

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI OMEGA 3  
DAN VITAMIN D TERHADAP KADAR TNF- $\alpha$ , IL-10  
DAN MDA PADA TIKUS PUTIH SINDROM  
METABOLIK YANG DIINDUKSI  
*HIGH FAT DIET***



Oleh:

**LARANTIKA HIDAYATI**  
**NIM 091724353002**

**PROGRAM STUDI MAGISTER  
IMUNOLOGI  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI OMEGA 3  
DAN VITAMIN D TERHADAP KADAR TNF- $\alpha$ , IL-10  
DAN MDA PADA TIKUS PUTIH SINDROM  
METABOLIK YANG DIINDUKSI  
*HIGH FAT DIET***

Oleh:

**LARANTIKA HIDAYATI**  
**NIM 091724353002**

**PROGRAM STUDI MAGISTER  
IMUNOLOGI  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN KOMBINASI OMEGA 3  
DAN VITAMIN D TERHADAP KADAR TNF- $\alpha$ , IL-10  
DAN MDA PADA TIKUS PUTIH SINDROM  
METABOLIK YANG DIINDUKSI  
*HIGH FAT DIET***

Untuk Memperoleh Gelar Magister Imunologi (M.Imun)  
dalam Program Studi Magister Imunologi  
Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga

**Oleh:**

**LARANTIKA HIDAYATI**  
**NIM 091724353002**

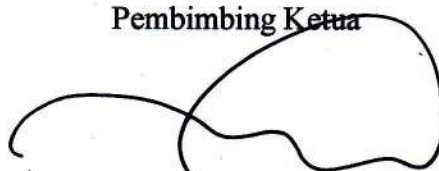
**PROGRAM STUDI MAGISTER  
IMUNOLOGI  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**Lembar Pengesahan**

TESIS INI TELAH DISETUJUI  
PADA TANGGAL 19 JANUARI 2020

Oleh:

Pembimbing Ketua



Dr. Agung Dwi Wahyu Widodo, dr., M.Ked.Klin., SP.MK  
NIP. 19750407 200604 1 001

Pembimbing Kedua



Prof. Dr. Boerhan Hidayat., dr., Sp.A(K)  
NIP. 19440912 197010 1 001

Mengetahui,  
Koordinator Program Studi  
Magister Immunologi



Dr. Theresia Indah Budhy, drg., M.Kes.  
NIP. 19610607 198703 2 005

## HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini telah diuji dan dinilai  
oleh Panitia Penguji pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga  
pada Tanggal 9 Januari 2020

### PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs., M.S

Anggota : 1. Dr. Agung Dwi Wahyu Widodo, dr., M.Ked.Klin., SP.MK

2. Prof. Dr. Boerhan Hidayat., dr., Sp.A(K)

3. Dr. Theresia Indah Budhy, drg., M.Kes

4. Dr. Retno Indrawati Roestamadji, drg. M.S

5. Dr. Retno Palupi, drg, M.Kes

**PERNYATAAN ORISINALITAS**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Larantika Hidayati

NIM : 091724353002

Program Studi : Magister Immunologi

Judul Tesis : Pengaruh Pemberian Kombinasi Omega 3 dan Vitamin D  
Terhadap Kadar TNF- $\alpha$ , IL-10 dan MDA pada Tikus Putih  
Sindrom Metabolik yang Diinduksi *High Fat Diet*

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiarism) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam Tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan di dalam daftar pustaka. Demikian, pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 19 Januari 2020



Larantika Hidayati  
NIM. 091724353002

## UCAPAN TERIMAKASIH

Bismillahirrahmanirrahim, Puji Syukur kehadiran Allah SWT atas segala karunia yang telah dilimpahkan sehingga penelitian dan Tesis dengan judul **Pengaruh Pemberian Kombinasi Omega 3 dan Vitamin D Terhadap Kadar TNF- $\alpha$ , IL-10 dan MDA pada Tikus Putih Sindrom Metabolik yang Diinduksi *High Fat Diet*** ini dapat diselesaikan.

Ucapan terimakasih saya sampaikan kepada Dr. Agung Dwi Wahyu Widodo, dr., M.Ked.Klin., SP.MK sebagai pembimbing ketua dan Prof. Dr. Boerhan Hidayat., dr., Sp.A(K) sebagai pembimbing, atas bimbingan beliau sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini dengan baik. Selain itu, pada kesempatan ini ucapan terimakasih juga saya sampaikan kepada pihak-pihak yang telah memberikan dukungan yaitu :

1. Direktur Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga Prof. Dr. Hj. Sri Iswati, SE., M.Si., Ak. dan Koordinator Program Studi imunologi Dr. Theresia Indah Budhy, drg., M.Kes atas kesempatan mengikuti pendidikan di program studi Imunologi Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga.
2. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.S selaku ketua penguji dan Dr. Retno Indrawati Roestamadji, drg. M.S dan Dr. H. Budi Utomo, dr., M. Kes selaku penguji tesis ini.
3. Seluruh dosen pengajar Magister Imunologi yang telah membagi ilmu dan pengalaman, serta staf Staf Sekolah Pascasarjana yang membantu seluruh kegiatan saya selama menempuh pendidikan di pProgram Studi Magister Imunologi Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga.

4. Pihak Laboratorium Biokimia fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan pihak Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memfasilitasi penelitian ini.
5. Kedua orang tua, Mustika Nila dan Khairussalah, Kakak Halim Muhaso dan Adik Risa Septia Karisma yang selalu memberikan doa, dukungan moral dan materil serta dorongan sehingga saya tetap bersemangat dalam menempuh pendidikan.
6. Teman-teman, Mauditia Pratiwi, Fitriurrahmi Laili Hidayati, Fanny Aulia Windiarti, Ni Putu Liani Pramitasari, Nurul Hikmah dan Ni luh Gita Dewi Lestari.
7. Teman-teman seperjuangan Magister Imunologi yang menjadi teman diskusi dan memberi masukan sehingga saya menjadi lebih baik.
8. Serta semua pihak yang turut membantu saya selama penempuh pendidikan di Program Studi Imunologi Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga.

Surabaya, 19 Januari 2020

Penulis,



## RINGKASAN

### **Pengaruh Pemberian Kombinasi Omega 3 dan Vitamin D Terhadap Kadar TNF- $\alpha$ , IL-10 dan MDA pada Tikus Putih Sindrom Metabolik yang Diinduksi *High Fat Diet***

**Larantika Hidayati**

*Metabolic syndrome* (MetS) atau sindroma metabolik adalah kumpulan kelainan metabolik baik lipid maupun non-lipid. Sindroma metabolik juga didefinisikan sebagai konstelasi faktor fisiologis, biokimia, klinis, dan metabolik yang saling berhubungan yang secara langsung meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus tipe 2 (T2DM). MetS umumnya didiagnosis dari keberadaan setidaknya 3 dari 5 kriteria berikut; obesitas dan peningkatan lingkaran pinggang, hipertrigliseridemia, hipertensi, hiperglikemia, dan kolesterol HDL rendah.

Metabolik sindrom berhubungan dengan peningkatan resiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Kedua kondisi ini ditandai oleh status oksidatif atau anti oksidan dan inflamasi subklinis. Keadaan inflamasi dihasilkan dari aktivasi berbagai kaskade sinyal inflamasi yang mengarah pada aktivasi NF- $\kappa$ B, JNK, dan inflamasi som. Dalam kondisi fisiologis, sel endotel mensintesis dan melepaskan jumlah NO dan PGE2 dan PGE3 yang memadai dan menjaga keseimbangan antara molekul pro dan antiinflamasi. Namun, dengan adanya aterosklerosis keseimbangan ini mengganggu yang mengarah ke peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-2, IL-6 dan TNF- $\alpha$ , dengan perkembangan lebih lanjut penyakit. Sitokin proinflamasi ini dapat menginduksi stres oksidatif dengan meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) oleh monosit, makrofag, dan leukosit

Omega 3 melalui interaksi dengan reseptor GPR120/FFA4 dapat mengganggu ikatan TAB1 dan TAK1 melalui perekrutan  $\beta$ -arrestin-2 sehingga persinyalan jalur NF- $\kappa$ B menjadi terganggu dan menghambat sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-10. Vitamin D melalui interaksi dengan *Vitamin D Reseptor* (VDR) dapat mempengaruhi sistem kekebalan baik sistem kekebalan bawaan atau adaptif. Vitamin D dapat mengubah kemampuan DC untuk mempresentasikan antigen dengan mengurangi ekspresi molekul MHC II serta CD40, CD80, dan CD86. Selain itu, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> menurunkan sintesis IL-12 dan secara bersamaan meningkatkan produksi IL-5 dan IL-10 oleh DCs.

Terapi kombinasi omega 3 dan vitamin D diharapkan dapat memberikan efek anti inflamasi dengan menghambat faktor transkripsi NF- $\kappa$ B. Berdasarkan data dan uji statistik yang telah dilakukan diketahui kombinasi omega 3 dan vitamin D memberi efek signifikan dalam penurunan kadar TNF- $\alpha$  dan MDA serta dalam meningkatkan kadar IL-10 serum pada tikus putih dengan marker sindrom metabolik.

## SUMMARY

### Effects Combination of Omega 3 and Vitamin D on TNF- $\alpha$ , IL-10 and MDA Levels in Rat with Metabolic Syndrome Induced High Fat Diet

Larantika Hidayati

Metabolic syndrome (MetS) or metabolic syndrome is a collection of metabolic disorders both lipid and non-lipid. Metabolic syndrome is also defined as a constellation of interrelated physiological, biochemical, clinical, and metabolic factors that directly increase the risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus (T2DM). MetS is generally diagnosed by the presence of at least 3 of the following 5 criteria; obesity and increased waist circumference, hypertriglyceridemia, hypertension, hyperglycemia, and low HDL cholesterol.

Metabolic syndrome is associated with an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. Both of these conditions are characterized by oxidative or anti-oxidant status and subclinical inflammation. The inflammatory state results from the activation of various inflammatory cascades that lead to the activation of NF- $\kappa$ B, JNK, and inflammation. In physiological conditions, endothelial cells synthesize and release adequate amounts of NO and PGE2 and PGE3 and maintain a balance between pro and anti-inflammatory molecules. However, with the presence of atherosclerosis this disturbing balance leads to increased production of pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-2, IL-6 and TNF-, with the further development of the disease. These pro-inflammatory cytokines can induce oxidative stress by increasing the production of reactive oxygen species (ROS) by monocytes, macrophages, and leukocytes

Omega 3 through interaction with GPR120 / FFA4 receptors can disrupt TAB1 and TAK1 bonds through the recruitment of  $\beta$ -arrestin-2 so that the signaling of the NF- $\kappa$ B pathway becomes disrupted and inhibits the secretion of pro-inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$  and IL-10. Vitamin D through interactions with Vitamin D Receptors (VDR) can affect the immune system either innate or adaptive immune system. Vitamin D can change the ability of DC to present antigens by reducing the expression of MHC II molecules as well as CD40, CD80, and CD86. In addition, 1,25 (OH) 2D3 decreases IL-12 synthesis and simultaneously increases IL-5 and IL-10 production by DCs.

Omega-3 and vitamin D combination therapy is expected to provide anti-inflammatory effects by inhibiting the transcription factor NF- $\kappa$ B. Based on the data and statistical tests that have been carried out, it is known that the combination of omega 3 and vitamin D has a significant effect in reducing TNF- $\alpha$  and MDA levels and in increasing serum IL-10 levels in white rats with metabolic syndrome markers.