

## DAFTAR ISI

Sampul Depan .....	i
Sampul Dalam.....	ii
Halaman Persetujuan.....	iii
Halaman Penetapan Panitia Penguji.....	iv
Pernyataan Orisinalitas.....	v
Ucapan terimakasih.....	vii
Ringkasan.....	ix
Summary.....	x
Abstrak.....	xi
Abstract.....	xii
Daftar Isi.....	xiii
Daftar Tabel.....	xvi
Daftar Gambar.....	xvii
Daftar Lampiran .....	xviii
Daftar Kata atau Istilah.....	xix

### **BAB 1 PENDAHULUAN**

1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat teoritis.....	6
1.4.2 Manfaat praktis.....	6

### **BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA**

2.1 Lipid .....	7
2.1.1 Metabolisme lipid.....	7
2.1.2 High Fat Diet (HFD) .....	13
2.2 Sindroma Metabolik.....	13
2.2.1 Definisi.....	13
2.2.2 Kriteria Sindroma Metabolik.....	14
2.2.3 Penyebab.....	16
2.3 HFD dan Meta-inflamasi pada Sindrom Metabolik.....	16
2.3.1 Disbiosis dan perubahan mikrobiota usus.....	21
2.3.2 Disfungsi jaringan Adiposit.....	22
2.3.3 Resistensi Insulin.....	28
2.3.4 Peningkatan stress oksidatif.....	33
2.4 TNF- $\alpha$ .....	35
2.5 IL-10.....	37
2.6 MDA.....	37

2.7 Omega 3.....	38
2.7.1 FFA4 atau GPR120 sebagai <i>G protein-coupled receptor</i> .....	41
2.7.2 FFA4 Sebagai Sensor LCFAs Tidak Jenuh.....	43
2.7.3 Persinyalan FFA4, dan Farmakologi.....	45
2.7.4 Efek Anti-inflamasi FFA4 pada Makrofag.....	49
2.8 Vitamin D.....	52
2.8.1 Senyawa Kimia Vitamin D.....	54
2.8.2 Biosintesis Vitamin D <sub>3</sub> .....	57
2.8.3 Biosintesis Vitamin D.....	60
2.8.4 Mengekspresikan Aktivitas vitamin D.....	61
2.8.5 Absorpsi Vitamin D.....	61
2.8.6 Pengangkutan Vitamin D.....	65
2.8.7 Distribusi Vitamin D di Jaringan.....	65
2.8.8 Vitamin D pada Obesitas dan Diabetes Tipe 2.....	66
2.8.9 Vitamin D dalam Kesehatan dan Penyakit.....	67
2.8.10 Vitamin D pada Kekebalan Bawaan.....	69
2.11 Vitamin D pada Kekebalan Adaptif.....	70
 <b>BAB 3 METODE PENELITIAN DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3.1 Kerangka Konseptual.....	72
3.2 Hipotesis penelitian.....	75
 <b>BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN</b>	
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	76
4.2 Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel.....	77
4.3 Variabel Penelitian.....	79
4.4 Devinisi Operasional .....	80
4.5 Bahan Penelitian.....	81
4.6 Instrumen Penelitian.....	83
4.7 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	83
4.8 Prosedur Pelaksanaan Penelitian.....	83
4.8.1 Aklimisasi Hewan coba.....	83
4.8.2 Pengelompokan Hewan Coba.....	84
4.8.3 Perlakuan Hewan Coba.....	85
4.8.4 Pemberian HFD.....	85
4.8.5 Pemberian Omega 3 dan Vitamin D.....	86
4.8.6 Pengambilan Darah dan Penentuan Kriteria Sindroma Metabolik.....	86
4.8.6.1 Pemeriksaan Kadar GDP.....	87
4.8.6.2 Pemeriksaan Kadar TG.....	87
4.8.6.3 Pemeriksaan Kadar HDL.....	88
4.8.7 Pemeriksaan Malondialdehyde (MDA).....	88
4.8.8 Pemeriksaan kadar TNF- $\alpha$ dan IL-10.....	91
4.9 Kerangka Operasional.....	94
4.10 Analisis Data .....	95

<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN</b>	96
5.1 Gambaran Umum Penelitian.....	97
5.2 Hasil pemeriksaan kadar GDP, HDL dan TG.....	98
5.2.1 Uji normalitas dan homogenitas kadar GDP,HDL dan TG.....	99
5.2.2 Uji beda kadar GDP, HDL dan TG tiap kelompok perlakuan.....	100
5.3 Pemeriksaan Kadar TNF- $\alpha$ ,.....	102
5.3.1 Uji normalitas dan homogenitas kadar TNF- $\alpha$ ,.....	102
5.3.2 Uji Anova kadar TNF- $\alpha$ .....	103
5.3.3 Uji LSD kadar TNF- $\alpha$ .....	104
5.4 Hasil Pemeriksaan Kadar IL-10.....	105
5.4.1 Uji normalitas dan homogenitas kadar IL-10.....	106
5.4.2 Uji Anova kadar IL-10.....	107
5.4.3 Uji LSD kadar IL-10.....	109
5.5 Hasil Pemeriksaan Kadar MDA.....	110
5.5.1 Uji normalitas dan homogenitas kadar MDA.....	111
5.5.2 Uji Anova kadar MDA.....	112
5.5.3 Uji LSD kadar MDA.....	
<b>BAB 6 PEMBAHASAN</b>	115
6.1 Pengaruh Induksi HFD terhadap Munculnya Marker Sindrom Metabolik....	117
6.2 Pengaruh Induksi HFD terhadap terjadinya Meta-Inflamasi.....	121
6.3 Pengaruh kombinasi Omega 3 dan Vitamin D pada Meta Inflamasi.....	
<b>BAB 7 PENUTUP</b>	130
7.1 Kesimpulan.....	130
7.2 Saran.....	
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	131
<b>LAMPIRAN</b> .....	143

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Perbandingan Beberapa kriteria untuk diagnosis klinis MetS.....	15
Tabel 4.1 Devinisi operasional penelitian .....	80
Tabel 4.2 Komposisi pakan standar.....	81
Tabel 4.3 Komposisi <i>High fat Diet</i> .....	81
Tabel 4.4 Instrumen Penelitian.....	83
Tabel 4.5 Pengelompokan perlakuan hewan coba.....	85
Tabel 4.6 Jenis Perlakuan.....	85
Tabel 5.1 Deskripsi data kadar GDP, HDL, dan TG.....	97
Tabel 5.2 Hasil uji normalitas dan homogenitas kadar GDP, HDL dan TG.....	98
Tabel 5.3 Hasil uji beda independent T-Test.....	99
Tabel 5.4 Deskripsi data kadar TNF- $\alpha$ .....	101
Tabel 5.5 Uji normalitas dan homogenitas kadar TNF- $\alpha$ ,.....	102
Tabel 5.6 Uji anova kadar TNF- $\alpha$ .....	103
Tabel 5.5 Uji LSD kadar TNF- $\alpha$ .....	103
Tabel 5.4 Deskripsi data kadar IL-10.....	105
Tabel 5.5 Uji normalitas dan homogenitas kadar IL-10.....	106
Tabel 5.6 Uji anova kadar IL-10.....	107
Tabel 5.5 Uji LSD kadar IL-10.....	108
Tabel 5.4 Deskripsi data kadar MDA.....	109
Tabel 5.5 Uji normalitas dan homogenitas kadar MDA,.....	111
Tabel 5.6 Uji anova kadar MDA.....	111
Tabel 5.5 Uji LSD kadar MDA.....	112

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Metabolisme Lemak.....	10
Gambar 2.2 Masuknya Lipoprotein ke Dalam Arteri.....	11
Gambar 2.3 perpindahan LPS.....	17
Gambar 2.4 Hubungan HFD dan Endotoksemia.....	18
Gambar 2.5 LPS menginduksi persinyalan melalui TLR4.....	19
Gambar 2.6 Jaringan adiposity diseluruh tubuh.....	20
Gambar 2.7 Infiltrasi makrofag akibat hopoksia sel .....	26
Gambar 2.8 Insulin resisten pada jaringan adiposity.....	29
Gambar 2.9 Mekanisme molekuler resistensi insulin.....	31
Gambar 2.10 Jalur Persinyalan FFA4.....	49
Gambar 2.11 Struktur Kimia Vitamin D.....	53
Gambar 2.12 Biosintesis Vitamin D3.....	57
Gambar 2.13 Hipotesis hubungan Vitamin D dan Adiposit.....	68
Gambar 2.15 Hubungan Vitamin D dan Sel-Sel Imun.....	71
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual.....	78
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian.....	82
Gambar 4.2 Ilustrasi Pengenceran larutan Standar.....	93
Gambar 4.3 Ilustrasi Pengenceran Seri.....	95
Gambar 4.4 Kerangka Operasional Penelitian.....,	98
Gambar 5.1 Rerata kadar GDP, HDL dan TG pada kelompok standar dan HFD 102.....	102
Gambar 5.2 Rerata kadar GDP, HDL dan TG pada kelompok standar dan HFD.....	103
Gambar 5.3 Rerata kadar IL-10 pada masing-masing kelompok perlakuan.	103
Gambar 5.4 Rerata kadar MDA pada masing masing kelompok perlakuan.	104

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1 Prosedur Pemeriksaan Glukosa.....	143
Lampiran 2 Prosedur Pemeriksaan TG.....	144
Lampiran 3 Prosedur Pemeriksaan HDL.....	145
Lampiran 4 Tabel Waktu Kegiatan Penelitian.....	146
Lampiran 5 Tabel hasil pemeriksaan kadar GDP,HDL dan TG.....	147
Lampiran 6 Tabel hasil pemeriksaan kadar GDP,HDL dan TG.....	148
Lampiran 7 Analisis Data.....	150
Lampiran 8 Sertifikat uji etik.....	154
Lampiran 9 Surat Keterangan Penilaian Usulan Penelitian Tesis.....	155
Lampiran 10 Dokumentasi Penelitian.....	156

## DAFTAR SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG

Akt	: <i>Protein Kinase B</i>
AT	: <i>Adipose tissue</i>
ALA	: <i>Alpha Linoleic Acid</i>
ATM	: <i>Adipose tissue macrophage</i>
BAT	: <i>Brown adipose tissue</i>
Barr2	: <i>Beta-arrestin2</i>
CCL2	: <i>Chemokine (C-C motif) ligand 2</i>
CD11c	: <i>Cluster of Differentiation 11c</i>
CD14	: <i>Cluster of Differentiation 14</i>
CD34	: <i>Cluster of Differentiation 34</i>
CD36	: <i>Cluster of Differentiation 36</i>
CD68	: <i>Cluster of Differentiation 68</i>
cPLA2	: <i>Cytosolic phospholipase A2.</i>
DGAT	: <i>Diacyl-glycerol acyl-transferase</i>
DHA	: <i>Docosahexaenoic acid</i>
DM	: <i>Diabetes mellitus</i>
EPA	: <i>Eicosapentaenoic acid</i>
FA	: <i>Fatty acid</i>
FFA	: <i>Free fatty acid</i>
FSatFA	: <i>Free saturated fatty acid</i>
g	: <i>Gram</i>
GOD-POD	: <i>Glucose Oxidase Peroxidase</i>
GPO-PAP	: <i>Glycerol Phosphate Oxidase Phenol Aminophenazone</i>
GPR120	: <i>G-protein coupled receptor 120</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HFD	: <i>High Fat Diet</i>
HIF-1 $\alpha$	: <i>Hypoxia inducible factor-1 alpha</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon Gamma</i>
IGF-1	: <i>Insulin growth factor-1</i>
IKK- $\beta$	: <i>I-kappaB kinase-beta</i>
IL-1 $\beta$	: <i>Interleukin-1 beta</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
ILR	: <i>Interleukin Receptor</i>
iNOS	: <i>Inducible nitric oxide enzyme</i>
IR	: <i>Insulin resistance</i>
IRS-1	: <i>Insulin receptor substrate-1</i>
IRS	: <i>Insulin receptor substrate</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal kinases</i>
Kg	: <i>Kilogram</i>
LPS	: <i>Lipopolysaccharide</i>
M1	: <i>Macrophage 1</i>
M2	: <i>Macrophage 2</i>

MDA	: <i>Malondialdehyde</i>
MCP-1	: <i>Monocyte chemotactic Protein 1</i>
MHC-I	: <i>Major Histocompatibility Complex I</i>
MHC-II	: <i>Major Histocompatibility Complex II</i>
Mtor	: <i>Mammalian target of rapamycin</i>
Mres	: <i>Resolution-promoting macrophage</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
Nlrp3	: <i>Nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3</i>
PFK	: <i>Phosphofructokinase</i>
PGC	: <i>Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PKC	: <i>Protein kinase C</i>
PPAR	: <i>Peroxisome-proliferator activating receptor</i>
PPAR $\gamma$	: <i>Peroxisome-proliferator activating receptor <math>\gamma</math></i>
PUFA	: <i>Polyunsaturated fatty acids</i>
SFA	: <i>Saturated Fatty Acid</i>
SPM	: <i>Specialized proresolving lipid mediators</i>
TAB1	: <i>TGF-beta activated kinase 1/MAP3K7 Binding Protein 1</i>
TAK1	: <i>Transforming growth factor beta-activated kinase 1</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i>
VAT	: <i>Visceral Adipose</i>
WAT	: <i>White adipose tissue</i>