

IR—PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

**PENGARUH PUASA INTERMITEN PADA STRUKTUR HISTOLOGI
ARTERI KORONER TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) DIET
KALORI TINGGI**



Penulis

ALFA SYEMILA ZUHRI

NIM: 011911133249

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

IR—PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

SKRIPSI

**PENGARUH PUASA INTERMITEN PADA STRUKTUR HISTOLOGI
ARTERI KORONER TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) DIET
KALORI TINGGI**



Penulis

ALFA SYEMILA ZUHRI

NIM: 011911133249

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

IR—PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**PENGARUH PUASA INTERMITEN PADA STRUKTUR HISTOLOGI
ARTERI KORONER TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) DIET
KALORI TINGGI**

Skripsi

Untuk memenuhi persyaratan tahap sarjana Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis

ALFA SYEMILA ZUHRI

NIM: 011911133249

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah disetujui untuk diujikan pada

2 Desember 2022.

Menyetujui,
Pembimbing Utama



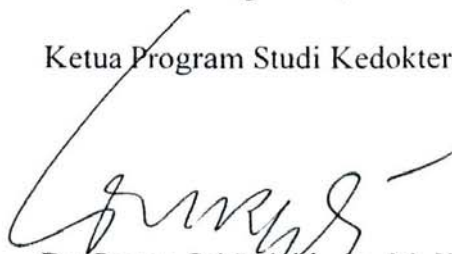
Sundari Indah Wiyasihati, dr, M.Si
NIP. 198405282010122005

Pembimbing Serta



Tania Ardiani Saleh, dra., MS, PA (K)
NIP. 196310061993032001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran



Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M. Kes
NIP. 197506122005012003

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya,

Nama : Alfa Syemila Zuhri

NIM : 011911133249

Program Studi : Kedokteran

Fakultas : Kedokteran

Jenjang : Sarjana (S1)

Judul : “Pengaruh Puasa Intermiten pada Struktur Histologi Arteri Koroner Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Diet Kalori Tinggi”

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi saya bukanlah hasil dari tindak plagiarisme terhadap karya orang lain. Apabila saya terbukti melakukan tindak plagiarisme, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Surabaya, 16 Desember 2022



ALFA SYEMILA ZUHRI
NIM. 011911133249

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillaahirrahmaanirrahiim, syukur alhamdulillah, segala puja dan puji syukur hanya milik Allah SWT, Tuhan semesta alam, yang karena rahmat, hidayah, dan pertolongan-Nya penulis bisa menyelesaikan skripsi berjudul, “Pengaruh Puasa Intermiten pada Struktur Histologi Arteri Koroner Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Diet Kalori Tinggi” dengan tuntas. Shalawat serta salam senantiasa tercurah kepada Rasulullah Muhammad SAW, yang karena dakwah dan keteladanan Beliau nikmat iman dan Islam dapat terasa hingga hari ini. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih tak terhingga kepada,

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., CMA selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memfasilitasi penulis selama menempuh pendidikan di Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memfasilitasi penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga.
3. Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga terdahulu yang telah memfasilitasi penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga.
4. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes selaku Koordinator Program Studi Kedokteran yang telah memberikan izin dan fasilitas selama penyusunan skripsi.
5. Dr. Maftuchah Rochmanti, dr., M.Kes selaku Koordinator Program Studi Kedokteran terdahulu yang telah memberikan izin dan fasilitas selama penyusunan skripsi.

6. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes selaku Penanggung Jawab Blok Peneletian yang telah memfasilitasi dan memberikan arahan selama penyusunan skripsi.
7. Sundari Indah Wiyasihati, dr, M.Si selaku dosen pembimbing utama yang telah membantu, membimbing, mengevaluasi, dan memberikan arahan sejak awal penyusunan proposal hingga selesainya penyusunan skripsi.
8. Tania Ardiani Saleh, dra., MS, PA (K) selaku dosen pembimbing serta yang turut membantu, membimbing, mengevaluasi, dan memberikan arahan sejak awal penyusunan proposal hingga selesainya penyusunan skripsi.
9. Dr. Lilik Herawati, dr., M.Kes, AIFO yang turut memberikan masukan dan membantu pendanaan selama evaluasi sediaan.
10. Kedua orang tua saya, Bapak Mochamad Mustofa Zuhri dan Ibu Siti Nurjanah, serta ketiga adik saya yang telah mendoakan, membersamai, dan memberikan semangat selama penyusunan skripsi.
11. Teman-teman Kelompok Riset *Lifestyle* yang telah membantu dan bekerja sama sejak awal penelitian hingga terselesaikannya penyusunan skripsi.
12. Teman-teman penulis, terutama Arifian Hardi Putri Ratnani, Aghisna Rahma Putri Wasono, Jelita Aprisano Putri, dan Sofia Zahra Kamila.
13. Semua pihak yang telah membantu penulis selama penyusunan skripsi yang tidak bisa disebutkan satu-persatu. Semoga Allah SWT memberikan balasan terbaik atas segala bantuan, dukungan, dan doa yang telah diberikan selama ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis berharap kritik dan saran untuk perbaikan ke depannya. Akhir kata, semoga skripsi ini bisa membawa manfaat bagi pembaca sekalian.

Alfa Syemila Zuhri
NIM. 011911133249

RINGKASAN

Coronary artery disease (CAD) dilaporkan sebagai penyebab kematian tertinggi pada kasus kematian akibat penyakit tidak menular di Indonesia. Salah satu faktor tingginya kematian akibat CAD adalah diet kalori tinggi, di mana masyarakat Indonesia diketahui mengonsumsi makanan dengan proporsi karbohidrat jauh lebih tinggi dibandingkan proporsi protein dan lemak. Puasa intermiten direkomendasikan sebagai metode mencegah CAD. Melalui pengurangan asupan kalori karena pemrograman ulang metabolik, modifikasi sinyal endokrin lapar dan kenyang, serta menginduksi keadaan ketogenik, puasa intermiten terbukti berpengaruh pada pasien yang telah mengalami CAD. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh puasa intermiten pada perubahan struktur histologi arteri koroner pada tikus putih jantan diet kalori tinggi.

Jenis penelitian ini adalah eksperimental dengan pendekatan *randomized posttest only control group design*. Dua puluh empat *R. norvegicus* galur Wistar jantan dirandomisasi ke dalam 4 kelompok ($n=6$). Kelompok TPRK sebagai kelompok kontrol, menerima diet standar, kelompok TPTK menerima DKT (Diet Kalori Tinggi), kelompok PRK menerima diet standar dan IF (*Intermittent Fasting*), dan kelompok PTK menerima DKT dan IF. Diet kalori tinggi berupa glukosa, diberikan dengan cara disonde, dengan dosis yang diberikan adalah 0,013 g/g berat badan tikus per hari. Regimen puasa yang digunakan adalah IF 5:2, dengan mengombinasikan 2 hari puasa pada hari Senin dan Kamis, dan 5 hari biasa. Durasi puasa adalah 14 jam. Semua kelompok mendapatkan makanan dan minuman secara *ad libitum* pada hari biasa. Sedangkan, pada hari puasa sebelum pukul 16.00 kelompok yang dipuasakan dapat mengonsumsi pakan sebesar 80% dari total pakan di hari biasa. Setelah 4 pekan, tikus dieuthanasia dan diambil jantungnya untuk dibuat sediaan dengan pengecatan hematoxylin & eosin (H&E). Evaluasi histologi arteri koroner jantung menggunakan mikroskop dibantu dengan perangkat lunak OLYMPUS cellSens Standard untuk mengukur luas pembuluh darah dihitung dari dinding dalam dan dinding luarnya. Komponen yang dinilai adalah respon inflamasi endotelium pembuluh darah dan rasio luas pembuluh darah dinding dalam dan dinding luarnya. Data yang didapat diuji statistik dengan IBM SPSS dan berakhir pada uji Brown Forsythe.

Pada penelitian ini tidak ditemukan pengaruh yang signifikan pada perubahan struktur histologi arteri koroner dibuktikan dengan tidak adanya gambaran respon

inflamasi endotelium pembuluh darah pada seluruh kelompok perlakuan. Hasil perbandingan rasio luas lumen menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan di antara keempat kelompok. Akan tetapi ditemukan rerata tertinggi rasio luas lumen pada kelompok PRK. Hal ini terjadi karena IF jangka pendek dapat meningkatkan fungsi endotel melalui mekanisme vasodilatasi. Perbedaan rerata rasio luas lumen yang tidak signifikan kemungkinan disebabkan karena durasi intervensi IF dan DKT yang singkat, faktor subjek seperti genetik, epigenetik, serta perilaku makan dan aktivitas fisik yang tidak diteliti, regimen IF yang terbatas pada satu jenis saja yaitu IF 5:2, dosis intervensi DKT yang kurang adekuat, serta faktor subjek yang digunakan pada penelitian ini adalah subjek sehat.

ABSTRACT

Background: Atherosclerosis is a principal cause of coronary artery disease (CAD), one of the major causes of global premature mortality and morbidity. The glycolysis pathway will process excess carbohydrates in a high-calorie diet (HCD) into triglycerides, which, if accumulated, will cause an increase in the concentration of atherogenic triglyceride-rich lipoproteins. Therefore, intermittent fasting (IF) is a recommended lifestyle to prevent CAD through metabolic reprogramming pathways.

Objective: This study was designed to evaluate the cardioprotective effect of eight weeks of IF 5:2 on the histological structure of the coronary artery in rats with four weeks of HCD.

Methods: A total of 24 Wistar male albino rats were divided into TPRK (standard diet), PRK (IF 5:2), TPTK (daily injection 0.013 g/gBW glucose), and PTK (IF 5:2 and HCD). At the end of the experiment, all the rats were sacrificed. The coronary artery preparations were stained with H&E stain, then evaluated with the OLYMPUS cellSens Standard to measure the arterial lumen area. The statistical analysis was done using Brown Forsythe test.

Results: No significant differences between all groups, and the effect of IF will only be seen if an HCD intervention has a significant effect. However, the IF group achieved the highest mean in the arterial lumen area ratio (TPRK=0.526±0.097; PRK=0.631±0.021; TPTK=0.611±0.064; PTK=0.594±0.060).

Conclusion: IF 5:2 may have a cardioprotective effect in healthy individuals, but the effect is unknown in individuals with HCD.

Keyword: Intermittent fasting; High-calorie diet; Lumen area ratio; Coronary artery disease; Healthy Lifestyle

ABSTRAK

Latar Belakang: Lesi aterosklerosis adalah patofisiologi umum yang mendasari kejadian *coronary artery disease* (CAD), salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan pada tingkat global. Kelebihan karbohidrat pada diet kalori tinggi (DKT) akan diubah menjadi trigliserida melalui jalur glikolisis dan apabila trigliserida terakumulasi akan meningkatkan konsentrasi TG_RL yang aterogenik. Oleh karena itu, puasa intermiten direkomendasikan sebagai gaya hidup dalam tujuan mencegah CAD melalui jalur pemrograman ulang metabolik.

Objective: Studi ini dibuat untuk mengevaluasi pengaruh puasa intermiten selama delapan minggu pada perubahan struktur histologi arteri koroner tikus putih jantan diet kalori tinggi selama empat minggu.

Metode: Sebanyak 24 tikus putih jantan dibagi menjadi TPRK (diet standar), PRK (IF 5:2), TPTK (sonde 0.013 g/g berat badan setiap hari), and PTK (IF 5:2 dan DKT). Pada akhir penelitian, seluruh tikus dikorbankan. Preparat arteri koroner diwarnai dengan pewarnaan H&E, kemudian dievaluasi dengan perangkat lunak OLYMPUS cellSens Standard untuk menghitung luas lumen arteri. Data kemudian dianalisis statistik menggunakan uji Brown Forsythe.

Hasil: Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna di antara seluruh kelompok perlakuan, dan pengaruh IF hanya dapat dinilai ketika pengaruh DKT bermakna. Akan tetapi, kelompok PRK memiliki rasio luas lumen tertinggi (TPRK=0.526±0.097; PRK=0.631±0.021; TPTK=0.611±0.064; PTK=0.594±0.060).

Kesimpulan: IF 5:2 mungkin memiliki pengaruh kardioprotektif pada individu sehat, namun pengaruhnya pada individu dengan DKT belum dapat diketahui.

Kata kunci: Puasa intermiten; Diet kalori tinggi; Rasio luas lumen; Penyakit jantung koroner; Gaya hidup sehat

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	
Sampul Dalam	i
Prasyarat Gelar	ii
Lembar Persetujuan	iii
Surat Pernyataan Orisinalitas	iv
Ucapan Terima Kasih	v
Ringkasan	vii
Abstract	ix
Abstrak	x
Daftar Isi	xi
Daftar Gambar	xv
Daftar Tabel	xvi
Daftar Lampiran	xvii
Daftar Singkatan	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat teoritis	3
1.4.2 Manfaat praktis	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4

2.1	Arteri Koroner	4
2.1.1	Anatomi arteri koroner	4
2.1.2	Histologi arteri koroner	6
2.1.3	Metabolisme karbohidrat terkait fisiologi arteri	8
2.1.4	Metabolisme lemak terkait fisiologi arteri	11
2.1.5	Patologi arteri koroner	13
2.1.6	CAD	15
2.2	Puasa Intermiten	22
2.2.1	Regimen puasa intermiten	23
2.2.2	Puasa intermiten dan CAD	23
2.3	Diet Kalori Tinggi	24
2.3.1	Diet kalori tinggi dan peningkatan kadar trigliserida	24
2.3.2	Diet kalori tinggi dan CAD	26
2.4	Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	26
2.4.1	Arteri koroner tikus	27
2.4.2	Histologi arteri koroner tikus	28
2.4.3	Histopatologi CAD pada tikus	29
BAB III	KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN	30
3.1	Kerangka Konseptual Penelitian	30
3.1.1	Penjelasan kerangka konseptual	31
3.2	Hipotesis Penelitian	34
BAB IV	METODE PENELITIAN	35
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	35
4.1.1	Jenis penelitian	35
4.1.2	Rancangan penelitian	35

4.2	Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel	36
4.2.1	Populasi	36
4.2.2	Besar sampel	36
4.2.3	Kriteria sampel	36
4.2.4	Teknik pengambilan sampel	37
4.3	Variabel Penelitian	37
4.3.1	Variabel bebas	37
4.3.2	Variabel terikat	37
4.3.3	Variabel kendali	37
4.3.4	Definisi operasional	37
4.4	Bahan Penelitian	38
4.5	Instrumen Penelitian	38
4.6	Lokasi dan Waktu Penelitian	39
4.7	Prosedur Operasional Penelitian	39
4.8	Kerangka Operasional	42
4.9	Cara Mengolah dan Menganalisis Data	43
4.10	Aspek Etik Penelitian	43
BAB V	HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN	45
5.1	Hasil Gambaran Mikroskopis Arteri Koroner Tikus	45
5.2	Hasil Rasio Luas Arteri Koroner Tikus	46
5.3	Analisis Penelitian	46
BAB VI	PEMBAHASAN	48
6.1	Pengaruh Puasa Intermiten dan Diet Kalori Tinggi terhadap Perubahan Struktur Histologi Arteri Koroner	48
6.1.1	Pengaruh puasa intermiten	48

6.1.2	Pengaruh diet kalori tinggi	50
6.2	Keterbatasan Penelitian	51
BAB VII	PENUTUP	52
7.1	Kesimpulan	52
7.2	Saran	52
7.2.1	Bagi peneliti berikutnya	52
7.2.2	Bagi masyarakat dan tenaga kesehatan	53
DAFTAR PUSTAKA		54
LAMPIRAN		60

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1: Pembuluh darah arteri manusia dengan pewarnaan H&E, 100X.....	7
Gambar 2.2: Aterosklerosis arteri koroner dengan pewarnaan H&E, 100X.....	18
Gambar 3.1: Kerangka konseptual penelitian.....	30
Gambar 4.1: Skema rancangan penelitian.....	35
Gambar 4.2: Proses pengukuran luas pembuluh darah arteri koroner.....	41
Gambar 4.3: Kerangka konseptual penelitian.....	42
Gambar 5.1: <i>Photomicrograph</i> histologi perwakilan setiap kelompok.....	45

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1: Definisi operasional.....	37
Tabel 4.2: Standar Interpretasi Hasil Uji <i>Partial Eta Squared</i> (Cohen, 2013).....	43
Tabel 5.1: Hasil Rerata Rasio Luas.....	46
Tabel 5.2: Analisis Deskriptif dan Uji Normalitas.....	47
Tabel 5.3: Uji Homogenitas, Uji Beda ANOVA, dan Uji Alternatif.....	47
Tabel 5.4: Uji Ukuran Efek.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1: Sertifikat Kelaikan Etik.....	60
Lampiran 2: Hasil Uji Statistik.....	61
Lampiran 3: Dokumentasi Penelitian.....	62

DAFTAR SINGKATAN

AMPK	: <i>AMP-activated protein kinase</i>
CAD	: <i>coronary artery disease</i>
CETP	: <i>cholesterol ester transfer protein</i>
Cx	: <i>circumflex artery</i>
DKT	: diet kalori tinggi
H&E	: hematoxylin & eosin
HCD	: <i>high calorie diet</i>
HDL	: <i>high density lipoprotein</i>
ICAM-1	: <i>inter-cellular adhesion molekul-1</i>
IDL	: <i>intermediate density lipoprotein</i>
IEL	: lamina elastik internal
IF	: <i>intermittent fasting</i>
IL-1	: interleukin-1
LAD	: <i>left anterior descending artery</i>
LCA	: <i>left coronary artery</i>
LDL	: <i>low density lipoprotein</i>
LPL	: lipoprotein lipase
LV	: <i>left ventricle</i>
MCP-1	: <i>monocyte chemotactic protein-1</i>
OM	: <i>obtuse marginal</i>
PDA	: <i>posterior descending artery</i>
PL	: posterolateral
RCA	: <i>right coronary artery</i>
RI	: <i>ramus intermedius</i>

SA	: sinoatrial
SD	: <i>standard diet</i>
TG	: triasilgliserol
TGrL	: <i>triglyceride-rich lipoproteins</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
VCAM-1	: <i>vascular cell adhesion molecule-1</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
VLDL	: <i>very-low density lipoproteins</i>