan 24 tikus jantan. Pada awalnya, tikus dibagi secara acak ke dalam 2 kelompok besar, yaitu kelompok tanpa puasa (K) dan kelompok dengan puasa (P). Hewan diaklimatisasi selama 2 minggu. Jenis puasa yang dilakukan adalah *intermittent fasting* 5:2, yaitu puasa dilakukan setiap hari Senin dan Kamis. Perlakuan tersebut dilakukan pada minggu ke-3 hingga 6 (4 minggu). Pada akhir minggu ke-6, setengah dari masing-masing kelompok K dan P tersebut diambil secara acak untuk

dilakukan pembedahan organ pankreasnya. Kelompok ini diberi nama K1 dan P1. Sisa tikus yang dibiarkan hidup membentuk 2 kelompok baru yang diberi nama kelompok K2 dan P2, dengan kelompok P2 tetap melanjutkan puasa. Namun, Kedua kelompok baru yang dibentuk diberi perlakuan tambahan berupa diet tinggi kalori secara kontinu setiap pagi mulai awal minggu ke-7 hingga akhir minggu ke-10 (4 minggu), sehingga, pada akhir penelitian ini terdapat 4 kelompok yang masing-masing terdiri dari 6 tikus yaitu K1 (tanpa puasa, tanpa diet tinggi kalori), P1 (dengan puasa, tanpa diet tinggi kalori), K2 (tanpa puasa, dengan diet tinggi kalori), dan P2 (dengan puasa, dengan diet tinggi kalori).

Setelah pembedahan, organ pankreas diproses untuk sediaan mikroskopis dengan pewarnaan HE. Evaluasi histopatologi pankreas dilakukan menggunakan perbesaran 400x dengan menghitung jumlah rata-rata sel pada 5 pulau Langerhans. Hasil pengamatan jumlah sel menggunakan uji ANOVA menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara keempat kelompok ($p > 0,05$). Meskipun demikian, hasil penelitian mengenai perbedaan perubahan (Δ) jumlah sel pulau Langerhans setelah pemberian diet tinggi kalori pada kelompok puasa (ΔP) dibanding tidak puasa (ΔK) yang diuji menggunakan uji *Mann Whitney* menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Pada kelompok puasa, terdapat pertambahan jumlah sel pulau Langerhans setelah pemberian diet tinggi kalori, sedangkan kelompok tidak puasa mengalami penurunan jumlah sel pulau Langerhans dalam merespons pemberian diet tinggi kalori. Simpulan penelitian ini adalah *intermittent fasting* dapat mencegah penurunan jumlah sel pulau Lagerhans pada tikus yang diberi diet tinggi kalori.

Saran untuk penelitian selanjutnya adalah perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk melihat *marker* apoptosis, autofagi, dan inflamasi agar dapat mengetahui mekanisme dari perubahan jumlah sel pulau Langerhans.

ABSTRACT

Introduction: The habit of consuming excess calories can cause insulin resistance and eventually beta-cells fail to compensate. Damage and decrease of the beta-cells on the islet of Langerhans are part of type 2 diabetes progression. Intermittent fasting is recently developed as an alternative technique in reducing calorie intake which has been known to reduce the risk of diabetes. This study aimed to analyze the effect of intermittent fasting on the islet of Langerhans cell number in rats fed with high-calorie diets. **Methods:** This true experimental study uses a posttest-only control group design. The type of fasting used is intermittent fasting 5:2. Initially, 24 male Wistar rats were randomly divided into 2 large groups, the group without fasting (K) and with fasting (P). After 4 weeks of treatment, half of each group K and P were sacrificed randomly and named K1 and P1. The rest of the rats that were left alive formed 2 new groups, groups K2 and P2. However, K2 and P2 were given additional treatment in the form of high-calorie diets continuously until 4 weeks afterward. Thus, at the end of this study, there were 4 groups consisting of 6 rats each. **Results:** There was no significant difference in the islet cell number between the 4 groups ($p=0,308$). However, the cell number difference (Δ) in the fasting group (ΔP) compared to the non-fasting group (ΔK) after administration of high-calorie diets showed a significant difference ($p=0,002$). In the fasting group, there was an increase in the cell number ($\Delta P=123,483\pm 123,4$). Meanwhile, administration of high-calorie diets in the non-fasting group decrease the cell numbers ($\Delta K=-72,367\pm 50,4$). **Conclusion:** This study results showed that intermittent fasting can prevent the decrease of islet cell numbers in rats fed with high-calorie diets.

Keywords: The islet of Langerhans, beta-cell, intermittent fasting, high-calorie diet, rat

DAFTAR ISI

Sampul Depan.....	i
Sampul Dalam.....	ii
Prasyarat.....	iii
Lembar Persetujuan	iv
Lembar Pengesahan.....	v
Lembar Keputusan Tim Penguji.....	vi
Lembar Pernyataan Orisinalitas Karya Ilmiah.....	vii
Ucapan Terima Kasih.....	viii
Ringkasan.....	xi
Abstrak.....	xiii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
DAFTAR SINGKATAN	xx
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan umum.....	4
1.3.2 Tujuan khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Pankreas	6
2.1.1 Anatomi dan histologi pankreas	6
2.1.2 Fisiologi pankreas.....	9
2.1.3 Regulasi metabolik glukosa.....	10
2.2 Diabetes Mellitus.....	12
2.2.1 Patofisiologi diabetes mellitus tipe 2.....	14
2.2.2 Resistensi insulin	14
2.3 Diet Tinggi Kalori	15
2.3.1 Diet tinggi kalori dan resistensi insulin	15
2.3.2 Diet tinggi kalori dan diabetes mellitus tipe 2	18
2.4 Kematian Sel Beta Pankreas	19

2.4.1 Kematian sel beta dan resistensi insulin	19
2.4.2 Kematian sel beta dan diabetes mellitus tipe 2	23
2.5 Restriksi Kalori	24
2.5.1 Restriksi kalori dan diabetes mellitus tipe 2	25
2.5.2 Intermittent fasting	26
2.6 Tikus.....	27
2.6.1 Anatomi dan histologi pankreas tikus	28
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	31
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	31
3.1.1 Penjelasan kerangka konseptual	32
3.2 Hipotesis Penelitian.....	34
BAB 4 METODE.....	35
4.1 Jenis Penelitian.....	35
4.2 Rancang Bangun Penelitian	35
4.3 Populasi dan Sampel	36
4.3.1 Populasi	36
4.3.2 Sampel	36
4.3.3 Besar sampel.....	36
4.3.4 Teknik pengambilan sampel.....	37
4.4 Alat dan Bahan Penelitian	37
4.4.1 Alat	37
4.4.2 Bahan	38
4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	38
4.6 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	38
4.6.1 Variabel penelitian.....	38
4.6.2 Definisi operasional.....	39
4.7 Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data	40
4.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	42
4.9 Kerangka Operasional	43
4.10 Aspek Etik Penelitian	44
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS	45
5.1 Hasil Penelitian	45
5.2 Analisis Hasil Penelitian	47
5.2.1 Jumlah sel pulau langerhans setiap kelompok.....	47
5.2.2 Perbedaan perubahan jumlah sel pulau langerhans pada kelompok tidak puasa dan puasa setelah pemberian diet tinggi kalori.....	48
BAB 6 PEMBAHASAN.....	50

BAB 7 PENUTUP	59
7.1 Kesimpulan.....	59
7.2 Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN.....	75

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Definisi operasional.....	39
Tabel 5.1 Hasil Uji Statistik Jumlah Sel pulau Langerhans Setiap Kelompok.....	48
Tabel 5.2 Hasil Uji Statistik Perbedaan Perubahan Jumlah Sel Pulau Langerhans...	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Ilustrasi Anatomi Pankreas Manusia (Sternby, 2017).....	7
Gambar 2. 2 Pulau Pankreas (Sediaan Khusus). Pewarnaan : Gomori's Chrome Alum Hematoxylin And Phloxine (Eroschenko, 2013).	8
Gambar 2. 3 Pulau Pankreas Dengan Pewarnaan : HE (Eroschenko, 2013).....	9
Gambar 2. 4 Sel Pulau Langerhans Tampak Serupa Dengan Pewarnaan HE. Kapiler Ditunjukkan Oleh Huruf C (Mescher, 2010).	9
Gambar 2. 5 Pulau Pankreas Tikus Normal (Santos, 2012).....	30
Gambar 3. 1 Kerangka Konseptual.	31
Gambar 4. 1 Bagan Rancang Bangun Penelitian.	35
Gambar 4. 2 Bagan Kerangka Operasional.	43
Gambar 5. 1 Gambaran Mikroskopik Sel Pulau Langerhans.....	47
Gambar 5. 2 Diagram Perbedaan Perubahan Jumlah Sel Pulau Langerhans	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Jadwal Kegiatan	75
Lampiran 2. Anggaran	75
Lampiran 3. Hasil Analisis Data SPSS	77
Lampiran 4. Sertifikat Kelaikan Etik	79
Lampiran 5. Permohonan Izin Penelitian Fakultas	80
Lampiran 6. Surat Izin Penelitian Departemen Patologi Anatomi	81

DAFTAR SINGKATAN

AGEs = *Advanced Glycation End Products*
AMPK = *Adenosin Monofosfat Protein - Activated Protein Kinase*
Atg 7 = *Autophagy related 7*
C = *Carbohydrate*
CRP = *C-Reactive Protein*
DAG = *Diasil Gliserol*
DM = *Diabetes Mellitus*
F = *Fat*
FFA = *Free Fatty Acid*
GLUT = *Glucose Transporter*
GPX1 = *Glutathione Peroxidase 1*
HSL = *Hormone-Sensitive Lipase*
HE = *Hematoxylin-Eosin*
IF = *Intermittent Fasting*
JNK = *c-Jun N-terminal kinase*
LAMP 2 = *Lysosome-associated membrane protein 2*
MIP-1 = *Macrophag Inflammation Protein-1*
NEUROG 3 = *Neurogenin-3*
NLRP3 = *NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3*
NO = *Nitric Oxide*
NOS = *Nitric Oxide Synthase*
P = *Protein*
PSMD 9 = *Proteasome 26S Subunit, Non-ATPase 9*
PDX-1 = *pancreatic duodenal homeobox-1*
RE = *Retikulum Endoplasma*
ROS = *Reactive Oxygen Species*
SIRT = *Sirtuin*
SOD = *Superoxide dismutase*
TFEB = *Transcription Factor EB*
TNF- α = *Tumor Necrosis Factor- α*
IL = *Interleukin*