

**PENGARUH VARIASI KOMPOSISI MAKRONUTRIEN  
DIET TERHADAP KADAR *GROWTH HORMONE*  
TIKUS SPRAGUE DAWLEY**

**Skripsi**

untuk memenuhi sebagian persyaratan  
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh

**Achmad Burhansyah**

**30101900002**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG  
2023**

**SKRIPSI**

**PENGARUH VARIASI KOMPOSISI MAKRONUTRIWN DIET  
TERHADAP KADAR GROWTH HORMONE PADA TIKUS  
SPRAGUE DAWLEY**

**Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Gaiur Sprage Dawley**

Yang Dipersiapkan dan Disusun Oleh:

**Achmad Burhansyah**

**30101900002**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
Pada tanggal 10 Januari 2023  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji I

dr. Nurina Tyagita, M. Biomed.

dr. Mohamad Arif, Sp.PD

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II

Azizah Hikma Safitri, S.Si., M.Si

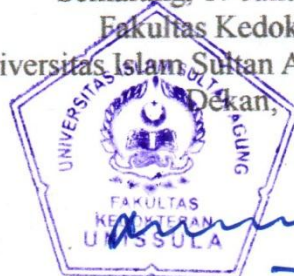
dr. Yani Istadi, M.Med.Ed

Semarang, 17 Januari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung Semarang

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp. KF.

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Achmad Burhansyah

NIM : 30101900002

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi saya yang berjudul :

**“PENGARUH VARIASI KOMPOSISI MAKRONUTRIEN  
DIET TERHADAP KADAR *GROWTH HORMONE* TIKUS SPRAGUE  
DAWLEY”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 2 Desember 2022

Yang menyatakan,



**Achmad Burhansyah**

## PRAKATA

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

*Alhamdulillah* rabbil'alam, segala puji bagi Allah SWT atas nikmat dan karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Pengaruh Variasi Komposisi Makronutrien Diet Terhadap Kadar *growth hormone* “ ini dapat selesai secara baik dan tepat waktu.

Skripsi ini dibuat dengan tujuan untuk memenuhi tugas dan melengkapi syarat dalam menempuh program pendidikan sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung. Skripsi ini merupakan bagian dari penelitian payungan dosen yang didanai oleh Fakultas Kedokteran Unissula. Atas selesainya penyusunan skripsi ini, penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H., Sp. KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
2. dr. Nurina Tyagita, M. Biomed selaku dosen pembimbing I dan Ibu Azizah Hikma Safitri, S.Si, M.Si selaku dosen pembimbing II yang telah sabar memberikan bimbingan dan arahan dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. dr. Mohamad Arif, Sp.PD dan dr. Yani Istadi, M.Med Ed, selaku penguji skripsi yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam menyelesaikan skripsi ini.
4. Orangtua Budi Arto dan Bathiniyah Noor Hidayah beserta keluarga besar yang telah memberikan doa, semangat, dan dukungan dengan penuh kasih sayang dalam menyelesaikan skripsi ini.

5. Staf Laboratorium (Pak Yulianto) beserta laboran lain di Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada, yang sudah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.
6. Sahabat Pasangan Sekar Ayu yang telah memberi dukungan dan membantu selama proses skripsi ini.
7. Teman – teman seperjuangan Rahmata Almas, Alif Sirajudin Al-Azizi, Mutiara Putri Novita, Singgasana dudes dan semua yang tidak bisa saya sebutkan satu-persatu, telah memberi dukungan selama ini
8. Serta semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu, terimakasih atas bantuannya dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, karena itu penulis sangat berterima kasih atas kritis dan saran yang bersifat membangun. Besar harapan saya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di semua disiplin ilmu serta bermanfaat bagi pembaca.

*Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Semarang, 20 Oktober 2022

Achmad Burhansyah

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN .....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan .....	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 II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. <i>Growth Hormone</i> .....	7
2.1.1. Definisi .....	7
2.1.2. Faktor yang Mempengaruhi <i>Growth Hormone</i> .....	7
2.1.3. Struktur dan Prinsip Kerja <i>Growth Hormone</i> .....	10
2.1.4. Pengaruh <i>Growth Hormone</i> secara Umum.....	12
2.2. Diet Tinggi Karbohidrat.....	13
2.2.1. Definisi .....	13
2.2.2. Efek Diet Tinggi Karbohidrat terhadap <i>Growth Hormone</i> .....	14
2.3. Diet Gizi Seimbang.....	15

2.3.1. Definisi .....	15
2.3.2. Efek Diet Gizi Seimbang terhadap Growth Hormone.....	15
2.4. Diet Tinggi Lemak.....	16
2.4.1. Definisi .....	16
2.4.2. Efek Diet Tinggi Lemak terhadap <i>Growth Hormone</i> .....	18
2.5. Diet tinggi protein.....	19
2.5.1. Definisi .....	19
2.5.2. Efek Diet Tinggi Protein Terhadap <i>Growth Hormone</i> .....	20
2.6. Tikus Sprague Dawley .....	20
2.7. Pakan Yang Diberikan pada Tikus Sprague Dawley.....	21
2.8. Hubungan antara Variasi Komposisi Makronutrien Diet dan <i>Growth Hormone</i> .....	22
2.9. Kerangka Teori .....	25
2.10. Kerangka Konsep.....	26
2.11. Hipotesis .....	26
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	27
3.2. Variabel dan Definisi Operasional.....	28
3.2.1. Variabel .....	28
3.2.2. Definisi Operasional.....	29
3.3. Subjek Uji .....	30
3.3.1. Besar Sampel.....	31
3.3.2. Kriteria Inklusi .....	31
3.3.3. Kriteria Eksklusi.....	31
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian .....	31
3.5. Cara Penelitian .....	33
3.6. Tempat dan Waktu.....	35
3.7. Alur Penelitian .....	36
3.8. Analisis Data.....	37
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>38</b>
4.1. Hasil Penelitian .....	38

4.2. Pembahasan.....	42
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	47
5.1. Kesimpulan .....	47
5.2. Saran .....	48
DAFTAR PUSTAKA .....	49
LAMPIRAN.....	55





## DAFTAR SINGKATAN

DGS	: Diet Gizi Seimbang
DTK	: Diet Tinggi Karbohidrat
DTL	: Diet Tinggi Lemak
DTP	: Diet Tinggi Protein
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GH	: <i>Growth hormone</i>
GHRH	: <i>Growth hormone Releasing Hormone</i>
GHSR	: <i>Growth hormone Secretagogue Receptor</i>
GLP-1	: <i>Glucagon like peptide-1 Receptor Agonist</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>
IGFBP	: <i>Insulin-like Growth Factor-1 Binding Protein</i>



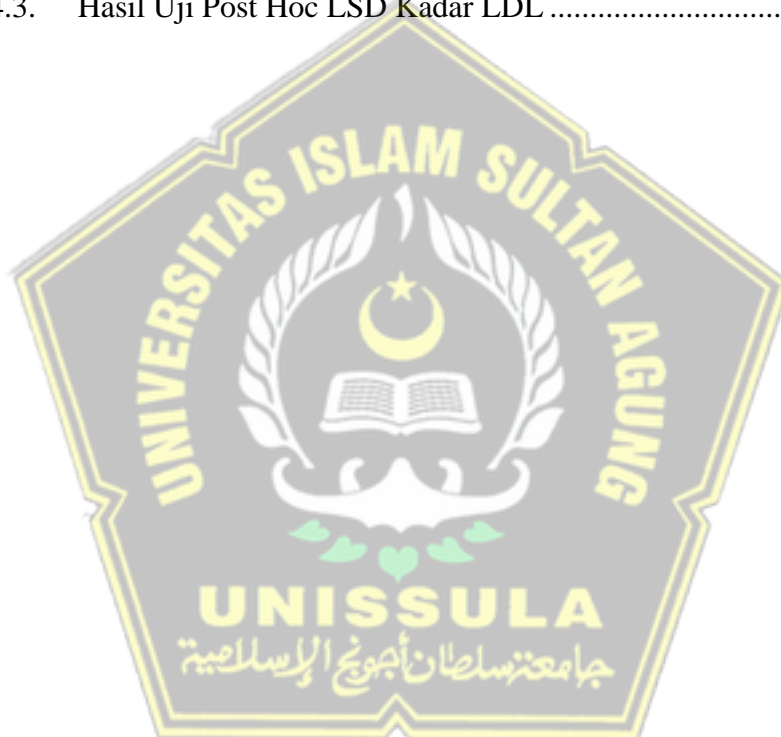
## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1.</b> Struktur molekul <i>Growth hormone</i> 2 dimensi .....	10
<b>Gambar 2.2.</b> Kerangka Teori Penelitian .....	25
<b>Gambar 2.3.</b> Kerangka Konsep Penelitian.....	26
<b>Gambar 3.1.</b> Skema Rancangan Penelitian.....	27
<b>Gambar 3.2.</b> Alur Penelitian .....	36
<b>Gambar 4.1.</b> Grafik Rerata berat badan tikus Sprague Dawley tiap minggu (g). 39	
<b>Gambar 4.2.</b> Grafik Rerata Kadar Growth hormone .....	40



## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Formulasi Pakan Standar (Reeves & Suppl, 1997).....	21
Tabel 2.2.	Variasi Komposisi Makronutrien.....	21
Tabel 3.1.	Modifikasi Formulasi AIN-93M (Reeves & Suppl, 1997).....	32
Tabel 4.1.	Rerata Nilai Indeks Lee .....	39
Tabel 4.2.	Hasil Uji Shapiro-Wilk, uji Levene's Test, dan One Way Anova kadar Growth hormone. ....	41
Tabel 4.3.	Hasil Uji Post Hoc LSD Kadar LDL .....	41



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Uji Statistik .....	55
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i> .....	57
Lampiran 3. Surat Ijin Penelitian .....	58
Lampiran 4. Surat Keterangan Bebas Penelitian .....	59
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian .....	60
Lampiran 6. Surat Undangan Seminar Hasil.....	61



## INTISARI

Komposisi makronutrien diet memiliki pengaruh terhadap peningkatan dan penurunan kadar *growth hormone*. Komposisi makronutrien yang lazim digunakan adalah diet gizi seimbang, diet tinggi protein, diet tinggi lemak, dan diet tinggi karbohidrat. Pengaturan komposisi makronutrien diet memiliki pengaruh terhadap reaksi inflamasi, *reactive oxygen species* (ROS), berat badan, serta kadar *growth hormone*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh variasi komposisi makronutrien diet terhadap kadar *growth hormone* tikus Sprague Dawley.

Penelitian eksperimental dengan desain *post test only control group* ini menggunakan 24 sampel tikus Sprague Dawley yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu, diet tinggi karbohidrat (DTK), diet gizi seimbang (DGS), diet tinggi lemak (DTL), dan diet tinggi protein (DTP). Seluruh kelompok diberikan pakan sebanyak 10% dari berat badan tikus selama 28 hari. Berat badan tikus ditimbang tiap pekan hingga hari ke-28, lalu dilakukan pengambilan serum darah pada hari ke-29 untuk mengukur kadar *growth hormone* dengan metode ELISA. Hasil data diuji normalitas dan homogenitasnya, setelahnya dilakukan uji statistik parametric *one way anova*.

Rerata kadar *growth hormone* pada keempat kelompok perlakuan terdapat perbedaan bermakna antar perlakuan diantaranya DGS memiliki hasil tertinggi ( $297,56 \pm 1,17$  ng/mL), diikuti dengan DTP ( $271,03 \pm 1,88$  ng/mL), DTL ( $149,54 \pm 6,66$  ng/mL), dan DTK ( $121,45 \pm 1,35$  ng/mL). Hasil uji One Way Anova 0,000 ( $p < 0,05$ ) dan uji Post Hoc LSD menunjukkan terdapat perbedaan bermakna yaitu 0,000 ( $p < 0,05$ ).

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian komposisi makronutrien diet memiliki pengaruh terhadap kadar *growth hormone* pada tikus Sprague Dawley.

**Kata Kunci :** *growth hormone*, makronutrien diet

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

*Growth hormone* merupakan salah satu hormon yang disusun oleh turunan asam amino atau protein yang berperan untuk pertumbuhan sel. Pertumbuhan sel memiliki fungsi utama dalam proses reparasi sel atau sel yang mengalami stress oksidatif. *Growth hormone* memiliki peranan penting dalam mempercepat proses respirasi sel dan meningkatkan massa otot (Poudel *et al.*, 2020; Velloso, 2008). *Growth hormone* dapat dipengaruhi oleh beberapa hal seperti komposisi makronutrien diet (Fanciulli *et al.*, 2009). Diet tinggi karbohidrat perlu diwaspadai karena dapat memicu proses inflamasi dan stres oksidatif, sehingga akan meningkatkan proses degenerasi (Minihane *et al.*, 2015). Inflamasi dan stres oksidatif yang terjadi, dapat menurunkan kadar *growth hormone* (GH) (Cirillo *et al.*, 2017). Konsumsi karbohidrat tinggi dalam jangka waktu lama dapat mengakibatkan penurunan kadar *growth hormone* (GH) (Kreitschmann-Andermahr *et al.*, 2010). Pengaruh konsumsi protein atau lemak tinggi dan karbohidrat terhadap kadar GH belum banyak diteliti, sehingga menarik untuk dikaji lebih lanjut.

*Growth hormone* (GH) berperan sebagai hormon anabolik yang penting dalam proses metabolisme dan pertumbuhan. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kadar GH dalam tubuh, antara lain asupan makanan, kadar *insuline growth factor-1* (IGF-1), kadar hormone insulin, usia dan

status nutrisi (Blum *et al.*, 2018; Primariayu *et al.*, 2018). Penelitian lain menyebutkan bahwa pengaturan variasi komposisi makronutrien pada asupan makanan akan mempengaruhi kadar GH, sehingga perlu untuk dilakukan pengaturan komposisi makrinutriwn secara tepat agar kadar hormon GH tetap dalam kondisi stabil (Primariayu *et al.*, 2018). Yumani (2020) menyatakan, asupan dengan tinggi lemak, tinggi karbohidrat, tinggi protein memiliki respon yang positif terhadap kadar GH (Yumani *et al.*, 2020). Kondisi lain, seperti malnutrisi, justru akan menyebabkan penurunan kadar GH karena menghambat dari aktivitas *growth hormone* tersebut, sehingga dapat menyebabkan efek pada tubuh seperti peningkatan resiko penyakit jantung dan obesitas (Ban dan Zhao, 2018). Penelitian mengenai hubungan pengaturan nutrisi dengan GH masih terbatas, sehingga diharapkan dalam penelitian ini dapat berkontribusi dalam memberikan informasi lebih jelas.

Kebiasaan yang sering dilakukan oleh masyarakat adalah mengonsumsi karbohidrat yang tinggi, dibandingkan makronutrien lain seperti protein dan lemak. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa asupan makanan tinggi karbohidrat mengakibatkan diabetes mellitus, penyakit jantung, kelemahan otot, aterosklerosis (Hamaglocu, 2017). Asupan karbohidrat yang tinggi, dapat mengakibatkan peningkatan dari kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS), karena aktivitas mitokondria yang tinggi (Kagal dan Hogade, 2019). Pola diet yang lain seperti diet gizi yang seimbang memiliki peranan positif pada tubuh yaitu menjaga proses

metabolisme dalam tubuh agar tetap terjaga, salah satunya pada hormon GH. Diet gizi seimbang dapat meningkatkan sekresi GH dan menurunkan risiko malnutrisi maupun obesitas, dimana dalam kondisi obesitas dan malnutrisi kadar GH mengalami penurunan (Ban dan Zhao, 2018). Penelitian lain menyebutkan diet tinggi lemak memiliki efek negatif karena dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin sehingga menyebabkan penurunan kadar dari *growth hormone* (Sharma, 2018). Diet alternatif lain seperti diet tinggi protein dapat direkomendasikan untuk menurunkan berat badan khususnya pada individu yang mengalami obesitas. Beberapa penelitian menunjukkan diet tinggi protein dapat meningkatkan kadar GH yang memiliki peran mengatur pertumbuhan tulang dan jaringan ekskraskeletal dengan mengontrol sekresi IGF-1 sehingga dapat menurunkan risiko osteoporosis (Locatelli & Bianchi, 2014).

Empat puluh persen karbohidrat dapat dipakai untuk penyediaan energi metabolisme basal ataupun aktivitas fisik, sehingga tidak ada sisa energi yang bermakna untuk dikonversi menjadi triasilgliseril (TG), komposisi karbohidrat yang rendah juga dapat membuat kadar ROS menjadi rendah (Bhardwaj dan He, 2020). Lemak 30 % dapat digunakan untuk membangun membran sel, dimetabolisme menjadi TG, sebagai cadangan, dan myelinisasi saraf dengan terjadinya mekanisme pemanjangan rantai untuk membentuk spingolipid. Protein 30% dapat digunakan untuk membangun dan mengambat terjadinya kehilangan otot. Diet tinggi protein memiliki efek yang lebih baik dan memberi *sparring effect* yang efektif.



Dampak positif dari diet tinggi protein yaitu dapat menurunkan kemungkinan obesitas dan pengendalian stress oksidatif (Campos-Nonato *et al.*, 2017). Protein juga memiliki efek yang baik untuk *growth hormone* karena akan menyediakan asam amino dan meningkatkan absorpsi kalsium sehingga kadar *growth hormone* akan meningkat, kemudian dapat mempertahankan massa tulang pada usia lanjut (Zhu *et al.*, 2011). Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian guna mengetahui variasi komposisi makronutrien yang tepat untuk menghambat penurunan kadar *growth hormone*.

## 1.2. Rumusan Masalah

Apakah pengaruh variasi komposisi makronutrien diet terhadap kadar *growth hormone* tikus Sprague Dawley?

## 1.3. Tujuan

### 1.3.1. Tujuan Umum

Untuk menganalisis pengaruh variasi komposisi diet makronutrien terhadap kadar *growth hormone* tikus Sprague Dawley.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui rerata kadar *growth hormone* tikus Sprague Dawley yang mendapatkan diet tinggi karbohidrat.
- b. Untuk mengetahui rerata kadar *growth hormone* tikus Sprague Dawley yang mendapatkan diet tinggi protein.

- c. Untuk mengetahui rerata kadar *growth hormone* tikus Sprague Dawley yang mendapatkan diet gizi seimbang.
- d. Untuk mengetahui rerata kadar *growth hormone* tikus Sprague Dawley yang mendapatkan diet tinggi lemak.
- e. Untuk menganalisis perbedaan kadar *growth hormone* diantara kelompok tikus yang diberikan diet tinggi karbohidrat dengan diet gizi seimbang.
- f. Untuk menganalisis perbedaan kadar *growth hormone* diantara kelompok tikus yang diberikan diet tinggi protein dengan diet gizi seimbang.
- g. Untuk menganalisis perbedaan kadar *growth hormone* diantara kelompok tikus yang diberikan diet tinggi lemak dengan diet gizi seimbang

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan pengetahuan dan menjadi dasar penelitian lanjut mengenai pengaruh variasi komposisi diet makronutrien terhadap kadar *growth hormone*.

##### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Memberikan Informasi mengenai komposisi makronutrien untuk mempertahankan kadar *growth hormone* sehingga dapat

digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk penatalaksanaan, dan pemberian edukasi yang lebih tepat dalam pencegahan terjadinya penurunan kadar *growth hormone* pada pasien.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. *Growth hormone*

##### 2.1.1. Definisi

*Growth hormone* merupakan rangkaian rantai polipeptida terdiri atas 191 asam amino yang distimulasi oleh sel somatotrof yang banyak dihasilkan oleh kelenjar hipofisis anterior yang berfungsi untuk mengatur metabolisme dalam tubuh. Sekresi *growth hormone* secara sentral diatur oleh hormon hipotalamus berupa hormon GHRH (*Growth hormone releasing hormone*). GHRH memiliki peranan untuk memicu keluarnya hormon GH dan somatostatin yang berfungsi untuk menghambat stimulasi GH. *Growth hormone* juga dipengaruhi oleh hormon lain seperti kortisol, ghrelin, leptin yang dapat menghambat sekresi *growth hormone* (Fanciulli *et al.*, 2009).

##### 2.1.2. Faktor yang Memengaruhi *Growth Hormone*

*Growth hormone* merupakan salah satu hormon protein yang berperan penting pada tubuh, sehingga konsentrasinya harus dijaga agar selalu stabil.

Beberapa faktor yang memengaruhi produksi *growth hormone* dalam tubuh, diantaranya (Blum *et al.*, 2018; Primariayu *et al.*, 2018) :

1. Pengaturan variasi komposisi makronutrien,
  2. status pre dan post-prandial,
  3. kadar *insulin like growth factor-1* (IGF-1),
  4. kadar hormon insulin, status nutrisi, usia, dan jenis kelamin
- (Blum *et al.*, 2018; Primariayu *et al.*, 2018).

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa variasi komposisi makronutrien seperti konsumsi tinggi karbohidrat, tinggi lemak, dan tinggi protein dapat memengaruhi kadar *growth hormone*, sehingga perlu pengaturan komposisi makonutrien dengan tepat agar kadar *growth hormone* tetap stabil. *Growth hormone* memiliki ikatan terhadap protein seperti *Insulin-like Growth Factor Binding Protein* IGFBP yang dapat diregulasi oleh nutrisi. Beberapa penelitian lain juga menyebutkan bahwa kadar *growth hormone* dapat dipengaruhi oleh keadaan sebelum ataupun sesudah makan, ditemukan dalam kondisi sesudah makan terdapat peningkatan dari kadar *growth hormone* yang diikuti dengan peningkatan kadar insulin dan IGF-1 (Crosby *et al.*, 2019).

Prayitno (2004) menyatakan bahwa kerja *growth hormone* juga dipengaruhi oleh kerja hormone lain yaitu tiroksin yang disekresi oleh tiroid yang secara simultan mengontrol pertumbuhan menjelang pubertas. Tiroksin dalam tubuh berfungsi untuk meningkatkan aktivitas konsumsi oksigen, meningkatkan cadangan nitrogen, meningkatkan penyediaan dan merangsang pembentukan

*hormone somatotropik*, sehingga dengan meningkatnya hormone tiroksin dan somatotropik ini akan meningkatkan konsumsi pakan yang berefek pada pertumbuhan secara cepat (Prayitno *et al.*, 2004). Sistem hipotalamus-hipofisis-adrenal, *corticotropin releasing hormone* (CRH) menyebabkan hipofisis melepaskan ACTH. Kemudian ACTH merangsang korteks adrenal untuk mensekresi kortisol. Selanjutnya kortisol kembali memberikan umpan balik terhadap aksis hipotalamus-hipofisis, dan menghambat produksi CRH-ACTH. Sistem mengalami fluktuasi, bervariasi menurut kebutuhan fisiologis akan kortisol. Jika sistem menghasilkan terlalu banyak ACTH, sehingga terlalu banyak kortisol, maka kortisol akan mempengaruhi kembali dan menghambat produksi CRH oleh hipotalamus serta menurunkan kepekaan sel-sel penghasil ACTH terhadap CRH dengan bekerja secara langsung pada hipofisis anterior sehingga berpengaruh terhadap kerja *growth hormone* (Nugroho *et al.*, 2011)

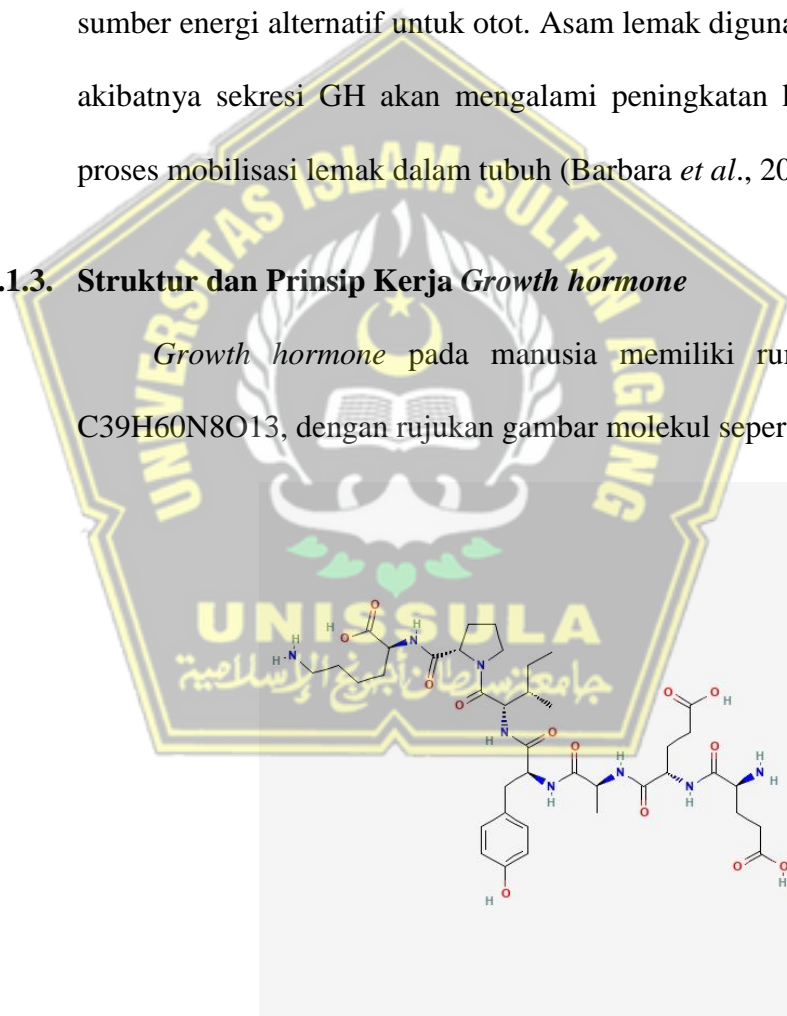
*Growth hormone* merupakan hormon somatotof yang disekresi secara pulsatil dengan rerata frekuensi 13 kali perharinya. Puncak sekresi GH tertinggi terjadi pada waktu malam hari selama tidur dalam fase gelombang lambat. Kadar serum normal harian umumnya kurang dari 10 ng/mL dan tertinggi pada masa pubertas. Kadar hormon ini akan mengalami penurunan pada masa usia lanjut

karena dan rendah pada masa anak – anak (Gasco *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2021).

Faktor lain yang menstimulasi sekresi GH adalah olahraga dan stres fisik. Olahraga dan stres fisik membutuhkan energi yang banyak sehingga kebutuhan energi yang didapatkan melebihi cadangan glukosa dalam tubuh, maka asam lemak digunakan sebagai sumber energi alternatif untuk otot. Asam lemak digunakan oleh otot akibatnya sekresi GH akan mengalami peningkatan karena terjadi proses mobilisasi lemak dalam tubuh (Barbara *et al.*, 2020).

### 2.1.3. Struktur dan Prinsip Kerja *Growth hormone*

*Growth hormone* pada manusia memiliki rumus molekul  $C_{39}H_{60}N_{8}O_{13}$ , dengan rujukan gambar molekul seperti gambar 2.1



**Gambar 2.1.** Struktur molekul *Growth hormone* 2 dimensi

Struktur sel somatotrof atau yang dikenal sebagai *growth hormon* dihasilkan oleh hipofisis anterior terdiri atas gen yang ditentukan oleh *Prophet of Pit-1* (PROP-1) sebagai faktor transkripsi yang mengatur diferensiasi sel – sel hipofisis dan ekspresi gen GH. Molekul GH terdiri atas 70-80% disekresikan sebagai 191-asam amino, protein bundel 4-helix, dan 20-30% sebagai bentuk asam amino 176 (Baumann, 1991).

*Human growth hormone* (hGH) merupakan molekul yang mengalami penggabungan runtut *sequent* dari protein dengan membentuk ikatan disulfida, dan membentuk struktur analog homogen fungsional yang aktif secara biologis. Proses sintesis peptida umumnya menggunakan *solid-phase peptide synthesis* (SPPS), tetapi pada pembentukan *human growth hormone* (hGH) proses sintesis yang terjadi melibatkan teknik ligase kemoselektif dan melibatkan dari *Native chemical ligation* (NCL). NCL merupakan struktur dasar yang membantu penggabungan segmen peptida atau peptidil yang melibatkan *C-terminal thioester* dan an *N-terminal cysteine residue* secara berulang hingga homogen. NCL menghasilkan struktur akhir  $\text{H}_2\text{N-Cys(Acm)}^{53}\text{-Phe}^{191}\text{-CONH}_2$  dengan SAcm. Molekul  $\text{H}_2\text{N-Cys(Acm)}^{53}\text{-Phe}^{191}\text{-CONH}_2$  dengan SAcm selanjutnya mengalami proses desulfurization, Acm removal, dan NCL kedua, sehingga menghasilkan hasil akhir  $\text{H}_2\text{N-phe}^1\text{-Phe}^{191}\text{-CONH}_2$  dengan SH.  $\text{H}_2\text{N-phe}^1\text{-Phe}^{191}\text{-CONH}_2$  dengan SH



selanjutnya mengalami cyclization, folding, dan dialysis sehingga menjadi  $H_2N\text{-phe}^1\text{-Phe}^{191}\text{-CONH}^2$  atau struktur hGH fungsional (Sueiras-Diaz *et al.*, 2017).

#### 2.1.4. Pengaruh *Growth hormone* secara Umum

*Growth hormone* (GH) memiliki pengaruh terhadap mekanisme fisiologis dalam tubuh untuk mengontrol pertumbuhan dan metabolisme karbohidrat, protein, lemak. Sekresi fisiologis GH dapat terjadi secara langsung maupun tidak langsung. *Growth hormone* secara langsung menyebabkan lipolisis, meningkatkan transmisi asam amino ke sel jaringan, terjadinya sintesis di hepar dan memiliki efek langsung terhadap pertumbuhan tulang. Kerja GH secara tidak langsung dipengaruhi oleh *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) yang dihasilkan oleh jaringan yang memiliki respon terhadap GH. IGF-1 terikat oleh adanya *specific binding protein* yang utama adalah *IGF-binding protein* (IGFBP) yang diproduksi pada jaringan di hepar, otot, tulang, ginjal, kulit, sebagian besar beredar melalui sirkulasi di hepar (Kazemi *et al.*, 2020; Primariayu *et al.*, 2018).

*Growth hormone* memiliki pengaruh terhadap metabolisme lipid ketika terjadi kelebihan energi dalam tubuh. GH akan merangsang peningkatan retensi nitrogen, sedangkan pada fase lapar GH akan memobilisasi energi dari lemak seperti asam lemak, gliserol, keton. Induksi GH menunjukkan lipolisis, sehingga GH

dapat mencegah terjadi penimbunan lemak secara berlebih pada jaringan. *Growth hormone* memiliki efek mencegah obesitas dan dapat mempengaruhi pula terhadap pertumbuhan tulang dan otot (Moøller dan Joørgensen, 2009).

## 2.2. Diet Tinggi Karbohidrat

### 2.2.1. Definisi

Karbohidrat merupakan suatu senyawa kimia yang sangat dibutuhkan oleh manusia sebagai sumber energi untuk kelangsungan hidup. Karbohidrat mengalami proses metabolisme tubuh dalam bentuk glukosa yang merupakan hasil sintesis dari sel sel pada jaringan otot (Poedjiati, 2007). Glukosa yang dihasilkan dari metabolisme karbohidrat akan disimpan di dalam hepar dan otot dalam bentuk glikogen lalu ke aliran darah sebagai glukosa darah untuk sumber energi dalam tubuh manusia. Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki asupan karbohidrat yang tinggi. Asupan karbohidrat untuk setiap harinya menurut Genton (2011), sekitar 45%-65% dari total asupan energi tubuh pada orang dewasa (Genton, 2011). Penelitian ini menggunakan diet tinggi karbohidrat dengan komposisi makronutrien yaitu 70% karbohidrat, 20% protein, 10% lemak.

### 2.2.2. Efek Diet Tinggi Karbohidrat terhadap *Growth Hormone*

Karbohidrat adalah salah satu asupan nutrisi yang berperan sebagai sumber energi metabolik yang digunakan oleh otak dan otot, memblokir terjadinya badan keton yang akhirnya mengakibatkan ketosis dan mempertahankan kestabilan kadar GH (Geng *et al.*, 2021; Genton, 2011; Giovannucci *et al.*, 2003). Sejumlah penelitian menyatakan bahwa pemberian diet tinggi karbohidrat dapat meningkatkan kadar serum *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) yang berespon terhadap kadar GH dibandingkan terhadap pemberian asupan tinggi lipid yang hasilnya terjadi penurunan dari kadar GH (Snyder *et al.*, 2015).

Kadar GH dalam menstimulasi IGF-1 dapat dikaitkan dengan adanya asupan nutrisi. Beberapa penelitian menyatakan bahwa pembatasan asupan nutrisi atau puasa dapat menurunkan konsentrasi GH di liver sehingga pemberian diet tinggi karbohidrat dapat dijadikan sebagai salah satu media untuk mempertahankan GH di liver (Giovannucci *et al.*, 2003). Di sisi lain, telah populer di masyarakat yang justru memilih melakukan diet rendah karbohidrat yang dapat mencegah terjadinya obesitas secara cepat, walaupun masih belum diketahui untuk efek berkelanjutan bagi kesehatan (Seidemann *et al.*, 2018).

## **2.3. Diet Gizi Seimbang**

### **2.3.1. Definisi**

Pola makan merupakan suatu perilaku yang sangat penting karena kuantitas dan kualitas asupan makronutrien yang dikonsumsi akan memengaruhi dari kesehatan setiap individu masyarakat. Gizi yang baik memiliki peranan penting untuk mengoptimalkan tingkat pertumbuhan dan perkembangan yang normal, kecerdasan bayi, anak, maupun seluruh kelompok usia. Gizi yang tidak optimal dapat dikaitkan terhadap dampak kesehatan yang buruk dan meningkatkan terjadinya resiko terkena penyakit infeksi, dan non infeksi seperti penyakit jantung, diabetes mellitus, serta kanker yang menjadi salah satu penyebab kematian terbesar di Indonesia. Asupan gizi seimbang menurut pedoman umum gizi seimbang (PUGS) yang disarankan yaitu 60-70% sumber energi berasal dari karbohidrat, 10-15% berasal dari protein, dan 10-25% berasal dari lemak (Mardalena & Suyani, 2016). Penelitian ini akan menggunakan diet gizi seimbang dengan komposisi makronutrien sebanyak 60% karbohidrat, 15% protein, 25% lemak.

### **2.3.2. Efek Diet Gizi Seimbang terhadap Growth Hormone**

Pedoman gizi seimbang dilakukan untuk mengatur asupan makanan sehari-hari dan perilaku sehat mengkonsumsi makanan yang beranekaragam, perilaku hidup bersih, aktivitas fisik, serta mengatur berat badan secara baik agar tetap dalam komposisi berat

badan yang normal. Berat badan yang normal dapat menghindarkan setiap individu mengalami obesitas. Penelitian terdahulu melaporkan bahwa kondisi manutrisi atau overnutrisi dapat menyebabkan peradangan pada organ hepar, dan otak tikus (Antunes *et al.*, 2020). GH maupun IGF-1 secara langsung berefek pada proliferasi dan diferensiasi adiposit dan mekanisme ini terlibat dalam *cross-talk* pada jaringan adiposa, hati, dan hipofisis (Lewitt, 2017).

## **2.4. Diet Tinggi Lemak**

### **2.4.1. Definisi**

Lemak merupakan senyawa organik yang bersifat sukar larut dalam air atau hidrofobik yang disusun oleh beberapa komponen kimia diantaranya terdapat karbon (P) dan nitrogen (N). Lemak memiliki peranan penting pada tubuh yaitu berfungsi sebagai pengatur suhu tubuh agar tetap hangat, melarutkan vitamin A, D, E, K, dan sebagai alat pelindung pada organ vital pada tubuh (seperti jantung dan lambung), sebagai cadangan sumber energi, penahan rasa lapar, karena lemak dapat memperlambat proses pencernaan pada tubuh, bahan penyusun hormon dan vitamin, serta sebagai pembawa zat-zat makanan esensial (Sediaoetama, 2008).

Lemak dapat diklasifikasikan menjadi 3 berdasarkan komposisi kimia, yaitu :

### 1. Lemak Sederhana (Trigliserida)

Trigliserida atau lemak sederhana merupakan komposisi lemak yang terdiri dari gliserol dan asam lemak. Contohnya seperti lilin, plastisin, minyak.

### 2. Lemak Campuran

Lemak campuran merupakan hasil percampuran antara lemak dengan senyawa bukan lemak. Contohnya seperti lipoprotein, fosfolipid, fosfatidikolin.

### 3. Lemak Asli

Senyawa yang merupakan hasil hidrolisis lipid seperti kolesterol dan asam lemak. Senyawa asam lemak dapat dibedakan menjadi 2 berdasarkan ikatan kimianya yaitu terdapat asam lemak jenuh (hewani) dan asam lemak tidak jenuh (nabati).

Setiap tubuh individu memiliki komposisi lemak sebesar 10-30%, 90% diantaranya terdapat pada jaringan adiposa utamanya di subkutan. Penelitian lain menganjurkan untuk menggunakan diet tinggi lemak dengan komposisi makronutrien sebanyak 20% karbohidrat, 18% protein, dan 62% lemak. Penelitian ini akan menggunakan diet tinggi lemak dengan karbohidrat sebesar 30%, protein 30%, dan lemak 40%.

#### 2.4.2. Efek Diet Tinggi Lemak terhadap *Growth Hormone*

Penggunaan diet tinggi lemak atau diet ketogenik ini sekarang menjadi tren diet yang dijadikan sebagai sarana oleh masyarakat Indonesia saat ini. Diet tinggi lemak atau disebut sebagai diet ketogenik merupakan diet yang dilakukan dengan memberikan asupan tinggi lemak, rendah karbohidrat, dan rendah protein. Komposisi diet tersebut dapat mengakibatkan peningkatan proses lipolisis dan oksidasi asam lemak yang dapat menimbulkan ketosis pada tubuh.

Ketosis pada tubuh dapat ditandai dengan pergeseran sumber energi, dari glukosa kemudian digantikan badan keton melalui metabolisme lemak. Mekanisme konversi sumber energi tersebut dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan peningkatan glukagon yang menstimulasi adanya proses lipolisis dan ketogenesis. Ketosis akan merangsang pengeluaran hormon kolesistokinin yang dapat mengakibatkan proses stimulasi kenyang juga peningkatan ketosis dapat mengakibatkan penurunan dari hormon ghrelin (Widiatmaja *et al.*, 2021).

Penurunan ghrelin tubuh dapat dikaitkan dengan penurunan GH. Modulasi *growth hormone* dapat dikaitkan dengan pemberian diet tinggi lemak (Widiatmaja *et al.*, 2021). Studi penelitian yang dilakukan dengan memberikan diet tinggi lemak selama 7 bulan pada tikus menghasilkan adanya penurunan dari kadar *growth*

*hormone* yang diikuti dengan resistensi insulin, glukosa darah, dan memperburuk proses disfungsi endotel (Bailey-Downs *et al.*, 2012).

## 2.5. Diet tinggi protein

### 2.5.1. Definisi

Protein merupakan suatu senyawa yang berperan khusus terhadap kebutuhan manusia. Protein berperan sebagai zat pembangun dalam tubuh untuk mengganti sel sel tubuh yang rusak dan kelangsungan proses normal dalam tubuh. Unsur penyusun protein diantaranya terdapat asam amino yang dihubungkan melalui ikatan peptida yang merupakan sumber utama penyusun dari senyawa protein. Protein dapat dicerna melalui saluran pencernaan dan akan diserap menjadi peptida kecil (*dipeptides* dan *tripeptides*) dan asam amino bebas untuk menstimulasi resistensi protein dalam tubuh (Watford & Wu, 2018). Di sisi lain, protein sebagian besar resisten terhadap pencernaan namun karena terjadinya denaturasi oleh terpaparnya panas atau asam seperti adanya asam lambung dalam tubuh dapat mempertahankan rangkaian protein menjadi lemah sehingga protein dapat dicerna dengan baik oleh tubuh (Enny, 2019). Penelitian diet tinggi protein yang akan dilakukan berdasarkan dari penelitian-penelitian sebelumnya menggunakan 20-30% untuk protein, sehingga komposisi makronutrien yang akan dilakukan dalam penelitian ini yaitu 40% karbohidrat, 30% protein, 30% lemak (Cuenca-Sánchez *et al.*, 2015).



### 2.5.2. Efek Diet Tinggi Protein Terhadap *Growth Hormone*

Protein memiliki efek yang baik dalam tubuh untuk proses pertumbuhan dan perkembangan pada manusia. Diet tinggi protein dapat menjaga kadar glukosa dalam darah sehingga dapat meminimalisir berat badan karena dapat mencegah persinyalan kompleks antara hormon peptide yang disekresi oleh sistem pencernaan dan asam amino darah.

Efek kenyang yang dihasilkan dari asupan tinggi protein dapat menstimulasi hormon metabolik yang berperan sebagai energi pada otak melalui jalur mesolimbik dan *nucleus accumbent* (Cuenca-Sánchez *et al.*, 2015). Diet tinggi protein selain berperan untuk memicu efek kenyang yang berpotensi untuk mencegah terjadinya obesitas serta mengurangi resiko terjadinya diabetes mellitus juga dapat mempertahankan kadar *growth hormone* pada tubuh (Gannon & Nuttall, 2011). Pemberian asupan protein bagi dewasa disarankan sebesar 0,80 g/kgBB/hari (Loss, 2020).

### 2.6. Tikus *Sprague Dawley*

Pemilihan hewan coba merupakan hal yang sangat berpengaruh terhadap keberlangsungan dan hasil penelitian. Tikus laboratorium merupakan salah satu bagian yang paling penting dari penelitian biomedis. Hampir 80% hewan coba berupa hewan pengerat yang merupakan mencit, tikus, hamster (Sengupta, 2013). Tikus merupakan hewan coba yang paling sering digunakan diantara hewan pengerat lain. Pemilihan strain juga sangat

berpengaruh terhadap hasil penelitian yang akan didapatkan. Tikus Sprague Dawley sering dijadikan sebagai hewan coba karena memiliki karakteristik yang unik, antara lain mudah dipelihara. Sprague Dawley banyak digunakan untuk hewan uji coba penelitian mengenai diabetes mellitus, kanker, gangguan kardiovaskular, obesitas (Janvier, 2017).

## 2.7. Pakan Yang Diberikan pada Tikus Sprague Dawley

Pakan yang digunakan adalah pakan standar AIN-93M, dengan komposisi seperti yang tercantum dalam Tabel 2.1.

**Tabel 2.1. Formulasi Pakan Standar (Reeves & Suppl, 1997)**

<b>BAHAN</b>	<b>(g/kg diet)</b>
Cornstarch	465.992
Casein (>85% protein)	140.000
Dextrinized cornstarch (90-94% tetrasaccharides)	155.000
Sucrose	100.000
Soybean oil (no additives)	40.000
Fiber	50.000
Mineral mix (AIN-93G-MX)	35.000
Vitamin mix (AIN-93-VX)	10.000
L-cystine	1.800
Choline Bitartrate (41.1% choline)	2.500
Tert-Butylhydroquinone (TBHQ), mg	8.0

Komposisi makronutrien dalam penelitian ini menggunakan standar formula AIN-93M yang disesuaikan dengan variasi komposisi makronutrien dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu:

**Tabel 2.2. Variasi Komposisi Makronutrien**

<b>Jenis Diet</b>	<b>Komposisi Makronutrien Diet</b>		
	<b>Karbohidrat</b>	<b>Lemak</b>	<b>Protein</b>
Diet Tinggi Karbohidrat (DTK)	70%	10%	20%
Diet Gizi Seimbang (DGS)	60%	25%	15%
Diet Tinggi Lemak (DTL)	30%	45%	25%
Diet Tinggi Protein(DTP)	30%	25%	45%

## 2.8. Hubungan antara Variasi Komposisi Makronutrien Diet dan *Growth hormone*

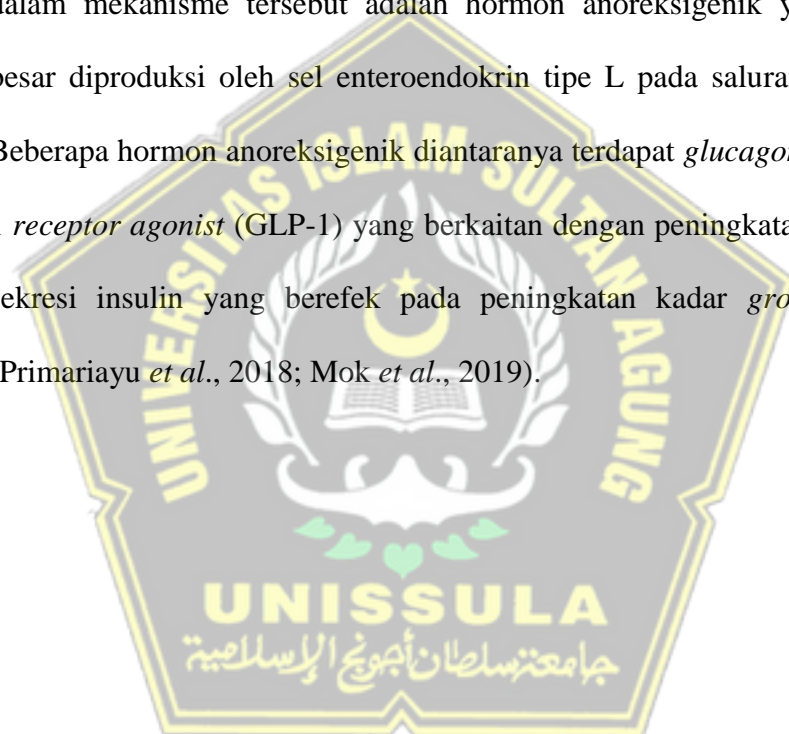
*Growth hormone* merupakan hormon yang berperan penting dalam mekanisme pertumbuhan. *Growth hormone* juga berperan terhadap pengaturan metabolisme karbohidrat dan lemak melalui proses lipolisis yang dapat mengatur kadar lipid dalam darah maupun yang tersimpan pada jaringan tubuh. Penurunan *growth hormone* dalam tubuh dapat menyebabkan peningkatan kadar lemak yang mengakibatkan terjadinya obesitas sentral (Sharma, 2018). Faktor yang memengaruhi banyaknya kadar *growth hormone* pada tubuh salah satunya adalah asupan nutrisi pada makanan (Blum *et al.*, 2018; Primariayu *et al.*, 2018).

Beberapa diet memiliki efek terhadap kadar *growth hormone* yaitu diet tinggi karbohidrat, diet gizi seimbang, diet tinggi lemak, dan diet tinggi protein. Diet tinggi karbohidrat akan memengaruhi peningkatan kadar glukosa dengan bantuan insulin yang di metabolisme pada sel adiposa dan sel hepar memicu terjadinya peningkatan kadar *growth hormone*. Kondisi lain seperti kekurangan glukosa dalam tubuh dapat memicu terjadinya respon peningkatan kadar ghrelin yang akan menstimulasi pelepasan *growth hormone*. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa ghrelin merupakan hormon pada usus multifaset yang memiliki kemampuan untuk mengaktifkan reseptornya sendiri yaitu *growth hormone secretagogue receptor* (GHSR) yang berperan terhadap stimulasi asupan makan, deposit lemak dan pelepasan *growth hormone* (Pradhan *et al.*, 2013).

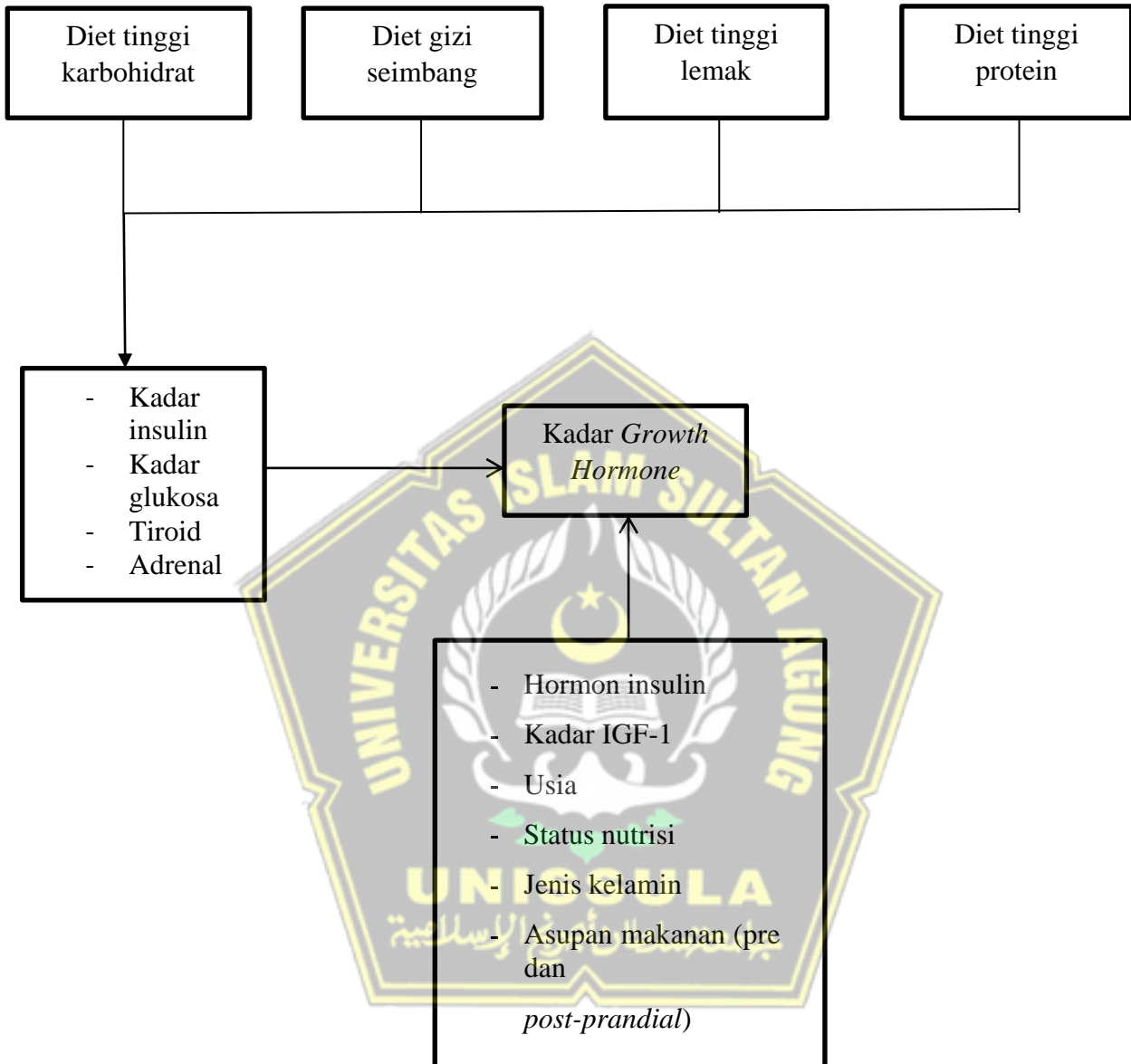
Diet gizi seimbang memiliki peranan penting terhadap pengaturan hormon pada tubuh khususnya *growth hormone*. Mekanisme yang berkontribusi terhadap resistensi GH dalam kondisi asupan nutrisi yang kurang, meliputi penurunan serum IGF-1 yang berkaitan dengan kadar GH karena asupan nutrisi yang cukup dibutuhkan untuk produksi IGF-1 yang akan berespon pada hati. Studi terdahulu yang dilakukan pada hewan lapar menemukan adanya penurunan pada IGF-1 ditambah dengan terjadinya penurunan pengikatan pada GH (Clemmons, 2012; Fazeli & Klibanski, 2014; Huang *et al.*, 2020). Asupan nutrisi yang seimbang harus diperhatikan untuk mengurangi resiko setiap kelebihan ataupun kekurangan pemberian makronutrien termasuk kaitanya terhadap kadar GH. Sejumlah penelitian menyatakan bahwa terdapat mekanisme umpan balik positif maupun negatif dari pemberian diet yang berkontribusi untuk merangsang sekresi GH dan IGF-1 (Caputo *et al.*, 2021). Secara klasik, diet seimbang yang baik untuk diberikan pada setiap individu yaitu karbohidrat setidaknya 45-60%, protein 15%, dan lemak 10-15% dari total asupan makanan setiap harinya (Lim, 2021).

Pemberian komposisi makanan memiliki pengaruh terhadap *growth hormone*. Salah satunya dengan pemberian diet tinggi lemak memiliki efek negatif bila diberikan setelah sarapan tanpa dilakukan dengan suatu aktivitas, karena dapat menyebabkan adanya penumpukan lemak yang berlebih berkaitan dengan penurunan *growth hormone* (Zilaei Bouri *et al.*, 2016).

Diet tinggi protein merupakan salah satu diet yang dapat berfungsi untuk menurunkan berat badan pada penderita obesitas. Mekanisme yang berlangsung dalam terjadinya penurunan berat badan melibatkan induksi dari thermogenesis, proses glukoneogenesis untuk mengatur keseimbangan glukosa, serta pengaruh dari sekresi hormon pada usus yang terlibat dalam proses pencernaan (Mok *et al.*, 2019). Salah satu hormon yang terlibat dalam mekanisme tersebut adalah hormon anoreksigenik yang sebagian besar diproduksi oleh sel enteroendokrin tipe L pada saluran pencernaan. Beberapa hormon anoreksigenik diantaranya terdapat *glucagon like peptide-1 receptor agonist* (GLP-1) yang berkaitan dengan peningkatan sintesis dan sekresi insulin yang berefek pada peningkatan kadar *growth hormone* (Primariayu *et al.*, 2018; Mok *et al.*, 2019).

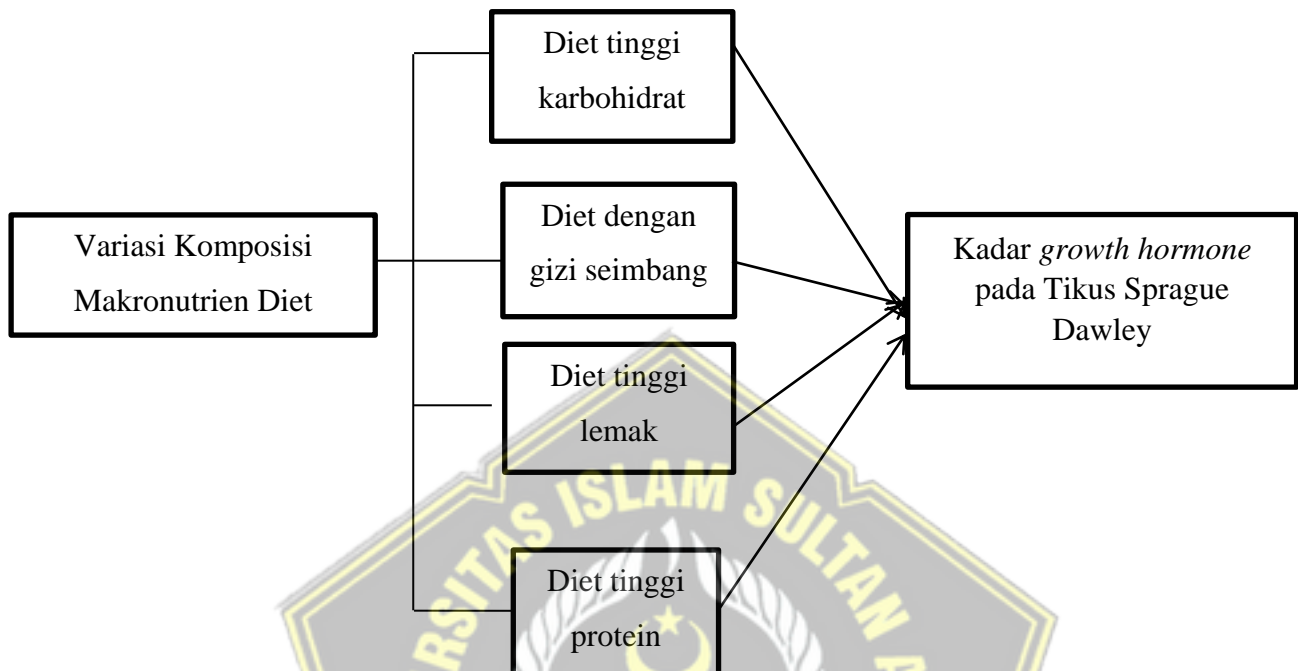


## 2.9. Kerangka Teori



**Gambar 2.2.** Kerangka Teori Penelitian

## 2.10. Kerangka Konsep



Gambar 2.3. Kerangka Konsep Penelitian

## 2.11. Hipotesis

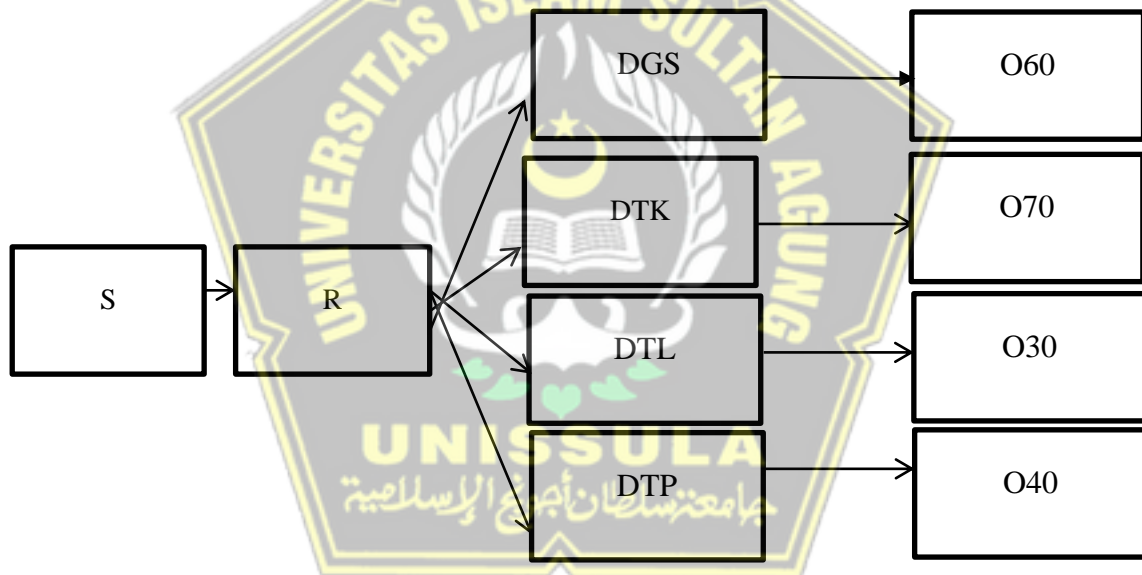
Variasi komposisi makronutrien diet berupa diet dengan gizi seimbang, diet tinggi karbohidrat, diet tinggi lemak, dan diet tinggi protein, berpengaruh terhadap kadar *growth hormone* pada tikus Sprague Dawley.

### BAB III

## METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain penelitian *post test only control group design* menggunakan tikus *Sprague Dawley* sebagai obyek penelitian. Dilakukan dengan pemberian variasi komposisi makronutrien pada tikus *Sprague Dawley*, sedangkan untuk hasilnya berupa kadar *growth hormone*.



**Gambar 3.1.** Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

S : tikus jantan jenis Sprague Dawley

R : Randomisasi



- DGS : Kelompok pemberian pakan pada masing-masing kelompok sesuai modifikasi AIN-93M yaitu 60% karbohidrat, 25% lemak, 15% protein.
- DTK : Kelompok pemberian pakan akan dilakukan sesuai dengan modifikasi AIN-93M yaitu 70% karbohidrat, 30% protein dan 10% lemak dengan sonde selama 30 hari
- DTL : Kelompok pemberian pakan dengan diberikan sesuai modifikasi AIN-93M yaitu 30% karbohidrat, 45% lemak, 25% protein
- DTP : Kelompok pemberian pakan diberikan sesuai modifikasi AIN-93M yaitu 30% karbohidrat, 45% protein dan 25% lemak dengan sonde selama 30 hari.
- O60 : Kadar hormon GH kelompok DGS
- O70 : Kadar hormon GH kelompok DTK
- O30 : Kadar hormone GH kelompok DTL
- O40 : Kadar hormon GH kelompok DTP

### **3.2. Variabel dan Definisi Operasional**

#### **3.2.1. Variabel**

##### **3.2.1.1. Variabel Bebas**

Variabel bebas dari penelitian ini adalah variasi komposisi makronutrien diet dengan diet tinggi karbohidrat, diet gizi seimbang, diet tinggi lemak, dan diet tinggi protein.

### 3.2.1.2. Variabel Tergantung

Variabel tergantung dari penelitian ini adalah kadar *growth hormone* (GH).

## 3.2.2. Definisi Operasional

### 3.2.2.1. Variasi Komposisi Makronutrien

#### a. Diet Tinggi Karbohidrat

Diet tinggi karbohidrat adalah variasi komposisi makronutrien diet yang diperoleh dari penambahan *cornstarch* dengan pemberian komposisi karbohidrat sebanyak 70%, 10% lemak, dan 20% protein yang diberikan dengan cara *ad libitum* selama 28 hari.

Skala : Nominal

#### b. Diet dengan Gizi Seimbang

Diet gizi seimbang adalah salah satu diet intervensi dengan pemberian komposisi makronutrien yaitu karbohidrat sebanyak 60%, protein 15%, lemak 25% diberikan dengan cara *ad libitum* selama 28 hari.

Skala : Nominal

#### c. Diet Tinggi Lemak

Diet tinggi lemak adalah diet yang dilakukan dengan diberikan penambahan *soybean oil*, sehingga diperoleh komposisi makronutrien yaitu pemberian

lemak sebanyak 45%, karbohidrat 30%, protein 25% diberikan secara *ad libitum* selama 28 hari.

Skala : Nominal

d. Diet Tinggi Protein

Diet tinggi protein adalah salah satu diet komposisi makronutrien yang dilakukan dengan penambahan *casein*, sehingga diperoleh komposisi protein 45%, karbohidrat 30%, dan lemak 25% yang diberikan dengan cara *ad libitum* selama 28 hari.

Skala : Nominal

3.2.2.2. Kadar *Growth hormone*

Kadar *growth hormone* adalah hasil ELISA rata-rata yang diperoleh melalui sampel darah di hari ke-31 waktu pagi hari setelah puasa selama 12 jam pada area sinus orbita tikus Sprague Dawley yang sudah diberi perlakuan pemberian variasi komposisi makronutrien.

Skala : Rasio

### 3.3. Subjek Uji

Subjek uji yang digunakan dalam penelitian adalah hewan coba tikus *Sprague Dawley*.

### 3.3.1. Besar Sampel

Besar sampel berdasarkan kriteria WHO (2012), dengan jumlah minimal 5 ekor perkelompok. Penelitian ini menggunakan 20 ekor tikus untuk 4 kelompok.

### 3.3.2. Kriteria Inklusi

- a. Tikus Jantan
- b. Usia tikus dua belas minggu
- c. Berat tikus 180-200 gr

### 3.3.3. Kriteria Eksklusi

- a. Sakit selama masa adaptasi
- b. Mati selama perlakuan berlangsung
- c. Kelainan anatomi pada tikus
- d. Perubahan perilaku ( tidak mau makan, lemas)

## 3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

### 3.4.1. Instrumen Penelitian

- a. Kandang tikus individu
- b. Timbangan
- c. Gelas ukur
- d. Mesin sentrifugasi
- e. Tabung sentrifuse mini
- f. Tabung reaksi
- g. Rak tabung

- h. Disposable syinges
- i. ELISA kit
- j. ELISA reader

### 3.4.2. Bahan Penelitian

- a. Tikus jantan
- b. Ransum pakan standar
- c. Aquades
- d. Pakan berdasarkan modifikasi AIN-93M

Bahan yang digunakan berupa modifikasi variasi komposisi makronutrien berdasarkan AIN-93M yang diberikan sesuai dengan kelompok masing-masing secara sonde.

**Tabel 3.1. Modifikasi Formulasi AIN-93M (Reeves & Suppl, 1997)**

BAHAN	DTK (g/kgdiet)	DGS (g/kgdiet)	DTP (g/kgdiet)	DTL (g/kg diet)
Cornstarch	479,70	411,17	205,58	205,58
Casein (>85% protein)	233,33	175	525	291,67
Dextrinized cornstarch (tetrasaccharides)	155	115	115	115
Sucrose	100	100	100	100
Soybean oil (no additives)	100	250	250	450
Fiber	50	50	50	50
Mineral mix (AIN-93G- MX)	35	35	35	35
Vitamin mix (AIN-93-VX)	10	10	10	10
L-cystine	1.8	1.8	1.8	1.8
Choline Bitartrate (41.1% choline)	2.5	2.5	2.5	2.5
Tert-Butylhydroquinone (TBHQ), mg	8	8	8	8

### 3.5. Cara Penelitian

#### 3.5.1 Pembuatan Variasi Komposisi Makronutrien Diet

Perlakuan pada ke-4 kelompok diet yang akan dilakukan pembuatan variasi komposisi makronutrien, yaitu dengan mengatur komposisi diet tinggi karbohidrat (DTK), diet gizi seimbang (DGS), diet tinggi lemak (DTL) dan diet tinggi protein (DTP). Untuk bahan yang akan dibutuhkan selama penelitian untuk diet karbohidrat adalah *casein* untuk proteinnya, *cornstarch*, *soybean* untuk lemak. Diet tinggi karbohidrat dilakukan dengan memodifikasi formulasi AIN-93M yaitu *cornstarch* 70%, *casein* 20%, dan *soybean oil* 10%. Selanjutnya untuk diet dengan gizi seimbang diberikan dengan modifikasi AIN-93M yaitu *cornstarch* 70%, *casein* 15%, dan *soybean oil* 15%. Diet tinggi lemak diberikan dengan modifikasi AIN-93M yaitu *cornstarch* 30%, *casein* 25%, dan *soybean oil* 45%. Diet tinggi protein dilakukan dengan memodifikasi formulasi AIN-93M yaitu *cornstarch* 30%, *casein* 45%, dan *soybean oil* 25%.

#### 3.5.2 Penyiapan Hewan Coba

Subjek penelitian yang akan dilakukan intervensi terdapat 24 ekor tikus jantan jenis *Sprague Dawley* berusia 12 minggu dengan diberikan kriteria untuk berat badannya sebesar 180 sampai 200 gram. Masing - masing kelompok terdapat 6 ekor tikus yang akan dialokasikan secara random selanjutnya diaklimatisasi dalam

kandang individu. Tikus akan diadaptasikan selama 7 hari dengan diberikan pakan standar pada air secara *ad libitum*.

### 3.5.3 Perlakuan Hewan Coba

Perlakuan akan diberikan pakan pada masing – masing kelompok dengan modifikasi AIN-93 sesuai variasi komposisi makronutrien yang telah ditetapkan dengan sonde. Kelompok 1 diberikan dengan DTK yaitu dengan pemberian 70% karbohidrat, 20% protein, dan 10% lemak. Kelompok 2 dilakukan dengan DGS yaitu dengan pemberian 70% karbohidrat, 15% protein, 15% lemak. Kelompok 3 dengan DTL yaitu pakan akan diberikan dengan komposisi makronutrien sebanyak 30% karbohidrat, 25% protein, dan 45% lemak. Kelompok 4 dengan DTP yaitu pakan diberikan dengan komposisi makronutrien sebanyak 40% karbohidrat, 45% protein, 25% lemak. Pakan yang akan diberikan dalam bentuk *pellet* sebanyak 10% dari berat badan tikus.

### 3.5.4 Pengukuran Variabel Penelitian

Pengukuran pada penelitian ini akan dilakukan pengambilan sampel darah pada hari ke-31 pada tikus Sprague Dawley bagian sinus orbitalis untuk mengukur kadar GH pada setiap kelompok perlakuan, kemudian akan dilakukan sentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 3500 rpm pada suhu 5-10°C. Hasil yang didapatkan kemudian akan diperiksa menggunakan kit ELISA

berdasarkan nilai *optical density* (OD) selanjutnya pembacaan konsentrasi log akan dilakukan dengan *ELISA reader* selama 30 menit pada panjang gelombang 450 nm setelah diberikan penambahan *stop solution* kemudian dilakukan pembuatan kurva standar pada *ms. Exel curve fitting*.

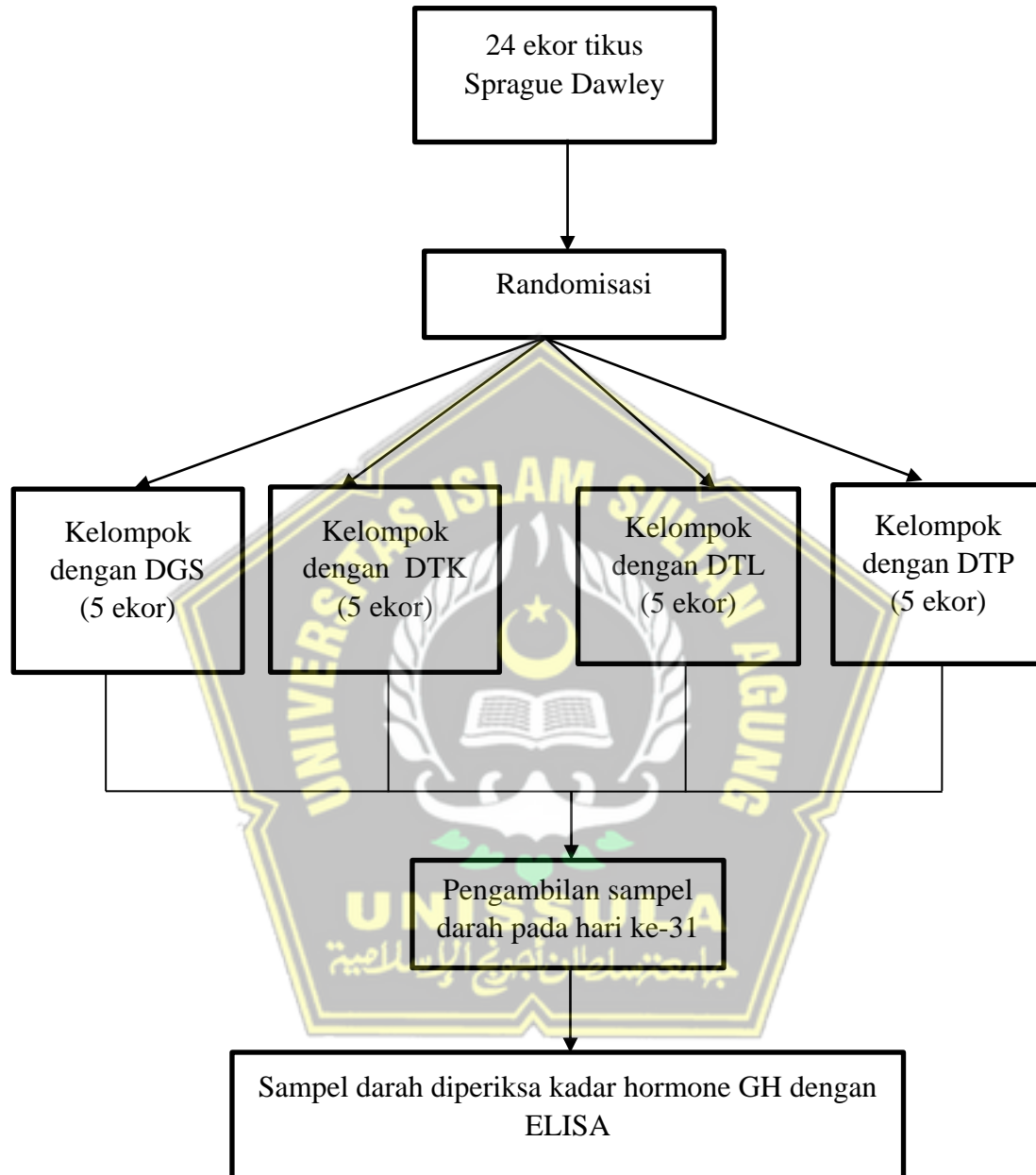
### 3.6. Tempat dan Waktu

Tempat dan waktu penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Pangan dan Gizi PAU Universitas Gadjah Mada. Pelaksanaan mulai bulan Maret 2022.





### 3.7. Alur Penelitian



**Gambar 3.2.** Alur Penelitian

### 3.8. Analisis Data

Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan menggunakan *software* SPSS. Data yang didapatkan lalu diuji normalitasnya menggunakan *Shapiro-wilk* karena sampel yang diujikan kurang dari 30 sampel dan homogenitas data diuji dengan *levene test*.

Distribusi data terbukti normal dan homogen ( $p > 0,05$ ), sehingga terpenuhi syarat uji parametrik. Uji parametrik dengan *One Way Anova*, didapatkan  $p < 0,05$ . Data dilanjutkan dengan uji Post Hoc LSD.



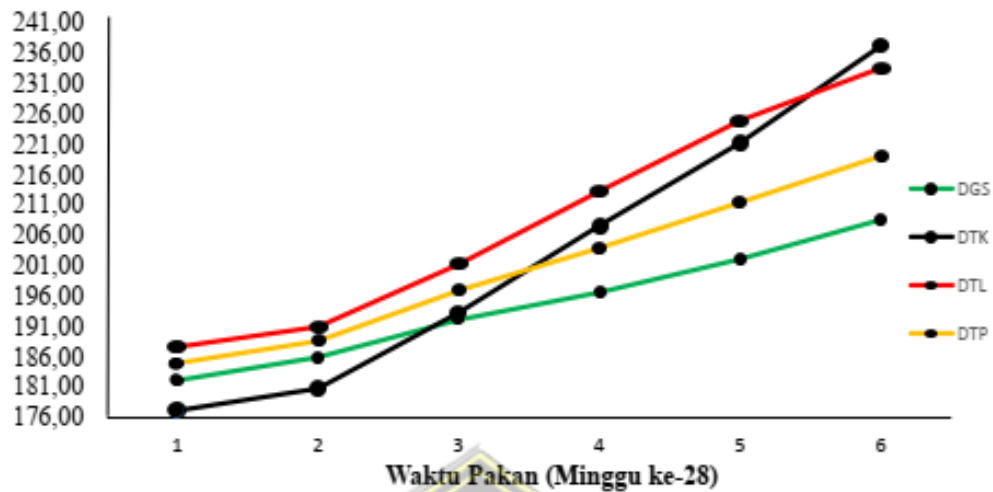
## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

Penelitian terhadap pengaruh variasi komposisi makronutrien diet terhadap kadar *growth hormone* dilakukan pada 24 ekor tikus Sprague Dawley selama 28 hari. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni – Juli 2022 di Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada. Selama perlakuan berlangsung, tidak didapatkan *drop out* pada seluruh hewan coba. Perlakuan dimulai dengan membagi sama rata hewan percobaan berjumlah 6 sampel pada tiap kelompok diet diantaranya diet gizi seimbang (DGS), diet tinggi karbohidrat (DTK), diet tinggi lemak (DTL), dan diet tinggi protein (DTP).

Penelitian dilakukan dengan pengukuran berat badan pada hari ke-0 untuk masa adaptasi sebelum perlakuan. Pengukuran berat badan dilakukan tiap minggu yaitu pada hari ke-7, 14, 21, dan 28. Panjang badan tikus diukur di akhir perlakuan. Hasil pengukuran berat badan tersebut dapat dilihat dalam Gambar 4.1.



**Gambar 4.1.** Grafik Rerata berat badan tikus Sprague Dawley tiap minggu (g)

Hasil data pengukuran rerata berat badan dan panjang badan kemudian dimasukkan kedalam rumus *Lee Index* untuk mengetahui apakah terdapat obesitas pada tikus selama perlakuan. Tikus dinyatakan obesitas jika didapatkan perhitungan indeks lee  $>300$ . Rumus indeks lee sebagai berikut :

$$\frac{1}{3} \frac{\sqrt{\text{berat badan (g)}}}{\text{panjang badan (cm)}}$$

Pengukuran nilai rerata nilai *Lee Index* terdapat pada Tabel 4.1.

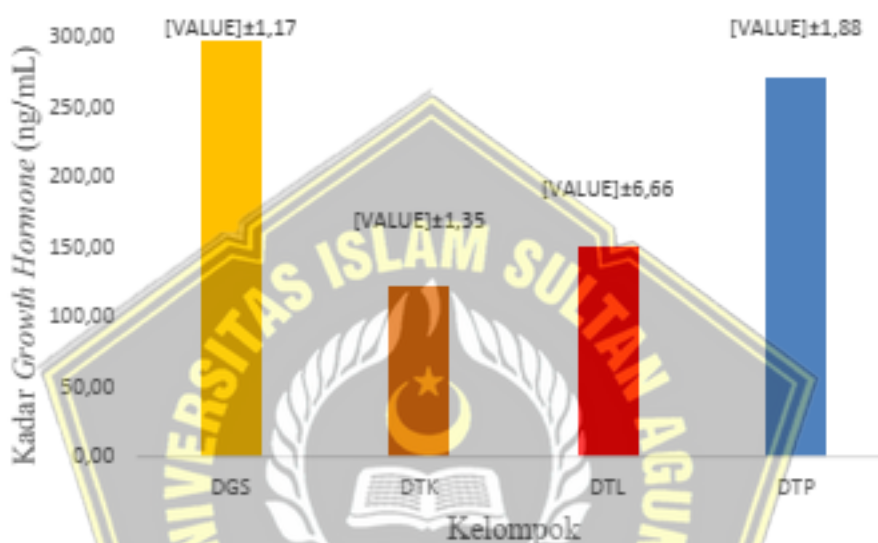
**Tabel 4.1. Rerata Nilai Indeks Lee**

Kelompok	Rerata Berat Badan	Rerata Panjang Badan	<i>Lee Index</i>	Interpretasi (>300)
DGS	194,63	19,97	296,88	Tidak Obesitas
DTK	202,94	18,06	342,67	Obesitas
DTL	208,67	19,23	320,35	Obesitas
DTP	200,89	20,14	299,23	Tidak Obesitas

Keterangan :  $>300$  = Obesitas

Berdasarkan hasil perhitungan nilai indeks pada Tabel 4.1 didapatkan perlakuan dengan kelompok diet tinggi karbohidrat dan diet tinggi lemak

mengalami obesitas karena indeks Lee lebih dari 300. Kadar *growth hormone* diukur pada hari ke-29, dengan mengambil serum darah tikus melalui sinus orbitalis. Selanjutnya serum darah akan diuji menggunakan metode ELISA. Hasil data rerata kadar *growth hormone* tercantum dalam Gambar 4.2



**Gambar 4.2.** Gambar Rerata Kadar *growth hormone*

Gambar 4.2 menunjukkan bahwa rerata kadar *growth hormone* tertinggi terdapat pada kelompok diet gizi seimbang, dan kadar *growth hormone* terendah terdapat pada kelompok diet tinggi karbohidrat. Kelompok diet lain yang hasilnya menyerupai diet gizi seimbang sebagai kelompok kontrol yaitu diet tinggi protein. Hasil uji data pengukuran kadar *growth hormone* kemudian dilakukan uji normalitas dan homogenitas sebagai syarat untuk bisa dilakukan uji parametric *One Way Anova*.

Uji normalitas yang digunakan dalam penelitian ini adalah Saphiro-wilk, karena sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini sebanyak 24

sampel ( $\leq 50$ ). Uji normalitas rerata kadar *growth hormone* tikus adalah  $p > 0,005$ , sehingga data yang didapatkan normal. Uji homogenitas dengan metode *Lavene's test* didapatkan sebaran data kelompok hasil ujinya homogen dengan nilai  $p = 0,106$  ( $p > 0,005$ ), sehingga dari hasil data yang berdistribusi normal dan homogen maka akan dilanjutkan dengan menggunakan uji *One Way Anova*.

**Tabel 4.2. Hasil Uji Shapiro-Wilk, uji Levene's Test, dan One Way Anova kadar *growth hormone*.**

Kelompok Penelitian	Rerata Kadar GH	Hasil Uji Normalitas	Hasil Uji Homogenitas	Uji <i>One Way Anova</i> (p)
DTK	121,45±1,35	0,604	0,106	0,000*
DGS	297,56±1,17	0,585		
DTL	149,54±6,66	0,326		
DTP	271,03±1,88	0,307		

Keterangan : \* =  $p < 0,05$

Hasil uji *One Way Anova* pada keempat kelompok tikus diperoleh nilai  $p$  sebesar 0,000 ( $p < 0,05$ ), maka  $H_0$  ditolak dan  $H_1$  diterima, dan terdapat sedikitnya dua kelompok yang mempunyai perbedaan rerata kadar *growth hormone* yang signifikan. Langkah selanjutnya dilakukan analisa dengan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui kelompok yang memiliki perbedaan kadar *growth hormone* yang bermakna.

**Tabel 4.3. Hasil Uji Post Hoc LSD Kadar LDL**

Kelompok	DGS	DTK	DTL	DTP
DGS	-	0.000*	0.000*	0.000*
DTK	0.000*	-	0.000*	0.000*
DTL	0.000*	0.000*	-	0.000*
DTP	0.000*	0.000*	0.000*	-

Keterangan : \* = perbedaan bermakna

Hasil data tersebut diperoleh perbedaan bermakna mengenai rerata kadar *growth hormone* antara kelompok diet gizi seimbang dengan kelompok diet tinggi karbohidrat ( $p=0,000$ ), kelompok diet gizi seimbang dengan kelompok diet tinggi lemak ( $p=0,000$ ), kelompok diet gizi seimbang dengan kelompok diet tinggi protein ( $p=0,000$ ), kelompok diet tinggi karbohidrat dengan kelompok diet tinggi lemak ( $p=0,000$ ), kelompok diet tinggi karbohidrat dengan kelompok diet tinggi protein ( $p=0,000$ ), dan kelompok diet tinggi lemak dengan kelompok diet tinggi protein ( $p=0,000$ ).

#### 4.2. Pembahasan

*Growth hormone* merupakan hormon yang penting dalam tubuh untuk dijaga sirkulasinya, salah satunya berperan terhadap proses metabolisme dan pertumbuhan. Faktor yang berpengaruh terhadap kestabilan *growth hormone* adalah kadar *insulin growth factor-1* (IGF-1), asupan makanan, kadar hormon insulin, usia dan status nutrisi (Blum *et al.*, 2018; Primariayu *et al.*, 2018). Komposisi makronutrien berpengaruh terhadap rerata kadar *growth hormone* terutama pada kejadian obesitas tiap kelompok. Hasil data pengukuran berat badan dan panjang badan yang telah dihitung dengan menggunakan *Lee Index* pada tabel 4.1 menunjukkan terdapat kejadian obesitas pada kelompok diet tinggi karbohidrat dan diet tinggi lemak.

Obesitas dapat terjadi karena adanya gangguan homeostasis terhadap keseimbangan energi dalam tubuh. Lemak yang tersimpan dalam tubuh sebagai cadangan energi dalam bentuk trigliserid melalui proses lipogenesis yang terjadi sebagai respon kelebihan energi. Lipogenesis terbentuk karena

deposisi lemak kemudian trigliserida disintesis sitoplasma, mitokondria pada hepar dan jaringan adiposa. Mekanisme ini terjadi oleh karena rangsangan dari diet tinggi karbohidrat. Pemberian diet tinggi karbohidrat dan lemak terhadap kejadian obesitas dijelaskan pada penelitian Poedjiati (2007) yang menyatakan karbohidrat dalam tubuh mengalami proses metabolisme glikolisis sehingga dapat disimpan sebagai sumber energi. Proses pembentukan glukosa dengan bantuan insulin didapatkan melalui hasil sintesis sel – sel pada otot, sehingga glukosa yang dihasilkan dari metabolisme karbohidrat tersebut akan disimpan dalam hepar dan otot dalam bentuk glikogen (Poedjiati, 2007). Insulin menstimulasi lipogenesis dengan memicu pengambilan glukosa dalam jaringan adiposa dengan transporter glukosa dalam plasma, serta menyebabkan SREBP-1 (*Sterol Regulatory Element Binding Protein-1*) sehingga terjadi peningkatan pada kinerja enzim glukokinase yang berakibat terhadap peningkatan metabolisme glukosa dalam darah (Cirillo *et al.*, 2017).

Rerata kadar *growth hormone* pada masing – masing kelompok secara berurutan dari yang tertinggi yaitu pada diet gizi seimbang sebesar 297,56 ng/mL, dilanjutkan dengan kelompok diet tinggi protein sebesar 271,03 ng/mL, lalu diet tinggi lemak 149,56 ng/mL, dan terendah pada kelompok diet tinggi karbohidrat sebesar 121,45 ng/mL. Hasil data pada pengukuran rerata berat badan tikus Sprague Dawley mengalami peningkatan berat badan dan terdapat obesitas sesuai indikasi pengukuran dengan menggunakan ketentuan indeks LEE (<300). Data juga menunjukkan



terdapat perbedaan bermakna kadar *growth hormone* pada seluruh kelompok perlakuan setelah dilakukan pengukuran uji *post hoc* ( $p = 0,000$ ).

Berdasarkan hasil data tersebut dapat menunjukkan bahwa penelitian ini dengan pemberian diet gizi seimbang pada komposisi makronutrien diet 60% karbohidrat, 25% lemak, 15% protein, memiliki respon terhadap kadar *growth hormone* lebih baik dibandingkan dengan pemberian perlakuan kelompok lain. Hasil penelitian ini berhubungan dengan pendapat Cirilo *et al.*, (2017) bahwa komposisi asupan makronutrien dengan tinggi karbohidrat dan lemak dapat menyebabkan peningkatan kadar stress oksidatif dan inflamasi yang berespon terhadap penurunan kadar *growth hormone* maupun mempercepat proses degenerasi (Cirillo *et al.*, 2017). Penelitian lain seperti Bhardwaj dan He (2020) menyatakan bahwa pengaturan asupan karbohidrat dan lemak secara optimal memiliki efek positif dengan terjadi adanya penurunan kadar ROS dan proses inflamasi (Bhardwaj dan He, 2020).

Hasil penelitian didapatkan rerata kadar *growth hormone* pada diet tinggi protein sebesar 271,03 ng/mL. Kadar *growth hormone* pada diet tinggi protein memiliki kadar lebih tinggi daripada kelompok diet tinggi karbohidrat dan tinggi lemak. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Antunes (2020) yang menyatakan kondisi manutrisi atau overnutrisi dapat menyebabkan peradangan pada organ hepar, dan otak tikus (Antunes *et al.*, 2020). GH maupun IGF-1 secara langsung berefek pada proliferasi dan diferensiasi adiposit dan mekanisme ini terlibat dalam *cross-talk* pada

jaringan adiposa, hati, dan hipofisis (Lewitt, 2017). Konsumsi diet tinggi protein bermanfaat menjaga berat badan yang normal dapat menghindarkan setiap individu mengalami obesitas, memicu efek kenyang yang lebih lama, serta mengurangi resiko terjadinya diabetes mellitus juga dapat mempertahankan kadar *growth hormone* pada tubuh (Gannon dan Nuttall, 2011). Penelitian terdahulu menjelaskan efek kenyang yang dihasilkan dari asupan tinggi protein dapat menstimulasi hormon metabolik yang berperan sebagai energi pada otak melalui jalur mesolimbik dan nucleus accumbent (Cuenca-Sánchez *et al.*, 2015).

Hasil pengukuran kelompok diet tinggi lemak pada kadar *growth hormone* menunjukkan hasil 149,56 ng/mL, lebih rendah dari diet gizi seimbang (297,56 ng/mL), dan diet tinggi protein (271,03 ng/mL). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Downs (2012) yang menyatakan penurunan kadar *growth hormone* dapat terjadi pada pemberian diet tinggi lemak (Bailey-Downs *et al.*, 2012). Diet tinggi lemak dapat mengakibatkan peningkatan proses lipolisis dan oksidasi asam lemak yang dapat menimbulkan ketosis pada tubuh. Ketosis akan merangsang pengeluaran hormon kolesistokinin yang dapat mengakibatkan proses stimulasi kenyang juga peningkatan ketosis dapat mengakibatkan penurunan dari hormon ghrelin. Kadar hormon ghrelin yang mengalami penurunan menginduksi penurunan *growth hormone* (Widiatmaja *et al.*, 2021).

Pengukuran kelompok perlakuan dengan diet tinggi karbohidrat pada rerata kadar *growth hormone* didapatkan hasil sebesar 121,45 nm/mL. Hasil

data dengan perlakuan diet tinggi karbohidrat merupakan hasil terendah dari rerata kadar *growth hormone* diantara kelompok perlakuan lain seperti diet gizi seimbang menunjukkan hasil sebesar nm/mL, kelompok diet tinggi lemak 149,56 nm/mL, dan diet tinggi protein sebesar 271,03 nm/mL. Data analisis uji Post Hoc menunjukkan terdapat perbedaan makna dari masing – masing perlakuan antara kelompok diet tinggi karbohidrat dengan diet tinggi lemak (0,000), kelompok diet tinggi karbohidrat dengan diet tinggi protein, dan kelompok diet tinggi karbohidrat dengan diet gizi seimbang. Hasil data tersebut menunjukkan bahwa pemberian porsi komposisi makronutrien dengan diet tinggi karbohidrat sebesar 70% karbohidrat, 10% lemak, 20% protein didapatkan kadar dari kadar *growth hormone* yang rendah diantara kelompok perlakuan yang lain. Penelitian lain menyatakan bahwa pemberian diet tinggi karbohidrat dapat meningkatkan kadar serum *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) yang berespon terhadap kadar GH dibandingkan terhadap pemberian asupan tinggi lipid yang hasilnya terjadi penurunan dari kadar GH (Snyder *et al.*, 2015).

Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu masih belum dilakukan pengukuran terhadap hormone anabolic lain yang memiliki pengaruh terhadap kadar *growth hormone*, lalu belum dilakukan terhadap penimbangan pada sisa pakan tikus untuk mengetahui jumlah kalori yang dikonsumsi pada masing-masing tikus.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

Kesimpulan dalam penelitian ini adalah :

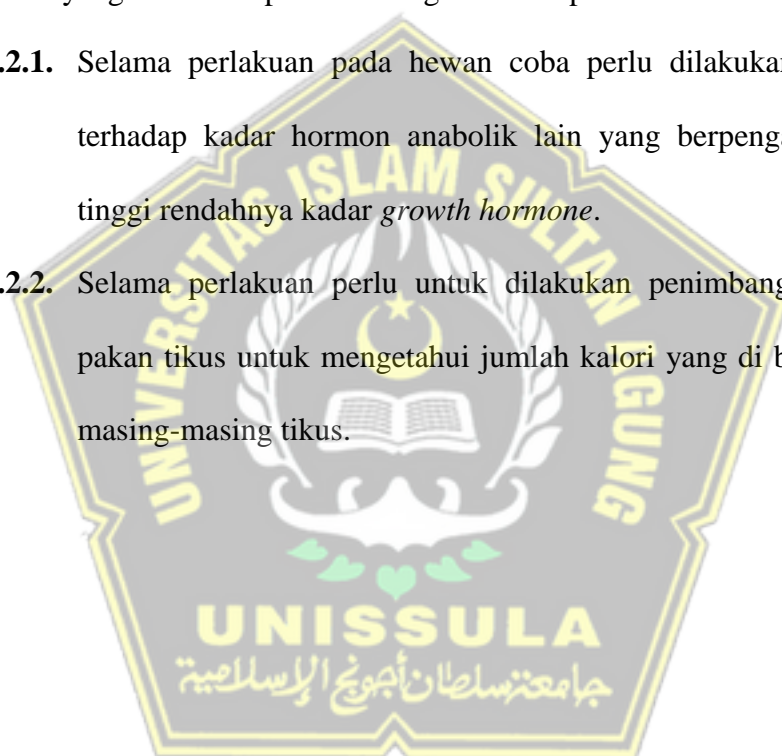
- 5.1.1. Pemberian variasi komposisi makronutrien diet memiliki pengaruh terhadap kadar *growth hormone* dengan uji ELISA.
- 5.1.2. Kelompok diet tinggi karbohidrat (DTK) memiliki rerata kadar *growth hormone* sebanyak 121,45 ng/mL.
- 5.1.3. Kelompok diet tinggi protein (DTP) memiliki rerata kadar *growth hormone* sebanyak 271,03 ng/mL.
- 5.1.4. Kelompok diet gizi seimbang (DGS) memiliki rerata kadar *growth hormone* sebanyak 297,56 ng/mL.
- 5.1.5. Kelompok diet tinggi lemak (DTL) memiliki rerata kadar *growth hormone* sebanyak 145,54 ng/mL.
- 5.1.6. Kelompok dengan diet tinggi karbohidrat memiliki perbedaan bermakna terhadap diet gizi seimbang dengan nilai  $p=0,000$ , didapatkan kadar *growth hormone* tertinggi pada diet gizi seimbang sebanyak 297,56 ng/mL, sedangkan diet tinggi karbohidrat sebanyak 121,45 ng/mL.
- 5.1.7. Kelompok dengan diet tinggi protein memiliki perbedaan bermakna terhadap diet gizi seimbang dengan nilai  $p=0,000$ , didapatkan kadar *growth hormone* tertinggi pada diet gizi seimbang sebanyak 297,56 ng/mL, sedangkan diet tinggi protein sebanyak 271,03 ng/mL..

**5.1.8.** Kelompok dengan diet tinggi lemak memiliki perbedaan bermakna terhadap diet gizi seimbang dengan nilai  $p=0,000$ , didapatkan kadar *growth hormone* tertinggi pada diet gizi seimbang sebanyak 297,56 ng/mL, sedangkan diet tinggi lemak sebanyak 145,54 ng/mL.

## 5.2. Saran

Saran yang diusulkan peneliti mengenai hasil penelitian adalah :

- 5.2.1.** Selama perlakuan pada hewan coba perlu dilakukan pengukuran terhadap kadar hormon anabolik lain yang berpengaruh terhadap tinggi rendahnya kadar *growth hormone*.
- 5.2.2.** Selama perlakuan perlu untuk dilakukan penimbangan pada sisa pakan tikus untuk mengetahui jumlah kalori yang di butuhkan pada masing-masing tikus.



## DAFTAR PUSTAKA

- Antunes, M. M., Godoy, G., de Almeida-Souza, C. B., da Rocha, B. A., da Silva-Santi, L. G., Masi, L. N., Carbonera, F., Visentainer, J. V., Curi, R., & Bazotte, R. B. (2020). A high-carbohydrate diet induces greater inflammation than high-fat diet in mouse skeletal muscle. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 53(3), 4–11. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20199039>
- Bailey-Downs, L. C., Sosnowska, D., Toth, P., Mitschelen, M., Gautam, T., Henthorn, J. C., Ballabh, P., Koller, A., Farley, J. A., Sonntag, W. E., Csiszar, A., & Ungvari, Z. (2012). Growth hormone and IGF-1 deficiency exacerbate high-fat diet-induced endothelial impairment in obese lewis dwarf rats: Implications for vascular aging. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 67 A(6), 553–564. <https://doi.org/10.1093/gerona/qlr197>
- Ban, B., & Zhao, Q. (2018). Nutritional Regulation of Growth hormone/ Insulin-like Growth Factor Axis. *Nutri Food Sci Int J*, 7(5), 10–12. <https://doi.org/10.19080/NFSIJ.2018.07.555725>
- Barbara, M., Anna, K., & Agnieszka, Z. L. (2020). The Impact of Professional Sports Activity on GH-IGF-I Axis in Relation to Testosterone Level. *American Journal of Men's Health*, 14(1). <https://doi.org/10.1177/1557988319900829>
- Baumann, G. (1991). Growth hormone heterogeneity: Genes, isohormones, variants, and binding proteins. *Endocrine Reviews*, 12(4), 424–449. <https://doi.org/10.1210/edrv-12-4-424>
- Bhardwaj, V., & He, J. (2020). Reactive oxygen species, metabolic plasticity, and drug resistance in cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10). <https://doi.org/10.3390/ijms21103412>
- Blum, W. F., Alherbish, A., Alsagheir, A., El Awwa, A., Kaplan, W., Koledova, E., & Savage, M. O. (2018). The Growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocrine Connections*, 7(6), R212–R222. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0099>
- Campos-Nonato, I., Hernandez, L., & Barquera, S. (2017). Effect of a High-Protein Diet versus Standard-Protein Diet on Weight Loss and Biomarkers of Metabolic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Obesity Facts*, 10(3), 238–251. <https://doi.org/10.1159/000471485>

- Caputo, M., Pigni, S., Agosti, E., Daffara, T., Ferrero, A., Filigheddu, N., & Prodani, F. (2021). Regulation of gh and gh signaling by nutrients. *Cells*, *10*(6), 1–39. <https://doi.org/10.3390/cells10061376>
- Cirillo, F., Lazzeroni, P., Sartori, C., & Street, M. E. (2017). Inflammatory diseases and growth: Effects on the GH–IGF axis and on growth plate. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(9), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms18091878>
- Clemmons, D. R. (2012). Metabolic Actions of Insulin-Like Growth Factor-I in Normal Physiology and Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *41*(2), 425–443. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.04.017>
- Crosby, P., Hamnett, R., Putker, M., Hoyle, N. P., Reed, M., Karam, C. J., Maywood, E. S., Stangherlin, A., Chesham, J. E., Hayter, E. A., Rosenbrier-Ribeiro, L., Newham, P., Clevers, H., Bechtold, D. A., & O'Neill, J. S. (2019). Insulin/IGF-1 Drives PERIOD Synthesis to Entrain Circadian Rhythms with Feeding Time. *Cell*, *177*(4), 896-909.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.017>
- Cuenca-Sánchez, M., Navas-Carrillo, D., & Orenes-Piñero, E. (2015). Controversies surrounding high-protein diet intake: Satiating effect and kidney and bone health. *Advances in Nutrition*, *6*(3), 260–266. <https://doi.org/10.3945/an.114.007716>
- Enny, P. (2019). *e ISSN: 2622-8483; p ISSN: 2338-3380 JNH (Journal of Nutrition and Health) Vol.7 No.1 2019*. 7(1), 33–39.
- Fanciulli, G., Delitala, A., & Delitala, G. (2009). Growth hormone, menopause and ageing: No definite evidence for “rejuvenation” with Growth hormone. *Human Reproduction Update*, *15*(3), 341–358. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp005>
- Fazeli, P. K., & Klibanski, A. (2014). Determinants of GH resistance in malnutrition. *Journal of Endocrinology*, *220*(3). <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0477>
- Gannon, M. C., & Nuttall, F. Q. (2011). Effect of a high-protein diet on ghrelin, Growth hormone, and insulin-like growth factor-I and binding proteins 1 and 3 in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *60*(9), 1300–1311. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.01.016>
- Gasco, V., Caputo, M., Lanfranco, F., Ghigo, E., & Grottoli, S. (2017). Management of GH treatment in adult GH deficiency. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, *31*(1), 13–24.

<https://doi.org/10.1016/j.beem.2017.03.001>

- Geng, L., Wang, X., Wu, X., Zhou, Z., Mu, W., Ye, B., & Ma, L. (2021). The IGF-1/GH-GLUTs-plasma glucose regulating axis in hybrid grouper (*Epinephelus fuscoguttatus*♀ × *epinephelus lanceolatus*♂) fed a high-carbohydrate diet. *General and Comparative Endocrinology*, 307(January). <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2021.113744>
- Genton, L. (2011). Clinical Nutrition University: Calorie and macronutrient requirements for physical fitness. *E-SPEN*, 6(2), e77–e84. <https://doi.org/10.1016/j.eclnm.2011.01.008>
- Giovannucci, E., Pollak, M., Liu, Y., Platz, E. A., Majeed, N., Rimm, E. B., & Willett, W. C. (2003). Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 12(2), 84–89.
- Hamaglocu, A. C. (2017). The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetes Mellitus. *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*, 1(1), 60–67. <https://doi.org/10.25048/tjdo.2017.2>
- Holmes, M. D., Pollak, M. N., & Hankinson, S. E. (2002). Lifestyle correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 11(9), 862–867.
- Huang, Z., Huang, L., Waters, M. J., & Chen, C. (2020). Insulin and Growth hormone Balance: Implications for Obesity. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 31(9), 642–654. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.04.005>
- Janvier. (2017). Sprague Dawley Rat. Model. *Taconic Biosciences*. <https://www.janvierlabs.com/rodent-research-models-services/research-models/per-species/outbredrats/product/sprague-dawley.html>
- Kagal, U. A., & Hogade, A. P. (2019). Effect of high carbohydrate diet on complete Freund's adjuvant induced inflammation in rats. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 12(3), 1457–1462. <https://doi.org/10.13005/bpj/1775>
- Kazemi, A., Speakman, J. R., Soltani, S., & Djafarian, K. (2020). Effect of calorie restriction or protein intake on circulating levels of insulin like growth factor I in humans: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 39(6), 1705–1716. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.07.030>
- Kreitschmann-Andermahr, I., Suarez, P., Jennings, R., Evers, N., & Brabant, G. (2010). GH/IGF-I regulation in obesity - Mechanisms and practical



- consequences in children and adults. *Hormone Research in Paediatrics*, 73(3), 153–160. <https://doi.org/10.1159/000284355>
- Lewitt, M. S. (2017). The Role of the *Growth hormone/Insulin-Like Growth Factor System* in Visceral Adiposity. *Biochemistry Insights*, 10, 117862641770399. <https://doi.org/10.1177/1178626417703995>
- Lim, S. (2021). Journal of obesity & metabolic syndrome: A platform for acquiring and disseminating the most recent research findings and developing research concepts about obesity. *Journal of Obesity and Metabolic Syndrome*, 29(4), 241–243. <https://doi.org/10.7570/JOMES20119>
- Locatelli, V., & Bianchi, V. E. (2014). Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. *International Journal of Endocrinology*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/235060>
- Loss, D. W. (2020). *Clinical Evidence and Mechanisms of High-Protein*. 166–173.
- Mardalena, I., & Suyani, E. (2016). Keperawatan Ilmu Gizi. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, 182. <http://bppsdmk.kemkes.go.id/pusdiksdmk/wp-content/uploads/2017/08/Ilmu-Gizi-Keperawatan-Komprehensif.pdf>
- Minihane, A. M., Vinoy, S., Russell, W. R., Baka, A., Roche, H. M., Tuohy, K. M., Teeling, J. L., Blaak, E. E., Fenech, M., Vauzour, D., McArdle, H. J., Kremer, B. H. A., Sterkman, L., Vafeiadou, K., Benedetti, M. M., Williams, C. M., & Calder, P. C. (2015). Low-grade inflammation, diet composition and health: Current research evidence and its translation. *British Journal of Nutrition*, 114(7), 999–1012. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002093>
- Mok, J. K., Makaronidis, J. M., & Batterham, R. L. (2019). The role of gut hormones in obesity. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 4, 4–13. <https://doi.org/10.1016/j.coemr.2018.09.005>
- Moøller, N., & Joørgensen, J. O. L. (2009). Effects of *Growth hormone* on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocrine Reviews*, 30(2), 152–177. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0027>
- Poudel, S. B., Dixit, M., Neginskaya, M., Nagaraj, K., Pavlov, E., Werner, H., & Yakar, S. (2020). Effects of GH/IGF on the Aging Mitochondria. *Cells*, 9(6), 1–22. <https://doi.org/10.3390/cells9061384>
- Pradhan, G., Samson, S. L., & Sun, Y. (2013). Ghrelin: Much more than a hunger hormone. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*,

16(6), 619–624. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328365b9be>

- Primariayu, M., Hariani, R., Bardosono, S., & Sutandyo, N. (2018). IGF-1 Levels Among Adolescent Girls Living In Jakarta and It's relation to Nutritional Status. *World Nutrition Journal*, 1(2), 9. <https://doi.org/10.25220/wnj.v01i2.0003>
- Reeves, P. G., & Suppl, M. (1997). Symposium : Animal Diets for Nutritional and Toxicological Research Components of the AIN-93 Diets as Improvements in the AIN-76A Diet 1 , 2. *Experimental Biology*, 127(March), 838–841.
- Sediaoetama, achmad djaeni. (2008). *Ilmu Gizi 1*.
- Seidelmann, S. B., Claggett, B., Cheng, S., Henglin, M., Shah, A., Steffen, L. M., Folsom, A. R., Rimm, E. B., Willett, W. C., & Solomon, S. D. (2018). Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *The Lancet Public Health*, 3(9), e419–e428. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30135-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30135-X)
- Sengupta, P. (2013). The laboratory rat: Relating its age with human's. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(6), 624–630.
- Sharma, R. (2018). Growth hormone Therapy and Lipid Profile. *Indian Journal of Pediatrics*, 85(4), 253–254. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2638-8>
- Snyder, D. K., Clemmons, D. R., & Underwood, L. E. (2015). Responsiveness to Growth hormone in Energy- Restricted Humans \*. 69(4).
- Sueiras-Diaz, J., Zhang, Y., Velentza, A., Santoso, B., & Yang, S. (2017). Total chemical synthesis of a biologically active and homogeneous analog of Human Growth hormone [Nle14,125,170,Glu29,91,Gln74,Asn107,Asp109]hGH-NH2 by sequential native chemical ligation. *Tetrahedron Letters*, 58(25), 2448–2455. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.05.027>
- Velloso, C. P. (2008). Regulation of muscle mass by Growth hormone and IGF-I. *British Journal of Pharmacology*, 154(3), 557–568. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.153>
- Wang, W., Duan, X., Huang, Z., Pan, Q., Chen, C., & Guo, L. (2021). The GH-IGF-1 Axis in Circadian Rhythm. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 14(September), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.742294>
- Watford, M., & Wu, G. (2018). Protein. *Advances in Nutrition*, 9(5), 651–653. <https://doi.org/10.1093/ADVANCES/NMY027>

- Widiatmaja, D. M., Prabowo, G. I., & Rejeki, P. S. (2021). A Long-Term Ketogenic Diet Decreases Serum Insulin-Like Growth Factor-1 Levels in Mice. *Journal of Hunan University Natural Sciences*, 43(February), 1–7. <http://jonuns.com/index.php/journal/article/view/525>
- Yumani, D. F. J., Calor, A. K., & van Weissenbruch, M. M. (2020). The course of IGF-1 levels and nutrient intake in extremely and very preterm infants during hospitalisation. *Nutrients*, 12(3), 1–14. <https://doi.org/10.3390/nu12030675>
- Zhu, K., Meng, X., Kerr, D. A., Devine, A., Solah, V., Binns, C. W., & Prince, R. L. (2011). The effects of a two-year randomized, controlled trial of whey protein supplementation on bone structure, IGF-1, and urinary calcium excretion in older postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(9), 2298–2306. <https://doi.org/10.1002/jbmr.429>
- Zilaei Bouri, S., Khalafian, H., & Andishi, N. (2016). The Effect of High Carbohydrate and Fat Consumption on Growth hormone Response to Physical Activity in Children. *Report of Health Care*, 2(2), 69–76. [http://jrhc.miau.ac.ir/article\\_2956.html](http://jrhc.miau.ac.ir/article_2956.html)

