

PENGARUH DIET KETOGENIK MODIFIKASI ATKINS

TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6

Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Sprague-Dawley

Model Obesitas

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh

Deva Alfariza

301020000050

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2024

SKRIPSI

**PENGARUH DIET KETOGENIK MODIFIKASI ATKINS
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur
Sprague Dawley Model Obesitas**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Deva Alfariza

30102000050

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 18 Januari 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



dr. Nurina Tyagita, M.Biomed

Anggota Tim Penguji



dr. Bagas Widjanto, M.Biomed

Pembimbing II



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



dr. Dian Ayu Listiarini, Sp.An

Semarang, 12 Februari 2024

Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Deva Alfariza

NIM : 30102000050

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**PENGARUH DIET KETOGENIK MODIFIKASI ATKINS
TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6
(Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Sprague-Dawley
Model Obesitas)**

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

Semarang, 28 Desember 2023

Yang menyatakan,



Deva Alfariza

PRAKATA

Alhamdulillahirabbilalamin, puji syukur atas kehadiran Allah SWT yang selalu memberikan nikmat seta anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul: "Pengaruh Diet Ketogenik Modifikasi Atkins Terhadap Kadar Interleukin-6 (Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Srague Dawley Model Obesitas)". Penelitian ini merupakan penelitian payungan yang mendapatkan hibah pendanaan dari FK UNISSULA Tahun 2023.

Skripsi ini disusun sebagai persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Sultan Agung Semarang. terselesaikannya penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung yang telah memberikan ijin kepada penulis untuk melakukan penelitian ini
2. dr. Nurina Tyagita, M. Biomed selaku dosen pembimbing pertama dan Ibu Azizah Hikma Safitri, S.Si., M.Si selaku dosen pembimbing keduanya telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, wawasan, arahan, dan motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
3. dr. Bagas Widiyanto, M. Biomed selaku dosen penguji pertama dan dr. Dian Ayu Listiarini, Sp.An selaku dosen penguji kedua yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan bimbingan serta arahan dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

4. Bapak Yuli selaku staff lab laboratorium Pangan dan Gizi yang telah membantu dalam perlakuan hewan coba hingga karya tulis ini dapat selesai.
5. Keluarga saya tercinta, Bapak Ir. H. Zulkifli Sahardin, MBA., Ibu Dra. Hj. Eni Widayati, kakak Mahednra Zulkifli S.i.Kom., kakak dr. Renaldy Sahardin yang telah memberikan kasih sayang, doa, fasilitas, dan dukungan yang tiada henti selama penyusunan skripsi ini.
6. Sahabat kelompok bimbingan Nisrina Syifa, Anggarani Rahma, Zaura Miftakhur, Elfrida Noer, dan Muhammad Fairuz yang selalu memberikan dukungan, semangat, dan bersama-sama melakukan penelitian dan menyusun skripsi ini.
7. Sahabat kuliah Bikini Bottom (Nisrina Syifa, Anggarani Rahma, Elfrida Noer, Nisa Devina, Adlina Ayu, Muhammad Rosihan, Dwiki Fajar) yang telah memberikan support dalam menyelesaikan skripsi ini.
8. Sahabat Griya Palm (Muhammad Affan, Rizal Nur, Brave Sinatrya, Yusuf Kusuma, Almadito Akbar, Dwiki Fajar, Faris Nurvian, Izza Abdillah) yang memberikan support dan semangat kepada saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
9. Sahabat saya Rahmat Afianto, Izza Maulidin, Fauzan Aslam, Agung Surya, Safira Razan, Lola Iva, Nisrina Adiba yang telah memberikan semangat kepada saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Sahabat saya KKN (Daffa Gemineo, Indah Ayu, dan Lyra Arnetta) yang telah membantu memberikan semangat saya dalam menyelesaikan skripsi ini

11. Sahabat saya K2wing (Binar Waskito, Bintang Prawira, Ammarul Nafik, fachril, Akmal Edo, Rizky Acyuta, Muhammad Faiq, Bagas Rafi, Rheza Aldaffa) dan Primaningrum Ndaru Febyanti yang telah menemani perjuangan saya dari bangku SMA hingga skripsi ini terselesaikan.

12. Sahabat saya Akbar Qolbu, Adurun Nafizah, Leo Cordoba, Yusuf Khavistiwan yang telah menemani perjuangan saya dari bangku SMP hingga skripsi ini terselesaikan.

13. Bapak/Ibu Karyawan FK Unissula yang sudah membantu dalam proses administrasi dan pengambilan data.

Semoga Allah SWT berkenan membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat terbatas dan jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan.

Sebahai akhir kata dari penulis, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, 28 Desember 2023
Penulis

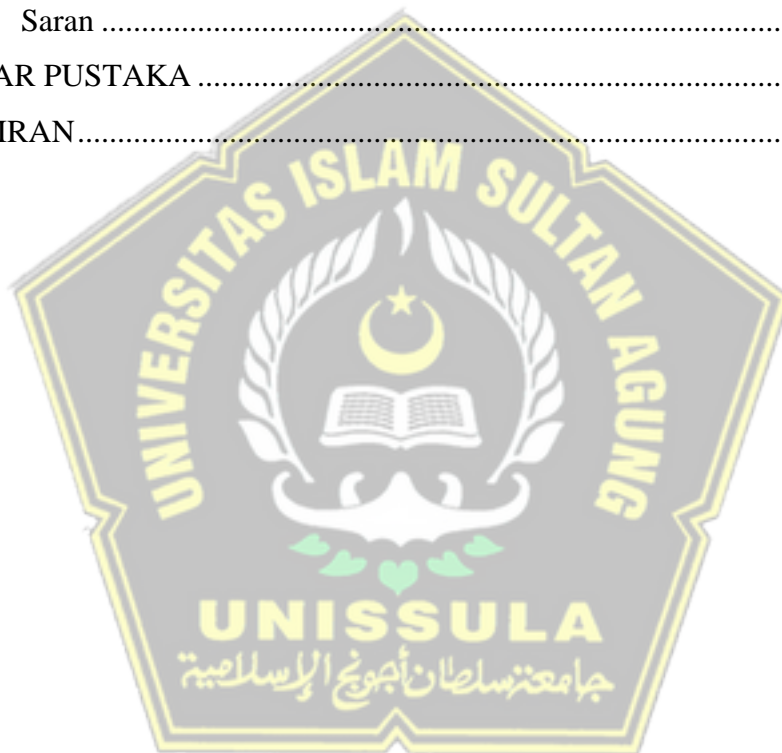
Deva Alfariza

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	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.....	6
2.1. Interleukin-6.....	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Metode Pengukuran Kadar IL-6.....	8
2.1.3. Faktor yang Memengaruhi Kadar IL-6	8
2.2. Diet Ketogenik Modifikasi Atkins.....	10
2.3. Obesitas.....	13
2.3.1. Definisi.....	13
2.3.2. Pengukuran Obesitas	13
2.3.3. Patogenesis Obesitas	14

2.3.4.	Patofisiologi Obesitas	16
2.3.5.	Induksi Obesitas pada Hewan Coba.....	18
2.4.	Tikus Galur Sprague-Dawley	20
2.4.1.	Usia	20
2.4.2.	Jenis Kelamin	20
2.4.3.	Indeks Lee	21
2.4.4.	Konversi Hari Manusia dengan Tikus.....	21
2.5.	Pengaruh Diet Modifikasi Atkins terhadap Kadar IL-6.....	22
2.6.	Kerangka Teori	23
2.7.	Kerangka Konsep.....	23
2.8.	Hipotesis	24
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		25
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	25
3.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	27
3.2.1.	Variabel Penelitian	27
3.2.2.	Definisi Operasional.....	27
3.3.	Subjek Uji	28
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian	29
3.4.1.	Instrumen	29
3.4.2.	Bahan	30
3.5.	Cara Penelitian.....	30
3.5.1.	Diet Tinggi Lemak dan Tinggi Fruktosa.....	30
3.5.2.	Diet Ketogenik Klasik.....	31
3.5.3.	Diet Ketogenik Modifikasi Atkins	32
3.5.4.	Prosedur Penelitian	32
3.5.5.	Pemberian Perlakuan.....	33
3.5.6.	Cara Pengambilan Darah.....	34
3.5.7.	Cara Pemeriksaan Kadar IL-6.....	35
3.5.8.	Cara Pengorbanan Hewan Coba.....	36
3.6.	Alur Penelitian	37
3.7.	Tempat dan Waktu Penelitian	38

3.7.1. Tempat Penelitian.....	38
3.7.2. Waktu Penelitian	38
3.8. Analisa Hasil	38
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	40
4.1. Hasil Penelitian	40
4.2. Pembahasan.....	47
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	52
5.1. Kesimpulan	52
5.2. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN.....	59



DAFTAR SINGKATAN

ARC	: <i>Arcuate nucleus</i>
β HB	: Beta hidroksibutirat
DKMA	: Diet ketogenik modifikasi Atkins
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
HCA2	: <i>Hidroxy-carboxylic acid receptor 2</i>
IL-6	: Interleukin-6
IL-6R	: <i>IL-6 Receptor</i>
IMT	: Indeks massa tubuh
mIL-6R	: <i>Membrana IL-6R</i>
NF-kB	: <i>Nuclear factor kappa-B</i>
NPY	: <i>Neuropeptide Y</i>
PDG2	: Prostaglandin D2
POMC	: <i>Pro-opiomelanocortin</i>
RAAS	: Renin-angiotensin-aldosteron
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
sIL-6	: <i>Soluble IL-6</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor beta</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor α</i>

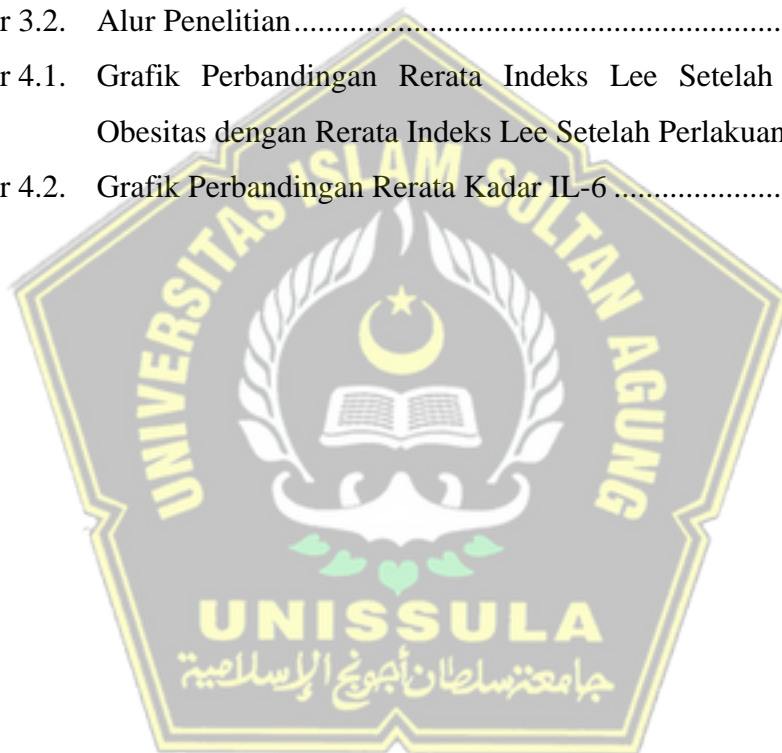


DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Pilihan Makanan Sumber Lemak Tak Jenuh pada Diet Ketogenik Modifikasi Atkins (<i>United Statet Departement of Agriculture, 2023</i>)	12
Tabel 2.2.	Komposisi Pakan dan kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Klasik untuk Tikus Berbobot 200 gram dalam 1 Hari (<i>United State Department of Agriculture, 2023</i>).....	12
Tabel 2.3.	Komposisi Pakan dan kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Klasik untuk Tikus Berbobot 200 gram dalam 1 Hari (<i>United State Department of Agriculture, 2023</i>).....	12
Tabel 2.4.	Klasifikasi IMT pada Orang Asia Dewasa (WHO, 2000).....	14
Tabel 2.5.	Kriteria Ukuran Lingkar Pinggang Berdasarkan Etnis Asia (Kemenkes, 2015).....	14
Tabel 2.6.	Makanan Sumber Lemak Jenuh (<i>United State Department of Agriculture,2023</i>)	19
Tabel 3.1.	Komposisi Pakan dan Kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Klasik (<i>United State Departement of Agriculture, 2023</i>).....	31
Tabel 3.2.	Komposisi Pakan dan Kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Modifikasi Atkins (<i>United State Departement of Agriculture, 2023</i>)	32
Tabel 4.1.	Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas, dan One Way Anova Indeks Lee Setelah Induksi Obesitas	40
Tabel 4.2.	Rerata Indeks Lee, Uji Normalitas, dan Uji Homogenitas Setelah Perlakuan	42
Tabel 4.3.	Hasil Uji <i>Paired Sample T-Test</i>	42
Tabel 4.4.	Hasil Uji Statistik Kadar IL-6 Pada Semua Kelompok	46
Tabel 4.5.	Hasil Uji <i>Post Hoc LSD</i> Kadar IL-6 Pada Semua Kelompok.	46

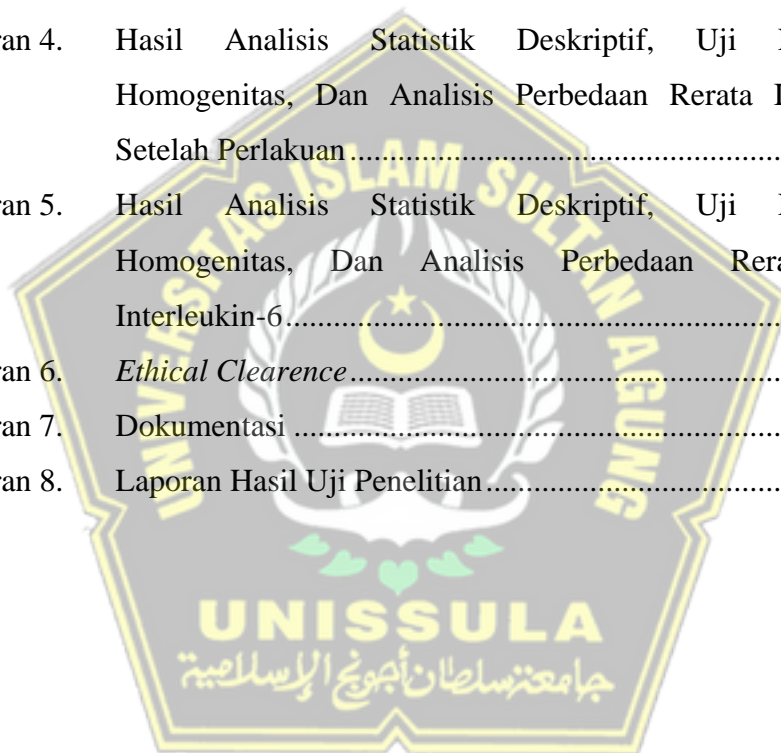
DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Mekanisme Persinyalan IL-6.....	7
Gambar 2.2.	Perbandingan Makronutrien Masing-Masing Variasi Diet Ketogenik	11
Gambar 2.3.	Kerangka Teori.....	23
Gambar 2.4.	Kerangka Konsep	23
Gambar 3.1.	Skema Rancangan Penelitian	25
Gambar 3.2.	Alur Penelitian.....	37
Gambar 4.1.	Grafik Perbandingan Rerata Indeks Lee Setelah Induksi Obesitas dengan Rerata Indeks Lee Setelah Perlakuan.....	44
Gambar 4.2.	Grafik Perbandingan Rerata Kadar IL-6	45



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Tabel Konversi Dosis Hewan Dengan Manusia	59
Lampiran 2.	Perhitungan Komposisi Diet	60
Lampiran 3.	Hasil Analisis Statistik Deskriptif, Uji Normalitas, Homogenitas, Dan Analisis Perbedaan Rerata Indeks Lee Setelah Induksi Obesitas	63
Lampiran 4.	Hasil Analisis Statistik Deskriptif, Uji Normalitas, Homogenitas, Dan Analisis Perbedaan Rerata Indeks Lee Setelah Perlakuan	66
Lampiran 5.	Hasil Analisis Statistik Deskriptif, Uji Normalitas, Homogenitas, Dan Analisis Perbedaan Rerata Kadar Interleukin-6	69
Lampiran 6.	<i>Ethical Clearence</i>	73
Lampiran 7.	Dokumentasi	74
Lampiran 8.	Laporan Hasil Uji Penelitian	79



INTISARI

Obesitas merupakan penyakit kompleks dengan tingkat prevalensi kasus yang terus meningkat. Obesitas menyebabkan inflamasi baik dalam tingkat lokal maupun sistemik akibat dari sekresi sitokin pro-inflmasi. Salah satu sitokin pro inflamasi yang disekresi adalah IL-6. Diet ketogenik menjadi salah satu modalitas terapi obesitas dan inflamasi yang menyertai. Diet ketogenik modifikasi Atkins (DKMA) memiliki komposisi lemak yang lebih kecil dibandingkan dengan diet ketogenik klasik (DKK). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh DKMA terhadap kadar interleukin-6 (IL-6) pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley model obesitas.

Penelitian eksperimental dengan rancangan *Post test only control group design* menggunakan tikus putih jantan galur Sprague-Dawley dibagi menjadi 4 kelompok secara acak. Kelompok kontrol diberi pakan standar selama 50 hari. Kelompok obesitas, DKK, dan DKMA diberi pakan standar selama 7 hari, diet tinggi lemak dan fruktosa selama 14 hari, dan diet sesuai kelompok 28 hari. Sampel serum darah diambil dari vena ophtalmica pada hari ke-50, setelah itu dilakukan pengukuran dengan menggunakan metode ELISA. Data kadar IL-6 dianalisis dengan menggunakan uji parametrik *one way Anova* dan dilanjutkan dengan *post hoc LSD* (taraf signifikansi $P < 0,05$).

Hasil rerata kadar IL-6 yaitu $27,08 \pm 0,59$ pg/mL (kontrol), $81,44 \pm 1,01$ pg/mL (obesitas), $47,06 \pm 1,47$ pg/mL (DKK), $34,59 \pm 1,08$ pg/mL (DKMA). Hasil uji *one way Anova* menunjukkan perbedaan rerata kadar IL-6 yang signifikan pada semua kelompok, dan hasil uji *post hoc LSD* didapatkan perbedaan signifikan rerata kadar IL-6 antar kelompok percobaan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa DKMA berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada tikus model obesitas.

Kata Kunci: Obesitas, diet ketogenik klasik, diet ketogenik modifikasi Atkins, kadar IL-6

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Obesitas adalah kondisi berat badan berlebih akibat penumpukan lemak, yang disebabkan karena energi yang dikonsumsi oleh tubuh lebih besar dibandingkan dengan energi yang digunakan oleh tubuh (Riswanti, 2016). Obesitas menimbulkan inflamasi sistemik yang akan mengakibatkan resistensi insulin, dislipidemia, dan hipertensi. Inflamasi sistemik pada penderita obesitas terjadi akibat infiltrasi makrofag ke dalam jaringan yang memicu sekresi dari sitokin pro-inflamasi (Esser *et al.*, 2014). Interleukin-6 (IL-6) menjadi salah satu sitokin pro-inflamasi yang mengalami peningkatan. IL-6 berkorelasi terhadap peradangan kronis, serta munculnya gangguan metabolit seperti resistensi insulin dan komplikasi kardiovaskuler pada penderita obesitas (El-Mikkawy *et al.*, 2020). Obesitas dapat diatasi melalui pendekatan diet untuk menurunkan berat badan, antara lain dengan diet ketogenik (Sugianto dan Miftahudin, 2019). Selain memiliki manfaat sebagai salah satu terapi untuk penurunan berat badan, diet ketogenik juga memiliki manfaat lain sebagai anti-inflamasi (Mundi *et al.*, 2021). Penelitian mengenai pengaruh diet ketogenik modifikasi Atkins (DKMA) terhadap penanda pro-inflamasi yaitu IL-6 masih sangat terbatas sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Prevalensi penduduk Indonesia berusia ≥ 18 tahun yang menderita obesitas mengalami peningkatan sebanyak 7% sejak 2013 sebesar 14,8%

hingga 2018 sebesar 21,8%. (Riskerdas, 2018). Penelitian menunjukkan obesitas meningkatkan inflamasi sistemik yang berkaitan dengan penyakit resistensi insulin, diabetes tipe 2, dan penyakit kardiovaskuler (Shantanam dan Mueller, 2018). Obesitas menyumbang 17% dari risiko kasus resistensi insulin (Caballero, 2019), 50,4% pada kasus dislipidemi (Casavalle *et al.*, 2014), dan menurut studi Jullaman obesitas juga meningkatkan risiko hipertensi derajat 1 sebesar 1,64 kali (Rohkuswara dan Syarif, 2017). Permasalahan ini menunjukkan bahwa apabila obesitas tidak dikendalikan maka akan meningkatkan risiko terjadinya berbagai penyakit komplikasi. Oleh karena itu penurunan berat badan penting dilakukan untuk menurunkan angka obesitas, antara lain dengan diet ketogenik modifikasi Atkins.

Diet Ketogenik adalah diet tinggi lemak, rendah karbohidrat dengan protein adekuat (Sampaio, 2016). Diet ketogenik sudah diteliti sejak 1920 sebagai terapi epilepsi, dan terus mengalami perkembangan hingga ditemukan diet ketogenik modifikasi Atkins sebagai metode penurunan berat badan (Irawan, 2018). Diet dengan tinggi lemak dan rendah karbohidrat terbukti efektif dan aman sebagai metode penurunan berat badan (Bruci *et al.*, 2020). Penelitian oleh Giuseppe (2020) membuktikan efek lain, bahwa terjadi proses anti-inflamasi pada orang yang melakukan diet ketogenik. Metabolisme badan keton terutama β -hidroksibutirat (β HB) pada orang dengan diet ketogenik akan mengaktivasi *hidroxy-carboxylic acid receptor 2* (HCA2) yang akan menghambat makrofag M1 dan

mengaktivasi makrofag M2 sehingga menimbulkan efek anti-inflamasi. Penelitian lain menunjukkan hasil yang berbeda, dimana diet ketogenik rendah kalori yang dilakukan selama 6 bulan meningkatkan sitokin pro-inflamasi dan menurunkan sitokin anti-inflamasi (Lorenzo *et al.*, 2022). Penelitian mengenai diet ketogenik modifikasi Atkins terhadap sitokin pro-inflamasi masih sangat terbatas sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Diet ketogenik modifikasi Atkins adalah salah satu jenis diet ketogenik yang memiliki perbedaan komposisi dibandingkan dengan diet ketogenik klasik. Diet ketogenik modifikasi Atkins memiliki komposisi makronutrien 65% lemak, 30% protein, dan 5% karbohidrat (Ruskin *et al.*, 2021), sedangkan diet ketogenik klasik memiliki komposisi makronutrien 90% lemak, 6% protein, dan 4% karbohidrat (Ashtary-Larky *et al.*, 2022). Semakin banyak karbohidrat yang dibatasi dan lemak yang dikonsumsi maka akan mendorong tubuh mengalami keadaan ketosis, sehingga terjadi peningkatan β HB dan IL-6 dapat diturunkan (Jiang *et al.*, 2022). Penelitian terkait diet ketogenik modifikasi Atkins terhadap sitokin pro-inflamasi khususnya marker IL-6 sebagai masih sangat terbatas. Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, penulis tertarik untuk meneliti pengaruh diet ketogenik modifikasi Atkins terhadap kadar IL-6 pada tikus jantan galur Sprague-Dawley.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah diet ketogenik modifikasi Atkins berpengaruh terhadap kadar Interleukin-6 tikus putih jantan galur Sprague-Dawley model obesitas?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh diet ketogenik terhadap kadar Interleukin-6 pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley model obesitas.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui rerata kadar Interleukin-6 pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley yang hanya diberi pakan standar dan aquades.

1.3.2.2. Mengetahui rerata kadar Interleukin-6 pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley model obesitas tanpa diet ketogenik modifikasi Atkins dan diet ketogenik klasik.

1.3.2.3. Mengetahui rerata kadar Interleukin-6 pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley model obesitas yang diberi pakan diet ketogenik klasik.

1.3.2.4. Mengetahui rerata kadar Interleukin-6 pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley model obesitas yang diberi pakan diet ketogenik modifikasi Atkins

1.3.2.5. Menganalisis perbedaan rerata kadar Interleukin-6 antar kelompok.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan kajian untuk penelitian selanjutnya mengenai pengaruh diet ketogenik modifikasi Atkins terhadap kadar Interleukin-6.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber informasi bagi masyarakat mengenai diet ketogenik modifikasi Atkins terhadap kadar Interleukin-6.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

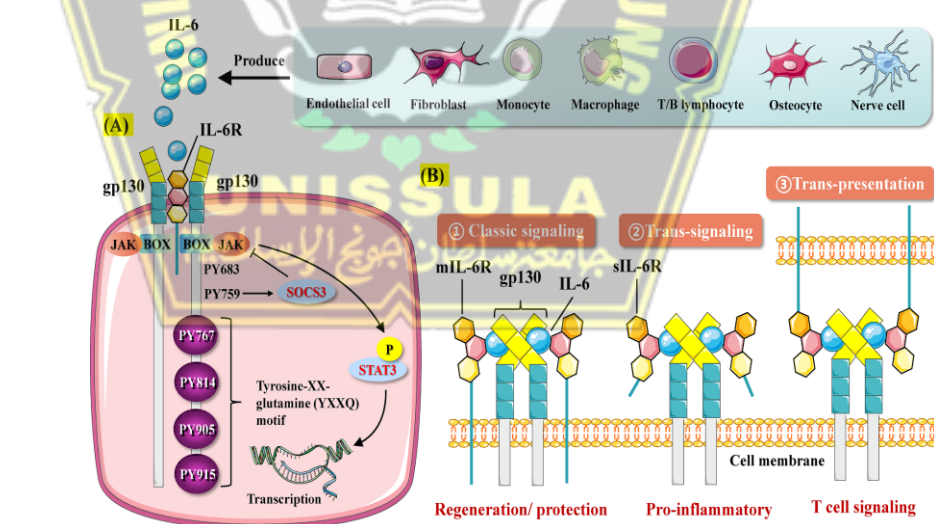
2.1. Interleukin-6

2.1.1. Definisi

IL-6 adalah sitokin pro-inflamasi yang disekresikan untuk pertahanan tubuh sebagai respon terhadap infeksi dan cedera jaringan (Velazquez-Salinas *et al.*, 2019). IL-6 diproduksi di beberapa jenis sel limfoid maupun non limfoid, antara lain sel T, sel B, monosit, fibroblast, keratinosit, sel endotel, sel mesangial, dan beberapa sel tumor (Oky *et al.*, 2014). Kadar IL-6 yang tinggi dalam sirkulasi darah mencerminkan terjadinya inflamasi kronis (El-Mikkawy *et al.*, 2020). IL-6 diproduksi oleh berbagai sel dan akan berikatan dengan reseptor IL-6 (IL-6R) membentuk kompleks IL-6 dengan IL-6R. Kompleks IL-6 dengan IL-6R akan berikatan dengan gp130 yang akan mengaktifasi persinyalan JAK-STAT3 (Li *et al.*, 2022).

Persinyalan IL-6 memiliki tiga jalur yaitu, (1) persinyalan klasik, (2) persinyalan trans, dan (3) persinyalan trans-presentasi. Persinyalan klasik, IL-6 akan mengaktifasi jalur JAK-STAT3 dengan cara berikatan dengan kompleks yang terdiri dari *membrana* IL-6R (mIL-6R) dan gp130. mIL-6R diekspresikan dalam hepatosit, neutrofil, monosit, dan sel T. Ketika mIL-6R berikatan dengan IL-6, sel-sel tersebut akan dapat melakukan

fungsi fisiologisnya. Persinyalan klasik memediasi efek regenerasi dan protektif. Persinyalan trans, IL-6 akan berikatan dengan *soluble* IL-6 (sIL-6) yang diproduksi oleh pembelahan proteolitik mIL-6R atau translasi mRNA yang disambung secara alternatif. Persinyalan trans akan memberikan efek pro-inflamasi. Persinyalan trans-presentasi, sel imun akan mengekspresikan kompleks yang terdiri dari IL-6 dan mIL-6R. kompleks tersebut kemudian membentuk ikatan dengan gp130 pada sel T helper 17 yang akan menghasilkan *downstream T cell signaling* dan akan mengaktifasi sel T (Li *et al.*, 2022). Mekanisme persinyalan IL-6 dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1. Mekanisme Persinyalan IL-6
(Li *et al.*, 2022)

2.1.2. Metode Pengukuran Kadar IL-6

Pengukuran IL-6 dapat diukur menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). ELISA digunakan untuk mengukur antibodi, antigen, protein, glikoprotein, dan hormon. Prinsip kerja ELISA adalah dengan mengkomplekskan antara antigen dan antibody yang menghasilkan hasil yang dapat diukur. ELISA memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap IL-6 pada tikus yaitu 43 pg/ml (Farhana, 2023). Pengukuran ELISA dilakukan dengan menggunakan sampel darah yang disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Serum dari sampel darah yang sudah disentrifugasi kemudian dilakukan pengukuran IL-6 menggunakan IL-6 ELISA kit dan ELISA reader (Lubis *et al.*, 2022). Kadar IL-6 normal pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley adalah < 62,5 pg/mL (Rupiasa *et al.*, 2021).

2.1.3. Faktor yang Memengaruhi Kadar IL-6

Kadar IL-6 dipengaruhi oleh berbagai faktor sebagai berikut :

a. Umur

Semakin bertambahnya usia seseorang kadar IL-6 akan mengalami peningkatan. Peningkatan IL-6 terjadi karena penurunan persinyalan *transforming growth factor beta* (TGF- β) seiring dengan bertambahnya usia. TGF- β berfungsi untuk menekan ekspresi dari IL-6R. penurunan persinyalan TGF- β

menyebabkan peningkatan ekspresi IL-6R sehingga terjadi peningkatan persinyalan IL-6 (Wiegertjes *et al.*, 2021).

b. Jenis kelamin

Jenis kelamin berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada tubuh. Kromosom seks dan hormon gonad memengaruhi sel penghasil sitokin dalam menskresikan IL-6 dan memengaruhi regulasi sistem imun tubuh. Wanita memiliki kadar IL-6 yang lebih tinggi dibandingkan pria, hal ini berkorelasi dengan kadar estrogen pada wanita. Hormon estrogen tinggi menghasilkan respon imun yang lebih besar sehingga meningkatkan pelepasan sitokin pro-inflamasi dari sel penghasil sitokin. Sebaliknya, laki-laki memiliki kadar IL-6 yang lebih rendah dibandingkan Wanita, hal ini dipengaruhi hormon testosteron pada pria. Testosteron memiliki efek anti-inflamasi sehingga akan mengurangi kadar IL-6 pada pria (Mun *et al.*, 2020).

c. Asap rokok

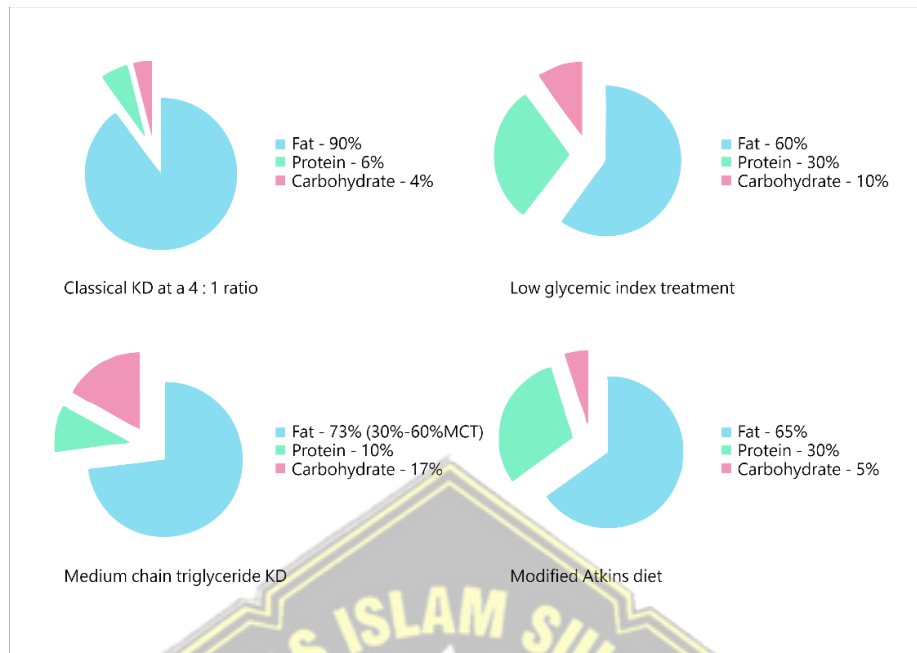
Asap rokok dapat meningkatkan kadar IL-6 serum. Asap rokok mengandung senyawa radikal bebas yang dapat menyebabkan kelainan struktur jaringan yang memodulasi proses inflamasi. Kandungan senyawa yang ada pada asap rokok yaitu *reactive oxygen species* (ROS) dan *fenol-rich glycoprotein* yang akan menstimulasi makrofag secara langsung untuk

memproduksi sitokin pro-inflamasi termasuk IL-6 (Sarihati *et al.*, 2021).

2.2. Diet Ketogenik Modifikasi Atkins

Diet ketogenik adalah diet dengan komposisi rendah karbohidrat, cukup protein, dan tinggi lemak yang bertujuan untuk memicu ketosis, sehingga menjadikan badan keton sebagai sumber energi bagi tubuh (Crosby *et al.*, 2021). Diet ketogenik pada awalnya digunakan sebagai terapi epilepsi (Zhu *et al.*, 2022), namun pada beberapa dekade terakhir diet ketogenik juga digunakan sebagai terapi penurunan berat badan (Batch *et al.*, 2020).

Diet ketogenik memiliki empat jenis kategori utama yang sudah terbukti memiliki khasiat, antara lain diet ketogenik trigliserida rantai panjang klasik (*the classic long chain triglyceride ketogenic diet/ LCT KD*), diet ketogenik trigliserida rantai sedang (*medium chain triglyceride ketogenic diet/ MCTKD*), diet ketogenik modifikasi Atkins (*modified Atkins diet/MAD*), dan diet ketogenik indeks glikemik rendah (*low glycemic index treatment/LGIT*) (Zhu *et al.*, 2022). Perbedaan komposisi masing-masing jenis diet ketogenik terdapat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2. Perbandingan Makronutrien Masing-Masing Variasi Diet Ketogenik (Ruskin et al., 2021)

Diet ketogenik modifikasi Atkins adalah diet ketogenik yang digunakan sebagai terapi penurunan berat badan (Irawan, 2018). Diet ketogenik modifikasi Atkins memiliki komposisi makronutrien 65% lemak, 30% protein dan 5% karbohidrat (Ruskin *et al.*, 2021). Diet ketogenik dengan proporsi lemak jenuh yang tinggi meningkatkan risiko kematian, risiko tersebut meningkat jika lemak berasal dari sumber hewani seperti babi, sapi, kambing dan ayam. Risiko kematian menurun apabila lemak yang digunakan berasal dari lemak tak jenuh yang didapatkan dari sumber nabati (Seidelmann *et al.*, 2018). Sumber nabati yang dapat digunakan sebagai sumber lemak tak jenuh pada diet modifikasi Atkins dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1. Pilihan Makanan Sumber Lemak Tak Jenuh pada Diet Ketogenik Modifikasi Atkins (*United State Department of Agriculture, 2023*)

Nama	Kandungan Lemak (gram)		Kalori (kkal)
	(dalam 100 gram)		
Minyak	100		884
Kacang-kacangan	43,8		553
Alpukat	15,4		167

Komposisi Pakan untuk tikus Sprague-Dawley yang dapat dikonsumsi sesuai dengan komposisi diet ketogenik klasik dan diet ketogenik modifikasi Atkins dapat merujuk pada *Atkins Nutrition Inc* dan *United State Department of Agriculture* sesuai dengan Tabel 2.2 dan Tabel 2.3.

Tabel 2.2. Komposisi Pakan dan kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Klasik untuk Tikus Berbobot 200 gram dalam 1 Hari (*United State Department of Agriculture, 2023*)

Nama	Berat (Gram)	Kandungan (gram)			Kalori	
		Protein	Lemak	Karbohidrat	(kkal)	(%)
Minyak Zaitun	3,6	0	3,6	0	32,4	90
Bubuk Kasein	0,54	0,54	0	0	2,16	8
Fruktosa Cair	0,36	0	0	0,36	1,44	2
Total	4,5	0,54	3,6	0,36	36	100

Tabel 2.3. Komposisi Pakan dan kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Klasik untuk Tikus Berbobot 200 gram dalam 1 Hari (*United State Department of Agriculture, 2023*)

Nama	Berat (Gram)	Kandungan (gram)			Kalori	
		Protein	Lemak	Karbohidrat	(kkal)	(%)
Minyak Zaitun	2,6	0	2,6	0	23,4	65
Bubuk Kasein	2,7	2,7	0	0	10,8	30
Fruktosa Cair	0,45	0	0	0,45	1,8	5
Total	5,75	2,7	2,6	0,45	36	100

2.3. Obesitas

2.3.1. Definisi

Obesitas adalah kondisi penumpukan lemak yang berlebihan yang dapat berdampak buruk bagi kesehatan (Lin dan Li, 2021). Obesitas disebabkan karena kalori yang dikonsumsi oleh tubuh lebih besar dibandingkan dengan kalori yang dikeluarkan oleh tubuh, mengakibatkan tubuh mengalami kelebihan kalori (Adela *et al*, 2015).

2.3.2. Pengukuran Obesitas

Penentuan obesitas dapat ditegakan dengan beberapa pemeriksaan diantaranya :

a. Anamnesis

Beberapa hal yang perlu ditanyakan untuk mengetahui seseorang mengalami obesitas (Kemenkes, 2015) :

1. Adanya keluhan mendengkur dan nyeri pinggul
2. Gaya hidup yaitu pola makan dan aktivitas fisik
3. Riwayat keluarga yaitu orang tua dengan kelebihan berat badan atau obesitas.
4. Riwayat mengonsumsi obat-obatan seperti obat untuk menggemukan badan, terapi hormonal tertentu, steroid, dll.
5. Riwayat sosial/psikologis misalnya stress.
6. Riwayat berat badan sebelumnya.

b. Pengukuran Indeks Massa Tubuh (IMT)

IMT adalah indeks dari berat badan terhadap tinggi badan yang digunakan untuk menilai kelebihan berat badan dan obesitas berdasarkan klasifikasinya. IMT dapat diukur menggunakan persamaan berikut:

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat badan (kg)}}{\text{Tinggi badan}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

Klasifikasi dari IMT dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.4. Klasifikasi IMT pada Orang Asia Dewasa (WHO, 2000)

IMT (kg/m ²)	Klasifikasi
<18,5	<i>Underweight</i>
18,5 – 22,9	Normal
23,0 – 24,9	<i>Overweight</i>
25,0 – 29,9	Obesitas kelas I
≥30	Obesitas kelas II

c. Pengukuran Lingkar Pinggang

Pengukuran lingkar pinggang adalah metode lain yang dapat digunakan untuk menentukan seseorang terkena obesitas. Parameter obesitas berdasarkan pengukuran lingkar pinggang dapat dilihat pada Tabel 2.3.

Tabel 2.5. Kriteria Ukuran Lingkar Pinggang Berdasarkan Etnis Asia (Kemenkes, 2015)

Jenis Kelamin	Lingkar pinggang (cm) pada obesitas
Laki-Laki	>90
Perempuan	>80

2.3.3. Patogenesis Obesitas

Obesitas terjadi akibat dari terganggunya homeostasis energi dalam tubuh, dimana *energy intake* lebih besar daripada *energy*

expenditure (Schwartz *et al.*, 2017). Kelebihan energi akan memicu proses lipogenesis yang akan menyimpan kelebihan energi dalam bentuk trigliserida di jaringan lemak (Song *et al.*, 2018). Homeostasis energi diatur dan dipertahankan oleh hipotalamus di otak. Nukleus arkuata (ARC) di dalam hipotalamus berfungsi untuk mendeteksi jumlah simpanan energi, mengatur asupan makanan, dan pengeluaran energi. ARC mensekresikan dua neuron antagonis fungsional yaitu *neuropeptide Y* (NPY) dan *pro-opiomelanocortin* (POMC). NPY bersifat oreksigenik yang akan menstimulasi nafsu makan sedangkan POMC bersifat anoreksigenik yang akan menekan nafsu makan. Gangguan pada jalur persinyalan ini menyebabkan peningkatan nafsu makan sehingga akan terjadi penumpukan energi yang akan memicu obesitas (Affinati dan Myres, 2021).

NPY dan POMC juga mengekspresikan reseptor yang akan berikatan dengan leptin dan insulin. Leptin dan insulin adalah hormon endokrin yang disekresikan oleh sel-sel yang berbeda. Leptin disekresikan oleh sel-sel lemak di jaringan adiposa, sedangkan insulin disekresikan oleh sel β yang ada di pankreas. Leptin dan insulin akan berikatan dengan reseptor yang terdapat di NPY dan POMC, kemudian menekan kerja dari NPY dan mestimulasi kerja dari POMC. Resistensi pada hormon leptin dan insulin akan menyebabkan peningkatan nafsu makan yang berkontribusi dalam terjadinya obesitas (Timper dan Brüning, 2017).

2.3.4. Patofisiologi Obesitas

Obesitas sering dikaitkan dengan penyakit sindroma metabolik seperti resistensi insulin, dislipidemia, dan hipertensi (Esser *et al.*, 2014).

a. Resistensi insulin

Obesitas menyebabkan penumpukan adiposa visceral yang menyebabkan terjadinya inflamasi dan peningkatan sekresi sitokin spesifik seperti leptin, adiponektin, dan sitokin pro-inflamasi. Inflamasi dan peningkatan sitokin akan menyebabkan persinyalan insulin terganggu dan menyebabkan resistensi insulin (Wondmkun, 2020).

b. Dislipidemia

Obesitas menyebabkan terjadinya abnormalitas lipid berupa peningkatan trigliserida, *very low density lipoprotein*, apolipoprotein B, dan kadar non-high density lipoprotein-C yang ketiganya diproduksi di hati. Ada 3 Sumber yang menyebabkan abnormalitas lipid pada pasien obesitas. Pertama, peningkatan aliran asam lemak dari jaringan adiposa ke hati. Obesitas menyebabkan peningkatan masa jaringan adiposa. Selain itu, obesitas juga menyebabkan resistensi insulin yang akan mengakibatkan peningkatan pemecahan trigliserida di jaringan adiposa. Keduanya akan menyebabkan peningkatan pengiriman asam lemak ke hati.

Kedua, sintesis asam lemak de novo di hati. Peningkatan sintesis asam lemak de novo dimediasi oleh hiperinsulinemia yang biasa terjadi pada pasien obesitas dengan resistensi insulin. Ketiga, penyerapan lipoprotein kaya trigliserida oleh hati. Obesitas menyebabkan peningkatan sintesis asam lemak usus disertai peningkatan kilomikron, kilomikron akan mengirimkan asam lemak yang ada di usus ke hati. Ketiga sumber ini akan menyebabkan abnormalitas lipid yang disebut dislipidemia (Feingold, 2020).

c. Hipertensi

Obesitas menyebabkan terjadinya hipertensi. Terdapat empat mekanisme yang saling berhubungan dalam terjadinya hipertensi pada orang obesitas. Pertama, aktivasi berlebihan sistem saraf simpatis. Diet tinggi lemak dan tinggi karbohidrat secara berlebihan menyebabkan stimulasi berlebih pada reseptor α -adrenergik dan β -adrenergik secara langsung. Stimulasi pada reseptor tersebut menyebabkan peningkatan kerja sistem saraf simpatis sehingga terjadi peningkatan tekanan darah.

Kedua, Aktivasi mekanisme renin-angiotensin-aldosterone (RAAS). Aktivasi RAAS diinduksi oleh kerja sistem saraf simpatis. RAAS akan memproduksi hormon angiotensin II dan aldosterone yang berfungsi untuk meningkatkan tekanan darah. Ketiga perubahan fungsional dan struktural ginjal. Kelebihan

jaringan adiposa visceral pada obesitas akan menyebabkan kompresi pada ginjal sehingga menambah aktivasi RAAS. Kompresi pada ginjal juga akan menyebabkan kerusakan glomerulus dan nefron yang menyebabkan peningkatan retensi natrium dan tekanan arteri yang lebih tinggi. Keempat, hiperskresi insulin dan leptin. Obesitas menyebabkan kondisi hiperskresi insulin dan leptin, dimana keduanya menstimulasi aktivitas sistem saraf simpatis (Shariq dan Mckenzie, 2020).

2.3.5. Induksi Obesitas pada Hewan Coba

Induksi obesitas pada hewan coba dilakukan dengan menggunakan diet tinggi lemak dengan komposisi lemak berkisar antara 45%-60%. Jenis lemak yang digunakan untuk induksi obesitas pada hewan coba adalah lemak jenuh atau lemak trans (Bastías-Pérez *et al.*, 2020). Lemak jenuh dapat menyebabkan timbunan lemak tubuh yang lebih banyak akibat dari sintesis trigliserid yang besar. Lemak jenuh juga dapat menyebabkan peningkatan sitokin pro-inflamasi (de Moura e Dias *et al.*, 2021).

Sumber makanan yang mengandung lemak jenuh didapatkan dari sumber lemak hewani seperti daging sapi dan mentega (O'Sullivan *et al.*, 2013). Sumber lemak hewani lain yang dapat digunakan adalah *beef tallow*. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa diet tinggi lemak menggunakan *beef tallow* yang diberikan kepada tikus dapat menyebabkan obesitas disertai dengan penyakit

sindroma metabolik seperti dislipidemia, hipertensi, resistensi insulin, dan penyakit kardiovaskular (Sekar *et al.*, 2017). Penelitian oleh Kaviani (2020) menyatakan bahwa, diet dengan komposisi 60% lemak, 20% protein, dan 20% karbohidrat yang diberikan secara per oral menggunakan sonde pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley selama 6 minggu dapat menyebabkan obesitas. Makanan dengan kandungan lemak jenuh yang tinggi dapat dilihat pada Tabel 2.6.

Tabel 2.6. Makanan Sumber Lemak Jenuh (*United State Department of Agriculture, 2023*)

Nama	Kandungan Lemak (Gram)	Kalori (kkal)
	(dalam 100 gram)	
<i>Beef tallow</i>	100	902
Mentega	81,1	902
Keju kambing	35,6	452
daging sapi	30	332

Kalori ekstra dapat diberikan sebagai pendukung diet tinggi lemak agar obesitas dapat tercapai lebih optimal. Pemberian kalori ekstra dapat diberikan dengan larutan fruktosa 10% (Della Vedova *et al.*, 2016). Fruktosa tidak dapat merangsang pelepasan insulin dan dapat menekan pelepasan leptin, hal ini akan menyebabkan peningkatan konsumsi makanan akibat dari tertundanya rasa kenyang. Fruktosa juga dapat menyebabkan peningkatan *lipogenesis de novo postprandial* yang dapat mengakibatkan perlemakan hati (Pereira *et al.*, 2017). Pemberian diet induksi obesitas dapat dilakukan antara 8-27 minggu (Kimura *et al.*, 2018). Penelitian oleh

Blancas (2017) menyatakan hal berbeda, dimana pemberian diet induksi obesitas selama 3 minggu sudah cukup untuk menghasilkan tikus obesitas.

2.4. Tikus Galur Sprague-Dawley

2.4.1. Usia

Usia tikus berpengaruh terhadap perkembangan obesitas. Tikus yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus muda. Tikus muda memiliki penambahan berat badan yang lebih cepat dibandingkan tikus dewasa. Tikus muda juga memiliki tingkat inflamasi sistemik yang lebih rendah dibandingkan tikus dewasa. Tikus dikategorikan muda apabila memiliki rentang usia 6-8 minggu (de Moura e Dias *et al.*, 2021).

2.4.2. Jenis Kelamin

Jenis kelamin tikus yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan. Tikus jantan pada usia muda memiliki peningkatan berat badan yang lebih pesat dibandingkan tikus betina. Sebaliknya, pada usia remaja tikus betina mengalami peningkatan berat badan yang lebih pesat. Perbedaan peningkatan berat badan pada tikus jantan dan betina dipengaruhi berbagai faktor seperti hormonal, ekspresi gen di nukleus arkuata, dan metabolisme energi dalam tubuh (de Moura e Dias *et al.*, 2021).

2.4.3. Indeks Lee

Indeks Lee adalah indeks untuk menentukan obesitas pada tikus yang ditemukan oleh Lee pada tahun 1928. Perhitungan indeks lee pada tikus dapat dihitung menggunakan rumus sebagai berikut:

$$\text{Indeks Lee} = \frac{\sqrt[3]{\text{Berat Badan (g)}}}{\text{Panjang Nasoanal (cm)}} \times 10$$

Tikus dapat dikatakan obesitas apabila hasil indeks Lee $>0,30$ (Badan POM Republik Indonesia, 2020).

2.4.4. Konversi Hari Manusia dengan Tikus

Tikus laboratorium memiliki rentang masa hidup antara 2 hingga 3,5 tahun, dengan rata-rata masa hidup 3 tahun. Manusia memiliki rata-rata masa hidup 80 tahun di berbagai negara. Konversi usia manusia ke tikus dapat dihitung sebagai berikut.

$$(80 \times 365) \div (3 \times 365) = 26,6 \text{ hari manusia} = 1 \text{ hari tikus}$$

Dan

$$365 \div 26,6 = 13,7 \text{ hari tikus} = 1 \text{ tahun manusia}$$

Perhitungan tersebut menunjukkan bahwa 1 hari umur tikus setara dengan 26,6 hari umur manusia, dan 13,7 hari umur tikus setara dengan 1 tahun umur manusia. Dengan demikian, pemberian diet ketogenik modifikasi Atkins pada tikus *Sprague Dawley* setara dengan 801 hari umur manusia atau setara dengan 2 tahun 2 bulan 17 hari umur manusia (Sengupta, 2013).

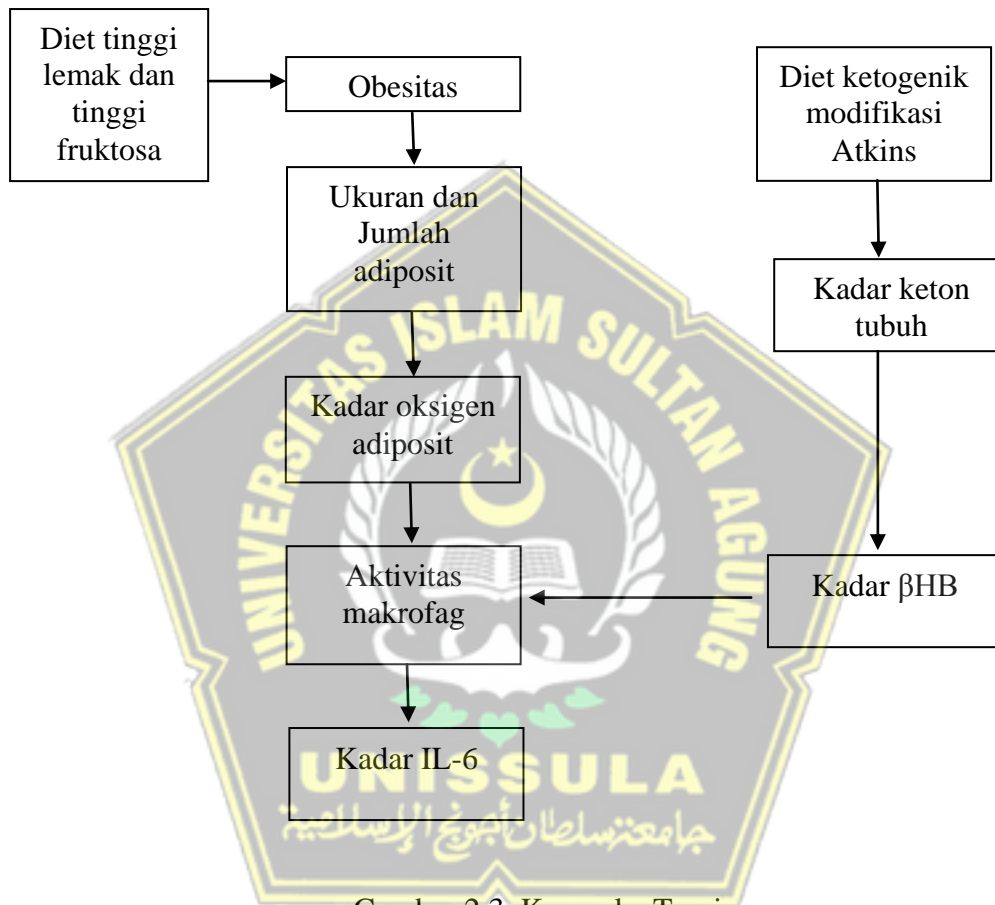
2.5. Pengaruh Diet Modifikasi Atkins terhadap Kadar IL-6

Akumulasi jaringan lemak secara berlebihan akibat kelebihan makronutrient pada obesitas dapat mengganggu kesehatan. Kelebihan makronutrient pada jaringan adiposa akan menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia pada adiposit. Pembesaran adiposit akan mengganggu suplai darah ke adiposit dan menyebabkan hipoksia. Hipoksia akan menyebabkan infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa, makrofag akan mensekresikan mediator pro inflamasi seperti tumor *necrosis factor* α (TNF- α) dan IL-6 yang akan menyebabkan inflamasi lokal dan menyebarkan inflamasi sistemik secara keseluruhan (Ellulu *et al.*, 2017).

DKMA adalah salah satu jenis diet ketogenik yang digunakan untuk terapi obesitas. Konsumsi diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat pada DKMA akan menyebabkan tubuh mengalami ketosis. Manusia pada kondisi normal mendapatkan energi dari proses glikolisis, namun konsumsi karbohidrat yang rendah pada DKMA menyebabkan tubuh kekurangan nutrisi dan memicu ketogenesis. Ketogenesis dimulai dengan peningkatan glukagon yang menstimulasi lipolisis dan melepaskan asam lemak ke darah. Asam lemak bebas secara enzimatik akan diubah menjadi lemak asil-koenzim A yang akan dibawa ke hati melalui metabolisme siklus krebs dengan hasil akhir β HB (Jiang *et al.*, 2022). β HB akan menurunkan kadar IL-6 dengan menekan aktivitas dari makrofag. β HB akan berikatan dengan reseptor HCA2 dan menghambat aktivasi dari *nuclear factor kappa-B* (NF-

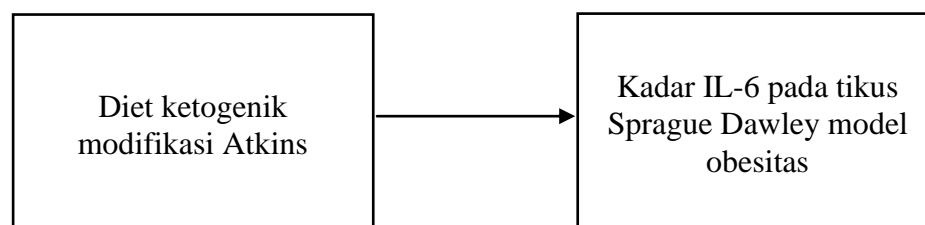
kB) sebagai aktivator makrofag sehingga akan menurunkan kadar IL-6 (Giuseppe *et al.*, 2020)

2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.3. Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.4. Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

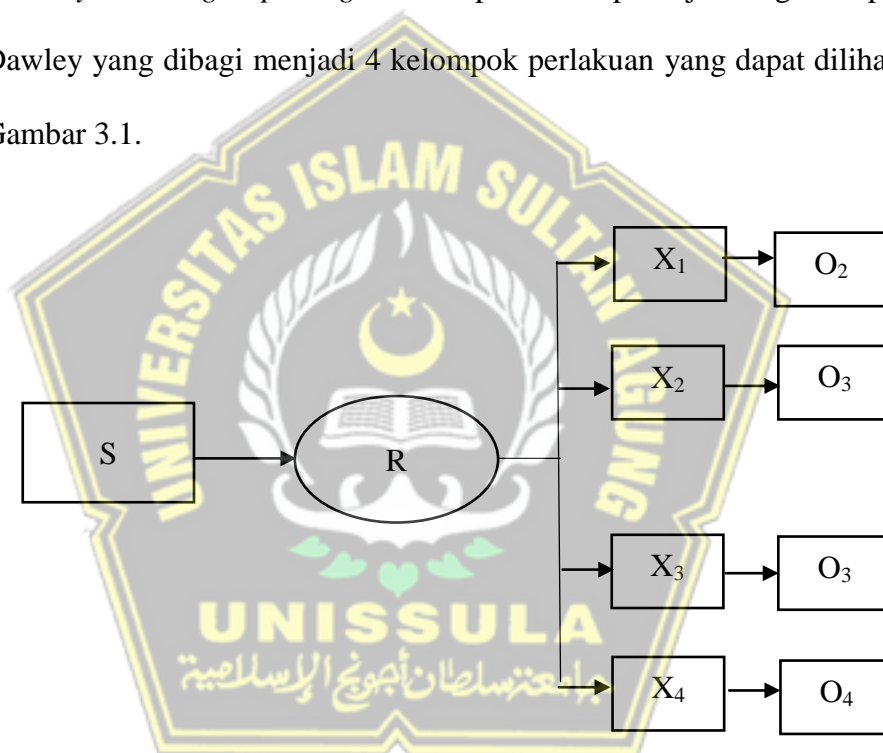
Diet ketogenik modifikasi Atkins berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada tikus putih jantan galur *Sprague-Dawley* model obesitas.



BAB III
METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental menggunakan hewan coba di laboratorium dengan desain penelitian *post test only control group design* terhadap 28 tikus putih jantan galur Sprague-Dawley yang dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan yang dapat dilihat pada Gambar 3.1.



Gambar 3.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan :

- S = Sampel berupa tikus putih jantan galur Sprague-Dawley 24 ekor.
- R = Randomisasi.
- X₁ = Kelompok kontrol terdiri atas 6 ekor tikus putih jantan galur Sprague-Dawley.
- X₂ = Kelompok obesitas terdiri atas 6 ekor tikus putih jantan galur Sprague-Dawley.
- X₃ = Kelompok obesitas + diet ketogenik klasik terdiri atas 6 ekor tikus putih jantan galur Sprague-Dawley.
- X₄ = Kelompok obesitas + diet ketogenik modifikasi Atkins terdiri atas 6 ekor tikus putih jantan galur Sprague-Dawley.
- O₁ = Observasi kelompok kontrol. Tikus hanya diberi pakan standar dan aquades.
- O₂ = Observasi kelompok obesitas. Tikus diberi diet tinggi lemak dan karbohidrat.
- O₃ = Observasi kelompok obesitas + diet ketogenik klasik. Tikus diberi diet tinggi lemak dan fruktosa kemudian dilanjutkan diet ketogenik klasik.
- O₄ = Observasi kelompok obesitas + diet ketogenik modifikasi Atkins. Tikus diberi diet tinggi lemak dan fruktosa kemudian dilanjutkan diet ketogenik modifikasi Atkins.

3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Diet ketogenik modifikasi Atkins

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Kadar Interleukin-6

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Diet Ketogenik Modifikasi Atkins

Diet ketogenik modifikasi Atkins dengan komposisi makronutrien 60% lemak, 35% protein, dan 5% karbohidrat diberikan kepada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley selama 30 hari secara per oral menggunakan sonde setiap pagi dan sore hari.

Skala : Nominal

3.2.2.2. Kadar IL-6

Kadar IL-6 pada penelitian ini diperiksa dari sampel serum darah tikus. Darah diambil dari vena *ophthalmica* pada hari ke-52. Kadar IL-6 diperiksa menggunakan metode *enzyme linked immunosorbant assay* (ELISA) dengan kit IL-6 untuk tikus.

Skala data: Ratio

3.3. Subjek Uji

Subjek uji pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur Sprague-Dawley yang diperoleh dari Laboratorium Penelitian dan Pengajuan Terpadu (LPTT) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Sampel yang digunakan pada penelitian ini dibagi menjadi empat kelompok dan besarnya didapat dari rumus Federer sebagai berikut:

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

$$(4-1)(n-1) \geq 15$$

$$3(n-1) \geq 15$$

$$3n - 3 \geq 15$$

$$n \geq 18/3$$

$$n \geq 6$$

Keterangan:

t = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah sampel tiap kelompok

Dengan demikian, jumlah hewan uji coba tiap kelompok adalah 6 ekor. Jumlah sampel yang diambil secara random adalah 24 ekor tikus yang kemudian dibagi secara acak dalam 4 kelompok perlakuan. Kriteria inklusi dan eksklusi yang digunakan sebagai berikut:

Kriteria inklusi:

- a. Tikus jantan yang sehat, gerak aktif; tikus berumur 2-3 bulan
- b. Berat badan tikus 190-250 gram;
- c. Tidak ada kelaian anatomis

Kriteria eksklusi:

Tikus yang tidak memenuhi kriteria Indeks Lee setelah induksi diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa.

Kriteria *drop out*:

Tikus mati atau sakit selama penelitian berlangsung.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen

- a. Kandang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minumannya.
- b. Timbangan tikus
- c. Sonde oral
- d. Spuit
- e. Mikropipet + tip
- f. Alat-alat gelas (gelas beker, gelas ukur, batang pengaduk, tabung reaksi, pipet tetes)
- g. Mikrohematokrit *tube*
- h. *Sentrifuge*
- i. Kuvet
- j. Spektrofotometer UV-VIS
- k. Tabung untuk menampung darah
- l. Sarung tangan

3.4.2. Bahan

- a. Pakan standar (AIN-93M-MX)
- b. Akuades
- c. Fruktosa cair
- d. Kasein bubuk
- e. Minyak zaitun
- f. Rat IL-6 ELISA kit (ab234570):
 - *Rat IL-6 capture antibody 10x*
 - *Rat IL-6 detector antibody 10x*
 - *Rat IL-6 lyophilized recombinant protein*
 - *Antibody diluent 4BR*
 - *Wash buffer PT 10x*
 - *TMB development solution*
 - *Stop solution*
 - *Sample diluent NS*
 - *Sample diluent NBS*
 - *Anti-tag coated microplate (12 x 8 well strips)*
 - *Plate seal*

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Diet Tinggi Lemak dan Tinggi Fruktosa

Diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa diberikan kepada tikus kelompok obesitas, obesitas diet ketogenik klasik, obesitas diet modifikasi atkins dengan menggunakan sonde. Tujuan pemberian

diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa untuk membuat tikus obesitas. Diet tinggi lemak diberikan dengan komposisi lemak 70% dari total diet menggunakan kolestrol sintetis. Diet tinggi fruktosa diberikan dengan komposisi 30% dari total diet menggunakan fruktosa cair (de Moura e Dias *et al.*, 2021).

3.5.2. Diet Ketogenik Klasik

Diet ketogenik klasik dengan komposisi 90% lemak, 8% protein, dan 2% karbohidrat diberikan kepada tikus kelompok diet ketogenik klasik menggunakan sonde. Manusia dewasa (70 kg) memiliki kebutuhan kalori 2000 kkal/hari, sedangkan kebutuhan kalori tikus berbobot 200 gram setelah dikonversi menggunakan koefisien baku 0,018 adalah 36 kkal/hari. Pakan dan komposisi makronutrien yang digunakan untuk kelompok diet ketogenik klasik dalam penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1. Komposisi Pakan dan Kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Klasik (*United State Departement of Agriculture, 2023*)

Nama	Berat (gram)	Kandungan (gram)			Kalori	
		Protein	Lemak	Karbohidrat	(kkal)	(%)
Minyak Zaitun	3,6	0	3,6	0	32,4	90
Bubuk Kasein	0,54	0,54	0	0	2,16	8
Fruktosa Cair	0,36	0	0	0,36	1,44	2
Total	4,5	0,54	3,6	0,36	36	100

3.5.3. Diet Ketogenik Modifikasi Atkins

Diet ketogenik klasik dengan komposisi 65% lemak, 30% protein, dan 5% karbohidrat diberikan kepada tikus kelompok diet ketogenik klasik menggunakan sonde. Manusia dewasa (70 kg) memiliki kebutuhan kalori 2000 kkal/hari, sedangkan kebutuhan kalori tikus berbobot 200 gram setelah dikonversi menggunakan koefisien baku 0,018 adalah 36 kkal/hari. Pakan dan komposisi makronutrien yang digunakan untuk kelompok diet ketogenik modifikasi Atkins dalam penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2. Komposisi Pakan dan Kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Modifikasi Atkins (*United State Departement of Agriculture, 2023*)

Nama	Berat (gram)	Kandungan (gram)			Kalori	
		Protein	Lemak	Karbohidrat	(kkal)	(%)
Minyak Zaitun	2,6	0	2,6	0	23,4	65
Bubuk Kasein	2,7	2,7	0	0	10,8	30
Fruktosa Cair	0,45	0	0	0,45	1,8	5
Total	5,75	2,7	2,6	0,45	36	100

3.5.4. Prosedur Penelitian

Penelitian dilakukan pada 24 ekor tikus putih jantan galur Sprague-Dawley yang telah disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Tikus akan diberikan pakan standar AIN-93M-MX serta akuades supaya tidak mengalami stres secara *ad libitum* selama 7 hari pertama. Tikus dibagi menjadi 2 kelompok secara acak pada hari ke-8, yaitu kelompok kontrol yang terdiri dari 6 ekor dan

kelompok induksi obesitas 18 ekor. Kelompok kontrol melanjutkan pakan standar AIN-93M-MX pada hari ke-8 hingga hari ke-51. Kelompok induksi obesitas diberikan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa pada hari ke-8 hingga hari ke-21 kemudian dilakukan perhitungan dengan indeks Lee pada hari ke-21. Pada hari ke-22 tikus dari kelompok induksi obesitas dibagi menjadi 3 kelompok secara acak yaitu kelompok obesitas, kelompok diet ketogenik klasik, dan kelompok diet ketogenik modifikasi Atkins dengan setiap kelompok terdiri dari 6 ekor. Tikus diberikan perlakuan sesuai kelompok masing-masing pada hari ke-22 hingga hari ke-51 dan dilakukan pengukuran kadar Interleukin-6 pada hari ke-52.

3.5.5. Pemberian Perlakuan

Tikus pada setiap kelompok dilakukan adaptasi selama 7 hari kemudian dibagi menjadi:

3.5.5.1. Kelompok I (Kontrol)

Tikus putih jantan galur Sprague-dawley diberi pakan standar (AIN 93-M) dan akuades hingga hari ke-51 setelah dilakukan aklimatisasi selama 7 hari.

3.5.5.2. Kelompok II (Obesitas)

Tikus putih jantan galur Sprague-Dawley diberikan diet tinggi lemak dan fruktosa pada hari ke-8 hingga hari ke-51 setelah aklimatisasi selama 7 hari.

3.5.5.3. Kelompok III (Obesitas dengan Diet Ketogenik Klasik)

Tikus putih jantan galur Sprague-Dawley diberikan diet tinggi lemak dan fruktosa pada hari ke-8 hingga hari ke-21 setelah aklimatisasi selama 7 hari, kemudian dilanjutkan diet ketogenik klasik dengan komposisi lemak 90%, protein 8%, dan karbohidrat 2% sesuai pada Tabel 3.1 pada hari ke-22 hingga hari ke-51.

3.5.5.4. Kelompok IV (Obesitas dengan Diet Ketogenik Modifikasi Atkins)

Tikus putih jantan galur Sprague-Dawley diberikan diet tinggi lemak dan fruktosa pada hari ke-8 hingga hari ke-21 setelah aklimatisasi selama 7 hari, kemudian dilanjutkan diet ketogenik modifikasi Atkins dengan komposisi lemak 65%, protein 30%, dan karbohidrat 5% sesuai pada Tabel 3.2 pada hari ke-22 hingga hari ke-51.

3.5.6. Cara Pengambilan Darah

Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-52. Sampel darah diambil dari vena *ophthalmica* di sudut bola mata tikus dengan menggunakan hematokritube dan dialirkan ke tabung eppendorf sebanyak 15 mL. Sampel darah yang sudah dimasukkan ke tabung eppendorf kemudian di sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit untuk memisahkan serum dari *pellets* (gumpalan darah). Serum berwarna kuning jernih akan berada diatas *pellets*,

kemudian diambil menggunakan pipet mikro dan dimasukkan ke sumur uji. Serum yang didapat digunakan untuk mengukur kadar IL-6 menggunakan ELISA kit dan dibaca menggunakan ELISA reader.

3.5.7. Cara Pemeriksaan Kadar IL-6

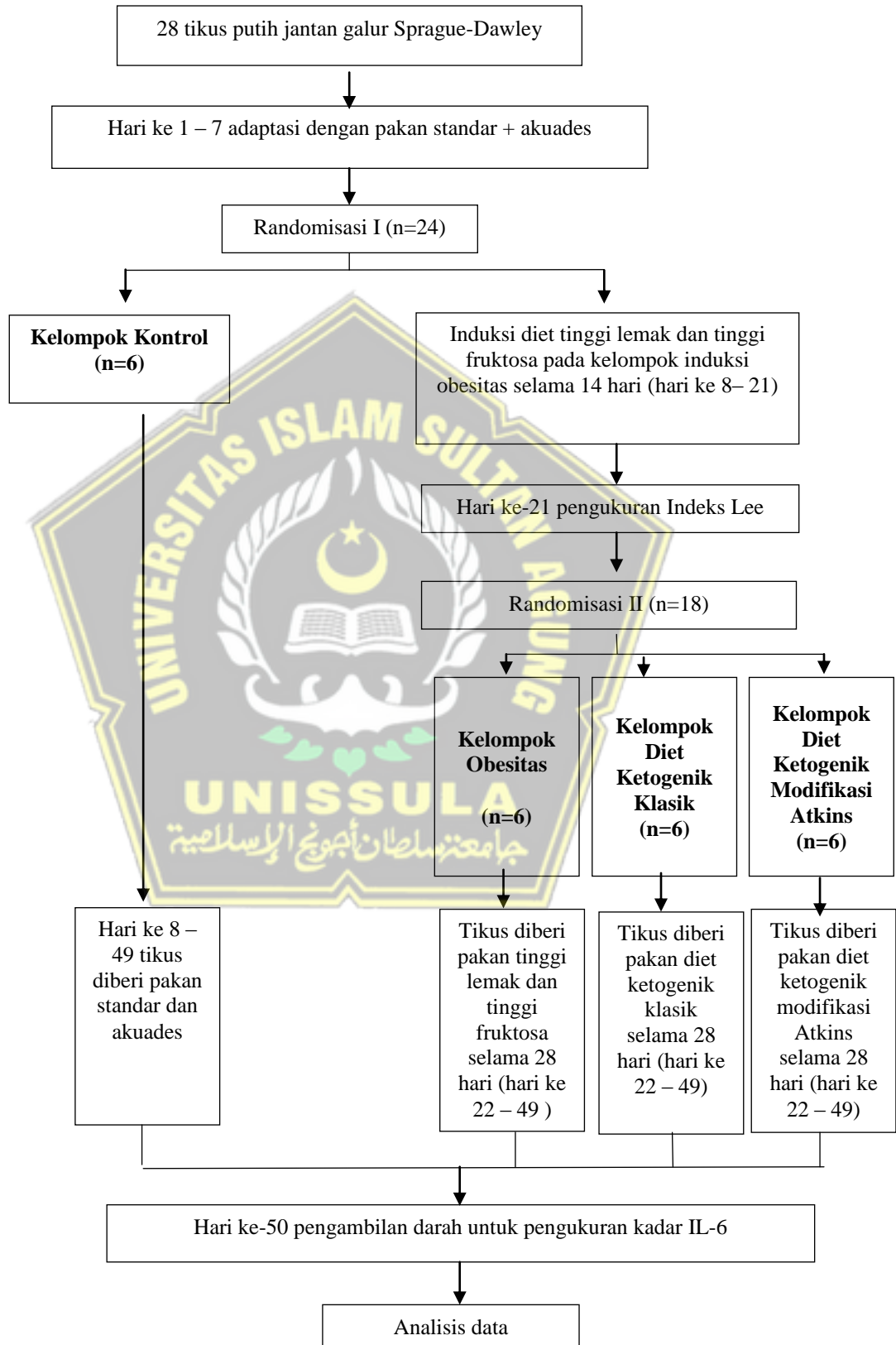
Pengukuran kadar IL-6 menggunakan metode *enzyme linked immunosorbant assay* (ELISA). Serum sebanyak 50 μL yang didapat dari hasil sentrifugasi dimasukkan ke dalam setiap sumur pada piring sumur uji. Koktail antibody ditambahkan sebanyak 50 μL pada setiap sumur. Koktail antibodi didapatkan dengan cara mencampurkan *capture antibody 10x* dan *detector antibody 10x* dengan *antibody diluent 4BR*. Segel piring sumur uji dan inkubasi selama 1 jam pada suhu kamar diatas pengocok piring yang di setel ke 400 rpm. Piring yang sudah diinkubasi kemudian dicuci dengan mengosongkan setiap sumur dan diberi *wash buffer 350 μL 1X* sebanyak 3 kali lalu dikeringkan. Masing-masing pemberian *wash buffer* ditunggu setidaknya 10 detik. Sumur yang sudah dikeringkan diberi *TMB development solution* sebanyak 100 μL dan diinkubasi selama 10 menit dalam gelap diatas pengocok piring dengan kecepatan 400 rpm. *Stop solution* ditambahkan sebanyak 100 μL pada setiap sumur dan kocok selama 1 menit diatas pengocok piring agar tercampur. Optical distensi dibaca pada Panjang gelombang 450 nm.

3.5.8. Cara Pengorbanan Hewan Coba

Tikus putih jantan galur Sprague-Dawley dieutanasi setelah dilakukan penelitian dengan cara menyuntikkan ketamin dosis letal (80 mg/kgBB) secara intraperiotenal.



3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1. Tempat Penelitian

Laboratorium PSPG (Pusat Studi Pangan dan Gizi) Universitas Gadjahmada Yogyakarta.

3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus-September 2023.

3.8. Analisa Hasil

Skala data variabel kadar interleukin-6 adalah rasio dan skala data variabel diet ketogenik modifikasi Atkins adalah nominal, terdapat empat kelompok tidak berpasangan, dan hipotesis merupakan hipotesis komparatif sehingga dilakukan uji parametrik pada distribusi data normal dan varian data homogen. Uji normalitas data dilakukan dengan menggunakan Uji *Shapiro-Wilk* dengan jumlah sampel < 30 dan uji homogenitas data dilakukan dengan menggunakan *Levene's Test* kemudian dilanjutkan dengan *Paired Sample T-test*. Hasil uji *Shapiro-Wilk* dan *Levene's Test* dengan $p \geq 0,05$, dinyatakan data berdistribusi normal dan homogen sehingga dapat digunakan sebagai syarat uji parametrik *One Way Anova*. Hasil uji *Paired Sample T-test* dengan $p < 0,05$ sehingga menyatakan terdapat perbedaan signifikan antara indeks Lee sebelum dan setelah perlakuan. Hasil uji *One Way Anova* dengan $p < 0,05$ maka Keputusan yang diambil adalah menerima H_1 dan menolak H_0 sehingga dapat disimpulkan terdapat perbedaan rerata kadar IL-6 pada keempat kelompok.

Uji *Post-Hoc LSD* dilakukan untuk mengetahui kelompok mana saja yang memiliki perbedaan.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh diet ketogenik modifikasi Atkins terhadap kadar interleukin-6 pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley model obesitas dilakukan di Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada selama 50 hari pada tanggal 11 Agustus 2023 – 30 September 2023. Subjek penelitian adalah 24 ekor tikus putih jantan galur Sprague Dawley. Seluruh hewan coba dilakukan adaptasi berupa pemberian pakan standar selama 7 hari. Kelompok obesitas, kelompok diet ketogenik klasik (DKK), dan kelompok diet ketogenik modifikasi Atkins (DKMA) diinduksi obesitas dengan pemberian diet *high fat high fructose* (HFHF) selama 14 hari. Hasil rerata pengukuran indeks Lee setelah induksi obesitas dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas, dan One Way Anova Indeks Lee Setelah Induksi Obesitas

	Kelompok			
	Kontrol*	Obesitas	DKK	DKMA
Indeks Lee	273,46 ± 1,03	322,41 ± 1,10	324,58 ± 0,98	325,49 ± 0,36
Shapiro Wilk		0,354 [^]	0,553 [^]	0,894 [^]
Levene Test			0,01 [']	
One Way Anova			0,068 ^{''}	

*Kontrol tidak dilakukan uji normalitas, homogenitas, dan *one way Anova*

[^]Hasil uji shapiro wilk data terdistribusi normal ($p > 0,05$)

[']Hasil uji *levene test* data tidak homogen ($p < 0,05$)

^{''}Hasil uji *one way anova* data tidak terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p > 0,05$)

Hasil rerata pengukuran indeks Lee setelah induksi *high fat high fructose* pada kelompok obesitas, kelompok diet ketogenik klasik, dan kelompok diet ketogenik modifikasi Atkins yang ditampilkan pada Tabel 4.1 menunjukkan hasil berat badan tikus pada ketiga kelompok lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diinduksi *high fat high fructose*. Hasil uji Shapiro Wilk data indeks Lee diperoleh data terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan hasil uji *Levene Test* diperoleh varian data tidak homogen ($p < 0,05$). Hasil uji *One Way Anova* indeks Lee ketiga kelompok perlakuan didapatkan ($p > 0,05$) menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan pada kelompok obesitas, kelompok diet ketogenik klasik, dan kelompok diet ketogenik modifikasi Atkins, sehingga data antar kelompok *comparable* dan dapat dijadikan subjek uji.

Seluruh tikus pada masing-masing kelompok selanjutnya diberi perlakuan sesuai kelompok selama 28 hari dari hari ke-22 sampai hari ke-51. Pengukuran kadar interleukin-6 dilakukan pada hari ke-52. Kriteria *drop out* tidak ditemukan, sehingga tidak terdapat tikus yang mati atau sakit saat penelitian berlangsung sehingga semua subjek data diambil dan dianalisis hingga akhir penelitian.

Indeks Lee kembali diukur pada hari ke-51 pada seluruh kelompok perlakuan. Hasil rerata indeks Lee serta hasil uji normalitas, uji homogenitas, dan uji homogenitas pada seluruh kelompok dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2. Rerata Indeks Lee, Uji Normalitas, dan Uji **Homogenitas** Setelah Perlakuan

	Kelompok			
	Kontrol	Obesitas	DKK	DKMA
Indeks Lee	277,59 ± 0,71	334,10 ± 0,90	291,79 ± 0,65	286,54 ± 0,28
Shapiro* Wilk	0,936	0,705	0,971	0,404
Levene [^] Test	0,135			

*Hasil uji shapiro wilk data terdistribusi normal ($p > 0,05$)

[^]Hasil uji *levене test* data tidak homogen ($p > 0,05$)

Hasil rerata indeks Lee setelah perlakuan pada kelompok diet ketogenik klasik dan diet ketogenik modifikasi Atkins lebih rendah dibanding kelompok obesitas, menunjukkan bahwa diet ketogenik klasik dan diet ketogenik modifikasi Atkins dapat mengatasi obesitas (< 300). Hasil uji Shapiro Wilk diperoleh data terdistribusi normal ($p \geq 0,05$) dan hasil uji *Levene Test* diperoleh varian data homogen ($p \geq 0,05$). Perbandingan indeks Lee setelah induksi obesitas dan indeks Lee setelah perlakuan diuji dengan uji *Paired sample T-test* untuk mengetahui signifikansi perbedaan indeks Lee. Hasil uji *Paired sample T-test* tercantum pada Tabel 4.3.

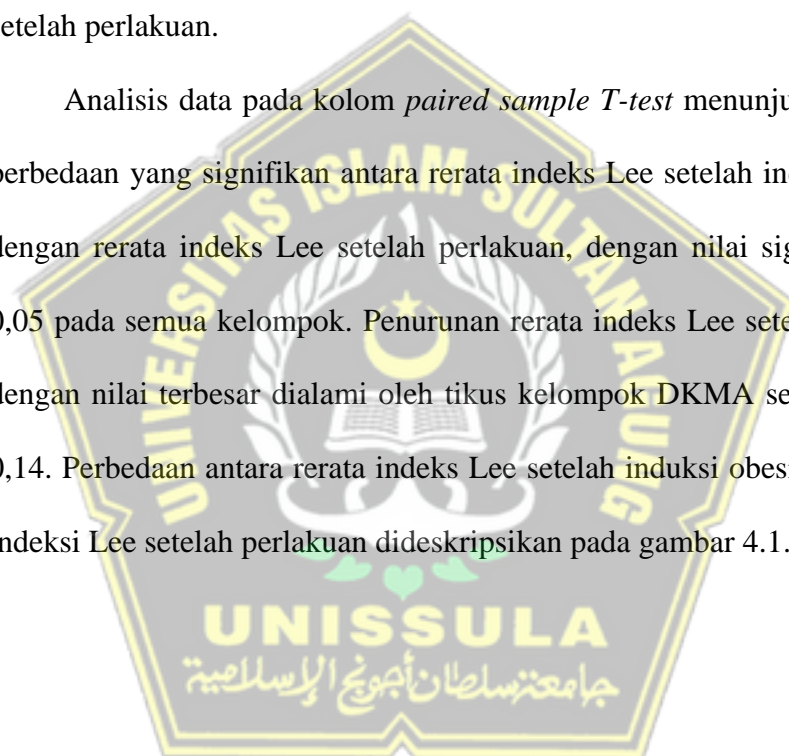
Tabel 4 3. Hasil Uji *Paired Sample T-Test* indeks Lee setelah induksi obesitas dan setelah perlakuan.

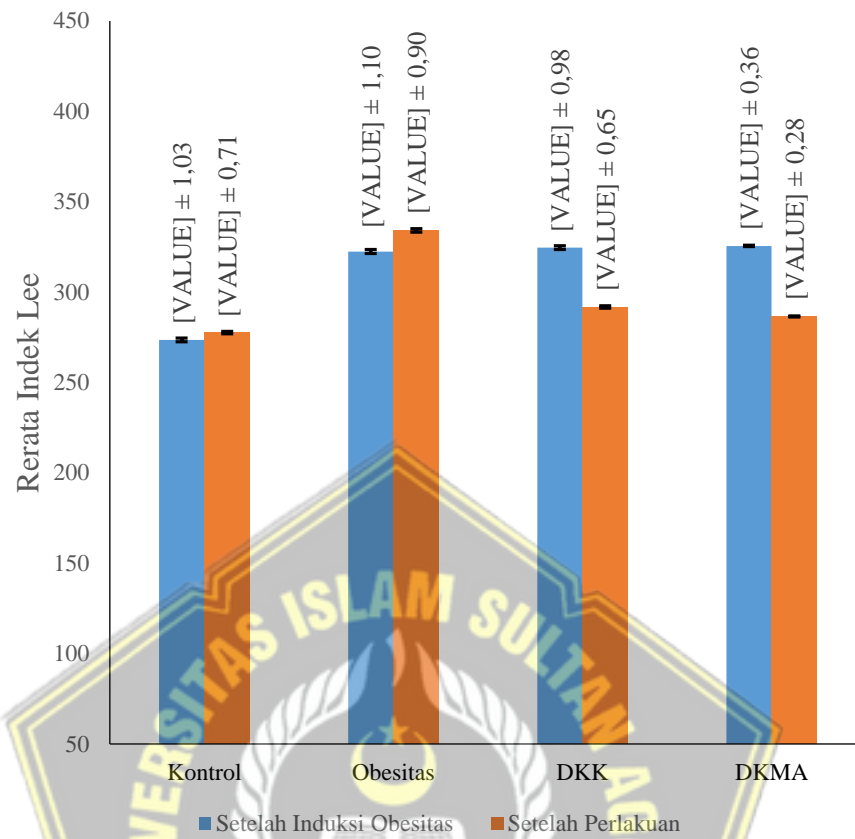
Kelompok	Paired Samples Correlation		Paired Sample Test	
	Correlation	Sig	Mean ± SD	Sig (2 tailed)
Obesitas	0,949	0,004	11,69 ± 0,92	0,000
DKK	0,879	0,021	32,79 ± 1,26	0,000
DKMA	0,934	0,006	38,94 ± 0,35	0,000

Berdasarkan Tabel 4.3 pada kolom *paired sample correlation* didapatkan nilai signifikansi $p < 0,05$ pada semua kelompok, menunjukkan

terdapat hubungan antara rerata indeks Lee kelompok setelah induksi obesitas dengan rerata indeks Lee setelah perlakuan. Nilai koefisien korelasi kelompok obesitas sebesar 0,949, kelompok diet ketogenik klasik sebesar 0,879, dan kelompok diet ketogenik modifikasi Atkins sebesar 0,934. Analisis data tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara rerata indeks lee setelah induksi obesitas dengan rerata indeks Lee setelah perlakuan.

Analisis data pada kolom *paired sample T-test* menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara rerata indeks Lee setelah induksi obesitas dengan rerata indeks Lee setelah perlakuan, dengan nilai signifikansi $p < 0,05$ pada semua kelompok. Penurunan rerata indeks Lee setelah perlakuan dengan nilai terbesar dialami oleh tikus kelompok DKMA sebesar $38,94 \pm 0,14$. Perbedaan antara rerata indeks Lee setelah induksi obesitas dan rerata indeks Lee setelah perlakuan dideskripsikan pada gambar 4.1.



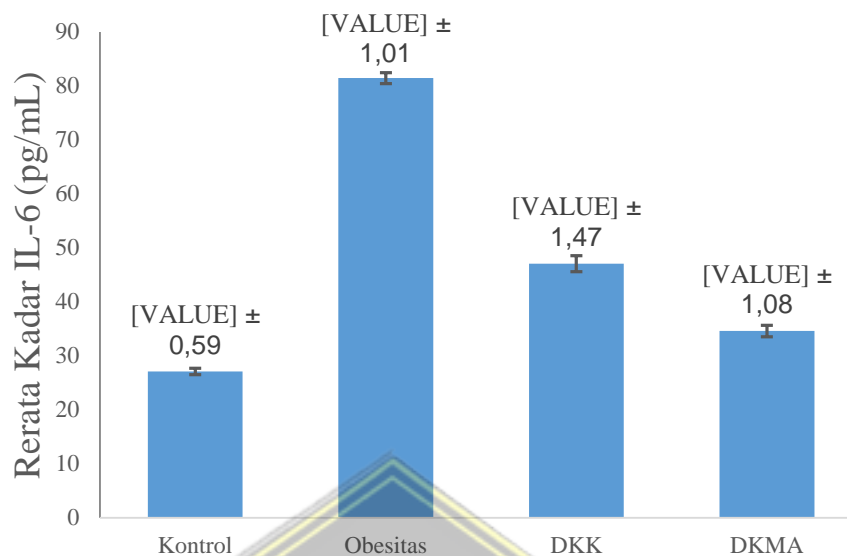


Gambar 4.1. Grafik Perbandingan Rerata Indeks Lee Setelah Induksi Obesitas dengan Rerata Indeks Lee Setelah Perlakuan

Kadar IL-6 diukur pada hari ke-50 pada seluruh kelompok perlakuan.

Hasil rerata pengukuran kadar IL-6 pada semua kelompok dapat dilihat pada

Gambar 4.2.



Gambar 4.2. Grafik Perbandingan Rerata Kadar IL-6

Rerata kadar IL-6 tertinggi terdapat pada kelompok obesitas ($81,44 \pm 1,01$ pg/mL), dan rerata kadar IL-6 terendah terdapat pada kelompok kontrol ($27,08 \pm 0,59$ pg/mL). Kelompok DKMA ($34,59 \pm 1,08$ pg/mL) memiliki rerata kadar IL-6 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, tetapi lebih rendah dibandingkan dengan kelompok obesitas dan DKK. Kelompok DKK ($47,06 \pm 1,47$ pg/mL) memiliki rerata kadar IL-6 lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol dan DKMA, tetapi lebih rendah dibandingkan kelompok obesitas. Data kemudian diuji normalitas dan homogenitas pada seluruh kelompok. Hasil rerata kadar IL-6, hasil uji normalitas, homogenitas, dan *one way anova* pada seluruh kelompok dapat dilihat pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4. Hasil Uji Statistik Kadar IL-6 Pada Semua Kelompok

	Kelompok			
	Kontrol	Obesitas	DKK	DKMA
IL-6	27,08 ± 0,59	81,44 ± 1,01	47,06 ± 1,47	34,59 ± 1,08
Shapiro [^]	0,108	0,962	0,422	0,647
Wilk				
<i>Levene</i> '		0,446		
<i>Test</i>				
<i>One Way</i> "		0.000		
<i>Anova</i>				

[^]Hasil uji shapiro wilk data terdistribusi normal ($p > 0,05$)

[']Hasil uji *levene test* data homogen ($p > 0,05$)

["]Hasil uji *one way anova* data terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p < 0,05$)

Hasil uji Shapiro Wilk rerata kadar IL-6 diperoleh data terdistribusi normal ($p \geq 0,05$) dan hasil uji *Levene Test* diperoleh varian data homogen ($p \geq 0,05$). Hasil uji *one way Anova* didapatkan $p < 0,05$, maka diambil keputusan menolak H_0 dan menerima H_1 menunjukkan terdapat setidaknya 2 kelompok yang memiliki rerata kadar IL-6 yang berbeda. Uji *post hoc LSD* dilakukan untuk menilai ada atau tidaknya perbedaan yang signifikan antar kelompok. Hasil uji *post hoc LSD* diperoleh hasil $P < 0,05$ pada semua kelompok, sehingga terdapat perbedaan signifikan antar kelompok. Hasil uji *post hoc LSD* dapat dilihat pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5. Hasil Uji *Post Hoc LSD* Kadar IL-6 Pada Semua Kelompok.

Kelompok		<i>Post Hoc LSD</i>
Kontrol	Obesitas	0,000
	DKK	0,000
	DKMA	0,000
Obesitas	DKK	0,000
	DKMA	0,000
DKK	DKMA	0,000

Keterangan: Semua pasangan kelompok memiliki perbedaan rerata kadar IL-6 yang signifikan ($p < 0,05$).

4.2. Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan hasil bahwa tikus yang diberi diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa selama 14 hari dapat menjadikan tikus mengalami obesitas. Tikus mengalami kenaikan berat badan dan peningkatan nilai indeks Lee > 300 pada semua kelompok yang diinduksi obesitas. Rerata indeks Lee setelah induksi obesitas pada kelompok obesitas, diet ketogenik klasik, dan diet ketogenik modifikasi Atkins masing-masing yaitu $322,41 \pm 1,10$ mg/dl, $324,58 \pm 0,98$ mg/dl, dan $325,49 \pm 0,36$ mg/dl. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa pemberian diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa selama 8 hari – 27 minggu dapat menyebabkan obesitas (Kimura *et al.*, 2018).

Diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa pada tikus dapat menyebabkan obesitas disertai dengan kondisi dislipidemia, resistensi insulin dan peningkatan tekanan darah (Zhuhua *et al.*, 2015). Fruktosa memengaruhi pelepasan insulin, leptin, dan ghrelin yang memengaruhi perasaan lapar menyebabkan terjadinya peningkatan asupan makanan. Fruktosa dimetabolisme melalui berbagai jalur di hati. Diet tinggi fruktosa akan menyebabkan kadar gula darah meningkat akibat dari peningkatan glukoneogenesis di hati. Tingginya gula darah akan memicu lipogenesis de novo yang menyebabkan peningkatan pencadangan lemak di jaringan adiposa (Ellulu *et al.*, 2017).

Lemak juga memengaruhi peningkatan pencadangan lemak di jaringan adiposa. Konsumsi lemak akan meningkatkan kadar lemak bebas di sirkulasi darah. Asam lemak yang berlebih kemudian akan diubah oleh hati sebagai cadangan lemak dalam bentuk trigliserida. Peningkatan cadangan lemak di jaringan adiposa akibat dari konsumsi lemak dan fruktosa akan berimbas pada terjadinya obesitas (Daulay *et al.*, 2023).

Rerata indeks Lee paling tinggi setelah perlakuan dialami oleh kelompok obesitas yaitu $322,41 \pm 1,10$ mg/dl, sedangkan rerata indeks Lee paling rendah dialami kelompok kontrol yaitu $324,58 \pm 0,98$ mg/dl. Hal ini sesuai dengan penelitian lain yang menyebutkan bahwa orang-orang yang mengkonsumsi karbohidrat $>70\%$ dari total energi memiliki risiko peningkatan berat badan lebih tinggi dibandingkan orang-orang yang mengkonsumsi karbohidrat 50-55% dari total energi (Seidelmann *et al.*, 2018).

Penelitian ini juga menunjukkan hasil bahwa diet ketogenik modifikasi Atkins berhasil dalam menurunkan berat badan pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley. Kelompok diet ketogenik modifikasi Atkins menunjukkan penurunan rerata indeks Lee sebesar $38,94 \pm 0,14$, lebih besar dibandingkan penurunan rerata indeks Lee pada kelompok diet ketogenik klasik sebesar $32,79 \pm 0,51$. Diet ketogenik modifikasi Atkins dan diet ketogenik klasik memiliki jumlah kalori yang sama (eukalori). Perbedaan diet ketogenik modifikasi Atkins dan diet ketogenik klasik hanya terletak pada komposisi makronutrien, dimana diet ketogenik modifikasi Atkins

memiliki komposisi lemak yang lebih rendah yaitu 65% dibandingkan diet ketogenik klasik yaitu 90% dan komposisi protein lebih tinggi yaitu 30% dibandingkan diet ketogenik klasik yaitu 6% (Ruskin *et al.*, 2021).

Penurunan berat badan pada diet ketogenik modifikasi Atkins terjadi karena perubahan makronutrien diet. Diet ketogenik modifikasi Atkins membatasi jumlah karbohidrat sebanyak 10-20 gram/hari dan meningkatkan jumlah protein sampai dengan 15 gram/hari (Gauthier *et al.*, 2020). Hal ini sesuai dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa diet dengan perbandingan jumlah karbohidrat yang lebih rendah menyebabkan penurunan kadar glukosa darah dan kadar insulin darah, yang memicu peningkatan glukoneogenesis dan lipolisis. Perbandingan protein yang lebih tinggi juga memengaruhi penurunan berat badan, peningkatan metabolisme protein akan meningkatkan penggunaan energi dalam tubuh akibat dari efek termoregulasi protein. Peningkatan metabolisme protein juga menyebabkan peningkatan pelepasan hormon kenyang seperti *glucagon-like-peptide-1* (GLP-1), kolesitokinin dan ghrelin yang menimbulkan rasa kenyang dan membantu menurunkan jumlah asupan energi (Zhu *et al.*, 2022).

Penurunan berat badan pada diet ketogenik klasik dan diet ketogenik modifikasi Atkins juga dipengaruhi oleh peningkatan asupan lemak. Lemak dalam bentuk trigliserida menjadi sumber energi utama menggantikan karbohidrat akibat tubuh mengalami ketosis. Trigliserida baik yang dikonsumsi dan yang dicadangkan dalam jaringan lemak akan dipecah menjadi asam lemak dan gliserol oleh enzim lipoprotein lipase. Asam lemak

kemudian akan mengalami β -oksidasi dan berubah menjadi *acetyl-CoA* yang akan memasuki siklus Krebs untuk diubah menjadi energi (Jensen *et al.*, 2020).

Rerata kadar IL-6 setelah perlakuan pada kelompok obesitas menunjukkan kadar yang paling tinggi yaitu $81,44 \pm 1,01$ pg/mL. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kern (2019) bahwa obesitas menimbulkan pembesaran jaringan adiposa. Pembesaran jaringan adiposa akan menginduksi peningkatan tekanan mekanis dan retikulum endoplasma pada jaringan adiposa untuk melepaskan asam lemak bebas dan sel imun bawaan terutama makrofag M1. Makrofag M1 akan melepaskan sitokin inflamasi yaitu TNF- α dan IL-6 yang mengakibatkan inflamasi lokal dan sistemik (Kern *et al.*, 2019).

Rerata kadar IL-6 pada kelompok diet ketogenik modifikasi Atkins lebih rendah dibandingkan kelompok obesitas dan diet ketogenik klasik tetapi lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol, yaitu $34,59 \pm 1,08$ pg/mL. Penurunan rerata IL-6 pada kelompok diet ketogenik modifikasi Atkins diperantarai oleh pembentukan badan keton berupa β HB akibat dari lipolisis (Irawan, 2018). β HB akan berikatan dengan reseptor HCA2, menyebabkan peningkatan prostaglandin D2 (PDG2). Peningkatan PDG2 akan menghambat kerja dari NF-kB sebagai *activator* dari makrofag sehingga IL-6 dapat diturunkan (Gough *et al.*, 2021). Semakin tinggi aktivitas lipolisis maka β HB yang dihasilkan akan semakin banyak, dan penurunan dari IL-6 akan semakin besar. Diet ketogenik modifikasi Atkins

mampu mengatasi obesitas lebih baik dibandingkan dengan diet ketogenik klasik, menunjukkan aktivitas lipolisis yang lebih tinggi pada diet ketogenik modifikasi Atkins sehingga β HB yang dihasilkan lebih banyak (Zhu *et al.*, 2022). Hal ini menyebabkan rerata kadar IL-6 pada kelompok diet ketogenik modifikasi Atkins lebih rendah dibandingkan kelompok diet ketogenik klasik sebesar $47,06 \pm 1,47$ pg/mL.

Kadar IL-6 paling rendah dari hasil perlakuan ditunjukkan oleh kelompok kontrol yaitu $27,08 \pm 0,59$ pg/mL. Hal ini sesuai dengan kadar IL-6 normal pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley yaitu $< 62,5$ pg/mL (Rupiasa *et al.*, 2021). Hal ini membuktikan bahwa faktor-faktor yang memengaruhi kadar IL-6 seperti umur, jenis kelamin, dan asap rokok telah berhasil dikendalikan dalam penelitian.

Rerata kadar IL-6 pada semua kelompok setelah uji post hoc LSD didapatkan hasil $p < 0,05$ menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kelompok diet ketogenik klasik dan diet ketogenik modifikasi Atkins. Diet ketogenik klasik dan diet ketogenik modifikasi Atkins dapat digunakan untuk mengatasi obesitas dengan manfaat lain dapat memperbaiki inflamasi.

Penelitian ini masih terdapat banyak keterbatasan. Penelitian diet ketogenik modifikasi Atkins terhadap IL-6 perlu diteliti menggunakan bahan pakan yang disesuaikan dengan bahan makanan yang dikonsumsi oleh manusia. Penelitian mengenai kadar lemak intraperitoneal perlu untuk dilakukan lebih lanjut.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa:

- 5.1.1. Pemberian diet ketogenik modifikasi Atkins berpengaruh terhadap penurunan kadar interleukin-6 pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* model obesitas.
- 5.1.2. Rerata kadar interleukin-6 pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley yang diberi pakan standar dan aquades adalah $27,08 \pm 0,59$ mg/dl.
- 5.1.3. Rerata kadar interleukin-6 pada tikus jantan galur Sprague-Dawley model obesitas tanpa diet ketogenik klasik atau diet ketogenik modifikasi Atkins adalah $81,44 \pm 1,01$ mg/dl.
- 5.1.4. Rerata kadar interleukin-6 pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley model obesitas yang diberi pakan diet ketogenik klasik adalah $47,06 \pm 1,47$ mg/dl.
- 5.1.5. Rerata kadar interleukin-6 pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley yang diberi pakan diet ketogenik modifikasi Atkins adalah $34,59 \pm 1,08$ mg/dl.
- 5.1.6. Rerata kadar interleukin-6 antar kelompok berbeda signifikan ($p < 0,05$).

5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran terkait dengan keterbatasan penelitian ini adalah.

- 5.2.1. Perlu penelitian lanjutan mengenai penyesuaian bahan pakan dengan menggunakan bahan makan yang dikonsumsi oleh manusia
- 5.2.2. Perlu diteliti mengenai kadar lemak intraperitoneal yang berada pada tikus putih jantan galur Sprague-Dawley yang diinduksi obesitas.



DAFTAR PUSTAKA

- Adela Hruby, PhD, M. and Frank B. Hu, MD, PhD, M. (2015) 'The Epidemiology of Obesity: A Big Picture', *Pharmacoeconomics.*, 33(7), pp. 673–689. doi: 10.1007/s40273-014-0243-x.The.
- Affinati, A. H. and Myres, M. G. (2021) *Neuroendocrine Control of Body Energy*. Massachusetts.
- Agriculture, U. S. D. of (2023) *Food Data Central*.
- Ashtary-Larky, D. *et al.* (2022) 'Ketogenic diets, physical activity and body composition: a review', *British Journal of Nutrition*, 127(12), pp. 1898–1920. doi: 10.1017/S0007114521002609.
- Badan POM Republik Indonesia (2020) 'Pedoman Uji Farmakodinamik Praktlinik Obat Tradisional', *Bpom Ri*, (1), pp. 15–24.
- Bastías-Pérez, M., Serra, D. and Herrero, L. (2020) 'Dietary options for rodents in the study of obesity', *Nutrients*, 12(11), pp. 1–18. doi: 10.3390/nu12113234.
- Batch, J. T. *et al.* (2020) 'Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article', *Cureus*, 12(8), pp. 8–15. doi: 10.7759/cureus.9639.
- Brucci, A. *et al.* (2020) 'Very low-calorie ketogenic diet: A safe and effective tool for weight loss in patients with obesity and mild kidney failure', *Nutrients*, 12(2), pp. 1–10. doi: 10.3390/nu12020333.
- Caballero, B. (2019) 'Humans against Obesity: Who Will Win?', *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 10(suppl_1), pp. S4–S9. doi: 10.1093/advances/nmy055.
- Casavalle, P. L. *et al.* (2014) 'Prevalence of dyslipidemia and metabolic syndrome risk factor in overweight and obese children.', *Pediatric endocrinology reviews : PER*, 12(2), pp. 213–223.
- Crosby, L. *et al.* (2021) 'Ketogenic Diets and Chronic Disease: Weighing the Benefits Against the Risks', *Frontiers in Nutrition*, 8(July), pp. 1–11. doi: 10.3389/fnut.2021.702802.
- Daulay, R. A. *et al.* (2023) 'Proses Metabolisme Lipid Dalam Perspektif Al-Qur'an Dan Hadis', *Jurnal Riset Pendidikan Dan Pengajaran*, 2(2), pp. 176–191. doi: 10.55047/jrpp.v2i2.465.
- El-Mikkawy, D. M. E. *et al.* (2020) 'Circulating level of interleukin-6 in relation to body mass indices and lipid profile in Egyptian adults with overweight

- and obesity', *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, 47(1). doi: 10.1186/s43166-020-00003-8.
- Ellulu, M. S. *et al.* (2017) 'Obesity & inflammation: The linking mechanism & the complications', *Archives of Medical Science*, 13(4), pp. 851–863. doi: 10.5114/aoms.2016.58928.
- Esser, N. *et al.* (2014) 'Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 105(2), pp. 141–150. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
- Farhana, M. A. ; A. (2023) *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*.
- Feingold, R. K. (2020) *Obesity and Dyslipidemia*.
- Gauthier, A. *et al.* (2020) 'Modified Atkins Diet with slow reduction of carbohydrate', *Epilepsy and Behavior Reports*, 13, p. 100353. doi: 10.1016/j.ebr.2019.100353.
- Giuseppe, S. *et al.* (2020) 'Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information ', (January).
- Gough, S. M. *et al.* (2021) 'Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies', *Frontiers in Nutrition*, 8(November), pp. 1–13. doi: 10.3389/fnut.2021.782657.
- Irawan, R. (2018) *Diet Ketogenik pada Anak Penderita Epilepsi dan Sindroma Epilepsi*.
- Jensen, N. J. *et al.* (2020) 'Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), pp. 1–17. doi: 10.3390/ijms21228767.
- Jiang, Z. *et al.* (2022) 'Effects of Ketogenic Diet on Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases', *Aging and Disease*, 13(4), pp. 1146–1165. doi: 10.14336/AD.2021.1217.
- Kemenkes (2015) *Pedoman Umum Pengendalian Obesitas, Kemenkes RI*.
- Kern, L. *et al.* (2019) 'Obesity-induced TNF α and IL-6 signaling: The missing link between obesity and inflammation- driven liver and colorectal cancers', *Cancers*, 11(1), pp. 1–21. doi: 10.3390/cancers11010024.
- Kimura, Y. *et al.* (2018) 'Development of a new diet-induced obesity (DIO) model using wistar lean rats', *Experimental Animals*, 67(2), pp. 155–161.

doi: 10.1538/expanim.17-0079.

- Li, Y., Ren, H. and Cao, J. (2022) 'Roles of Interleukin-6-Mediated immunometabolic Reprogramming in COVID-19 and Other Viral Infection-Associated Diseases', (January).
- Lin, X. and Li, H. (2021) 'Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics', *Frontiers in Endocrinology*, 12(September), pp. 1–9. doi: 10.3389/fendo.2021.706978.
- Lorenzo, P. M. *et al.* (2022) 'Immunomodulatory effect of a very-low-calorie ketogenic diet compared with bariatric surgery and a low-calorie diet in patients with excessive body weight', *Clinical Nutrition*, 41(7), pp. 1566–1577. doi: 10.1016/j.clnu.2022.05.007.
- Lubis, A. *et al.* (2022) 'Kadar Serum Interleukin-6 Tikus Wistar Jantan Pada Uji Toksisitas Akut Ekstrak Kunyit Putih Serum Levels Of Interleukin-6 Male Wistar Rats In Acute Toxicity Test Of White Turmeric Extract', 7(2), pp. 43–47.
- de Moura e Dias, M. *et al.* (2021) 'Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers', *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 13(1). doi: 10.1186/s13098-021-00647-2.
- Mun, C. J. *et al.* (2020) 'Sex Differences in Interleukin-6 Responses Over Time Following Laboratory Pain Testing Among Patients With Knee Osteoarthritis', *Journal of Pain*, 21(5–6), pp. 731–741. doi: 10.1016/j.jpain.2019.11.003.
- Mundi, M. S. *et al.* (2021) 'Ketogenic diet and cancer: Fad or fabulous?', *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 45(S2), pp. S26–S32. doi: <https://doi.org/10.1002/jpen.2226>.
- O'Sullivan, T. A. *et al.* (2013) 'Food sources of saturated fat and the association with mortality: A meta-analysis', *American Journal of Public Health*, 103(9), pp. 31–42. doi: 10.2105/AJPH.2013.301492.
- Okuy, P. *et al.* (2014) 'Kadar Interleukin 6 (Il-6) Sebagai Indikator Progresivitas Penyakit Reumatoid Arthritis (Ra)', *Ilmiah Kedokteran*, 3, pp. 40–47.
- Pereira, R. M. *et al.* (2017) 'Fructose consumption in the development of obesity and the effects of different protocols of physical exercise on the hepatic metabolism', *Nutrients*, 9(4), pp. 1–21. doi: 10.3390/nu9040405.
- Riskerdas, K. (2018) 'Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKEDAS)', *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 8(44), pp. 1–200. Available at: <https://doi.org/10.1088/1751-8113/44/8/085201>.

- Riswanti, I., Ilmu, J. and Masyarakat, K. (2016) 'MEDIA BULETIN DAN SENI MURAL DALAM UPAYA MENINGKATKAN PENGETAHUAN TENTANG OBESITAS Info Artikel', *JHE Journal of Health Education*, 1(1), pp. 62–70. Available at: <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/jhealthedu/>.
- Rohkuswara, T. D. and Syarif, S. (2017) 'Hubungan Obesitas dengan Kejadian Hipertensi Derajat 1 di Pos Pembinaan Terpadu Penyakit Tidak Menular (Posbindu PTM) Kantor Kesehatan Pelabuhan Bandung Tahun 2016', *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*, 1(2), pp. 13–18. doi: 10.7454/epidkes.v1i2.1805.
- Rupiasa, W. J. P. *et al.* (2021) 'Manfaat pemberian tepung daun kelor (*Moringa oleifera*) terhadap kadar IL-6 dan kolesterol LDL tikus Sprague Dawley dislipidemia', *AcTion: Aceh Nutrition Journal*, 6(2), p. 173. doi: 10.30867/action.v6i2.596.
- Ruskin, D. N. *et al.* (2021) 'Ketogenic diet effects on inflammatory allodynia and ongoing pain in rodents', *Scientific Reports*, 11(1), pp. 1–8. doi: 10.1038/s41598-020-80727-x.
- Sampaio, L. P. de B. (2016) 'Ketogenic diet for epilepsy treatment', *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 74(10), pp. 842–848. doi: 10.1590/0004-282X20160116.
- Sarihati, I. G. A. D. *et al.* (2021) 'Gambaran Kadar Serum Interleukin-6 Pada Perokok Aktif', *Meditory: The Journal of Medical Laboratory*, 8(2), pp. 109–120. doi: 10.33992/m.v8i2.1282.
- Schwartz, M. *et al.* (2017) 'Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement', *Endokrin Society*, 4(38), pp. 267–296.
- Seidelmann, S. B. *et al.* (2018) 'Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis', *The Lancet Public Health*, 3(9), pp. e419–e428. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30135-X.
- Sekar, S. *et al.* (2017) 'Saturated fatty acids induce development of both metabolic syndrome and osteoarthritis in rats', *Scientific Reports*, 7(September 2016), pp. 1–11. doi: 10.1038/srep46457.
- Sengupta, P. (2013) 'The laboratory rat: Relating its age with human's', *International Journal of Preventive Medicine*, 4(6), pp. 624–630.
- Shantanam, S. and MUELLER (2018) '乳鼠心肌提取 HHS Public Access', *Physiology & behavior*, 176(1), pp. 139–148. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315896.Metabolic.

- Shariq, O. A. and McKenzie, T. J. (2020) 'Obesity-related hypertension: A review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery', *Gland Surgery*, 9(1), pp. 80–93. doi: 10.21037/ga.2019.12.03.
- Song, Z., Xiaoli, A. M. and Yang, F. (2018) 'Regulation and metabolic significance of De Novo lipogenesis in adipose tissues', *Nutrients*, 10(10), pp. 1–22. doi: 10.3390/nu10101383.
- Sugianto, M. and Miftahudin (2019) 'Diet Rendah Karbohidrat Ketogenik Dan Diet Rendah Lemak Pada obesitas Dan Risiko Dislipidemia: Tinjauan Sistematis Dari Uji Coba Acak Terkontrol', *Informatika Kedokteran : Jurnal Ilmiah*, 2(1), pp. 9–15. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov.
- Timper, K. and Brüning, J. C. (2017) 'Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: Pathways to obesity', *DMM Disease Models and Mechanisms*, 10(6), pp. 679–689. doi: 10.1242/dmm.026609.
- Della Vedova, M. C. *et al.* (2016) 'A mouse model of diet-induced obesity resembling most features of human metabolic syndrome', *Nutrition and Metabolic Insights*, 9, pp. 93–102. doi: 10.4137/NMI.S32907.
- Velazquez-Salinas, L. *et al.* (2019) 'The role of interleukin 6 during viral infections', *Frontiers in Microbiology*, 10(MAY), pp. 6–11. doi: 10.3389/fmicb.2019.01057.
- WHO (2000) *Redefining Obesity and Its Treatment*.
- Wiegertjes, R. *et al.* (2021) 'Increased IL-6 receptor expression and signaling in ageing cartilage can be explained by loss of TGF- β -mediated IL-6 receptor suppression', *Osteoarthritis and Cartilage*, 29(5), pp. 773–782. doi: 10.1016/j.joca.2021.01.008.
- Wondmkun, Y. T. (2020) 'Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 13, pp. 3611–3616. doi: 10.2147/DMSO.S275898.
- Zhu, H. *et al.* (2022) 'Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). doi: 10.1038/s41392-021-00831-w.
- Zhuhua, Z. *et al.* (2015) 'A novel mice model of metabolic syndrome: The high-fat-high-fructose diet-fed ICR mice', *Experimental Animals*, 64(4), pp. 435–442. doi: 10.1538/expanim.14-0086.