

**PENGARUH DIET KETOGENIK MODIFIKASI ATKINS TERHADAP
KADAR SERUM *GLUTAMIC PYRUVATE TRANSAMINASE*
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur
Sprague Dawley Model Obesitas**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Guna mencapai gelar sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Elfrida Noer Hidayah

30102000060

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI
PENGARUH DIET KETOGENIK MODIFIKASI ATKINS TERHADAP
KADAR SERUM GLUTAMIC PYRUVATE TRANSAMINASE
Studi Eksperimental pada Tikus Putih Jantan Galur Sprague Dawley Model
Obesitas

Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Elfrida Noer Hidayah
30102000060

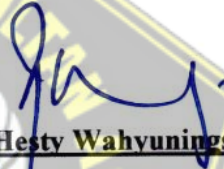
telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 27 Desember 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji


dr. Nurina Tyagita, M. Biomed


dr. Hesty Wahyuningsih, M.Biomed

Pembimbing II


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


Dina Fatmawati, S.Si., M.Sc

Semarang, 27 Desember 2023



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Elfrida Noer Hidayah

NIM : 30102000060

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

**“PENGARUH DIET KETOGENIK MODIFIKASI ATKINS TERHADAP
KADAR SERUM GLUTAMIC PYRUVATE TRANSAMINASE (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 skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 2 Desember 2023
Yang menyatakan,



Elfrida Noer Hidayah

PRAKATA

Assalamu'alaikum wr. wb.

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat-Nya penulis telah diberi kesempatan, kesehatan, kesabaran, serta kekuatan sehingga karya tulis ilmiah yang berjudul, “Pengaruh diet ketogenik modifikasi *Atkins* terhadap kadar *serum glutamic pyruvate transaminase*” sebagai sebagian persyaratan untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung. Penelitian ini merupakan penelitian payungan dan mendapatkan pendanaan hibah dari FK Unissula Tahun 2023.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, namun berkat bantuan, bimbingan, dan dukungannya dari berbagai pihak sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Pada kesempatan ini dengan penuh hormat dan kerendahan hati penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada berbagai pihak, antara lain kepada :

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H, 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 kedua yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, wawasan, arahan dan motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
3. dr. Hesty Wahyuningsih, M.Si. Med selaku dosen penguji pertama dan ibu Dina Fatmawati, S.Si, M.Sc selaku dosen penguji kedua yang telah

meluangkan waktu untuk menguji dan memberikan bimbingan serta arahan dalam penyelesaian karya tulis ilmiah ini.

4. Bapak Yuli Yanto yang telah membantu dalam perlakuan hewan coba hingga karya tulis ini dapat selesai.
5. (Alm) H. Khoirul Ulum, S.E, M.M, seseorang yang saya sebut bapak. beliau memang tidak sempat mendampingi dalam penulisan skripsi ini, namun semasa hidup beliau mampu mendidik penulis, mendoakan, memberikan semangat dan motivasi tiada henti hingga penulis dapat menyelesaikan studinya hingga Sarjana.
6. Pintu Surga saya, mama tercinta Hj. dr. Rokhis Saidah, yang tiada hentinya selalu memberikan kasih sayang, doa, dan motivasi serta segala fasilitas dukungan hingga penulis dapat menyelesaikan studinya hingga Sarjana.
7. Kakak drg. Diaz Akbar Hidayat, S.H., yang selalu memberikan dukungan dan semangat pada penulis dalam menyelesaikan pengerjaan skripsi.
8. Sahabat kelompok skripsi “*Anak – Anak Mommies*” (Nisrina Syifa, Zaura Miftakhur, Anggarani Rahma, Deva Alfariza, dan Muhammad Fairuz) yang selalu berjuang bersama-sama mulai dari awal usulan proposal, penelitian hingga seminar hasil.
9. Sahabat – sahabat penulis dalam perkuliahan, *Bikini Bottom Family* (Adlina Ayu, Nisa Devina, Nisrina Syifa, Anggarani Rahma, Dwiki Fajar, Muhammad Rosihan, Deva Alfariza), Ar-Rahmah Nurmalita, Cantika Rizki yang telah memberikan support dalam menyelesaikan skripsi

10. Sahabat saya Aida Rahma, Baihaque, Lintang, Gretanatheia, Nadia, Linda, Krisna, Dimas, Febby, Deviana Adinda, Naufal Ariq dan Zakka Firmanda Syarif, S.Tr.IP., yang telah menemani perjuangan saya dari awal penulisan proposal hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
11. Saudara terdekat saya, Azhara Wardah, Wafi Banadzir Resya dan Bunga Farahiyah yang selalu menjadi *mood booster* bagi penulis.
12. 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. Dalam penyusunan proposal skripsi ini, penulis menyadari masih banyak kesalahan, kekurangan dan jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan

Sebagai akhir kata dari penulis berharap semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamualaikum wr. wb.

Semarang, 12 November 2023
Penulis,

Elfrida Noer Hidayah

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	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. <i>Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT)</i>	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Metabolisme SGPT.....	8
2.1.3. Cara Pengukuran.....	9
2.1.4. Faktor yang Meningkatkan Kadar SGPT.....	9
2.2. Diet Ketogenik.....	10
2.3. Obesitas.....	14
2.3.1. Definisi.....	14
2.3.2. Penentuan Obesitas.....	14

2.3.3. Patogenesis.....	16
2.3.4. Patofisiologi	20
2.3.5. Induksi Obesitas pada Hewan Coba.....	23
2.4. Tikus Putih Jantan Galur <i>Sprague Dawley</i>	24
2.4.1. <i>Sprague Dawley</i>	24
2.4.2. Indeks Lee	25
2.4.3. Konversi Hari Manusia dengan Tikus.....	25
2.5. Pengaruh Diet Ketogenik Modifikasi <i>Atkins</i> terhadap kadar SGPT	26
2.6. Kerangka Teori	29
2.7. Kerangka Konsep.....	29
2.8. Hipotesis	30
BAB III METODE PENELITIAN.....	31
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	31
3.2. Variabel Penelitian.....	33
3.2.1. Variabel Bebas	33
3.2.2. Variabel Tergantung.....	33
3.3. Defisini Operasional	33
3.3.1. Diet Ketogenik Modifikasi <i>Atkins</i>	33
3.3.2. Kadar <i>Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT)</i>	33
3.4. Subjek Uji	34
3.4.1. Kriteria Inklusi	34
3.4.2. Kriteria Eksklusi.....	35
3.4.3. Kriteria <i>Drop-Out</i>	35
3.5. Instrumen dan Bahan Penelitian	35
3.5.1. Instrumen.....	35
3.5.2. Bahan.....	36
3.6. Cara Penelitian	36
3.6.1. Diet Tinggi Lemak dan Tinggi Fruktosa.....	36
3.6.2. Diet Ketogenik Klasik.....	37
3.6.3. Diet Ketogenik Modifikasi <i>Atkins</i>	37
3.7. Prosedur Penelitian	38

3.7.1. Pemberian Perlakuan.....	39
3.7.2. Cara Pengambilan Darah.....	40
3.7.3. Cara Pemeriksaan Kadar SGPT	40
3.7.4. Cara Pengorbanan Hewan Coba.....	41
3.8. Alur Penelitian	42
3.9. Tempat dan Waktu penelitian	43
3.9.1. Tempat Penelitian.....	43
3.9.2. Waktu Penelitian	43
3.10. Analisa Hasil	43
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	44
4.1. Hasil Penelitian	44
4.2. Pembahasan.....	48
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	56
5.1. Kesimpulan	56
5.2. Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN.....	64



DAFTAR SINGKATAN

ALT	: Alanine Aminotransferase
ATP	: Adenosin Trifosfat
CCK	: Cholecystokinin
CKD	: Classical Ketogenik Diet
CRH	: Corticotropin-Releasing Hormone
ER	: Endoplasmic Reticulum
HSL	: Hormone Sensitive Lipase
IDF	: International Diabetes Federation
IFCC	: International Federation of Clinical Chemistry
IHTG	: Intrahepatic Triglycerides
IMT	: Indeks Massa Tubuh
LDH	: Lactic Dehydrogenase
LGIT	: Low Glycemic Index Treatment
MAD	: Modified Atkins Diet
MCTKD	: Medium Chain Triglyceride Ketogenik Diet
NAD ⁺	: Nikotinamida Adenina Dinukleotida
NADH	: Niconamide Adenine Dinucleotide
NAFLD	: Non-alcoholic Fatty Liver Disease
NASH	: Non-alcoholic Steatohepatitis
NEFA	: Nonesterified Fatty Acids
NP Y	: Neuropeptide Y
POMC	: Proopiomelanocortin
PSPG	: Pusat Studi Pangan dan Gizi
ROS	: Reactive Oxygen Species
SGOT	: Serum Glutamate Oxaloacetate Transferase
SGPT	: Serum Glutamic Pyruvate Transaminase
SREBP-1	: Sterol Regulatory Element Binding Protein-1
WHO	: World Health Organization

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Pilihan Makanan Sumber Lemak Tak Jenuh pada Diet Ketogenik Modifikasi <i>Atkins</i> (<i>United State Department of Agriculture, 2023</i>).13
Tabel 2.2.	Komposisi Pakan dan Kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Modifikasi <i>Atkins</i> untuk Tikus Berbobot 200 gram dalam 1 Hari (USDA, 2023).13
Tabel 2.3.	Komposisi Pakan dan Kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Klasik untuk Tikus Berbobot 200 gram dalam 1 Hari (USDA, 2023).13
Tabel 2.4.	Klasifikasi WHO (<i>WHO Western Pacific Region, 2000</i>)16
Tabel 2.5.	Makanan Sumber Lemak Jenuh (<i>United State Department of Agriculture, 2023</i>)24
Tabel 3.1.	Komposisi Pakan dan Kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Klasik untuk tikus berbobot 200 gram (<i>United State Department of Agriculture, 2023</i>)37
Tabel 3.2.	Komposisi Pakan dan Kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Modifikasi <i>Atkins</i> (<i>United State Department of Agriculture, 2023</i>).38
Tabel 4.1.	Hasil uji normalitas, homogenitas, dan <i>One Way Anova</i> Indeks Lee setelah dilakukan induksi obesitas. 45
Tabel 4.2.	Hasil uji normalitas, homogenitas, dan <i>One Way Anova</i> Indeks Lee setelah dilakukan Pemberian Perlakuan Tiap Kelompok. 46
Tabel 4.3.	Perbandingan Indeks Lee pada tikus setelah induksi obesitas dan setelah perlakuan 46
Tabel 4.4.	Hasil uji normalitas, homogenitas dan <i>One Way Anova</i> kadar SGPT tiap kelompok 47
Tabel 4.5.	Hasil Uji <i>Post Hoc LSD</i> kadar SGPT pada keempat kelompok 48

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Komposisi Jenis Diet Ketogenik	12
Gambar 2.2.	Keseimbangan Energi dan Penyebab Obesitas.....	17
Gambar 2.3.	Kerangka Teori.....	29
Gambar 2.4.	Kerangka Konsep	29
Gambar 3.1.	Skema Rancangan Penelitian	31
Gambar 3.2.	Alur Penelitian.....	42
Gambar 4.1.	Rerata Kadar SGPT Tiap Kelompok.....	47



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Konversi Dosis Hewan dengan Manusia	64
Lampiran 2.	Perhitungan Komposisi Diet	65
Lampiran 3.	Hasil Analisis Statistik Deskriptif, Uji Normalitas, Homogenitas, Dan Analisis Perbedaan Rerata Indeks Lee Setelah Induksi Obesitas	67
Lampiran 4.	Hasil Analisis Statistik Deskriptif, Uji Normalitas, Homogenitas, Dan Analisis Perbedaan Rerata Indeks Lee Setelah Perlakuan	70
Lampiran 5.	Hasil Analisis Statistik Deskriptif, Uji Normalitas, Homogenitas, Dan Analisis Perbedaan Rerata Kadar Sgpt	74
Lampiran 6.	<i>Ethical Clearance</i>	78
Lampiran 7.	Dokumentasi Penelitian	79
Lampiran 8.	Laporan Hasil Uji Penelitian	81
Lampiran 9.	Hasil Penelitian Diet Ketogenik	82
Lampiran 10.	Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi	83



INTISARI

Obesitas merupakan kondisi medis yang serius di dunia dan menjadi faktor risiko utama yang mendasari manifestasi *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dalam resistensi insulin sindrom metabolic. Diet ketogenik menjadi salah satu modalitas terapi obesitas. Komposisi tinggi lemak dan rendah karbohidrat pada diet ketogenik memengaruhi respon proliferasi sel hati. Perbandingan komposisi makronutrien pada diet ketogenik modifikasi *Atkins* lemak lebih kecil dibandingkan diet ketogenik klasik. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh DKMA terhadap kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* 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. K-I (Kontrol) diberi pakan standar selama 50 hari. K-II (Obesitas), K-III (DKK), dan K-IV (DKMA) diberi pakan standar selama 7 hari, diet tinggi lemak dan fruktosa selama 14 hari, dan diet sesuai kelompok 28 hari. Kemudian dilakukan pengambilan darah untuk pengukuran kadar SGPT pada hari ke – 50 dengan menggunakan metode spektrofotometri.

Hasil rerata kadar SGPT yaitu $18,53 \pm 0,64$ u/L (K-I), $38,84 \pm 0,68$ u/L (K-II), $27,43 \pm 0,91$ u/L (K-III), $21,84 \pm 0,43$ u/L (K-IV). Data kadar SGPT menunjukkan berdistribusi normal dan homogen. Hasil *One Way Anova* ($P < 0,05$) terdapat perbedaan signifikan antar kelompok dan perbedaan yang bermakna melalui uji *Post Hoc LSD* ($P < 0,05$).

Hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa DKMA berpengaruh terhadap kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT).

Kata kunci : Obesitas, diet ketogenik klasik, diet ketogenik modifikasi *Atkins*, kadar SGPT.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Obesitas menjadi faktor risiko utama yang mendasari manifestasi *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dalam resistensi insulin sindrom metabolik (Patell *et al.*, 2014). Peningkatan *serum glutamic pyruvate transminase* (SGPT) menjadi penentu penting terkait NAFLD dan obesitas (Newsome *et al.*, 2019). Pencegahan obesitas berkaitan dengan penurunan kadar SGPT, salah satu cara pencegah obesitas adalah dengan diet ketogenik (Anton *et al.*, 2017). Diet ketogenik merupakan diet spesifik yang dikenal dengan konsumsi tinggi lemak, cukup protein dan rendah karbohidrat (Alharbi dan Al-Sowayan, 2020). Salah satu variasi diet ketogenik adalah diet ketogenik modifikasi *Atkins* untuk penurunan berat badan, memiliki kandungan lemak rantai sedang, indeks glikemik rendah dan komposisi karbohidrat yang direstriksi (Irawan, 2019) namun, penelitian mengenai pengaruh diet ketogenik modifikasi *Atkins* terhadap *serum glutamic pyruvate transminase* (SGPT) pada tikus diet tinggi lemak dan karbohidrat masih terbatas.

Obesitas merupakan kondisi medis yang serius di dunia, *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa jumlah orang dewasa usia 18 tahun keatas yang menderita obesitas mencapai 1,9 miliar orang. Angka obesitas di Indonesia belum dapat dikendalikan, jumlah orang dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) ≥ 27 mengalami peningkatan dari 15,4%

menjadi 20,7%, sedangkan jumlah orang dengan $IMT \geq 25$ mengalami peningkatan dari 28,7% menjadi 33,5% (Sirkesnas, 2016). Obesitas menjadi penyebab penting terjadinya NAFLD (Maurice dan Manousou, 2018). Prevalensi global NAFLD meningkat pesat di seluruh dunia sekitar 25%, mulai dari 13% di Afrika hingga 42% di Asia Tenggara (Huang *et al.*, 2021). Diet ketogenik merupakan salah satu terapi obesitas, sehingga diharapkan dengan pencegahan obesitas, akan mengurangi kejadian NAFLD (Watanabe *et al.*, 2020). SGPT yang meningkat akan menjadikan lanjutan tahap NAFLD, yaitu *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) yang ditandai dengan akumulasi lipid dalam hepatosit dan infiltrasi sel radang (Li *et al.*, 2018). Penyakit hepar menjadi salah satu penyumbang kasus beban global penyakit dan menjadi beban dalam penyebab utama kematian di seluruh dunia (Rehm *et al.*, 2013). Berbagai penelitian dilakukan untuk memberikan solusi terhadap masalah kondisi medis ini, salah satunya yaitu penelitian mengenai diet ketogenik modifikasi *Atkins* yang diharapkan bisa berkontribusi untuk menurunkan prevalensi obesitas.

Jenis diet ketogenik terbagi menjadi empat yakni diet ketogenik klasik, diet ketogenik trigliserida, diet ketogenik modifikasi *Atkins* dan diet ketogenik indeks glikemik rendah (Irawan, 2019). Diet ketogenik metode *Atkins* memiliki komposisi rasio lemak : karbohidrat dan protein 1-2 : 1, setiap 1 sampai 2 gram asupan lemak terdapat 1 gram karbohidrat dan protein serta karbohidrat merupakan makronutrien utama yang direstriksi (Wells *et al.*, 2020). Penelitian Wójcik *et al.* (2014) menyatakan bahwa diet

ketogenik memengaruhi respon proliferasi sel hati. Sebuah penelitian menyatakan tikus yang di induksi dengan diet tinggi lemak menghasilkan akumulasi lipid yang tidak normal pada hepar dan ginjal (Sun *et al.*, 2020).

SGPT atau sering disebut *alanine aminotransferase* (ALT) adalah enzim yang banyak terdapat di sitosol hepatosit dan nilai ALT digunakan untuk mendiagnosis peradangan hati atau kerusakan hati (Ma *et al.*, 2020). Perubahan metabolik dapat terjadi akibat kemampuan diet ketogenik yang berdampak pada struktur dan fungsi hati (Wójcik *et al.*, 2014). Penelitian khusus mengenai efek diet ketogenik modifikasi *Atkins* terhadap fungsi hepar memang belum dilakukan, tetapi terdapat penelitian yang menyebutkan diet ketogenik jangka pendek dapat menurunkan *intrahepatic triglycerides* (IHTG) dan penurunan resistensi insulin hati meskipun terjadi peningkatan plasma konsentrasi *nonesterified fatty acids* (NEFA) (Luukkonen *et al.*, 2020). Sebuah penelitian lain mengungkapkan komposisi pada diet ketogenik menyebabkan pengendapan lemak di berbagai jaringan, termasuk hati yang dapat menyebabkan perkembangan NAFLD (Drabińska *et al.*, 2022). Penelitian yang melihat dampak konsumsi diet tinggi lemak pada kesehatan individu masih terbatas (Dowis dan Banga, 2021). Restriksi karbohidrat dan komposisi lemak yang lebih kecil pada diet ketogenik modifikasi *Atkins* akan menghasilkan respons inflamasi dan lipotoksisitas minimal sehingga fungsi hepar dapat lebih terjaga dibandingkan dengan diet ketogenik klasik. Berdasarkan latar belakang yang disampaikan, maka perlu

dilakukan penelitian pengaruh diet modifikasi *Atkins* terhadap kadar SGPT pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* model obesitas.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh diet ketogenik modifikasi *Atkins* terhadap kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) terhadap tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* model obesitas?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh diet ketogenik modifikasi *Atkins* terhadap kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) terhadap tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* model obesitas.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui rerata kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) pada kelompok tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang diberi pakan standar dan aquades.
- b. Mengetahui rerata kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) pada kelompok tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* model obesitas.
- c. Mengetahui rerata kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* model obesitas yang diberi diet ketogenik klasik.

- d. Mengetahui rerata kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* model obesitas yang diberi diet ketogenik modifikasi *Atkins*.
- e. Menganalisis perbedaan rerata kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) pada keempat kelompok perlakuan.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi, landasan penelitian, dan bahan referensi bagi penelitian selanjutnya mengenai pengaruh diet ketogenik modifikasi *Atkins* terhadap *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT).

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi masyarakat dalam memilih diet ketogenik modifikasi *Atkins* sebagai terapi intervensi untuk mengatasi obesitas berdasarkan efektivitas dalam menurunkan berat badan dan pengaruh jangka panjang terhadap *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT)*

2.1.1. Definisi

Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) atau disebut sebagai alanine aminotransferase (ALT) merupakan enzim yang terdapat dalam sel hepar (hepatosit), yang bersifat sangat spesifik untuk indikator penyakit hepar dibandingkan dengan enzim yang lain (Romadhonni *et al.*, 2020). SGPT mengkatalis pemindahan satu gugus amino antara lain alanin dan asam alfa ketoglutarat. Kadar SGPT banyak terdapat di hepatosit dan konsentrasinya relatif rendah di jaringan lain. Kadar normal SGPT dalam darah 10-50 IU/liter dan SGPT lebih sensitif dibandingkan *Serum Glutamate Oxaloacetate Transferase (SGOT)* (Erwin *et al.*, 2020).

Kadar SGPT serum meningkat pada hampir semua penyakit hati. Kadar yang tertinggi ditemukan dalam hubungannya dengan keadaan yang menyebabkan nekrosis hati yang luas, seperti hepatitis virus yang berat, cedera hati akibat toksin, atau kolaps sirkulasi yang berkepanjangan. Peningkatan yang lebih rendah ditemukan pada hepatitis akut ringan demikian pula pada penyakit hati kronik difus maupun lokal. Kadar SGPT akan mendadak turun pada penyakit akut, menandakan bahwa sumber enzim yang masih tersisa sudah

habis. Apabila terjadi kerusakan pada radang hati, kadar SGPT akan lebih cepat meningkat daripada kadar SGOT (Erwin *et al.*, 2020).

SGPT merupakan enzim yang dibuat di dalam sel hati (hepatosit). SGPT banyak dijumpai pada organ hati terutama pada mitokondria sedangkan sedikit ditemui pada jantung serta otot-otot skelet jika dibandingkan dengan SGOT. Piruvat ditransaminasi menjadi alanin dalam otot rangka sehingga menghasilkan penambahan rute transport nitrogen dari otot ke hati. SGPT lebih spesifik ditemukan pada hepar terutama di sitoplasma sel-sel parenkim hepar (Kendran *et al.*, 2017). Aktivitas SGPT di hati sekitar 3000 kali aktivitas SGPT dalam serum. Kasus cedera hepatoselular terjadi pelepasan SGPT dari sel hati yang rusak meningkatkan aktivitas SGPT yang diukur dalam serum. Kerusakan pada hati akan menyebabkan enzim hati tersebut lepas ke dalam aliran darah sehingga kadarnya dalam darah meningkat dan menandakan adanya gangguan fungsi (Widarti dan Nurqaidah, 2019).

Kadar SGPT serum meningkat pada keadaan penyakit yang menyebabkan cedera hepatoseluler, kadar SGPT serum dapat secara efektif mengidentifikasi proses penyakit hati yang sedang berlangsung. Penyakit pada hati mengakibatkan SGPT meningkat ditandai dengan gejala seperti kelelahan, anoreksia atau pruritus

(Yuan et al., 2020). Aktivitas SGPT di dalam hati dapat dideteksi meskipun dalam jumlah sangat kecil (Kahar, 2019).

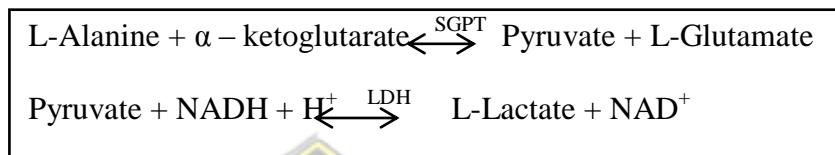
2.1.2. Metabolisme SGPT

Enzim transaminase meliputi serum glutamate piruvat transferase (SGPT) atau enzim alanine transaminase (ALT). Pengukuran aktivitas SGPT serum dapat menunjukkan adanya kelainan sel hati tertentu. Meskipun bukan merupakan uji fungsi hati sebenarnya, pengukuran aktivitas enzim ini tetap diakui sebagai uji fungsi hati. Enzim SGPT terdapat pada sel hati, jantung, otot dan ginjal (Adriani *et al.*, 2019).

Peningkatan SGPT disebabkan perubahan permeabilitas atau kerusakan dinding sel hati sehingga digunakan sebagai penanda gangguan integritas sel hati (hepatoseluler). Peningkatan enzim SGPT sampai 300 U/L tidak spesifik untuk kelainan hati saja, tetapi jika didapatkan peningkatan lebih dari 1000 U/L dapat dijumpai pada penyakit hati akibat virus, iskemik hati yang disebabkan hipotensi lama atau gagal jantung akut, dan kerusakan hati akibat obat atau zat toksin. Rasio DeRitis SGPT dapat digunakan untuk membantu melihat beratnya kerusakan sel hati. Peradangan dan kerusakan awal (akut) hepatoseluler akan terjadi kebocoran membran sel sehingga isi sitoplasma keluar menyebabkan SGPT meningkat lebih tinggi dibandingkan SGOT dengan rasio 0,8 yang menandakan kerusakan hati berat atau kronis (Adriani *et al.*, 2019).

2.1.3. Cara pengukuran

Pengukuran kadar SGPT dapat dilakukan dengan Metode *Kinetic, Enzimatic Reaction, modified International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)* adapun prinsip sebagai berikut :



L-alanine teroksidasi menjadi *nikotinamida adenina dinukleotida* (NAD^+) sehingga penurunan absorbansi dan menghasilkan panjang gelombang 340 nm yang berbanding lurus dengan aktivitas GPT dalam sampel. Nilai normal SGPT adalah 5-35 IU/L (Pondaag *et al.*, 2014).

2.1.4. Faktor yang Meningkatkan Kadar SGPT

Menurut Siswanto (2019) kondisi yang dapat meningkatkan SGPT dibedakan menjadi tiga, yaitu :

- a. Peningkatan > 20 kali normal : hepatitis viral akut, nekrosis hati (toksisitas obat atau kimia).
- b. Peningkatan 3-10 kali normal : infeksi mononuklear, hepatitis kronis aktif, sumbatan empedu ekstra hepatic, sindrom Reye, dan infark miokard (SGOT>SGPT).
- c. Peningkatan 1-3 kali normal : pankreatitis, perlemakan hati, sirosis Laennec, sirosis biliaris

2.2. Diet Ketogenik

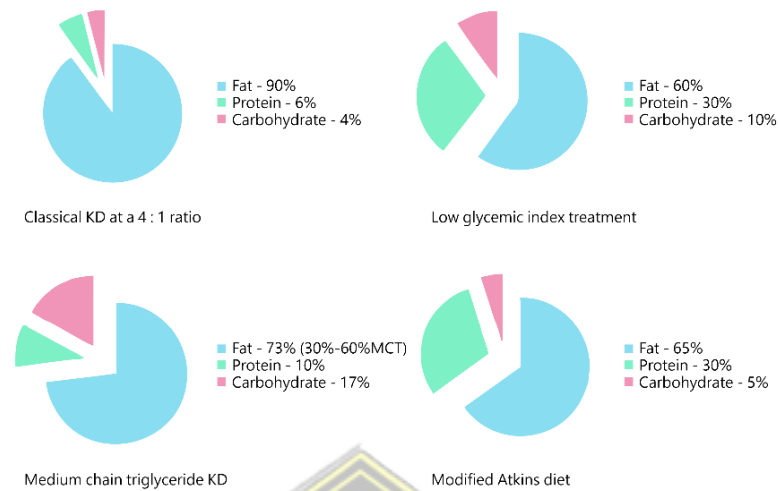
Diet adalah pengaturan pola makan, baik porsi, ukuran maupun kandungan gizinya. Terdapat berbagai macam tipe diet yang sering dilakukan, diantaranya adalah diet vegetarian, diet rendah kalori rendah karbohidrat, diet rendah kalori tinggi protein, diet rendah kalori tinggi lemak dan protein, *food combining*, diet berdasarkan golongan darah, diet mayo, diet ketogenik, dan masih banyak tipe diet yang lainnya. Diet ketogenik merupakan diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat yang akan menciptakan keadaan ketosis bagi tubuh. Diet ketogenik mengalihkan sumber energi yang seharusnya berasal dari karbohidrat menjadi lemak. Sumber energi yang berasal dari lemak disebut keton. Kadar badan keton yang tinggi di dalam darah inilah yang disebut dengan ketosis (Ilham *et al.*, 2019).

Diet ketogenik pertama kali dikenalkan oleh Russel Wilder pada tahun 1921. Diet ketogenik awalnya digunakan sebagai terapi epilepsi pada anak, terapi ini terus digunakan sampai popularitasnya berhenti setelah diperkenalkan obat antiepilepsi. Selain itu, diet ketogenik juga terbukti memiliki efek terapeutik dalam berbagai penyakit seperti diabetes mellitus, dyslipidemia, dan alzheimer. Diet ketogenik sebagai salah satu diet untuk menurunkan berat badan bisa dibilang merupakan metode yang relatif baru dan efektif dalam menurunkan berat badan (Masood *et al.*, 2020).

Diet ketogenik memiliki empat jenis kategori diet, antara lain diet ketogenik klasik (*classical ketogenik diet/CKD*), diet ketogenik trigliserida rantai sederhana (*medium chain triglyceride ketogenik diet/MCTKD*), diet

ketogenik modifikasi *Atkins* (*modified ketogenik diet/MAD*), dan diet ketogenik indeks glikemik rendah (*low glycemic index treatment/LGIT*) (Gano *et al.*, 2016). Diet ketogenik adalah diet dengan mengonsumsi makanan tinggi lemak, protein sedang, dan sangat rendah karbohidrat. Komposisi dari empat jenis kategori diet ketogenik memiliki komposisi yang berbeda sesuai dengan Gambar 2.1. Makronutrien makanan dibagi menjadi sekitar 60% hingga 65% lemak, 30% hingga 35% protein, dan 5% hingga 10% karbohidrat. Secara khusus, dalam diet 2000 kkal per hari, jumlah karbohidrat mencapai 20 hingga 50 g per hari (Murti *et al.*, 2019)

Diet ketogenik, selain membatasi karbohidrat, juga membatasi asupan protein hingga kurang dari 1 g/kg berat badan, kecuali jika individu sedang melakukan olahraga berat yang melibatkan latihan beban maka asupan protein dapat ditingkatkan hingga 1,5 g/kg berat badan. Hal ini untuk mencegah produksi glukosa endogen dalam tubuh melalui gluconeogenesis, namun tidak membatasi lemak atau kalori harian secara keseluruhan. Orang yang menjalani diet ketogenik awalnya mengalami penurunan berat badan yang cepat hingga 10 pound atau sekitar 4 kg dalam 2 minggu. Diet ini memiliki efek diuretik sehingga beberapa penurunan berat badan dini disebabkan oleh penurunan berat badan air yang diikuti dengan penurunan lemak. Saat keadaan ketosis berlanjut, rasa lapar mereda, dan pengurangan asupan kalori secara keseluruhan membantu menurunkan berat badan lebih lanjut (Murti *et al.*, 2019)



Gambar 2.1. Komposisi Jenis Diet Ketogenik
(Gano *et al.*, 2016)

Perbandingan komposisi makronutrien pada diet ketogenik modifikasi *Atkins* yaitu lemak 65%, protein 30%, dan karbohidrat yang dibatasi sebesar 5% (Susan, 2017). Diet ketogenik modifikasi *Atkins* membatasi jumlah karbohidrat 10-20 gram/hari (McDonald dan Cervenka, 2018). Penelitian kohort prospektif yang dilakukan oleh (Seidelmann *et al.*, 2018) menyatakan bahwa, orang-orang yang mengonsumsi karbohidrat yang lebih rendah (< 40% dari total energi) dan lebih tinggi (> 70% dari total energi) memiliki risiko mortalitas yang lebih tinggi dibanding orang-orang yang mengonsumsi karbohidrat antara 50-55% total energi. Orang yang ingin menurunkan berat badan dengan diet ketogenik modifikasi *Atkins* sebaiknya mengganti karbohidrat dengan asupan lemak tak jenuh serta lemak dan protein yang bersumber dari bahan nabati (Diana dan Atmaka, 2020). Beberapa sumber lemak tak jenuh yang dapat digunakan dalam diet ketogenik modifikasi *Atkins* tercantum 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		Kalori (kkal)
	(gram)		
(dalam 100 gram)			
Minyak zaitun	100		900
Alpukat	14,7		160
Minyak alpukat	100		884
Margarin tanpa garam	80,7		717
Minyak kedelai	100		884

Komposisi pakan untuk tikus *Sprague Dawley* yang dapat dikonsumsi sesuai masing-masing komposisi diet ketogenik klasik dan *Atkins* dapat mengacu pada *Atkins Nutritional Inc* dan *United State 18 Department of Agriculture* sesuai dengan Tabel 2.2 dan Tabel 2.3, sebagai berikut :

Tabel 2.2. Komposisi Pakan dan Kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Modifikasi *Atkins* untuk Tikus Berbobot 200 gram dalam 1 Hari (USDA, 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	1,44	2
Total	4,5	0,54	3,6	3,6	36	100

Tabel 2.3. Komposisi Pakan dan Kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Klasik untuk Tikus Berbobot 200 gram dalam 1 Hari (USDA, 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

Kegemukan (*overweight* dan obesitas) adalah penumpukan lemak yang berlebihan akibat ketidakseimbangan asupan energi dengan energi yang keluar dalam waktu lama. Hal ini menyebabkan kelebihan berat badan dan mengganggu kesehatan. Obesitas merupakan salah satu masalah kesehatan umum yang belum tertangani secara serius, terutama di negara berkembang seperti Indonesia (Erwin *et al.*, 2020).

Overweight dialami lebih dari 1,9 miliar orang dewasa berusia ≥ 18 tahun di tahun 2019 dari jumlah tersebut lebih dari 650 juta orang mengalami obesitas. Secara keseluruhan, sekitar 13% populasi orang dewasa di dunia (11% pria dan 15% wanita) mengalami obesitas. Prevalensi obesitas di seluruh dunia meningkat tiga kali lipat sejak 1975. *Overweight* dialami oleh 13,5% orang dewasa berusia ≥ 18 tahun sementara 25,7% mengalami obesitas dengan $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$ dan 15,4% mengalami obesitas dengan $IMT \geq 27 \text{ kg/m}^2$ di Indonesia. Obesitas dengan $IMT \geq 27 \text{ kg/m}^2$ naik menjadi 20,7% sedangkan $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$ naik menjadi 33,5% pada tahun 2016 (Kahar, 2019).

2.3.2. Penentuan Obesitas

Penentuan obesitas ditegakkan berdasarkan anamnesis (wawancara), pemeriksaan antropometri, dan deteksi dini

komorbiditas yang dibuktikan dengan pemeriksaan penunjang terkait (Kementrian Kesehatan RI, 2015).

a. Anamnesis (wawancara) terkait obesitas untuk mencari tanda atau gejala yang dapat membantu menentukan apakah seseorang mengalami atau berisiko obesitas :

1. Adanya keluhan seperti mendengkur (*snoring*) dan nyeri pinggul
2. Gaya hidup yaitu pola/kebiasaan makan dan aktivitas fisik (baik di rumah, sekolah, kantor, transportasi ke tempat kerja, waktu luang)
3. Riwayat keluarga yaitu orang tua dengan kelebihan berat badan dan obesitas.
4. Riwayat mengonsumsi obat-obatan seperti obat untuk menggemukkan badan, terapi hormonal tertentu, steroid, dll.
5. Riwayat sosial/psikologis misalnya stres.
6. Riwayat berat badan sebelumnya.

b. Pemeriksaan antropometri

1. Pengukuran indeks massa tubuh (IMT)

Pengukuran berat badan dan tinggi badan dilakukan untuk mendapatkan nilai IMT yang nantinya digunakan dalam menentukan derajat obesitas. Penilaian IMT menggunakan rumus :

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

WHO menetapkan angka cut off $> 25 \text{ kg/m}^2$ untuk kategori obesitas pada orang Asia dewasa

Tabel 2.4. Klasifikasi WHO (WHO Western Pacific Region, 2000)

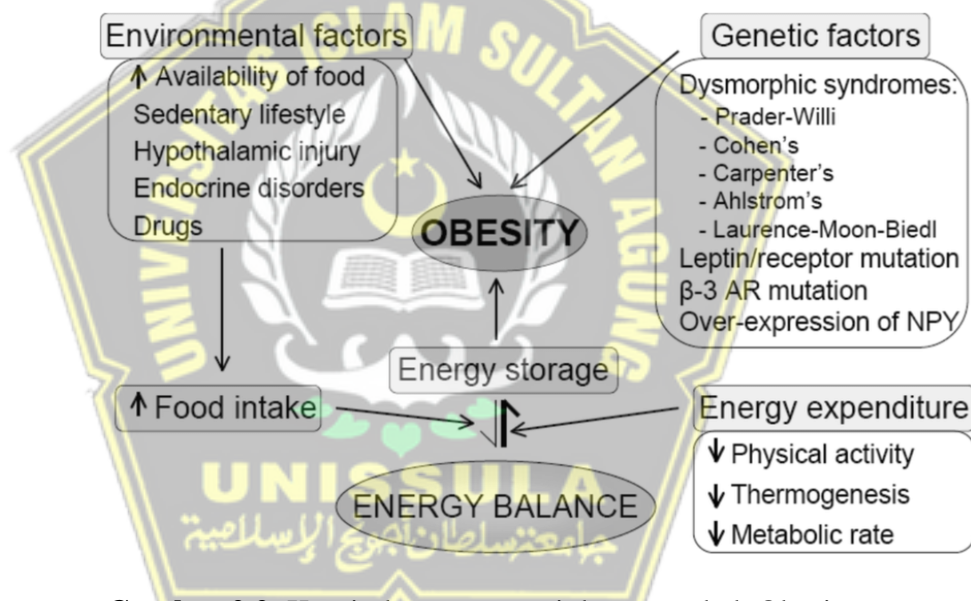
IMT (kg/m^2)	Klasifikasi
$<18,5$	Berat Badan Kurang (<i>Underweight</i>)
$18,5 - 22,9$	Berat Badan Normal
≥ 23	Kelebihan Berat Badan (<i>Overweight</i>)
$23 - 24,9$	Dengan Risiko
$25 - 29,9$	Obesitas I
≥ 30	Obesitas II

2. Pengukuran lingkaran pinggang IMT memiliki korelasi positif dengan total lemak tubuh, tetapi IMT bukan merupakan indikator terbaik untuk obesitas. Selain IMT, metode lain untuk pengukuran antropometri tubuh adalah dengan cara mengukur lingkaran pinggang. *Internasional Diabetes Federation* (IDF) mengeluarkan kriteria ukuran lingkaran pinggang berdasarkan etnis. Obesitas di negara Asia Selatan, populasi China, Melayu dan Asia-India memiliki kriteria o pada pria > 90 dan Wanita > 80 pada pengukuran lingkaran pinggang (Kementrian Kesehatan RI, 2015)

2.3.3. Patogenesis

Patogenesis obesitas terlampir pada Gambar 2.2. terjadi akibat gangguan dari mekanisme homeostasis yang mengontrol keseimbangan energi dalam tubuh. Jaringan lemak merupakan tempat penyimpanan energi yang paling besar menyimpan energi

dalam bentuk trigliserida melalui proses lipogenesis yang terjadi sebagai respons terhadap kelebihan energi dan memobilisasi energi melalui proses lipolisis sebagai respon terhadap kekurangan energi. Regulasi keseimbangan energi memerlukan sensor dari penyimpanan energi di jaringan adiposa, mekanisme kontrol dari sistem pusat (hipotalamus) untuk integrasi berikutnya, yang mana akan menentukan kebutuhan asupan makanan dan pengeluaran energi (Bire *et al.*, 2018).



Gambar 2.2. Keseimbangan energi dan penyebab Obesitas (Sultan *et al.*, 2020)

Hipotalamus berperan penting dalam proses inisiasi makan. Gangguan pada jalur sinyal “makan” mempengaruhi nukleus hipotalamikus medial sehingga meningkatkan rasa lapar, dengan cara (1) meningkatkan respon terhadap sinyal oreksigenik seperti ghrelin dan menstimulasi Neuropeptida Y; dan (2) menghambat respon sinyal adiposit seperti leptin dan menghambat

Proopiomelanocortin (POMC) di hipotalamus. Hal ini sering ditemukan pada pasien dengan Craniopharyngioma dengan lesi di hipotalamus, terutama yang berpengaruh terhadap ncl. Arcuata, ncl. Ventromedial, dan ncl dorsomedial yang berperan penting dalam persepsi lapar-kenyang seorang individu (Bire *et al.*, 2018).

Lipogenesis merupakan proses deposisi lemak dan meliputi proses sintesis asam lemak dan kemudian sintesis trigliserida yang terjadi di hati pada daerah sitoplasma dan mitokondria dan jaringan adiposa. Peristiwa ini terjadi akibat rangsangan dari diet tinggi karbohidrat, namun juga dapat dihambat oleh adanya asam lemak tak jenuh ganda dan dengan berpuasa. Efek tersebut sebagian diperantarai oleh hormon yang dapat menghambat (misalnya hormon pertumbuhan, leptin) atau merangsang (seperti insulin) lipogenesis. Insulin menstimulasi lipogenesis dengan cara meningkatkan pengambilan glukosa di jaringan adiposa melalui transporter glukosa menuju membran plasma, mengaktifasi enzim lipogenik dan glikolitik, serta menyebabkan *Sterol Regulatory Element Binding Protein-1* (SREBP-1) meningkatkan ekspresi dan kerja enzim glukokinase yang berakibat pada peningkatan konsentrasi metabolit glukosa.

Leptin dengan kerja sebaliknya, membatasi penyimpanan lemak dengan mengurangi masukan makanan (meningkatkan ekspresi gen *Corticotropin-Releasing Hormone* (CRH) di

hipotalamus yang berakibat penurunan kebutuhan makanan) dan mempengaruhi jalur metabolik spesifik di adiposa dan jaringan lainnya. Leptin mengirimkan sinyal ke otak tentang jumlah penyimpanan lemak. Hormon ini merangsang pengeluaran gliserol dari adiposit dengan menstimulasi oksidasi asam lemak dan menghambat lipogenesis (Heatley dan Russell, 2020).

Lipolisis merupakan proses dekomposisi kimiawi dan pelepasan lemak dari jaringan lemak. Enzim *hormone sensitive lipase* (HSL) menyebabkan terjadinya hidrolisis trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Asam lemak kemudian mengalami proses re-esterifikasi, kemudian di lepas ke dalam sirkulasi darah, dibentuk menjadi adenosin trifosfat (ATP) lalu dibawa ke sirkulasi darah yang kemudian akan menjadi sumber energi bagi jaringan yang membutuhkan. Mobilisasi asam lemak dari jaringan lemak dihambat oleh hormon insulin (Kahar, 2019).

Asupan makanan diregulasi oleh 4 proses : faktor olfaktorik dan gustatorik, distensi gastrointestinal, pelepasan hormon gastrointestinal seperti insulin, kolesistokinin, dan *gastrin releasing peptide*, serta aktivasi komponen termogenik dari sistem saraf simpatis eferen. Serum insulin menstimulasi pelepasan leptin dari jaringan adiposit yang kemudian menurunkan kebutuhan asupan makanan dengan mempengaruhi kolesistokinin (CCK) dan neuropeptide Y (NPY). Akan tetapi, insulin terutama bekerja untuk

meningkatkan penyerapan makanan dengan menurunkan kadar glukosa darah. Pengeluaran energi ditentukan oleh aktivitas fisik, metabolic rate, dan termogenesis. Bagian metabolik dari pengeluaran energi termasuk di dalamnya kerja dari kardio-respiratorik individu. Aktivitas fisik meningkatkan pengeluaran energi dengan mengaktifkan kerja otot skelet. Aktivitas fisik dapat dibagi menjadi aktivitas olahraga dan aktivitas non-olahraga (berhubungan dengan aktivitas kerja dan aktivitas sehari-hari) (Sinaga *et al.*, 2019).

2.3.4. Patofisiologi

Mekanisme patofisiologis obesitas menempatkan sel lemak sebagai pusat tempat berbagai kelainan berasal tetapi tidak seluruhnya dapat dimengerti. Meskipun demikian, sudah ada bukti yang menguatkan patogenesis obesitas dengan mekanisme sinyal pada usus, jaringan lemak, otak dan mungkin pula jaringan lain tempat masuknya, penyebaran, serta penyimpanan zat-zat gizi. Mekanisme ini diatur di otak, yang melatarbelakangi perubahan dalam bersantap, kegiatan fisik, dan metabolisme tubuh guna mempertahankan simpanan energi. Masa perkembangan obesitas terentang mulai dari periode janin hingga menopause, nyaris sepanjang usia. Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan masukan dan keluaran kalori dari tubuh serta penurunan aktifitas fisik (*sedentary life style*) yang menyebabkan penumpukan lemak di sejumlah bagian tubuh. Penelitian yang dilakukan menemukan

bahwa pengontrolan nafsu makan dan tingkat kekenyangan seseorang diatur oleh mekanisme neural dan humoral (neurohumoral) yang dipengaruhi oleh genetik, nutrisi, lingkungan, dan sinyal psikologis. Pengaturan keseimbangan energi diperankan oleh hipotalamus melalui 3 proses fisiologis, yaitu pengendalian rasa lapar dan kenyang, laju pengeluaran energi dan regulasi sekresi hormon. Proses dalam pengaturan penyimpanan energi ini terjadi melalui sinyal-sinyal eferen (yang berpusat di hipotalamus) setelah mendapatkan sinyal aferen dari perifer (jaringan adiposa, usus dan jaringan otot) (Mahmoud, 2022)

Sinyal-sinyal tersebut bersifat anabolik (meningkatkan rasa lapar serta menurunkan pengeluaran energi) dan dapat pula bersifat katabolik (anoreksia, meningkatkan pengeluaran energi) dan dibagi menjadi 2 kategori, yaitu sinyal pendek dan sinyal panjang. Sinyal pendek mempengaruhi porsi makan dan waktu makan, serta berhubungan dengan faktor distensi lambung dan peptida gastrointestinal, yang diperankan oleh kolesistokinin (CCK) sebagai stimulator dalam peningkatan rasa lapar. Sinyal panjang diperankan oleh *fat-derived* hormon leptin dan insulin yang mengatur penyimpanan dan keseimbangan energi. Apabila asupan energi melebihi dari yang dibutuhkan, maka jaringan adiposa meningkat disertai dengan peningkatan kadar leptin dalam peredaran darah. Kemudian, leptin merangsang *anorexigenic* center di hipotalamus

agar menurunkan produksi Neuro Peptida Y (NPY) sehingga terjadi penurunan nafsu makan. Demikian pula sebaliknya bila kebutuhan energi lebih besar dari asupan energi, maka jaringan adiposa berkurang dan terjadi rangsangan pada *orexigenic center* di hipotalamus yang menyebabkan peningkatan nafsu makan. Sebagian besar penderita obesitas terjadi resistensi leptin, sehingga tingginya kadar leptin tidak menyebabkan penurunan nafsu makan (Febriani dan Rahmawati, 2019).

Obesitas secara umum berkaitan dengan keseimbangan energi di dalam tubuh. Keseimbangan energi ditentukan oleh asupan energi yang berasal dari zat gizi penghasil energi yaitu karbohidrat, lemak dan protein serta kebutuhan energi yang ditentukan oleh kebutuhan energi basal, aktifitas fisik, dan suhu. Keseimbangan energi di dalam tubuh dipengaruhi oleh berbagai faktor baik yang berasal dari dalam tubuh yaitu regulasi fisiologis dan metabolisme ataupun dari luar tubuh yang berkaitan dengan gaya hidup (lingkungan) yang akan mempengaruhi kebiasaan makan dan aktivitas fisik. Regulasi fisiologis dan metabolisme dipengaruhi oleh genetik dan juga oleh lingkungan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa obesitas (peningkatan lemak tubuh) $\pm 70\%$ dipengaruhi oleh lingkungan dan $\pm 30\%$ oleh genetic (Schwartz *et al.*, 2017).

2.3.5. Induksi Obesitas pada Hewan Coba

Penggunaan tikus sebagai hewan model obesitas disebabkan tikus dapat mewakili kondisi manusia obesitas. Faktor utama tikus mengalami obesitas adalah asupan makanan yang dikonsumsi. Handayani *et al.*, (2011) menyatakan konsumsi diet *high fat* modifikasi AIN-93-M menyebabkan tikus mengalami resistensi insulin dan abnormalitas lemak (tinggi kolesterol dan trigliserida) yang berdampak pada kondisi obesitas pada tikus.

Pemberian diet tinggi fruktosa pada tikus menyebabkan tikus mengalami obesitas disertai dengan risiko hipertrofi jantung, penurunan sensitivitas barorefleks, dan kerusakan organ pada tikus (El Ebiary dan Khalaf, 2014). Sesuai dengan penelitian Johnson *et al.*, (2009) dan Basciano *et al.*, (2005) bahwa asupan fruktosa lebih dari 25% kebutuhan energi per hari menyebabkan hipertrigliseridemia dan resistensi insulin yang merupakan dampak kondisi obesitas. Penelitian oleh (Kaviani, 2020) menyatakan bahwa, diet tinggi lemak dengan komposisi 60% lemak, 20% karbohidrat, dan 20% protein yang diberikan secara per oral menggunakan sonde pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* selama 6 minggu dapat menghasilkan kenaikan berat badan yang signifikan dan obesitas. Makanan dengan kandungan lemak jenuh yang tinggi terlihat pada Tabel 2.5.

Tabel 2.5. Makanan Sumber Lemak Jenuh (*United State Department of Agriculture, 2023*)

Nama	Kandungan Lemak (gram)	Kalori (kkal)
(dalam 100 gram)		
Beef tallow	100	902
Minyak babi	100	902
Mentega (salted)	81,1	717
Bubuk kuning telur	59,1	669

Obesitas pada tikus (*Sprague Dawley*) jantan dapat dianalisis melalui hasil pengukuran antropometri yang meliputi Berat Badan (BB), Panjang Badan (PB), Lingkar Perut, dan indeks Lee. Hasil penelitian (Trisviana, 2019) menemukan tikus dapat tergolong dalam kondisi obesitas yang berisiko mengalami terjadinya resistensi terhadap insulin apabila kenaikan berat badan kelompok perlakuan dengan diet *high fructose* >20%. Selain itu, obesitas pada tikus dapat dianalisis bila hasil indeks Lee >300 (Kendran *et al.*, 2017).

2.4. Tikus Putih Jantan Galur *Sprague Dawley*

2.4.1. *Sprague Dawley*

Tikus *Sprague Dawley* adalah salah satu *strain* hewan yang paling banyak digunakan laboratorium dan fasilitas, dan strain ini sangat cocok untuk studi penilaian toksisitas karena data referensi biologis yang tersedia sangat luas (Morita *et al.*, 2020). Jenis kelamin yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah tikus galur *Sprague Dawley* jantan, karena pada jantan saat dilakukan induksi obesitas akan mengalami peningkatan berat badan karena pengaruh

inflamasi hormon estrogen yang lebih tinggi dibandingkan tikus betina dewasa. Tikus betina memiliki siklus estrus yang dapat memengaruhi perilaku, memori dan kecemasan. Tikus betina memiliki hormon seksual yang dapat memengaruhi perilaku (Salinero *et al.*, 2018).

2.4.2. Indeks Lee

Indeks Lee merupakan penentuan dari kategori obesitas pada tikus. Tikus dinyatakan obesitas jika nilai indeks Lee >300. Tikus diukur berat badannya menggunakan timbangan digital dengan menggunakan satuan gram dan panjang badannya menggunakan penggaris/meteran dengan satuan centimeter (cm). Hasil pengukuran berat badan dan panjang badan (panjang naso-anal) tikus lalu dihitung indeks massa tubuh menggunakan rumus (Rafita *et al.*, 2019).

2.4.3. Konversi hari manusia dengan tikus

Tikus yang digunakan adalah tikus dewasa dengan usia 6-8 minggu (Moura *et al.*, 2021). Tikus laboratorium dapat hidup antara 2 sampai 3,5 tahun atau rata-rata 3 tahun. sedangkan rata-rata manusia hidup sampai usia 80 tahun. Oleh sebab itu, dengan menggabungkan rentang usia antara tikus dan manusia, didapatkan perhitungan :

$$\{ \text{berat badan (g)}^{1/3} / \text{panjang naso-anal (cm)} \} \times 10^3, \text{ obesitas bila } > 300$$

$$(80 \times 365) \div (3 \times 365) = 26,7 \text{ hari manusia} = 1 \text{ hari tikus}$$

$$365 \div 26,7 = 13,8 \text{ hari tikus} = 1 \text{ tahun manusia}$$

Satu tahun usia manusia sebanding dengan dua minggu tikus (13,8 hari tikus) jika dihubungkan antara masa hidup manusia dengan tikus. Tikus cenderung mengalami pertumbuhan cepat saat masa infant dan matang secara seksual pada usia enam minggu, sedangkan manusia mengalami perkembangan dengan lambat dan pubertas pada usia 11-12 tahun (Sengupta, 2013).

2.5. Pengaruh Diet Ketogenik Modifikasi *Atkins* terhadap kadar SGPT

Obesitas dan resistensi insulin pada jaringan lemak dan jaringan hati merupakan masalah utama yang menyebabkan *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD) (Patell *et al.*, 2014). Lemak yang berlebihan di jaringan hati dan molekul intermediet metabolisme lemak akan meningkatkan resistensi insulin di hati dan menyebabkan sel hati lebih mudah mengenali efek sitokin pro inflamasi, yang diproduksi dalam jumlah yang lebih besar pada kondisi sindrom metabolik. Peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS), induksi stres *endoplasmic reticulum* (ER) dan gangguan fungsi mitokondria menjadi mekanisme yang dapat memiliki efek toksik langsung terhadap hepatosit. Akumulasi kerusakan pada hepar dapat menyebabkan jejas hepatosit yang akan mengaktifkan sel stelata, penimbunan kolagen dan fibrosis hati yang terjadi bersamaan dengan kerusakan sel hati yang mengakibatkan NASH berkembang sepenuhnya (Hardy *et al.*, 2016). SGPT merupakan enzim yang banyak terdapat di

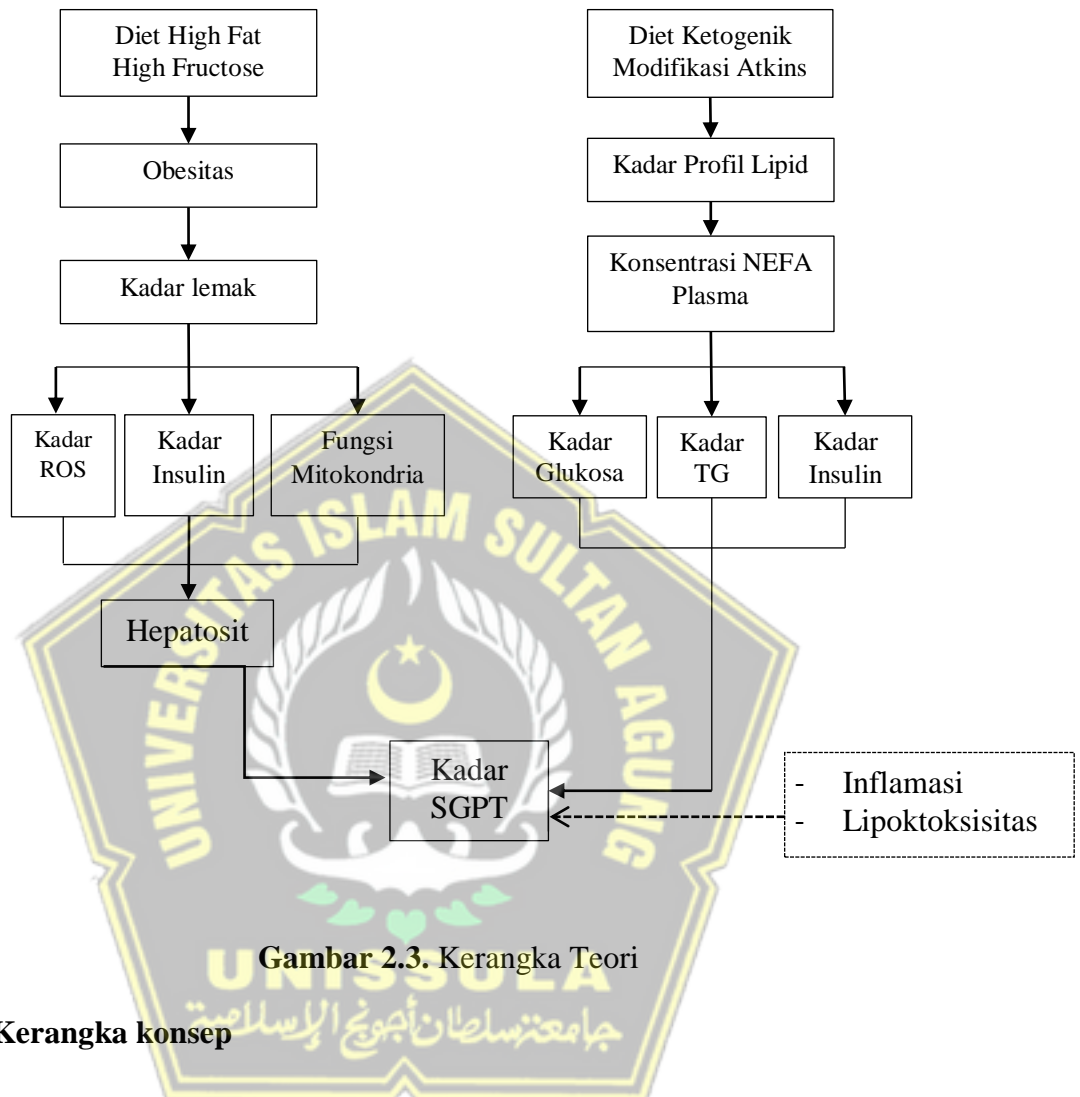
dalam sitosol hepatosit, kadar SGPT dapat meningkat secara signifikan apabila terdapat apoptosis dan cedera hepatosit. Kadar SGPT dapat menentukan indikator standar fungsi hati (Ma *et al.*, 2020).

Dewasa ini diet ketogenik dapat menjadi pilihan intervensi manajemen obesitas (Anton *et al.*, 2017). Diet ketogenik merupakan diet spesifik yang dikenal dengan konsumsi tinggi lemak, cukup protein dan rendah karbohidrat (Alharbi dan Al-Sowayan, 2020). Salah satu variasi diet ketogenik adalah diet modifikasi *Atkins* digunakan pertama kali untuk penurunan berat badan, memiliki kandungan lemak rantai sedang (*medium chain triglyceride*), indeks glikemik rendah, dan restriksi karbohidrat, namun asupan protein pada diet ini mampu menyediakan rasio 1:1. Karbohidrat adalah satu-satunya makronutrien yang direstriksi (Irawan, 2019). Penelitian (Dowis dan Banga, 2021) menyebutkan terjadi peningkatan SGPT pada tikus Wistar yang menjalankan diet ketogenik restriktif selama 4 minggu. Penelitian lain mengungkapkan pada pasien NAFLD, insulin tidak dapat menekan lipolisis yang dapat menyebabkan peningkatan *nonesterified fatty acids* (NEFA), yang menjadi substrat utama untuk sintesis *intrahepatic triglyceries* (IHTG) (Luukkonen *et al.*, 2020). Diet ketogenik modifikasi *Atkins* dinilai lebih mudah diterapkan dibanding dengan jenis diet ketogenik yang lain dan memiliki komposisi lemak yang lebih kecil dibanding diet ketogenik klasik (Irawan, 2019). Restriksi karbohidrat dan komposisi lemak yang lebih kecil serta sumber lemak tak jenuh yang digunakan pada diet ketogenik modifikasi *Atkins* diharapkan

akan menghasilkan respons inflamasi dan lipotoksisitas minimal dibandingkan dengan diet ketogenik klasik. Diet ketogenik modifikasi *Atkins* diduga dapat menurunkan berat badan namun dengan risiko penurunan kadar SGPT yang lebih kecil dibandingkan dengan diet ketogenik klasik.

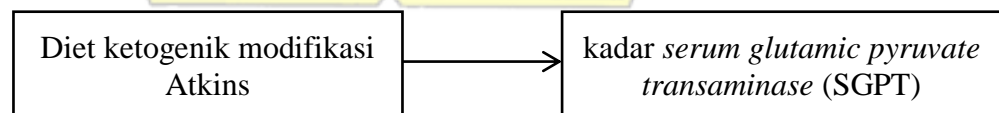


2.6. Kerangka teori



Gambar 2.3. Kerangka Teori

2.7. Kerangka konsep



Gambar 2.4. Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

Diet ketogenik modifikasi *Atkins* berpengaruh terhadap kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* model obesitas

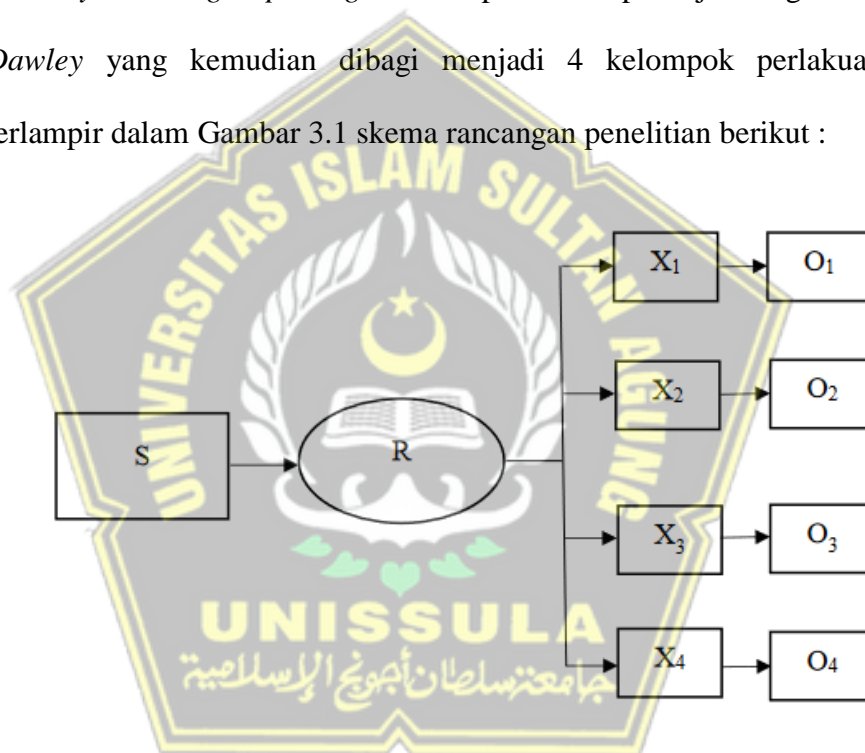


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan merupakan 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 kemudian dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan yang terlampir dalam Gambar 3.1 skema rancangan penelitian berikut :



Gambar 3.1. Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

- S = Sampel berupa tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* 28 ekor.
- R = Randomisasi.
- X1 = Kelompok kontrol terdiri atas 7 ekor tikus putih jantan galur *Sprague Dawley*.
- X2 = Kelompok obesitas terdiri atas 7 ekor tikus putih jantan galur *Sprague Dawley*.
- X3 = Kelompok obesitas + diet ketogenik klasik terdiri atas 7 ekor tikus putih jantan galur *Sprague Dawley*.
- X4 = Kelompok obesitas + diet ketogenik modifikasi *Atkins* terdiri atas 7 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 tinggi fruktosa.
- 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

3.2.1. Variabel Bebas

Diet ketogenik modifikasi *Atkins*.

3.2.2. Variabel Tergantung

Kadar *Serum Glutamic Pyruvate Transaminase* (SGPT).

3.3. Defisini Operasional

3.3.1. Diet Ketogenik Modifikasi *Atkins*

Diet ketogenik modifikasi *Atkins* yang terdiri atas komposisi lemak 65%, protein 30%, dan karbohidrat 5%, diberikan kepada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* selama 30 hari secara per oral menggunakan sonde setiap pagi dan sore hari.

Skala: Nominal

3.3.2. Kadar *Serum Glutamic Pyruvate Transaminase* (SGPT)

Kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) sampel darah diambil sebanyak 3 ml melalui *ophthalmic venous plexus*.

Pemeriksaan kadar SGPT menggunakan metode reaksi enzimatik yang biasa digunakan untuk menentukan kadar SGPT sesuai rekomendasi IFCC menggunakan metode spektrofotometri. Kadar SGPT normal yang digunakan pada tikus *Sprague Dawley* adalah 17,5-30,2 U/L (Kadita *et al.*, 2016)

Skala: Rasio

3.4. Subjek Uji

Subjek uji pada penelitian ini adalah tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang diperoleh dari Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Sampel yang digunakan pada penelitian ini dibagi menjadi empat kelompok dan besarnya didapat dari rumus Federer sebagai berikut:

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

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

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

$$3n - 3 \geq 15$$

$$n \geq 18/3$$

$$n \geq 6$$

Keterangan:

t = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah sampel tiap kelompok

Untuk menghindari *loss of sample* maka dilakukan koreksi dengan cadangan. Cadangan = $10\% \times n = 10\% \times 6 = 0,6 \approx 1$ Dengan demikian, jumlah minimal hewan uji coba tiap kelompok adalah 6 ekor dan ditambah 1 ekor cadangan untuk menghindari kemungkinan *loss of sample* sehingga jumlah hewan uji tiap kelompok adalah 7 ekor. Jumlah sampel yang diambil secara random adalah 28 ekor tikus yang kemudian dibagi secara acak dalam 4 kelompok perlakuan. Sampel yang dianalisis adalah 24 ekor. Kriteria inklusi dan eksklusi yang digunakan sebagai berikut:

3.4.1. Kriteria Inklusi

- a. Tikus jantan yang sehat, gerak aktif; tikus berumur 2-3 bulan;
- b. Berat badan tikus 190 – 250 gram;

c. Tidak ada kelainan anatomis

3.4.2. Kriteria Eksklusi

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

3.4.3. Kriteria *Drop-Out*

Tikus mati atau sakit selama penelitian berlangsung.

3.5. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.5.1. Instrumen

1. Kandang tikus lengkap dengan tempat pakan dan minumannya.
2. Timbangan tikus
3. Sonde oral
4. Sput
5. Mikropipet + tip
6. Alat-alat gelas (gelas beker, gelas ukur, batang pengaduk, tabung reaksi, pipet tetes)
7. Mikrohematokrit tube
8. Sentrifuge
9. Kuvet
10. Spektrofotometer UV-VIS
11. Tabung untuk menampung darah
12. Sarung tangan

3.5.2. Bahan

1. Pakan standar (AIN-93M)
2. Akuades
3. Bubuk kolesterol
4. Asam kolat
5. Minyak zaitun
6. Bubuk kasein
7. Fruktosa cair
8. Kit Diasys yang mengandung:
 - a. Reagen 1: TRIS buffer, L-Alanine dan LDH
 - b. Reagen 2: α – ketoglutarate dan NADH

3.6. Cara Penelitian

3.6.1. Diet Tinggi Lemak dan Tinggi Fruktosa

Diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa diberikan secara per oral menggunakan sonde untuk seluruh tikus pada kelompok II (obesitas), kelompok III (obesitas dengan diet ketogenik klasik), dan kelompok IV (obesitas dengan diet ketogenik modifikasi *Atkins*). Diet tinggi lemak diberikan menggunakan kolesterol 2% sebanyak 0,3 gram dan asam folat 0,2% sebanyak 0,03 gram. Diet tinggi fruktosa diberikan menggunakan fruktosa cair sebanyak 6 ml.

3.6.2. Diet Ketogenik Klasik

Diet ketogenik klasik diberikan secara per oral dengan sonde untuk tikus pada kelompok diet ketogenik klasik dengan komposisi lemak 90%, protein 8%, dan karbohidrat 2%. Kalori yang diperlukan oleh manusia dewasa (70 kg) adalah 2000 kkal/hari. Konversi dosis untuk tikus berbobot 200 gram adalah 0,018 sehingga jumlah kalori yang dikonsumsi oleh tikus 200 gram adalah 36 kkal/hari. Pakan dan komposisi makronutrien yang digunakan dalam penelitian ini tertera dalam Tabel 3.1.

Tabel 3.1. Komposisi pakan dan kandungan makronutrien diet ketogenik klasik untuk tikus berbobot 200 gram (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	1,44	2
Total	4,5	0,54	3,6	3,6	36	100

3.6.3. Diet Ketogenik Modifikasi Atkins

Diet ketogenik modifikasi *Atkins* diberikan secara per oral dengan sonde untuk tikus pada kelompok diet ketogenik modifikasi *Atkins* dengan komposisi lemak 65%, protein 30%, dan karbohidrat 5%. Kalori yang diperlukan oleh manusia dewasa (70 kg) adalah 2000 kkal/hari. Konversi dosis untuk tikus berbobot 200 gram adalah 0,018 sehingga jumlah kalori yang dikonsumsi oleh tikus 200 gram

adalah 36 kkal/hari. Pakan dan komposisi makronutrien yang digunakan dalam penelitian ini tertera dalam Tabel 3.2.

Tabel 3.2. Komposisi Pakan dan Kandungan Makronutrien Diet Ketogenik Modifikasi *Atkins* (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

3.7. 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 serta akuades supaya tidak mengalami stres. Pemberian pakan standar dilakukan secara per oral dengan sonde selama 7 hari pertama pada pagi dan sore hari. Pada hari ke-8 tikus dibagi menjadi 2 kelompok secara acak yaitu kelompok kontrol yang terdiri dari 6 ekor dan kelompok induksi obesitas 21 ekor. Kelompok kontrol melanjutkan pakan standar AIN-93M pada hari ke-8 hingga hari ke-49 kemudian dilakukan perhitungan dengan indeks Lee pada hari ke-50. Pada hari ke-22 tikus dari kelompok induksi obesitas dibagi menjadi 3 kelompok secara acak yaitu kelompok II (obesitas), kelompok III (diet ketogenik klasik), dan kelompok IV (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-49 dan dilakukan pengukuran indeks Lee serta pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar SGPT pada hari ke-50.

3.7.1. Pemberian Perlakuan

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

1. Kelompok I (Kontrol) Tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* diberi pakan standar (AIN 93-M) dan akuades hingga hari ke-49 setelah dilakukan aklimatisasi selama 7 hari.
2. Kelompok II (Obesitas) Tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* diberikan diet tinggi lemak dan fruktosa pada hari ke-8 hingga hari ke-49 setelah aklimatisasi selama 7 hari.
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% pada hari ke-22 hingga hari ke-49.
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% pada hari ke-22 hingga hari ke-49.

3.7.2. Cara Pengambilan Darah

Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-50 dilakukan dengan cara menusukkan mikrohematokrit tube pada vena ophthalmicus di sudut bola mata tikus. Darah yang mengalir ditampung hingga terkumpul ± 15 mL dan dimasukkan ke dalam tabung reaksi tanpa antikoagulan. Tabung reaksi yang berisi darah tanpa antikoagulan dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit.

3.7.3. Cara Pemeriksaan Kadar SGPT

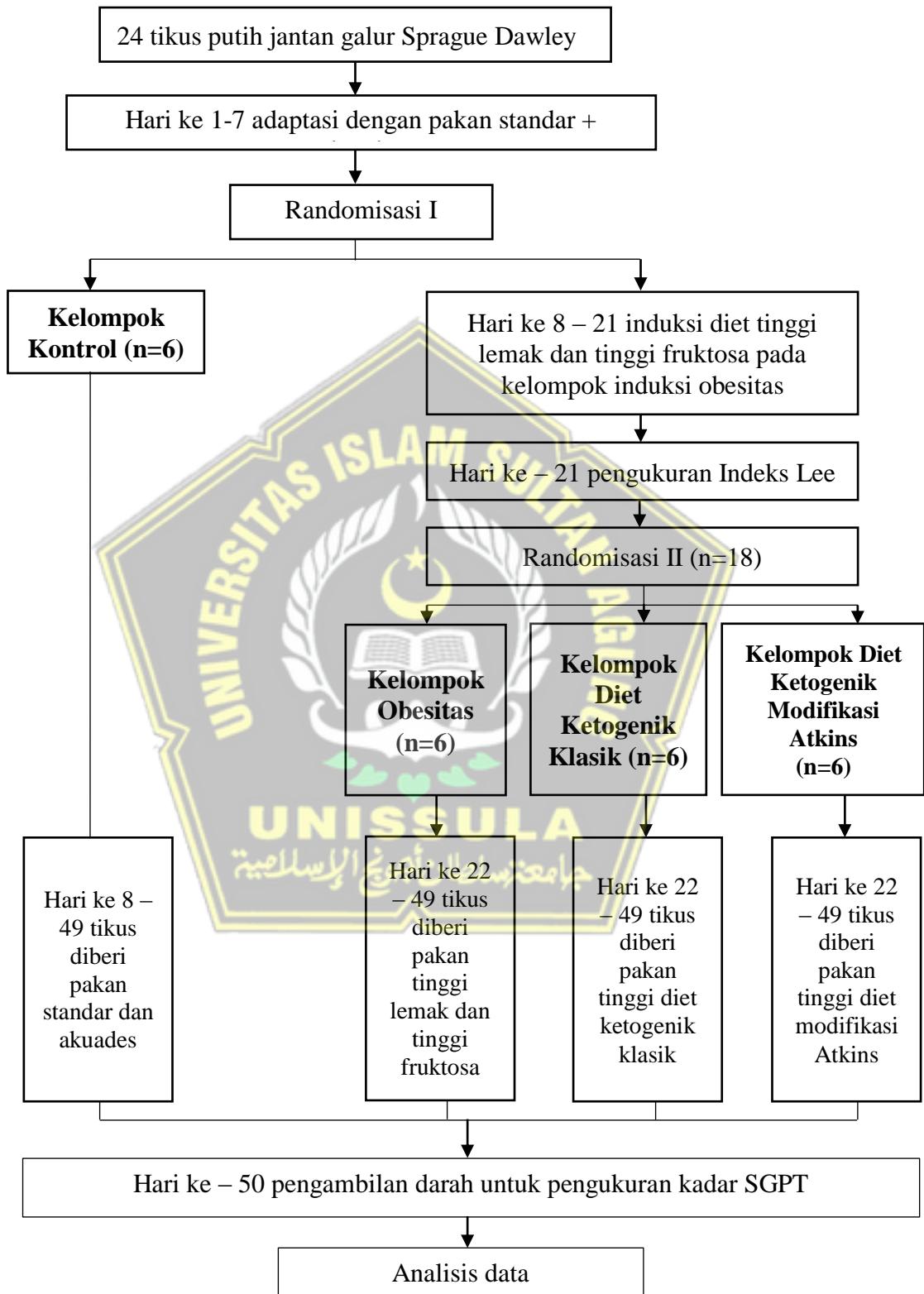
Prinsip penghitungan aktivitas SGPT dan SGOT menggunakan metode kinetik yang disesuaikan dengan *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC). Darah dilakukan sentrifuge untuk diambil serumnya dan dicampur reagen SGPT, kemudian dianalisis aktivitas enzim SGPT $(U/L) = \Delta Abs./min \times 1768$ dengan metode spektrofotometri UV dengan Panjang gelombang 340 nm. Pembacaan absorbansi setelah 30 detik kemudian dilanjutkan dengan membaca perubahan absorbansi pada interval 3 menit.

3.7.4. Cara Pengorbanan Hewan Coba

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



3.8. Alur Penelitian



Gambar 3.2. Alur Penelitian

3.9. Tempat dan Waktu penelitian

3.9.1. Tempat Penelitian

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

3.9.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus – September 2023.

3.10. Analisa Hasil

Skala data variabel kadar SGPT adalah rasio data variabel diet ketogenik modifikasi *Atkins* adalah nominal, terdapat empat kelompok tidak berpasangan, dan hipotesis merupakan hipotesis komparatif sehingga dilakukan uji parametrik jika 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*. Hasil uji *Shapiro-Wilk* dan *Levene's Test* dengan $p \geq 0,05$ maka data berdistribusi normal dan homogen sehingga dapat digunakan sebagai syarat uji parametrik *One Way Anova*. 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 SGPT pada keempat kelompok. Uji *Post-Hoc LSD* dilakukan untuk mengetahui kelompok mana saja yang memiliki perbedaan. Hasil Uji *Post-Hoc LSD* dengan $p < 0,05$ maka pasangan kelompok menunjukkan perbedaan rerata kadar SGPT yang signifikan (Dahlan, 2021).

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai pengaruh diet ketogenik modifikasi *Atkins* terhadap kadar serum *glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) pada tikus jantan galur *Sprague Dawley* dengan diet tinggi lemak dan karbohidrat dilakukan di Pusat Studi Pangan dan Gizi (PSPG) Universitas Gadjah Mada selama 50 hari pada tanggal 11 Agustus 2023 – 30 September 2023. Subjek penelitian sebanyak 24 ekor tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* dilakukan adaptasi selama 7 hari dengan pemberian pakan standar. Tikus kontrol diberi pakan standar dan minum aquades. Tikus kelompok perlakuan diberikan diet tinggi karbohidrat dan tinggi lemak selama 14 hari, pada hari ke 15 dilakukan pengukuran berat badan dan panjang badan kemudian indeks Lee diukur. Indeks Lee diukur menggunakan rumus $\{ \text{berat badan (g)}^{1/3} / \text{panjang naso-anal (cm)} \} \times 10^3$. Tikus disebut obesitas jika indeks Lee > 300. Seluruh tikus hidup hingga akhir penelitian sehingga tidak ada *drop out*. Data indeks Lee pada Tabel 4.1 dilakukan uji normalitas dan homogenitas sebagai syarat dilakukan uji *One Way Anova*.

Tabel 4.1. Hasil uji normalitas, homogenitas, dan *One Way Anova* Indeks Lee setelah dilakukan induksi obesitas.

Kelompok	Indeks Lee (Mean ± SD)	Shapiro Wilk	Levene Test	Uji <i>One Way Anova</i>
Obesitas	322,41 ± 2,70	0,35*	0,03	0,06
DKK	324,58 ± 2,41	0,55*		
DKMA	325,49 ± 0,89	0,89*		

Keterangan: Diet Ketogenik Klasik (DKK), Diet Ketogenik Modifikasi *Atkins* (DKMA), *hasil uji Shapiro wilk terdistribusi normal ($p>0,05$), ^hasil levene test data homogen ($p>0,05$).

Tabel 4.1 menunjukkan indeks Lee pada kelompok obesitas, DKK, DKMA setelah dilakukan induksi obesitas tidak berbeda secara signifikan ($p>0,05$), sehingga induksi obesitas berhasil dan ketiga kelompok *comparable*, dan dapat dilanjutkan dengan pemberian perlakuan sesuai kelompok. Perlakuan diberikan selama 28 hari, kemudian indeks Lee diukur kembali pada hari ke 50. Tabel 4.2 merupakan rerata indeks Lee setelah dilakukan pemberian perlakuan tiap kelompok. Indeks Lee setelah perlakuan paling rendah hingga paling tinggi adalah DKMA, DKK dan obesitas. Kelompok obesitas memiliki rerata indeks Lee yang tidak berbeda jauh dengan indeks Lee setelah induksi obesitas. Hasil uji *One Way Anova* didapatkan perbedaan signifikan dengan nilai $p<0,05$.

Tabel 4.2. Hasil uji normalitas, homogenitas, dan *One Way Anova* Indeks Lee setelah dilakukan Pemberian Perlakuan Tiap Kelompok.

Kelompok	Indeks Lee (Mean \pm SD)	Shapiro Wilk	Levene Test	Uji <i>One Way Anova</i>
Obesitas	334,10 \pm 2,21	0,70*	0,13 [^]	0,00
DKK	291,79 \pm 1,61	0,97*		
DKMA	286,55 \pm 0,69	0,40*		

Keterangan : Diet Ketogenik Klasik (DKK), Diet Ketogenik Modifikasi *Atkins* (DKMA), *hasil uji Shapiro wilk terdistribusi normal ($p > 0,05$), [^]hasil levene test data homogen ($p > 0,05$)

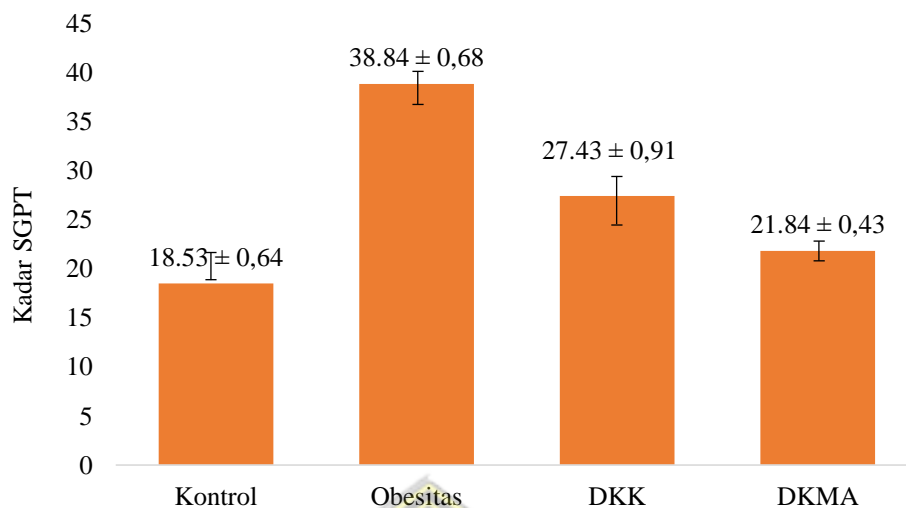
Data indeks Lee terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan tidak homogen ($p < 0,05$) sehingga dapat diuji dengan *One Way Anova*. Hasil *One Way Anova* terpenuhi menunjukkan terdapat perbedaan signifikan nilai indeks Lee antar kelompok ($p < 0,05$). Hasil perbandingan Indeks Lee setelah pemberian induksi obesitas dan setelah perlakuan sesuai kelompok terdapat pada Tabel 4. 3

Tabel 4.3. Perbandingan Indeks Lee pada tikus setelah induksi obesitas dan setelah perlakuan.

Kelompok	Indeks Lee	Indeks Lee Paska	Δ Mean	Paired T-test
	Paska Obesitas (rerata \pm SD)	Perlakuan (rerata \pm SD)		
Obesitas	322,41 \pm 2,71	334,11 \pm 2,21	11,693	0,000*
DKK	324,58 \pm 2,42	291,79 \pm 1,61	-32,793	0,000*
DKMA	325,49 \pm 0,89	286,54 \pm 0,69	-38,948	0,000*

*Hasil *paired T-test* ($p < 0,05$) dinyatakan data berbeda signifikan

Hasil uji *Paired Samples T Test* didapatkan $p < 0,05$, sehingga menyatakan bahwa terdapat perbedaan signifikan antara Indeks Lee sebelum dan setelah perlakuan.



Gambar 4.1. Rerata kadar SGPT Tiap Kelompok

Gambar 4.1 merupakan data kadar SGPT tikus yang diukur setelah 30 hari perlakuan sesuai kelompok masing-masing. Kelompok obesitas memiliki kadar SGPT paling tinggi dibandingkan dengan kelompok DKK, DKMA dan kontrol. Kelompok DKMA memiliki kadar SGPT yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok DKK karena kadar SGPT kelompok DKMA lebih mendekati kelompok kontrol.

Tabel 4.4. Hasil uji normalitas, homogenitas dan *One Way Anova* kadar SGPT tiap kelompok

Kelompok	Kadar SGPT (Mean ± SD)	Shapiro Wilk	Levene Test	Uji <i>One Way Anova</i>
Kontrol	18,53 ± 0,64	0,51*	0,37 [^]	0,00
Obesitas	38,84 ± 0,68	0,95*		
DKK	27,43 ± 0,90	0,95*		
DKMA	21,84 ± 0,43	0,16*		

Keterangan : Diet Ketogenik Klasik (DKK), Diet Ketogenik Modifikasi *Atkins* (DKMA), *hasil uji Shapiro wilk terdistribusi normal ($p > 0,05$), [^]hasil levane test data homogen ($p > 0,05$)

Tabel 4.4 menunjukkan bahwa data kadar SGPT terdistribusi normal ($p > 0,05$) dan homogen ($p > 0,05$). Hasil uji *One Way Anova* didapatkan $p = 0,000$ ($P < 0,05$) sehingga H_1 diterima. DKMA berpengaruh secara

signifikan terhadap kadar SGPT pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* model obesitas. Uji *Post Hoc LSD* dilakukan untuk mengetahui perbedaan antar kelompok penelitian. Hasil uji *Post Hoc LSD* pada Tabel 4.5 menunjukkan bahwa semua pasangan kelompok memiliki perbedaan rerata kadar SGPT yang signifikan ($p < 0,05$). Hal tersebut menunjukkan bahwa kadar SGPT kelompok DKMA lebih baik dibandingkan dengan kelompok DKK dengan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$).

Tabel 4.5. Hasil Uji *Post Hoc LSD* kadar SGPT pada keempat kelompok

Kelompok		<i>Post Hoc's LSD</i>
Kontrol	Obesitas	<0,001
	DKK	<0,001
	DKMA	<0,001
Obesitas	DKK	<0,001
	DKMA	<0,001
DKK	DKMA	<0,001

Keterangan : Diet Ketogenik Klasik (DKK), Diet Ketogenik Modifikasi *Atkins* (DKMA)

4.2. Pembahasan

Penelitian menunjukkan hasil diet tinggi lemak dan tinggi fuktosa selama 14 hari dapat menjadikan tikus menjadi obesitas dengan ditandai hasil indeks Lee > 300 . Hasil penelitian tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Kaviani (2020), yang menyatakan bahwa diet tinggi lemak dengan komposisi 60% lemak, 20% karbohidrat, dan 20% protein yang diberikan secara per oral menggunakan sonde pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* selama 6 minggu dapat menghasilkan kenaikan berat badan yang signifikan dan obesitas. Pemberian diet tinggi fruktosa pada tikus menyebabkan tikus mengalami obesitas disertai dengan risiko hipertrofi

jantung, penurunan sensitivitas barorefleks, dan kerusakan organ pada tikus (El Ebiary dan Khalaf, 2014). Sesuai dengan penelitian Setyaningrum *et al.*, (2020) bahwa konsumsi fruktosa secara berlebihan menjadi kontributor besar terhadap gejala sindrom metabolik, kejadian obesitas, resistensi insulin, dan hipertrigliserida. Penelitian studi eksperimental yang dilakukan pada tikus putih jantan model obesitas dengan tujuan untuk mengetahui pengaruh diet ketogenik modifikasi *Atkins* terhadap kadar SGPT didapatkan bahwa hasil indeks Lee sebelum perlakuan pada tikus kelompok obesitas yaitu $334,11 \pm 2,70$, pada kelompok DKK yaitu $324,58 \pm 2,41$, dan pada kelompok DKMA yaitu $325,49 \pm 0,89$. Berdasarkan data tersebut hasil induksi obesitas berhasil untuk membuat tikus hewan coba obesitas ditunjukkan dengan nilai indeks Lee yang lebih dari 300.

Hasil penelitian menunjukkan indeks Lee setelah perlakuan menunjukkan bahwa tikus yang diberi pakan tinggi lemak dan tinggi fruktosa menunjukkan rerata indeks Lee terbesar apabila dibandingkan dengan kelompok diet ketogenik klasik dan diet ketogenik modifikasi *Atkins* yakni sebesar $334,11 \pm 2,21$. Hal ini sejalan dengan penelitian Sun *et al.*, (2020) yang menyatakan bahwa tikus yang diinduksi dengan diet tinggi lemak menghasilkan akumulasi lipid yang tidak normal pada hepar dan ginjal yang akan berdampak terhadap obesitas pada tikus. Hal tersebut dikuatkan oleh penelitian Setyaningrum *et al.*, (2020), yang menyatakan bahwa, peningkatan konsumsi minuman manis seperti fruktosa berhubungan dengan resiko menjadi obesitas karena lipogenesis *de novo* yang menjadi

penyebab utama terjadinya akumulasi lemak di dalam tubuh sehingga menyebabkan kenaikan berat badan yang signifikan dan obesitas. Penelitian ini juga searah dengan penelitian Wang *et al.*, (2020) yang menyatakan bahwa pemberian diet tinggi fruktosa pada tikus menyebabkan tikus mengalami obesitas disertai dengan risiko sindroma metabolik yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi dan aktivasi sinyal peradangan pada organ hati, pankreas dan usus pada tikus.

Hasil penelitian didapatkan bahwa setelah dilakukan pemberian perlakuan sesuai dengan kelompok dilakukan pengukuran indeks Lee kembali pada hari ke-50 yang menunjukkan bahwa kelompok yang diberi Diet Ketogenik Klasik (DKK) dan Diet Ketogenik Modifikasi *Atkins* (DKMA) menunjukkan rerata yang lebih rendah apabila dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapatkan DKK maupun DKMA yakni masing masing $291,79 \pm 1,61$ dan $286,55 \pm 0,69$. Hal ini menunjukkan bahwa indeks Lee setelah perlakuan diantara ketiga kelompok berbeda secara signifikan. Hal tersebut sejalan dengan penelitian Watanabe *et al.*, (2020), yang menyatakan bahwa diet ketogenik merupakan salah satu terapi obesitas yang dapat mengurangi kejadian NAFLD. Kadar SGPT yang meningkat akan menjadikan lanjutan tahap NAFLD, yaitu *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) yang ditandai dengan akumulasi lipid dalam hepatosit dan infiltrasi sel radang (Li *et al.*, 2018).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada kelompok DKMA memiliki rerata SGPT paling rendah apabila dibandingkan dengan

kelompok obesitas dan DKK yakni sebesar $21,84 \pm 0,43$. Hal ini sejalan dengan penelitian Irawan (2019) yang menjelaskan bahwa diet modifikasi *Atkins* merupakan salah satu diet variasi terbaik untuk manajemen obesitas dan memiliki komposisi lemak yang lebih kecil apabila dibandingkan dengan diet ketogenik klasik. Hal tersebut sejalan dengan penelitian Dowis dan Banga (2021) yang menyebutkan terjadi peningkatan SGPT pada tikus Wistar yang menjalankan diet ketogenik klasik restriktif selama 4 minggu. Penelitian Luukkonen *et al.*, (2020) mengungkapkan pada pasien NAFLD, insulin tidak dapat menekan lipolisis yang dapat menyebabkan peningkatan *nonesterified fatty acids* (NEFA), yang menjadi substrat utama untuk sintesis *intrahepatic triglyceries* (IHTG). Hal ini dikuatkan oleh pendapat Husniyah *et al.*, (2023) yang menyebutkan bahwa Diet tinggi lemak dapat menyebabkan perlemakan hati ditandai dengan peningkatan kadar SGPT pada tubuh. Hal tersebut yang menyebabkan pada kelompok DKMA memiliki kadar SGPT yang lebih rendah apabila dibandingkan dengan kelompok lain.

Diet tinggi karbohidrat sederhana menyebabkan penurunan pengeluaran energi yang dapat memicu terjadinya kenaikan berat badan hingga obesitas. Jika hal ini dibiarkan akan berdampak pada NAFLD (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease*) yang ditandai dengan terjadinya steatosis, pembesaran hati, peningkatan lingkar dada dan IMT. Hal ini berhubungan dengan hiperleptinemia, hiperglikemia, hipeinsulinemia, hipertrigliseridemia, peningkatan VLDL kolesterol, pengurangan enzim

antioksidan hati, dan peningkatan ekspresi malondialdehyde hati sebagai penanda stres oksidatif. Hiperinsulinemia menyebabkan peningkatan sintesis asam lemak hati, penumpukan trigliserida dalam hepatosit dan steatosis. Kadar trigliserida tinggi akan diubah menjadi VLDL lipoprotein. Hiperleptinemia terjadi karena konsumsi makanan tinggi fruktosa. Diet tinggi karbohidrat sederhana menyebabkan hipertrigliseridemia dan mengakibatkan pengurangan cadangan antioksidan. Peningkatan ROS akan menyebabkan kerusakan membran protein dan DNA yang mengacu pada pelepasan sitokin, proinflamasi, aktivasi sel-sel hati, fibrogenesis dan kerusakan hati. Konsumsi makanan tinggi fruktosa dalam jangka panjang akan mengganggu homeostasis energi hati, resistensi insulin, berkurangnya kadar ATP di hati dan menyebabkan peradangan pada jaringan hati. Jika kadar ATP rendah dapat menyebabkan cedera sel dan NAFLD yang akan berdampak terhadap kadar SGPT pada tubuh seseorang (Husniyah *et al.*, 2023).

Hal ini sesuai dengan pendapat Irawan (2019) yang menyatakan bahwa diet ketogenik modifikasi *Atkins* dinilai lebih mudah diterapkan dibanding dengan jenis diet ketogenik yang lain dan memiliki komposisi lemak yang lebih kecil dibanding diet ketogenik klasik. Restriksi karbohidrat dan komposisi lemak yang lebih kecil serta sumber lemak tak jenuh yang digunakan pada diet ketogenik modifikasi *Atkins* diharapkan akan menghasilkan respons inflamasi dan lipotoksisitas minimal dibandingkan dengan diet ketogenik klasik. Diet ketogenik modifikasi

Atkins diduga dapat menurunkan berat badan namun dengan risiko penurunan kadar SGPT yang lebih kecil dibandingkan dengan diet ketogenik klasik.

Penelitian yang dilakukan oleh Hardy *et al.*, (2016) menyebutkan bahwa lemak yang berlebihan di jaringan hati dan molekul intermediet metabolisme lemak akan meningkatkan resistensi insulin di hati dan menyebabkan sel hati lebih mudah mengenali efek sitokin pro inflamasi, yang diproduksi dalam jumlah yang lebih besar pada kondisi sindrom metabolik. Peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS), induksi stres *endoplasmic reticulum* (ER) dan gangguan fungsi mitokondria menjadi mekanisme yang dapat memiliki efek toksik langsung terhadap hepatosit. Akumulasi kerusakan pada hepar dapat menyebabkan jejas hepatosit yang akan mengaktifkan sel stelata, penimbunan kolagen dan fibrosis hati yang terjadi bersamaan dengan kerusakan sel hati yang mengakibatkan NASH berkembang sepenuhnya sehingga akan berdampak terhadap kadar SGPT. SGPT merupakan enzim yang banyak terdapat di dalam sitosol hepatosit, kadar SGPT dapat meningkat secara signifikan apabila terdapat apoptosis dan cedera hepatosit. Kadar SGPT dapat menentukan indikator standar fungsi hati (Ma *et al.*, 2020). Diet eukalori atau disebut dengan diet isokalori merupakan metode diet yang memiliki jumlah atau nilai kalori yang sama, akan tetapi terdapat perbedaan komposisi makronutrien sesuai kebutuhan. Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Goss (2014) yang menjelaskan bahwa diet memaknai perubahan komposisi

makronutrien dengan jumlah yang sama yakni 1800 kkal yang dilakukan pada dua kelompok berhasil menurunkan berat badan dengan disertai dengan penurunan masa lemak dalam 8 minggu.

Hasil yang berbeda ditunjukkan hasil penelitian oleh Branis (2015) yang menyebutkan bahwa diet eukalori dengan perubahan makronutrien tinggi lemak dengan kadar masing-masing lemak 50%, karbohidrat 30%, dan protein 20% yang dilakukan selama 7 hari tidak berpengaruh signifikan terhadap penurunan berat badan pada 23 wanita yang obesitas. Hal tersebut menjelaskan bahwa penurunan berat badan serta massa lemak dalam tubuh dapat diperoleh tidak hanya menggunakan metode restriksi kalori, akan tetapi dapat diperoleh menggunakan restriksi pada komponen makronutrien dengan mempertimbangkan waktu penggunaan diet. Restriksi karbohidrat serta komponen lemak yang lebih kecil serta sumber lemak tak jenuh yang dipakai dalam diet ketogenik modifikasi *Atkins* implementasi jangka panjang mampu untuk menurunkan jumlah jaringan adiposa sehingga mampu untuk menurunkan berat badan pada obesitas.

Penelitian ini menunjukkan bahwa Diet Ketogenik Modifikasi *Atkins* memiliki pengaruh terhadap kadar *serum glutamic pyruvate Transaminase* (SGPT). Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu komposisi pada pakan DKK yang dipakai dalam penelitian tidak menyerupai bahan makanan yang sesuai untuk manusia dan perhitungan perlemakan pada hepatosit serta pemeriksaan infiltrasi sel radang yang perlu dilakukan penelitian pada tikus

sebagai konfirmasi akumulasi lipid pada hepar yang merupakan mekanisme peningkatan SGPT.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Diet ketogenik modifikasi *Atkins* berpengaruh terhadap kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) terhadap tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* model obesitas.
- 5.1.2. Rerata kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) pada kelompok tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* yang diberi pakan standar dan aquades sebesar $18,53 \pm 0,64$ u/L.
- 5.1.3. Rerata kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) pada kelompok tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* model obesitas sebesar $38,84 \pm 0,68$ u/L.
- 5.1.4. Rerata kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* model obesitas yang diberi diet ketogenik klasik sebesar $27,43 \pm 0,91$ u/L.
- 5.1.5. Rerata kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) pada tikus putih jantan galur *Sprague Dawley* model obesitas yang diberi diet ketogenik modifikasi *Atkins* sebesar $21,84 \pm 0,43$ u/L.
- 5.1.6. Terdapat perbedaan rerata kadar *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT) pada keempat kelompok perlakuan.

5.2. Saran

Perlu dilakukan penelitian yang memakai komposisi pakan DKK yang dipakai yang menyerupai bahan makanan yang sesuai untuk manusia dan perlu diteliti lebih lanjut mengenai pengaruh diet ketogenik klasik dan diet ketogenik modifikasi *Atkins* terhadap perhitungan perlemakan pada hepatosit serta pemeriksaan infiltrasi sel radang pada hepar.



DAFTAR PUSTAKA

- Adriani, L., Rochana, A., Yulianti, A., Mushawwir, A., & Indrayani, N. (2019). Profil Serum Glutamate Oxaloacetat Transaminase (SGOT) and Glutamatepyruvate Transaminase (SGPT) Level of Broiler That was Given Noni Juice (*Morinda Citrifolia*) and Palm Sugar (*Arenga Piata*). *Lucrări Științifice–Seria Zootehnie*, 62, 101–105.
- Alharbi, A., & Al-Sowayan, N. S. (2020). The Effect of Ketogenic-Diet on Health. *Food and Nutrition Sciences*, 11(04), 301–313. <https://doi.org/10.4236/fns.2020.114022>
- Anton, S. D., Hida, A., Heekin, K., Sowalsky, K., Karabetian, C., Mutchie, H., Leeuwenburgh, C., Manini, T. M., & Barnett, T. E. (2017). Effects of popular diets without specific calorie targets on weight loss outcomes: Systematic review of findings from clinical trials. *Nutrients*, 9(8), 1–15. <https://doi.org/10.3390/nu9080822>
- Basciano, H., Federico, L., & Adeli, K. (2005). Fructose, Insulin Resistance, and Metabolic Dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism*, 2(1), 1–14.
- Bire, I. R., Bagus, I., Winaya, O., Agung, A., & Mirah, A. (2018). Perubahan Histopatologi Hati dan Paru Mencit Pascainduksi dengan Zat Karsinogenik Benzo (a) piren. *Indonesia Medicus Veterinus*, 7(11), 634–642.
- Dahlan, S. (2021). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Epidemiologi Indonesia.
- Diana, R., & Atmaka, D. R. (2020). Ketogenic Diet For Weight Loss And Its Implication On Health: A Literature Study. *Media Gizi Indonesia*, 15(3), 184–193.
- Dowis, K., & Banga, S. (2021). The potential health benefits of the ketogenic diet: A narrative review. *Nutrients*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/nu13051654>
- Drabińska, N., Juśkiewicz, J., & Wiczowski, W. (2022). The Effect of the Restrictive Ketogenic Diet on the Body Composition, Haematological and Biochemical Parameters, Oxidative Stress and Advanced Glycation End-Products in Young Wistar Rats with Diet-Induced Obesity. *Nutrients*, 14(22). <https://doi.org/10.3390/nu14224805>
- El Ebiary, F. H., & Khalaf, G. (2014). The Effect of High Fructose Diet on The Structure of Liver of Albino Rat and The Possible Protective Role of Cinnamon: Light and Electron Microscopic Study. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 13(6), 46–53.

- Erwin, E., Rusli, R., Amiruddin, A., Etriwati, E., Isa, M., Harris, A., & Astuti, Y. (2020). Biokimia Darah Hati dan Ginjal Setelah Implant Wire SS316L dan Wire Alternatif. *Jurnal Veteriner Maret*, 21(1), 31–37.
- Febriani, A., & Rahmawati, Y. (2019). Efek Samping Hematologi Akibat Kemoterapi dan Tatalaksananya. *Jurnal Respirasi*, 5(1), 22–28.
- Gano, L. B., Patel, M., & Rho, J. M. (2016). Ketogenic Diets for Neurological Disorders. *Homeostatic Control of Brain Function*, 248–270. <https://doi.org/10.1093/med/9780199322299.003.0015>
- Handayani, D., Chen, J., Meyer, B. J., & Huang, X. F. (2011). Dietary Shiitake Mushroom (*Lentinus Edodes*) Prevents Fat Deposition and Lowers Triglyceride in Rats Fed A High-Fat Diet. *Journal of Obesity*, 1–8.
- Hardy, T., Oakley, F., Anstee, Q. M., & Day, C. P. (2016). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Disease Spectrum. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 11, 451–496. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044224>
- Heatley, J. J., & Russell, K. E. (2020). *Exotic Animal Laboratory Diagnosis*. Wiley-Blackwell.
- Huang, D. Q., El-Serag, H. B., & Loomba, R. (2021). Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 18(4), 223–238. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00381-6>
- Husniyyah, E. A., Simamora, D. and Widyaningsih, I. (2023) ‘Profil SGPT pada Tikus Wistar Diet Tinggi Lemak yang diberikan Ekstrak Daun Ashitaba’, *Briliant: Jurnal Riset dan Konseptual*, 8(4), p. 1041. doi: 10.28926/briliant.v8i4.1413.
- Ilham, P., Siti, A., & Mia, K. (2019). *Weight Loss on The Ketogenic Diet is Greater Than The Atkins Diet*. 5(1), 626–633.
- Irawan, R. (2019). *Diet Ketogenik* (Vol. 1).
- Johnson, R. J., Perez-Pozo, S. E., Sautin, Y. Y., Manitius, J., Sanchez-Lozada, L. G., Feig, D. I., & Nakagawa, T. (2009). Hypothesis: Could Excessive Fructose Intake and Uric Acid Cause Type 2 Diabetes? *Endocrine Reviews*, 30(1), 96–116.
- Kadita, Pati, K., Indeks, N., Ig, G., Glikemik, B., Tingkat, D. A. N., Pada, K., & Kumo, F. (2016). *Journal of Nutrition*. 4(Jilid 5), 360–367.
- Kahar, H. (2019). Pengaruh Hemolisis Terhadap Kadar Serum Glutamate Pyruvate Transaminase (SGPT) Sebagai Salah Satu Parameter Fungsi Hati. *The*

Journal of Muhammadiyah Medical Laboratory Technologist, 1(1), 1–9.

- Kementrian Kesehatan RI. (2015). Pedoman Umum Pengendalian Obesitas. In *Gastronomía ecuatoriana y turismo local*. (Vol. 1, Issue 69).
- Kendran, A. A. S., Arjana, A. A. G., & Pradnyantari, A. A. S. I. (2017). Aktivitas Enzim Alanine-Aminotransferase Dan Aspartate Aminotransferase Pada Tikus Putih Jantan Yang Diberi Ekstrak Buah Pinang. *Buletin Veteriner Udayana*, 9(2), 132–138.
- Li, R., Li, J., Huang, Y., Li, H., Yan, S., Lin, J., Chen, Y., Wu, L., Liu, B., Wang, G., & Lan, T. (2018). Polydatin attenuates diet-induced nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in mice. *International Journal of Biological Sciences*, 14(11), 1411–1425. <https://doi.org/10.7150/ijbs.26086>
- Luukkonen, P. K., Dufour, S., Lyu, K., Zhang, X. M., Hakkarainen, A., Lehtimäki, T. E., Cline, G. W., Petersen, K. F., Shulman, G. I., & Yki-Järvinen, H. (2020). Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(13), 7347–7354. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922344117>
- Ma, X., Liu, S., Zhang, J., Dong, M., Wang, Y., Wang, M., & Xin, Y. (2020). Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterology*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-1165-z>
- Mahmoud, A. M. (2022). An Overview of Epigenetics in Obesity: The Role of Lifestyle and Therapeutic Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3). <https://doi.org/10.3390/ijms23031341>
- Masood, W., Annamaraju, P., & Uppaluri, K. R. (2020). *Ketogenic Diet*. StatPearls Publishing.
- Maurice, J., & Manousou, P. (2018). CMJv18n3-CME-Manousou.indd. *Cme Gastroenterology*, 18(3), 245–250.
- McDonald, T. J. W., & Cervenka, M. C. (2018). Ketogenic Diets for Adult Neurological Disorders. *Neuroterapi*, 15(4), 1018–1031.
- Morita, J., Yamashita, H., Sugihara, K., Wakamatsu, M., & Sasaki, M. (2020). Spontaneous ocular abnormalities in sprague dawley rats. *Comparative Medicine*, 70(2), 140–144. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-19-000076>
- Moura, M. De, Aparecida, S., Lopes, L., Maria, C., Oliveira, N. De, Pereira, S. S., Oliveira, L. L. De, Gouveia, C., Martinez, J. A., & Milagro, F. I. (2021).

- Diet - induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00647-2>
- Murti, K., Tan, E. I. A., & Irfannuddin, I. (2019). Pengaruh Diet Ketogenik Terhadap Proliferasi Dan Ketahanan Sel Pada Jaringan Pankreas. *Jambi Medical Journal, Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 7(1), 102–116.
- Newsome, P., Francque, S., Harrison, S., Ratziu, V., Van Gaal, L., Calanna, S., Hansen, M., Linder, M., & Sanyal, A. (2019). Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 50(2), 193–203. <https://doi.org/10.1111/apt.15316>
- Patell, R., Dosi, R., Joshi, H., Sheth, S., Shah, P., & Jasdanwala, S. (2014). Non alcoholic fatty liver disease in obesity. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(1), 62–66. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/6691.3953>
- Pondaag, F., Moeis, E., & Waleleng, B. (2014). Gambaran Enzim Hati Pada Dewasa Muda Dengan Obesitas Sentral. *E-CliniC*, 2(2). <https://doi.org/10.35790/ecl.2.2.2014.5101>
- Rafita, I. D., Lisdiana, & Marianti, A. (2019). Pengaruh Ekstrak Kayu Manis Terhadap Gambaran Histopatologi Dan Kadar Sgot-Sgpt Hepar Tikus Yang Diinduksi Parasetamol. *Life Science*, 4(1), 29–37.
- Rehm, J., Samokhvalov, A. V., & Shield, K. D. (2013). Beban Global Penyakit Hati Alkoholik. *Jurnal Hepatol*, 59, 160–168.
- Romadhonni, T., Rampa, E., Prastyawati, R., Sinaga, H., & Dimara, M. M. (2020). Kadar Enzim Serum Glutamate Oksaloasetat Transaminase (Sgot) Dan Serum Glutamate Piruvat Transaminase (Sgpt) Pada Pasien Skizofrenia Di Rsjd Abepura Jayapura. *SCIENTIA : Jurnal Farmasi Dan Kesehatan*, 10(2), 187. <https://doi.org/10.36434/scientia.v10i2.229>
- Salinero, A. E., Anderson, B. M., & Zuloaga, K. L. (2018). Sex Differences in The Metabolic Effects of Diet-Induced Obesity Vary by Age of Onset. *International Journal of Obesity*, 42(5), 1088–1091.
- Schwartz, M. W., Seeley, R. J., Zeltser, L. M., Drewnowski, A., Ravussin, E., Redman, L. M., & Leibel, R. L. (2017). Obesity pathogenesis: An endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 38(4), 267–296. <https://doi.org/10.1210/ER.2017-00111>
- Seidemann, 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*. 4(624), 2–8.
- Sinaga, F. A., Purba, P. H., Silaban, R., Marpaung, D. R., Ginting, M., & Fitri, K. (2019). Efek Hepatoprotektif Minyak Buah Merah Pada Serum Tikus Dengan Aktifitas Fisik Maksimal. *Jurnal Sains Olahraga*, 2(2), 1–11.
- Siswanto, H. (2019). Pengaruh Pemberian Temulawak (Curcuma Xanthorrhiza Roxb.) Dalam Air Minum Terhadap Performan Puyuh Jantan. *Naskah Publikasi Program Studi Peternakan*.
- Sultan, A., Singh, J., & Howarth, F. C. (2020). Mechanisms underlying electro-mechanical dysfunction in the Zucker diabetic fatty rat heart: a model of obesity and type 2 diabetes. *Heart Failure Reviews*, 25(5), 873–886. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09872-4>
- Sun, Y., Ge, X., Li, X., He, J., Wei, X., Du, J., Sun, J., Li, X., Xun, Z., Liu, W., Zhang, H., Wang, Z. Y., & Li, Y. C. (2020). High-fat diet promotes renal injury by inducing oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Cell Death and Disease*, 11(10). <https://doi.org/10.1038/s41419-020-03122-4>
- Susan, M. (2017). *Ketogenic Diet and Metabolic Therapies: Expanded Roles in Health and Disease* (1st ed.). Oxford University Press.
- Trisviana, O. (2019). Pengaruh Pemberian Margarin terhadap Berat Badan dan Kadar Trigliserida Serum Tikus *Sprague dawley*. Universitas Diponegoro.
- Wang, Y., Qi, W., Song, G., Pang, S., Peng, Z., Li, Y., & Wang, P. (2020). High-Fructose Diet Increases Inflammatory Cytokines and Alters Gut Microbiota Composition in Rats. *Mediators of inflammation*, 2020, 6672636. <https://doi.org/10.1155/2020/6672636>
- Watanabe, M., Tozzi, R., Risi, R., Tuccinardi, D., Mariani, S., Basciani, S., Spera, G., Lubrano, C., & Gnessi, L. (2020). Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obesity Reviews*, 21(8), 1–11. <https://doi.org/10.1111/obr.13024>
- Wells, J., Swaminathan, A., Paseka, J., & Hanson, C. (2020). Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy—a review. *Nutrients*, 12(6), 1–19. <https://doi.org/10.3390/nu12061809>

- Widarti, W., & Nurqaidah, N. (2019). Analisis Kadar Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (Sgpt) Dan Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (Sgot) Pada Petani Yang Menggunakan Pestisida. *Jurnal Media Analisis Kesehatan*, 10(1), 35–43. <https://doi.org/10.32382/mak.v10i1.984>
- Wójcik, M., Wessely-Szponder, J., & Kosior-Korzecka, U. (2014). Proliferative and oxidative response of hepatocytes (Hep) and hepatic stellate cells (HSC) isolated from rats exposed to ketogenic diet. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 17(4), 703–711. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0102>
- Yuan, X., Wang, J., Yang, S., Gao, M., Cao, L., Li, X., Hong, D., Tian, S., & Sun, C. (2020). Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition and Diabetes*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41387-020-00142-z>

