

SKRIPSI

**PENGARUH RESTRIKSI KALORI TERHADAP JARINGAN ADIPOSA
PADA TIKUS**



OLEH:

ENDANOVA NUR HAMDA

NIM. 011811133037

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

SKRIPSI

**PENGARUH RESTRIKSI KALORI TERHADAP JARINGAN ADIPOSA
PADA TIKUS**

Skripsi

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

OLEH:

ENDANOVA NUR HAMDA

NIM. 011811133037

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

LEMBAR PERSETUJUAN

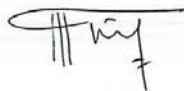
Skripsi ini telah disetujui untuk diujikan
Tanggal 30 September 2022

Pembimbing 1



(Irfansyah Irwadi, dr, M.Si)
NIP. 198210122009121003

Pembimbing 2



(Dr. Tri Hartini Yuliatwati, dr., M.Ked., PA)
NIP. 197707182005012023

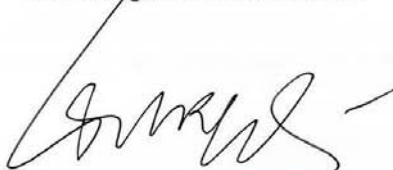
Penguji



(Hayuris Kinandita Setiawan, dr., M.Si)

NIP. 198206072008122003

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 : Endanova Nur Hamda
NIM : 011811133037
Program studi : Kedokteran
Fakultas : Kedokteran
Jenjang : Sarjana (S1)

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

PENGARUH RESTRIKSI KALORI TERHADAP JARINGAN ADIPOSA PADA TIKUS

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

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar – benarnya.

Surabaya, 10 Mei 2023



Endanova Nur Hamda

NIM.011811133037

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, karena atas berkat dan anugrah penyertaanNya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Restriksi Kalori Terhadap jaringan Adiposa pada Tikus”. Berbagai hambatan dan kesulitan ditemui oleh penulis dalam proses penyusunan skripsi ini, namun berkat usaha dan kerja keras serta bimbingan dan arahan dari berbagai pihak pada akhirnya skripsi ini dapat diselesaikan.

Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked.) pada Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Dengan segala kerendahan hati, melalui kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak., selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan arahan, fasilitas dan motivasi dalam penyelesaian penyusunan skripsi.
2. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan arahan, fasilitas dan motivasi dalam penyelesaian penyusunan skripsi.
3. Dr. Achmad Chusnu Romdhoni., dr., Sp. THT-KL(K)., FICS selaku Wakil Dekan 1 yang telah memberikan motivasi, bimbingan dan memfasilitasi mahasiswa dalam penyelesaian penyusunan skripsi ini.
4. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes selaku ketua Ketua Program Studi Kedokteran yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam tahap penyelesaian skripsi ini.
5. Irfiansyah Irwadi, dr., M.Si selaku Pembimbing Kesatu skripsi yang telah memberikan kesabaran dan bimbingan dengan sangat baik dalam menyelesaikan skripsi penelitian skripsi ini, sehingga skripsi dapat ditargetkan sesuai dengan batas waktu yang telah ditentukan.
6. Dr. Tri Hartini Yuliawati, dr., M.Ked., PA selaku Pembimbing Kedua skripsi yang selalu memberikan dorongan dan penguatan dalam pelaksanaan penyelesaian skripsi skripsi ini, sehingga membuat penyelesaian skripsi menjadi lebih baik.

7. Hayuris Kinandita Setiawan, dr., M.Si selaku penguji skripsi yang telah sabar menguji skripsi ini sehingga skripsi ini selesai dengan lebih baik
8. Tim Penguji Skripsi yang telah memberikan masukan, bimbingan dan motivasi dalam penyelesaian skripsi ini.
9. Orang tua saya yang telah memberikan bimbingan, support dan fasilitas dalam penyelesaian skripsi ini
10. Teman-teman seperjuangan yang telah menemani dan saling memberikan *support* dalam menyelesaikan pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
11. Seluruh pihak yang tidak dapat saya sebut namanya satu persatu atas bantuan dan dukungan yang telah diberikan dalam penyusunan skripsi skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu segenap saran dan masukan sangat penulis harapkan untuk perbaikan.

Surabaya, Maret 2022

Penulis

RINGKASAN

PENGARUH RESTRIKSI KALORI TERHADAP JARINGAN ADIPOSA PADA TIKUS

Pembatasan kalori dapat menyebabkan penurunan besar dalam massa jaringan adiposa makhluk hidup dan meningkatkan umur panjang. Pembatasan kalori dapat dilakukan melalui pembatasan jumlah kalori harian yang dikonsumsi atau melalui puasa. Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, masyarakat yang membatasi asupan kalori hingga 25% dalam sehari dan atau melakukan puasa 2 kali dalam 1 minggu mengalami peningkatan usia biologis sebesar 0,11 tahun (1,32 bulan). Sebagai perbandingan, individu yang mengkonsumsi kalori secara normal sesuai pedoman pola makan, usia biologisnya rata-rata 0,71 tahun (8,52 bulan) (Haas *et al.*, 2014; Solinas, Borén and Dulloo, 2015; Hall *et al.*, 2016). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh restriksi kalori terhadap jaringan adiposa pada hewan coba tikus.

Penelitian ini adalah penelitian eksperimen atau percobaan (*experiment research*), dan sampel penelitian yang digunakan adalah tikus *Rattus Novergicus strain Wistar* berumur 12 bulan dengan berat antara 250–300 gram dengan kondisi baik yang ditandai dengan gerakan aktif dan sehat. Besar sampel dalam penelitian ini adalah 6 tikus pada setiap kelompok, sehingga total besar sampel yang dibutuhkan adalah 24 tikus, yang selanjutnya dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan yaitu kelompok 1 (tidak puasa), kelompok 2 (puasa), kelompok 3 (tidak puasa dan diberikan diet tinggi kalori), kelompok 4 (puasa dan diberikan diet tinggi kalori). Teknik sampling yang digunakan yaitu *simple random sampling*. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya. Waktu penelitian dilakukan pada bulan Mei – Juli 2021. Intervensi dan pengumpulan data dilakukan selama 14 hari penelitian pada keempat kelompok, masing-masing hewan coba diobservasi kondisi klinis, berat badan, dan jaringan adiposanya pada bagian lemak subkutan (punggung) dan lemak visceral (sekitar testis). Data hasil penelitian yang telah didapatkan selanjutnya dilakukan uji normalitas menggunakan *Shapiro Wilk* dan kemudian di analisis menggunakan uji *Kruskal Wallis* pada data yang berdistribusi tidak normal dan uji ANOVA pada kelompok yang memiliki distribusi normal dengan nilai $p < 0,05$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari keempat kelompok, kelompok tikus yang puasa dan diberikan diet tinggi kalori (kelompok 4) memiliki nilai rata-rata berat lemak yang paling tinggi yaitu 4,02 gram pada bagian subkutan dan 3,55 gram pada bagian viseral. Sedangkan pada kelompok 1 yaitu tikus yang tidak puasa dan tidak mendapatkan diet tinggi kalori, memiliki nilai rata-rata berat lemak paling rendah yaitu 2,14 gram pada bagian subkutan, dan 2,72 gram pada bagian viseral. Uji pengaruh restriksi kalori terhadap jaringan lemak pada tikus menggunakan uji *Kruskal Wallis* untuk kelompok yang memiliki distribusi data tidak normal yaitu data kelompok lemak subkutan, dan uji ANOVA pada kelompok dengan distribusi data normal yaitu data kelompok lemak viseral. Berdasarkan hasil kedua uji tersebut, didapatkan bahwa tidak ada perbedaan antara jaringan lemak subkutan ($p=0,121$) maupun viseral ($p=0,443$) pada semua kelompok.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, diketahui bahwa restriksi kalori tidak berpengaruh terhadap kandungan lemak subkutan (bagian punggung) pada tikus. Hal tersebut sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menjelaskan bahwa, walaupun pembatasan kalori diyakini menjadi rejimen diet yang bermanfaat untuk menunda penuaan dan meningkatkan rentang hidup pada mamalia, namun pembatasan kalori secara intermitten tidak berpengaruh terhadap jaringan adiposa, biomarker sirkulasi (metabolisme glukosa, metabolisme lipid, dan peradangan serta adipokin dan hormon steroid), berat badan, atau volume jaringan lemak subkutan (Schübel *et al.*, 2018). Selain itu, restriksi kalori juga tidak berpengaruh terhadap kandungan lemak viseral (sekitar testis) pada tikus. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menjelaskan bahwa pembatasan kalori moderat pada kelompok orang dewasa tidak secara selektif menurunkan kadar *visceral adipose tissue* (VAT), namun pembatasan tersebut lebih mengarah pada perbaikan yang menguntungkan dalam komposisi tubuh total, risiko kardiometabolik, dan kualitas hidup tanpa mengurangi fungsi fisik atau meningkatkan risiko efek samping (Ard *et al.*, 2018). Penelitian ini diharapkan dapat digunakan oleh tenaga kesehatan sebagai pedoman baru dalam melakukan pengontrolan jaringan adiposa pada tubuh manusia melalui restriksi kalori

SUMMARY

THE EFFECT OF CALORIE RESTRICTION ON ADIPOSE TISSUE IN RATTUS NOVERGICUS

Calorie restriction can lead to a large decrease in the adipose tissue mass of living things and increase longevity. Calorie restriction can be done through limiting the number of daily calories consumed or through fasting. Based on the results of previous studies, people who limit their calorie intake to 25% a day and or fast 2 times in 1 week experience an increase in biological age of 0.11 years. In comparison, individuals who consumed calories normally according to dietary guidelines had an average biological age of 0.71 years (Haas et al., 2014; Solinas, Borén and Dulloo, 2015; Hall et al., 2016). This study aims to analyze the effect of calorie restriction on adipose tissue in mice.

This research is an experimental research, and the research sample used is Rattus Novergicus strain Wistar rats aged 12 months weighing between 250-300 grams with good conditions characterized by active and healthy movements. The sample size in this study was 6 mice in each group, so the total sample size needed was 24 mice, which were then divided into 4 treatment groups, namely group 1 (not fasting), group 2 (fasting), group 3 (not fasting and given high-calorie diet), group 4 (fasting and given a high-calorie diet). The sampling technique used is simple random sampling. This research was conducted at the Pharmacology Laboratory, Faculty of Medicine, Airlangga University, Surabaya. The time of the study was carried out in May – July 2021. Intervention and data collection were carried out for 14 research days in the four groups, each experimental animal was observed clinical conditions, body weight, and adipose tissue in the subcutaneous fat (back) and visceral fat (approx. testes). The data obtained from the research were then tested for normality using Shapiro Wilk and then analyzed using the Kruskal Wallis test on data that were not normally distributed and the ANOVA test in the group with a normal distribution with $p < 0.05$.

The results showed that of the four groups, the group of mice that were fasting and given a high-calorie diet (group 4) had the highest average fat weight value of 4.02 grams in the subcutaneous and 3.55 grams in the visceral area. Whereas in group 1, mice that were not fasting and did not get a high-calorie diet, had the lowest average fat weight values, namely 2.14 grams in the subcutaneous area, and 2.72 grams in the visceral area. Test the effect of calorie restriction on fat tissue in mice using the Kruskal Wallis test for groups with abnormal data distribution, namely subcutaneous fat group data, and ANOVA test in groups with normal data distribution, namely visceral fat group data. Based on the results of the two tests, it was found that there was no difference between subcutaneous ($p=0.121$) and visceral ($p=0.443$) fat tissue in all groups.

Based on the results of research that has been done, it is known that calorie restriction has no effect on the subcutaneous fat content (back) in mice. This is in line with previous studies that explain that, although calorie restriction is believed to be a beneficial dietary regimen for delaying aging and increasing life span in mammals, intermittent calorie restriction has no effect on adipose tissue, circulating biomarkers (glucose metabolism, lipid metabolism, and lipid metabolism). inflammation as well as adipokines and steroid hormones), body weight, or subcutaneous fat tissue volume (Schübel et al., 2018). In addition, calorie restriction also had no effect on the visceral fat content (around the testes) in mice. This is consistent with the results of a previous study which demonstrated that moderate caloric restriction in the adult group did not selectively reduce visceral adipose tissue (VAT) levels, but rather led to beneficial improvements in total body composition, cardiometabolic risk, and quality of life without reduce physical function or increase the risk of side effects (Ard et al., 2018). This research is expected to be used by health workers as a new guideline in controlling adipose tissue in the human body through calorie restriction

ABSTRAK

PENGARUH RESTRIKSI KALORI TERHADAP JARINGAN ADIPOSA
PADATIKUS

Endanova Nur Hamda

Latar belakang: pertumbuhan jaringan adiposa pada makhluk hidup dipengaruhi oleh asupan kalori yang diterima. Pembatasan kalori dapat menyebabkan penurunan besar dalam massa jaringan adiposa makhluk hidup dan meningkatkan umur panjang. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh restriksi kalori terhadap jaringan adiposa pada hewan coba tikus.

Metode: desain penelitian yang digunakan adalah *experimental research* dengan menggunakan hewan coba tikus *Rattus Novergicus strain Wistar* berumur 12 bulan dengan berat antara 250–300 gram dan kondisi baik. Besar sampel adalah 24 tikus, yang selanjutnya dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan. Tikus selanjutnya dipilih dengan *simple random sampling*. Intervensi dilakukan selama 14 hari, kemudian dilakukan pengukuran rerata berat lemak subkutan dan visceral dengan menggunakan analisis *Kruskal Wallis* dan ANOVA nilai $p < 0,05$.

Hasil dan analisis: berdasarkan keempat kelompok perlakuan, kelompok tikus yang puasa dan diberikan diet tinggi kalori memiliki nilai rata-rata berat lemak yang paling tinggi yaitu $4,02 \pm 1,21$ gram pada bagian subkutan dan $3,55 \pm 0,80$ gram pada bagian visceral. Sedangkan pada tikus yang tidak puasa dan tidak mendapatkan diet tinggi kalori, memiliki nilai rata-rata berat lemak paling rendah yaitu $2,14 \pm 1,17$ gram pada bagian subkutan, dan $2,72 \pm 1,1$ gram pada bagian visceral. Berdasarkan hasil uji pengaruh restriksi kalori terhadap jaringan lemak, didapatkan bahwa tidak ada perbedaan antara jaringan lemak subkutan ($p=0,121$) maupun visceral ($p=0,443$) pada semua kelompok.

Pembahasan dan kesimpulan: pembatasan kalori secara *intermittent* tidak berpengaruh terhadap jaringan adiposa, biomarker sirkulasi, berat badan, atau volume jaringan lemak subkutan. Pembatasan tersebut lebih mengarah pada perbaikan dalam komposisi tubuh total, risiko kardiometabolik, dan kualitas hidup individu.

Kata Kunci: Restriksi kalori, Puasa, Jaringan adiposa, Tikus

ABSTRACT

THE EFFECT OF CALORIE RESTRICTION ON ADIPOSE TISSUE IN
RATTUS NOVERGICUS

Endanova Nur Hamda

Background: the growth of adipose tissue in living things is influenced by the caloric intake received. Calorie restriction can lead to a large decrease in the adipose tissue mass of living things and increase longevity. This study aims to analyze the effect of calorie restriction on adipose tissue in mice.

Methods: the research design used was experimental research using 12 months old *Rattus Novergicus* strain Wistar mice weighing between 250-300 grams and in good condition. The sample size was 24 mice, which were further divided into 4 treatment groups. Mice were then selected by simple random sampling. The intervention was carried out for 14 days, then the average weight of subcutaneous and visceral fat was measured using Kruskal Wallis analysis and ANOVA p value < 0.05 .

Results and analysis: based on the four treatment groups, the group of mice that were fasting and given a high-calorie diet had the highest average fat weight value of $4,02 \pm 1,21$ grams in the subcutaneous and $3,55 \pm 0,80$ grams in the visceral area. Meanwhile, the mice that were not fasting and did not get a high-calorie diet had the lowest average fat weight values, namely $2,14 \pm 1,17$ grams in the subcutaneous area and $2,72 \pm 1,1$ grams in the visceral area. Based on the test results of the effect of calorie restriction on fat tissue, it was found that there was no difference between subcutaneous ($p=0.121$) and visceral ($p=0.443$) fat tissue in all groups.

Discussion and conclusion: intermittent calorie restriction had no effect on adipose tissue, circulation biomarkers, body weight, or subcutaneous fat volume. These restrictions are more likely to lead to improvements in total body composition, cardiometabolic risk, and individual quality of life.

Keywords: calorie restriction, fasting, adipose tissue, mice

DAFTAR ISI

SKRIPSI.....	i
SKRIPSI.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	ii
RINGKASAN	v
<i>SUMMARY</i>.....	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Jaringan Adiposa	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Klasifikasi.....	7
2.1.3 Fungsi Jaringan Adiposa.....	10
2.1.4 Jalur Metabolisme Lipid Eksogen.....	11
2.2 Diet dan Restriksi Kalori.....	12
2.2.1 Definisi.....	12
2.2.2 Beberapa jenis diet.....	13
2.2.3 Beberapa faktor yang mempengaruhi pola diet.....	15
2.2.4 Dampak Diet	20

2.1.6 Aspek Perilaku Diet	22
2.3 Hewan Coba.....	23
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	25
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian	25
3.2 Hipotesis Penelitian	27
BAB 4 MATERI DAN METODE PENELITIAN	28
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	28
4.2 Populasi, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampling.....	29
4.2.1 Populasi	29
4.2.2 Besar Sampel	29
4.2.3 Teknik <i>Sampling</i>	30
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	30
4.3.1 Variabel Independen.....	30
4.3.2 Variabel Dependen.....	30
4.3.3 Definisi Operasional.....	31
4.4 Alat dan Bahan Penelitian.....	31
4.5 Instrumen Penelitian Observasi.....	32
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian	32
4.7 Prosedur Pengumpulan Data	32
4.8 Kerangka Operasional Penelitian.....	35
4.9 Analisis Data.....	36
4.10 Etik Penelitian	36
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN.....	38
5.1 Hasil Penelitian.....	38
1) Rerata berat lemak subkutan dan visceral pada semua kelompok ...	38
2) Uji Normalitas.....	39
3) Pengaruh restriksi kalori terhadap jaringan lemak subkutan dan visceral pada tikus (n=24)	40
BAB 6 PEMBAHASAN	42
6.1 Pengaruh restriksi kalori pada lemak subkutan tikus	42
6.2 Pengaruh restriksi kalori pada lemak visceral tikus	43
BAB 7 PENUTUP.....	46
7.1 Kesimpulan	46
7.2 Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	48
LAMPIRAN 1 SURAT IZIN PENELITIAN.....	52
LAMPIRAN 2 SERTIFIKAT ETIK PENELITIAN	53
LAMPIRAN 3 HASIL ANALISIS STATISTIK.....	54

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Definisi Operasional.....	30
Tabel 5.1 Rerata berat lemak pada semua kelompok... ..	37
Tabel 5.2 Uji normalitas.....	38
Tabel 5.3 Uji pengaruh restriksi kalori terhadap jaringan adiposa.....	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	24
Gambar 4.1 Skema kelompok penelitian	26
Gambar 4.2 Kerangka Operasional	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Izin penelitian.....	48
Lampiran 2 Sertifikat Etik Penelitian.....	49
Lampiran 3 Hasil Analisis Statistik.....	50

DAFTAR SINGKATAN

ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
BAT	: <i>Brown Adipose Tissue</i>
BNT	: Besar Nyata Terkecil
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
GI Tract	: <i>Gastrointestinal Tract</i>
Kkal	: Kilo Kalori
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
WAT	: <i>White Adipose Tissue</i>
TG	: Triasilgliserol
FFA	: Free Fatty Acid
CRP	: C-Reactive Protein
LDL	: Low Density Lipoprotein