

INTERVENSI MODEL PUASA RAMADAN, PUASA DAUD, DAN PUASA SENIN-KAMIS TERHADAP PROFIL LIPID DAN GLUKOSA TIKUS YANG DIINDUKSI *HIGH-FAT-HIGH-FRUCTOSE*

Karya Tulis Ilmiah

**untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



Oleh:

**Naufal Arif Ismail
18711030**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2022**

**INTERVENTION OF RAMADAN FASTING, DAWOOD FASTING, AND MONDAY-
THURSDAY FASTING MODEL ON LIPID PROFILE AND GLUCOSE IN HIGH-
FAT-HIGH-FRUCTOSE-INDUCED RATS**

Scientific Writing

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine



**By:
Naufal Arif Ismail
18711030**

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN

INTERVENSI MODEL PUASA RAMADAN, PUASA DAUD, DAN PUASA SENIN-KAMIS TERHADAP PROFIL LIPID DAN GLUKOSA TIKUS YANG DIINDUKSI HIGH-FAT-HIGH-FRUCTOSE

Karya Tulis Ilmiah

Disusun dan diajukan oleh:

**Naufal Arif Ismail
18711030**

**Telah diseminarkan tanggal: 5 Juli 2021
dan telah disetujui oleh:**

Penguji



**dr. Titis Nurmasitoh, M.Sc
NIK. 057110414**

Pembimbing



**dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc
NIK. 097110101**

**Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



**dr. Umatul Khoiriyah, M.Med.Ed, Ph.D
NIK. 047110101**

**Disahkan
Dekan**



**dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK(K)
NIK. 017110102**

PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmaanirrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Naufal Arif Ismail
NIM : 18711030
Judul KTI : INTERVENSI MODEL PUASA RAMADAN, PUASA DAUD, DAN PUASA SENIN-KAMIS TERHADAP PROFIL LIPID DAN GLUKOSA TIKUS YANG DIINDUKSI *HIGH-FAT-HIGH-FRUCTOSE*
Dosen Pembimbing : dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc

Dengan ini menyatakan bahwa (**pilihan diberi tanda √**) :

Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).

Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 11 Januari 2022

Dosen Pembimbing

dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc
NIK. 097110101

Yang Menyatakan

Naufal Arif Ismail
NIM. 18711030

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL (Bahasa Indonesia)	i
HALAMAN JUDUL (Bahasa Inggris)	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN PUBLIKASI	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
PERNYATAAN	ix
KATA PENGANTAR	x
INTISARI	xi
ABSTRACT	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Keaslian Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Dislipidemia	5
2.2 Hubungan Dislipidemia Terhadap Pankreas dan Glukosa	5
2.3 Puasa dalam Islam	7
2.4 Pengaruh Puasa Terhadap Dislipidemia dan Glukosa	7
2.5 Kerangka Teori	9
2.6 Kerangka Konsep	9
2.7 Hipotesis	9
BAB III. METODE PENELITIAN	10
3.1 Jenis dan Desain Penelitian	10
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	10
3.3 Populasi dan Subyek Penelitian	10
3.4 Variabel Penelitian	11
3.5 Definisi Operasional	11
3.6 Instrumen Penelitian	13
3.7 Alur Penelitian	13
3.8 Bagan Alur Penelitian	16
3.9 Analisis Data	16
3.10 Etika Penelitian	17
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	18
4.1 Hasil	18
4.2 Pembahasan	21
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	29
5.1 Simpulan	29
5.2 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30

LAMPIRAN 35
Lampiran 1. Hasil Analisis Data..... 35
Lampiran 2. *Ethical Clearance* 49
Lampiran 3. Dokumentasi Kegiatan Penelitian 51

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian Sejenis	3
Tabel 2. Kadar profil lipid setelah induksi HFHF	18
Tabel 3. Kadar glukosa setelah induksi HFHF	19
Tabel 4. Kadar profil lipid setelah intervensi model puasa.....	20
Tabel 5. Kadar glukosa setelah intervensi model puasa	20

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme Resistansi Insulin akibat <i>Overnutrition</i>	6
Gambar 2. Mekanisme Kegagalan Sel B Pankreas Akibat Lipotoksisitas	6
Gambar 3. Mekanisme Perbaikan Profil Lipid Akibat Puasa	8
Gambar 4. Kerangka Teori	9
Gambar 5. Kerangka Konsep	9
Gambar 6. Bagan Alur Penelitian.....	16

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 11 Januari 2022



Naufal Arif Ismail
18711030

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil 'alamin, segala puji bagi Allah penguasa alam semesta. Berkat limpahan rahmat dan hidayah-Nya kita bisa menikmati manisnya iman, indahnya Islam, dan nikmat diterima taubatnya. Salah satu dari banyaknya nikmat dari Allah SWT yang patut penulis syukuri yaitu diberikannya ketahanan sehingga mampu menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan baik dan bersahaja. Tak lupa *shalawat* beriringkan salam selalu tercurahkan kepada junjungan agung kita Rasulullah Muhammad SAW, karena melalui lisan, perbuatan, dan dakwahnya kita dapat memeluk agama yang sempurna, satu-satunya agama yang dirahmati oleh Allah, agama yang dibawa oleh para Nabi dan Rasul yang diutus-Nya, yaitu agama Islam yang mulia.

Zaman telah berlalu, Islam pun pernah berjaya di masa lalu, meskipun sekarang penganutnya sering terlena oleh waktu. Alangkah banyak ayat Al-Quran berbicara tentang waktu. Akan tetapi, bagi kebanyakan orang menganggap hal itu hanyalah angin lalu. Penulis bukanlah Imam Syafi'i yang pandai membuat orang lain terpana karena alunan penanya yang menari-nari di atas buku. Penulis juga bukanlah Muhammad Al-Fatih bersama pasukannya yang pandai menyerbu. Penulis juga bukanlah Ar-Razi yang meletakkan prinsip dasar vaksin sehingga dunia pun tahu. Penulis hanyalah seorang pemuda yang selalu penasaran terhadap sejarah dan ilmu pengetahuan baru. Oleh karena itu, penulis mencurahkan segenap kemampuannya untuk mengeksplorasi Islam dan kedokteran dalam khazanah ilmu.

Saat ini, penulis telah selesai melaksanakan penelitian mengenai intervensi model Puasa Ramadan, Puasa Daud, dan Puasa Senin-Kamis terhadap profil lipid dan glukosa tikus yang diinduksi *high-fat-high-fructose*. Tujuan dari dilakukannya penelitian ini tidak lain untuk memberikan kontribusi terhadap Islam dan ilmu kedokteran. Apresiasi setinggi-tingginya dan terimakasih seluas-luasnya penulis ucapkan kepada segenap orangtua, guru-guru, dan sahabat-sahabat sekalian yang tidak mungkin penulis ucapkan satu per satu karena tidaklah cukup untuk dituliskan semua besarnya bentuk dukungan kepada penulis pada secarik kertas mungil ini. *Jazakumullahu khairan*. Semoga Allah senantiasa membalas dan melimpahkan kebaikan atas kontribusi yang telah diberikan kepada penulis.

Bagaikan tak ada gading yang tak retak. Meskipun penulis optimis dan memberikan yang terbaik dalam menyelesaikan penelitian ini, penulis menyadari bahwa sungguh masih banyak kekurangan dalam persiapan, penelitian, dan penulisan karya tulis ilmiah ini. Oleh karena itu, penulis membuka hati dan pikiran bagi siapapun yang memberikan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap karya tulis ilmiah ini dapat memberikan manfaat semaksimal mungkin bagi siapapun yang membacanya dan dapat memberikan kontribusi dalam kemajuan Islam untuk meraih kembali kejayaannya serta kemajuan ilmu kedokteran di negara Indonesia ini.

Yogyakarta, 11 Januari 2022
Naufal Arif Ismail
18711030

INTERVENSI MODEL PUASA RAMADAN, PUASA DAUD, DAN PUASA SENIN-KAMIS TERHADAP PROFIL LIPID DAN TIKUS YANG DIINDUKSI *HIGH-FAT-HIGH-FRUCTOSE*

Naufal Arif Ismail¹, Miranti Dewi Pramaningtyas², Titis Nurmasitoh²

¹Mahasiswa Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

²Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

INTISARI

Latar Belakang: Asupan *high-fat-high-fructose* (HFHF) menyebabkan dislipidemia dan berkontribusi pada resistansi insulin dan kenaikan glukosa. Puasa intermiten dalam Islam, seperti Puasa Ramadan (PR), Puasa Daud (PD), dan Puasa Senin-Kamis (PS) yang berpotensi dapat memperbaiki hal tersebut namun belum dievaluasi.

Tujuan Penelitian: Penelitian bertujuan mengevaluasi efek intervensi model puasa dalam Islam pada profil lipid dan glukosa tikus yang diinduksi HFHF.

Metode: Sebanyak dua puluh lima ekor tikus Wistar jantan berusia 8 pekan secara acak dibagi menjadi lima kelompok. i) N, kontrol diet normal; ii) I, kontrol diet HFHF; iii) MPR, berpuasa setiap hari; iv), MPD, pada hari pertama puasa (tidak makan dan minum), hari ke-2 bebas makan dan minum, dan hari ke-3 puasa lagi lalu diulang sampai seterusnya; v) MPS, berpuasa hanya pada hari Senin dan Kamis. Kelompok MPR, MPD, dan MPS diintervensi berdasarkan model puasanya setelah 14 hari diinduksi HFHF. Durasi puasa adalah 14 jam (17:00 – 07:00), dalam periode 29 hari. Pengukuran profil lipid dan glukosa dilakukan setelah induksi HFHF (*pre-test*) dan setelah intervensi puasa (*post-test*). Data dianalisis menggunakan uji *One-Way ANOVA* dilanjutkan dengan *post hoc Bonferroni* atau menggunakan *Kruskal-Wallis* dilanjutkan dengan *Mann-Whitney*.

Hasil: HFHF mengakibatkan dislipidemia yang signifikan pada semua kelompok yang diinduksi HFHF lalu sedikit meningkatkan glukosa meskipun tidak signifikan dibanding kelompok normal. Intervensi variasi model puasa memperbaiki profil lipid yang tergantung intensitas pada kelompok MPR, MPD, dan MPS dibanding kelompok I. Kadar glukosa kelompok intervensi model puasa juga lebih rendah dibanding kelompok induksi HFHF saja meskipun tidak signifikan.

Kesimpulan: Hasil ini menunjukkan wawasan baru, variasi model puasa dalam Islam dapat menjadi alternatif untuk memperbaiki dislipidemia dan menurunkan kadar glukosa yang disebabkan oleh HFHF.

Kata kunci: dislipidemia, glukosa, *high-fat-high-fructose*, puasa intermiten

INTERVENTION OF RAMADAN FASTING, DAWOOD FASTING, AND MONDAY-THURSDAY FASTING MODEL ON LIPID PROFILE AND GLUCOSE IN HIGH-FAT-HIGH-FRUCTOSE-INDUCED RATS

Naufal Arif Ismail¹, Miranti Dewi Pramaningtyas², Titis Nurmasitoh²

¹*Undergraduate Student in Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia*

²*Department of Physiology, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia*

ABSTRACT

Background: High-fat-high-fructose (HFHF) intake causes dyslipidaemia and contributes to developing insulin resistance and glucose increase. Intermittent fasting in Islam, such as Ramadan fasting, Dawood fasting, and Monday-Thursday fasting, potentially improve these problems but has not been evaluated.

Objective: This study evaluates the effect of the intervention intermittent fasting models in Islam on glucose in HFHF-induced rats.

Methods: Twenty-five 8-week-old male Wistar rats were randomly divided into five groups. i) N, normal dietary control; ii) I, HFHF dietary control; iii) MPR, fasting every day; iv), MPD, on the first day of fasting (not eating and drinking), the second day free to eat and drink, and the third day of fasting again and then repeated until so on; v) MPS, fast only on Mondays and Thursdays. The MPR, MPD, and MPS groups intervened based on their fasting model after 14 days of HFHF induced. The duration of fasting was 14 hours (17:00 – 07:00), in a period of 29 days. Measurement of lipid and glucose profiles was performed after HFHF induction (pre-test) and after fasting intervention (post-test). Data were analysed using the One-Way ANOVA followed by post hoc Bonferroni or nonparametric data using Kruskal-Wallis followed by Mann-Whitney.

Results: HFHF resulted in significant dyslipidaemia in all HFHF-induced groups and slightly increased glucose, although not significantly compared to the normal group. Fasting model variation interventions improved the intensity-dependent lipid profiles of the MPR, MPD, and MPS groups compared to the I group. The glucose levels in fasting model intervention groups were lower than the HFHF induction group alone, although not significant.

Conclusions: These results suggest new insights, variations in fasting models in Islam may be an alternative to improving dyslipidaemia and lowering glucose levels caused by HFHF.

Keywords: dyslipidaemia, glucose, high-fat-high-fructose, intermittent fasting

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit tidak menular (PTM) atau *noncommunicable disease* (NCD) adalah masalah kesehatan utama secara global. Menurut data dari *World Health Organization* (WHO), sebanyak 41 juta orang meninggal setiap tahunnya akibat PTM dan ini setara dengan 71% dari total kematian secara global (WHO, 2018). Sedangkan di Indonesia, menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemendes RI), penyebab angka kematian tertinggi di Indonesia juga disebabkan oleh PTM (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Penyakit tidak menular terdiri dari penyakit kardiovaskular (PKV) seperti serangan jantung dan stroke dengan angka kematian tertinggi, kemudian disusul kanker, penyakit pernapasan kronis seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan asma, serta diabetes mellitus (Kementerian Kesehatan RI, 2017). Risiko utama yang mendasari terjadinya PKV adalah dislipidemia, yaitu suatu serangkaian keadaan terjadinya peningkatan kadar *low density lipoprotein* (LDL), trigliserida (TG), dan kolesterol total (*total cholesterol*, TC), serta berkurangnya kadar *high density lipoprotein* (HDL) sehingga terjadi deposit lemak di pembuluh darah yang menyebabkan aterosklerosis (Oh et al., 2018; Redinger, 2007). Selain itu, melalui mekanisme stres oksidatif, terganggunya persinyalan insulin, dan lipotoksitas, dislipidemia akan mengakibatkan resistansi insulin dan mendasari terjadinya kegagalan sel β pankreas (Rehman & Akash, 2016; Yang et al., 2008). Apabila tidak ditangani, hal tersebut akan berkontribusi terhadap perkembangan diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) (Oh et al., 2018).

Pola hidup yang kurang sehat, konsumsi diet tinggi kalori, dan konsumsi diet tinggi lemak (*high-fat diet*, HFD) berlebihan adalah faktor risiko utama penyebab dislipidemia. Oleh karena itu, pengendalian dislipidemia merupakan kunci utama (Kolovou, 2005). Selain itu, efek yang ditimbulkan oleh HFD dapat diperparah oleh asupan fruktosa (*high-fat-high-fructose*, HFHF) yang biasanya terkandung dalam minuman kemasan dan *softdrink*, efeknya berupa dislipidemia dan resistansi insulin yang dapat berkembang menjadi sindrom metabolik dan DMT2 (Huang et al., 2004).

Terapi farmakologi kasus dislipidemia biasanya ditangani dengan obat golongan *statin*. Namun, penggunaan *statin* dapat menimbulkan efek samping yang merugikan misalnya rhabdomyolisis, gangguan fungsi ginjal, gangguan fungsi hepar, dan meningkatkan risiko terjadinya DMT2 (Ward et al., 2019). Di samping itu, salah satu terapi non-farmakologis pengendalian dislipidemia adalah dengan modifikasi gaya hidup misalnya dengan mengurangi asupan karbohidrat dan lemak, menghentikan kebiasaan merokok, memperbanyak asupan makanan berserat, memperbanyak aktivitas, dan berpuasa.

Salah satu perubahan diet berupa puasa terjadi selama bulan Ramadan. Umat Muslim diperintahkan untuk menahan diri untuk makan dan minum dari terbitnya fajar hingga terbenamnya matahari selama 28 – 30 hari di bulan Ramadan. Dalam dua dekade terakhir, puasa telah menjadi topik yang menarik untuk diteliti sehingga menghasilkan banyak penelitian tentang efek puasa khususnya puasa *intermittent* atau *time restricted fasting* (TRF) yang salah satunya adalah Puasa Ramadan (Cho et al., 2019; Trepanowski & Bloomer, 2010). Beberapa penelitian melaporkan baik pada hewan coba maupun pada manusia, puasa terbukti memiliki beberapa efek positif terhadap parameter metabolik (Mattson et al., 2017a). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Zare et al. (2011) di Singapura, Puasa Ramadan terbukti dapat memperbaiki profil lipid dengan mengurangi LDL, TG, dan total kolesterol pada manusia. Hal serupa juga dilaporkan penelitian observasional oleh Akaberi et al. (2014) di Iran bahwa Puasa Ramadan dapat memperbaiki profil lipid pada manusia.

Selain itu, penelitian lain menyebutkan bahwa puasa intermiten pada tikus selama 12 jam per hari selama 2 bulan menunjukkan hasil penurunan kadar biomarker stres oksidatif *malondialdehyde* (MDA) dan memperbaiki profil lipid tikus yang diberi perlakuan puasa *intermittent* daripada kelompok kontrol (Nurmasitoh et al., 2018). Penentuan durasi puasa pada model hewan coba bermacam-macam dan tidak ada ketentuan khusus, namun penyesuaian waktu puasa pada hewan coba menganalogikan durasi puasa pada manusia. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Jeong et al. (2011) digunakan penyesuaian waktu puasa 24 jam atau 12 jam menurut penelitian Farooq et al., (2006). Sedangkan, penentuan waktu puasa pada penelitian ini adalah 14 jam karena menyesuaikan rentang durasi puasa di negara-

negara Asia Tenggara yaitu 13 jam 9 menit sampai 14 jam 41 menit (Hananto, 2020). Tikus adalah hewan nokturnal yang memiliki fisiologi yang berbeda terhadap manusia. Menurut beberapa penelitian, pemodelan puasa pada tikus sebaiknya dilakukan pada malam hari (Bucaktepe et al., 2016; Salim et al., 2007).

Meskipun telah banyak penelitian mengenai puasa khususnya Puasa Ramadan baik pada hewan maupun manusia, sampai saat ini belum ditemukan penelitian yang membandingkan secara langsung antara efek Puasa Ramadan, Puasa Daud, dan Puasa Senin-Kamis terutama pada profil lipid dan glukosa. Lalu, penulis juga tidak menemukan literatur terkait pengaruh Puasa Daud dan Puasa Senin-Kamis terhadap penyakit yang ditimbulkan oleh asupan HFHF secara jelas. Oleh karena itu, penulis berinisiatif melakukan penelitian terkait perbandingan efek Puasa Ramadan, Puasa Daud, dan Puasa Senin-Kamis terhadap tikus yang diinduksi HFHF.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh intervensi model Puasa Ramadan, Puasa Daud, dan Puasa Senin-Kamis terhadap profil lipid dan glukosa tikus yang diinduksi HFHF?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh intervensi model Puasa Ramadan, Puasa Daud, dan Puasa Senin-Kamis terhadap profil lipid dan glukosa tikus yang diinduksi HFHF.

1.4 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Penelitian Sejenis

Penulis	Judul	Metode	Hasil	Perbedaan
(Nurmasitoh et al., 2018)	<i>Intermittent fasting decreases oxidative stress parameters in Wistar rats (Rattus norvegicus)</i>	Eksperimen hewan coba	Puasa intermiten 12 jam menurunkan stres oksidatif, ditunjukkan oleh penurunan konsentrasi MDA, kolesterol total, trigliserida, dan LDL.	Penggunaan durasi puasa 12 jam, hanya Puasa Ramadan

Tabel 1. Lanjutan

Penulis	Judul	Metode	Hasil	Perbedaan
(Akaberi et al., 2014)	<i>Does fasting in Ramadan ameliorate Lipid profile? A prospective observational study</i>	Prospektif observational	Puasa Ramadhan efektif untuk memperbaiki rasio HDL, dan LDL / HDL dan TG / HDL, serta dapat menjadi pelindung penyakit arteri koroner	Hanya menggunakan Puasa Ramadhan yang diujikan pada subjek manusia
(Rahbar et al., 2019)	<i>Effects of Intermittent Fasting during Ramadan on Insulin-like Growth Factor-1, Interleukin 2, and Lipid Profile in Healthy Muslims</i>	Eksperimental dengan <i>pre-post test</i>	Puasa Ramadhan menurunkan kadar IGF-1, IL-2, dan serum lipid.	Hanya menggunakan Puasa Ramadhan yang diujikan pada subjek manusia, mengukur IGF-1, IL-2, dan serum lipid

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Teoritis

- Menambah khazanah keilmuan Islam dan medis mengenai perbandingan efek Puasa Daud, Puasa Senin-Kamis, dan Puasa Ramadhan secara *in vivo*.
- Menjadi rujukan penelitian-penelitian berikutnya mengenai efek hipolipidemic berbasis puasa dalam Islam.
- Mengamalkan amalan Insan Ulil Albab dan merealisasikan Catur Dharma UII.

1.5.2 Praktis

- Memberikan inovasi baru mengenai tatalaksana non-farmakologis kasus dislipidemia berbasis puasa dalam Islam.
- Menggali lebih dalam terhadap hikmah dan khazanah puasa terhadap kesehatan terutama kasus dislipidemia.
- Membantu menurunkan insidensi dan prevalensi kasus dislipidemia

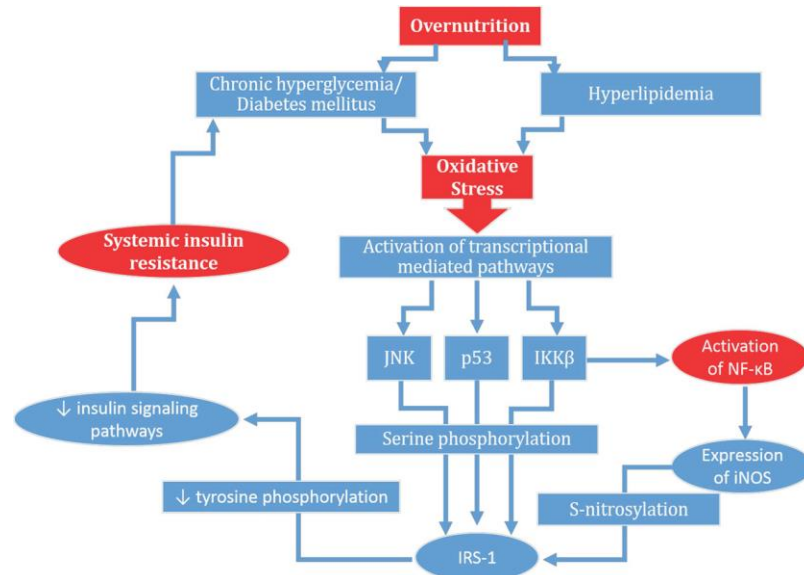
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dislipidemia

Dislipidemia adalah faktor risiko penyakit kardiovaskular dan metabolisme. Pada kondisi dislipidemia, terjadi abnormalitas profil lipid pada darah. Hal ini ditandai dengan peningkatan LDL, TG, dan TC, serta rendahnya HDL. Dislipidemia dapat diklasifikasikan menjadi dislipidemia primer akibat kelainan genetik dan dislipidemia sekunder akibat penyakit lain seperti diabetes mellitus, konsumsi alkohol secara kronis, penggunaan kortikosteroid, dan konsumsi HFD. Pada umumnya seseorang yang mengalami dislipidemia tidak menunjukkan adanya keluhan dan gejala klinik. Gejala klinik baru akan muncul saat terjadinya komplikasi akibat dislipidemia (PB Perkeni, 2019).

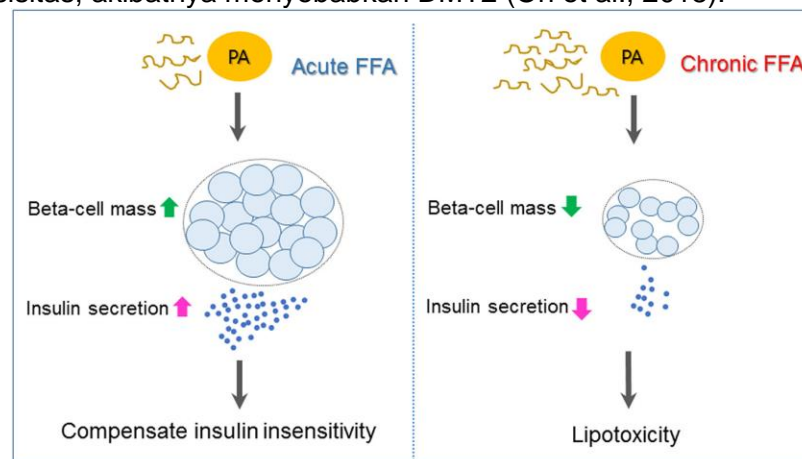
2.2 Hubungan Dislipidemia Terhadap Pankreas dan Glukosa

Dislipidemia juga berperan dalam stres oksidatif. Kondisi dislipidemia mendorong terjadinya modifikasi oksidatif LDL, glikasi protein, dan autooksidasi glukosa sehingga menyebabkan produksi berlebihan produk peroksidasi lipid yang ditandai dengan naiknya biomarker *malondialdehyde* (MDA) dan akibatnya menyebabkan stres oksidatif (Yang et al., 2008). Dislipidemia akibat konsumsi diet tinggi lemak (HFD) berlebihan menyebabkan produksi stres oksidatif melalui aktivasi spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*, ROS). Stres oksidatif akan mengaktifkan berbagai jalur yang dimediasi transkripsi seperti p38, *jun NH2-terminal kinase* (JNK), dan *inhibitor kB kinase* β (IKK β). Dengan berbagai jalur ini, selanjutnya stres oksidatif mengaktifkan fosforilasi serin dan mengaktifkan *nuclear factor kappa-B* (NF- κ B). Di sisi lain, NF- κ B juga mengaktifkan ekspresi iNOS yang juga menginduksi *S-nitrosylation* dari *insulin receptor substrate-1* (IRS-1). *S-nitrosylation* dan fosforilasi serin selanjutnya menekan fosforilasi tirosin dari jalur pensinyalan insulin yang pada akhirnya menghasilkan resistansi insulin di hati, adiposit, dan otot rangka (Rehman & Akash, 2016).



Gambar 2. Mekanisme Resistansi Insulin akibat Overnutrition (Rehman & Akash, 2016)

Mekanisme lain akibat dislipidemia yang mendasari kegagalan sel β pankreas adalah melalui lipotoksitas. Ketika terjadi resistansi insulin dan dislipidemia akibat intake karbohidrat dan HFD yang tinggi, peningkatan asam lemak bebas (*free fatty acid*, FFA) secara akut meningkatkan massa sel β dan sekresi insulin untuk mengkompensasi ketidaksensitivitas insulin. Sedangkan, peningkatan FFA secara kronis justru mengakibatkan disfungsi dan apoptosis sel β pankreas akibat lipotoksitas, akibatnya menyebabkan DMT2 (Oh et al., 2018).



Gambar 1. Mekanisme Kegagalan Sel B Pankreas Akibat Lipotoksitas (Oh et al., 2018)

2.3 Puasa dalam Islam

Puasa di dalam Islam didefinisikan sebagai tidak mengonsumsi makanan dan minuman dari terbitnya fajar sampai terbenamnya matahari. Waktu puasa bergantung terhadap daerah, sehingga perbedaan lokasi belahan bumi akan berpengaruh terhadap perbedaan durasi puasa. Dalam Islam hukum puasa ada yang bersifat wajib seperti Puasa Ramadan dan ada yang bersifat *sunnah* atau dianjurkan seperti Puasa Daud dan Puasa Senin-Kamis. Perintah puasa terdapat dalam Al-Quran, di antara dalilnya:

"Hai orang-orang yang beriman, diwajibkan atas kamu berpuasa sebagaimana diwajibkan atas orang-orang sebelum kamu agar kamu bertakwa." (QS. Al-Baqarah: 183.

Terdapat beberapa jenis puasa di dalam Islam, misalnya Puasa Ramadan, Puasa Daud, dan Puasa Senin-Kamis. Pada bulan Ramadan, umat Islam akan melaksanakan puasa selama sebulan penuh. Lalu, Puasa Daud adalah puasa yang dilakukan sehari puasa dan sehari tidak. Dalil Puasa Daud yaitu:

"Puasa yang paling disukai di sisi Allah adalah Puasa Daud, dan shalat yang paling disukai Allah adalah Shalat Nabi Daud. Beliau biasa tidur di pertengahan malam dan bangun pada sepertiga malam terakhir dan beliau tidur lagi pada seperenam malam terakhir. Sedangkan beliau biasa berpuasa sehari dan buka sehari." (HR. Bukhari 3420)

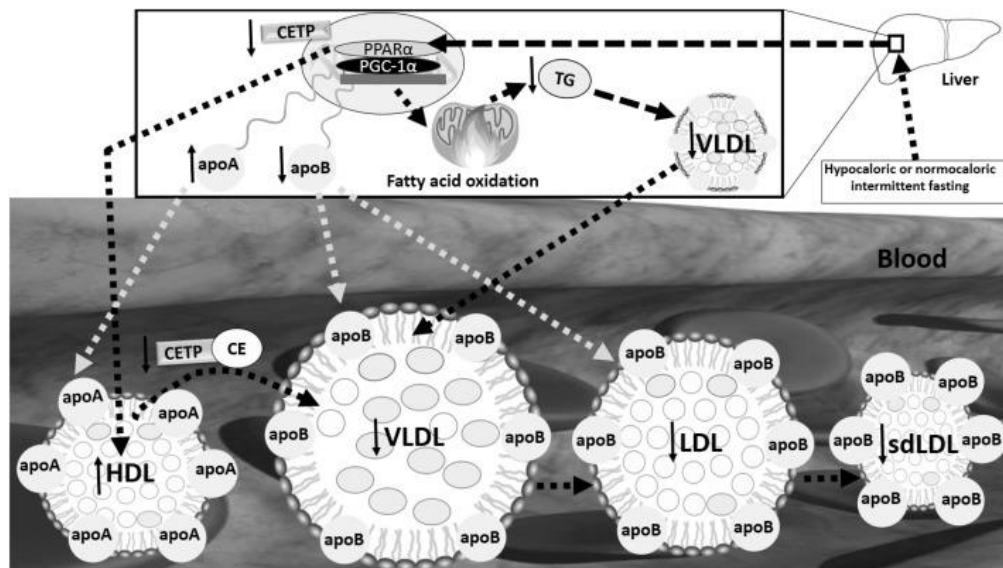
Kemudian, Puasa Senin-Kamis yaitu puasa yang dilakukan pada hari Senin dan Kamis. Anjuran Puasa Senin-Kamis didasarkan oleh sabda Rasulullah Muhammad *shallallahu 'alaihi wasallam*:

"Berbagai amalan dihadapkan (pada Allah) pada hari Senin dan Kamis, maka aku suka jika amalanku dihadapkan sedangkan aku sedang berpuasa." (HR. Tirmidzi no. 747).

2.4 Pengaruh Puasa Terhadap Dislipidemia dan Glukosa

Saat seseorang berpuasa dengan benar, intake kalori dan lemak akan berkurang sehingga akan memperbaiki profil lipid. Perbaikan profil lipid selama puasa disebabkan oleh modulasi molekul di hati dengan terekspresinya *peroxisome*

proliferator-activated receptor α (PPAR α) dan *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1- α* (PGC-1 α). Kedua molekul ini menyebabkan peningkatan oksidasi asam lemak dan produksi apoA, sedangkan apoB menurun. Oksidasi asam lemak yang meningkat menyebabkan penurunan TG hati, sehingga menurunkan produksi *very low-density lipoprotein* (VLDL), LDL dan *small dense LDL* (sdLDL). Peningkatan kadar HDL disebabkan oleh produksi apoA yang meningkat. Sebagai akibat dari penurunan kadar VLDL, LDL dan sdLDL, terjadi kehilangan kolesterol dan TG yang diangkut di dalamnya, hal ini mencerminkan penurunan kolesterol serum dan TG melalui puasa intermiten (Santos & Macedo, 2018).

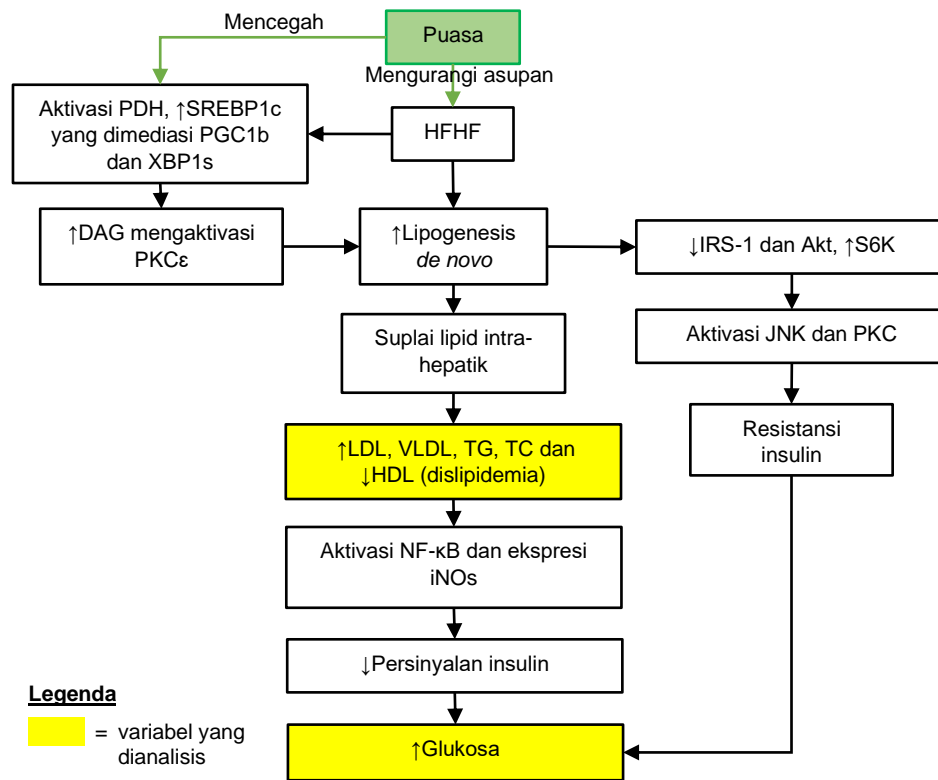


Gambar 3. Mekanisme Perbaikan Profil Lipid Akibat Puasa (Santos & Macedo, 2018)

Sebuah meta-analisis menyimpulkan bahwa terjadi penurunan signifikan terhadap glukosa saat puasa dibandingkan dengan yang tidak berpuasa. Ini berlaku baik pada laki-laki maupun perempuan. Mekanisme penurunan glukosa pada orang yang berpuasa yaitu melalui perubahan pola tidur karena terbangun pada malam hari untuk melaksanakan sahur. Perubahan ini akan berpengaruh terhadap perubahan kadar leptin, neuropeptida-Y, dan insulin. Selain itu, adanya perubahan jam tidur membuat beberapa hormon seperti melatonin, kortisol, testoteron, produk pituitari, dan produk

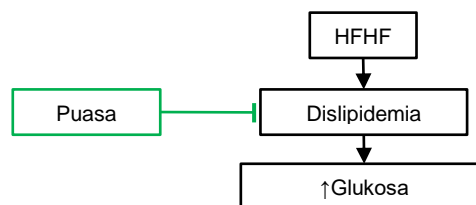
tiroid mengalami perubahan sehingga pengambilan dan penggunaan energi akan lebih besar dan mengakibatkan penurunan kadar glukosa (Kul et al., 2014).

2.5 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

Terdapat pengaruh intervensi variasi puasa terhadap profil lipid dan glukosa pada tikus yang diinduksi HFHF.

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *animal experimental* dengan desain *pre-test* dan *post-test randomized control group*.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia (FK UII) dan Laboratorium Penelitian dan Pengujian Terpadu Universitas Gadjah Mada (LPPT UGM) dengan durasi waktu 3 bulan.

3.3 Populasi dan Subyek Penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi penelitian ini adalah tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan usia 8-10 pekan dengan berat 150-230 gram.

3.3.2 Subyek Penelitian

Sampel diambil dari populasi menggunakan teknik *simple random sampling* kemudian dibagi menjadi lima kelompok:

1. Kelompok normal (N): Diet normal dengan pakan normal 20 g/hari.
2. Kelompok induksi (I): Pakan normal + induksi HFHF
3. Kelompok model Puasa Ramadan (MPR): induksi HFHF + intervensi model Puasa Ramadhan
4. Kelompok model Puasa Daud (MPD): induksi HFHF + intervensi model Puasa Daud
5. Kelompok model Puasa Senin-Kamis (MPS): induksi HFHF + intervensi model Puasa Senin-Kamis

Kriteria inklusi:

1. Jantan
2. Berat 150-230 gram
3. Sehat
4. Usia 8-10 pekan

Kriteria eksklusi:

1. Tikus mengalami sakit yang dinilai dari perubahan fisik dan perilaku
2. Tikus tidak mengalami dislipidemia setelah induksi HFHF yang dihitung sebagai rerata tiap kelompok tikus yang diinduksi HFHF
3. Tikus mati saat penelitian berlangsung

3.3.3 Besar Sampel

Estimasi jumlah sampel pada penelitian ini mengacu pada rumus besar sampel Federer (Federer, 1967). Perhitungan menurut rumus Federer adalah sebagai berikut:

$(t-1) (n-1) \geq 15$	Keterangan: t = banyaknya kelompok pada penelitian n = banyaknya sampel tiap kelompok
$(5-1) (n-1) \geq 15$	
$4n-4 \geq 15$	
$4n \geq 19$	
$n \geq 4,75$	

Berdasarkan perhitungan tersebut, jumlah tikus yang digunakan untuk tiap kelompok yaitu sebanyak 5 ekor dan terdapat 5 kelompok perlakuan. Dengan mempertimbangkan risiko *drop out*, maka setiap kelompok ditambahkan tikus cadangan sebanyak 10% atau sama dengan 1 ekor hewan coba di setiap kelompok. Sehingga total sampel yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 30 ekor tikus.

3.4 Variabel Penelitian

- 3.4.1 Variabel Bebas: Intervensi Model Puasa Ramadan, Puasa Daud, dan Puasa Senin-Kamis
- 3.4.2 Variabel Terikat: Profil lipid (HDL, LDL, TG dan TC) dan glukosa darah puasa

3.5 Definisi Operasional

- 3.5.1 Model Puasa Ramadhan yang dimaksud dalam penelitian ini yaitu tikus dikondisikan puasa selama 14 jam (pukul 17.00 – 07.00) di malam hari dalam periode 29 hari berturut-turut. Tikus dikondisikan berpuasa di malam hari karena tikus merupakan hewan nokturnal. Tidak ada durasi puasa spesifik untuk tikus, penentuan durasi hanya penyesuaian durasi puasa pada manusia. Berdasarkan jurnal yang didapatkan, penelitian yang dilakukan oleh Jeong *et al.*, (2011) menggunakan waktu puasa 24 jam atau 12 jam menurut penelitian Farooq *et al.*, (2006). Penentuan waktu puasa pada penelitian ini adalah 14

jam karena menyesuaikan rentang durasi puasa di negara-negara Asia Tenggara yaitu 13 jam 9 menit sampai 14 jam 41 menit (Hananto, 2020).

- 3.5.2 Model Puasa Daud yang dimaksud dalam penelitian ini yaitu tikus dikondisikan sehari puasa dan sehari tidak puasa dengan lama waktu puasa selama 14 jam (pukul 17.00 – 07.00) di malam hari dan dilakukan dalam periode 29 hari berturut-turut.
- 3.5.3 Model Puasa Senin-Kamis yang dimaksud dalam penelitian ini yaitu tikus dikondisikan puasa selama 14 jam (pukul 17.00 – 07.00) di malam hari pada hari Senin dan Kamis dalam periode 29 hari berturut-turut.
- 3.5.4 Induksi pada penelitian ini adalah modifikasi metode Adam *et al.* (2008) dan Gunawan, Sitorus dan Rosidah (2018) yaitu menggunakan *high-fat high-fructose* (HFHF) yang dibuat dengan cara 40% kuning telur puyuh dan 60% minyak goreng bekas pakai lalu diberikan sekali setiap pagi menggunakan sonde oral sebanyak 2 mL selama periode induksi 14 hari pada kelompok I, MPR, MPD, dan MPS. Kemudian tikus diberi akses bebas larutan fruktosa dalam air minum 30%/900 mL/botol (J. S. Lee et al., 2015). Pada masa induksi ini juga tikus tetap diberikan pakan normal.
- 3.5.5 Pengambilan darah melalui *plexus retroorbitalis* sebanyak 2-3 mL untuk pengukuran profil lipid dan glukosa dilakukan setelah induksi HFHF (hari ke-23) dan setelah intervensi model puasa (hari ke-54) yang sebelumnya tikus dikondisikan puasa selama 12 jam di luar masa induksi (hari ke-23) atau intervensi (hari ke-54). Serum diperoleh dari darah yang disentrifugasi pada 8000 rpm selama 10 menit.
- 3.5.6 Pengukuran profil lipid serum yang terdiri dari HDL, LDL, TG, dan TC diukur dengan metode *cholesterol oxidase-peroxidase aminoantipirin* (CHOD-PAP) atau fotometrik enzimatis menggunakan *Photometer Microlab 300* (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Jerman) dan dinyatakan dalam satuan mg/dL.
- 3.5.7 Pengukuran glukosa berasal dari darah *plexus retroorbitalis* menggunakan alat *EasyTouch® GCU* (Wuxi Xinda Medical Device Co. Ltd, Cina) yang dinyatakan dalam satuan mg/dL (Dai et al., 2004).

- 3.5.8 Tikus dianggap mengalami dislipidemia ketika rerata kadar LDL, TG, dan TC kelompok yang diberi HFHF signifikan lebih tinggi daripada kelompok kontrol normal, serta rerata kadar HDL signifikan lebih rendah dari rerata kadar HDL pada kelompok kontrol normal. Sedangkan, kadar glukosa darah tidak digunakan sebagai parameter keberhasilan induksi karena penelitian ini bukan bertujuan untuk menginduksi DM.

3.6 Instrumen Penelitian

3.6.1 Alat

- a. *Photometer Microlab 300* (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Jerman)
- b. *EasyTouch® GCU* (Wuxi Xinda Medical Device Co. Ltd, Cina)
- c. Masker
- d. Sarung tangan
- e. Gelas beaker
- f. Kandang berukuran 40x20x20 cm

3.6.2 Bahan

- a. Pakan AD2 (PT Japfa Comfeed Indonesia, Tbk, Indonesia) sebagai pakan normal
- b. Kuning telur puyuh
- c. Minyak goreng bekas pakai
- d. *Zoletil® 50* berisi *tiletamine* dan *zolazepam* (Virbac S.A. Laboratories, Prancis)
- e. Sekam kayu
- f. Alkohol 70%
- g. Kertas tisu

3.7 Alur Penelitian

3.7.1 Persiapan Hewan Coba

Pada hari ke-0 hingga ke-7, sebanyak 30 ekor tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*) didapatkan dari laboratorium fisiologi FK UII. Sebelum memulai

perlakuan, hewan coba diaklimatisasi di dalam kandang secara individu selama tujuh hari. Suhu diatur pada 20-26 °C, kelembaban udara 40-70 %, dengan ventilasi yang cukup tetapi tidak boleh ada jendela terbuka. Pencahayaan diatur 12 jam terang dan 12 jam gelap. Kebersihan kandang dijaga dengan intensitas pembersihan setidaknya 2 kali/pekan (National Research Council of The National Academies, 2011). Setelah aklimatisasi selama tujuh hari, tikus dirandomisasi menggunakan teknik *simple random sampling* untuk dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu: normal (N), induksi (I), model Puasa Ramadan (MPR), model Puasa Daud (MPD), dan Puasa Senin-Kamis (MPS).

3.7.2 Protokol Induksi HFHF

1. Induksi HFHF dilakukan pada hari ke-8 setelah aklimatisasi hingga hari ke-22. Lama induksi HFHF adalah 14 hari atau dua pekan.
2. Cara pembuatan HFHF yaitu dengan modifikasi metode Adam *et al.* (2008) dan Gunawan, Sitorus dan Rosidah (2018) yaitu dengan cara 40% kuning telur puyuh dan 60% minyak goreng bekas pakai lalu diberikan satu kali menggunakan sonde oral sebanyak 2 mL setiap pagi. Kemudian tikus diberi akses bebas larutan fruktosa dalam air minum 30%/900 mL/botol (J. S. Lee *et al.*, 2015).
3. Pada waktu induksi, kelompok tikus I, MPR, MPD, dan MPS tetap diberikan pakan normal 20 g/hari.
4. Induksi HFHF mengakibatkan dislipidemia dianggap berhasil jika rerata kadar HDL, LDL, TG, dan TC pada uji One-Way ANOVA signifikan dan pada uji *post-hoc Bonferroni* kelompok tikus I, MPR, MPD, dan MPS memiliki rerata yang berbeda signifikan dibandingkan kelompok N. Sedangkan, kadar glukosa darah tidak digunakan sebagai parameter keberhasilan induksi karena penelitian ini bukan bertujuan untuk menginduksi DM.

3.7.3 Protokol Intervensi Variasi Model Puasa

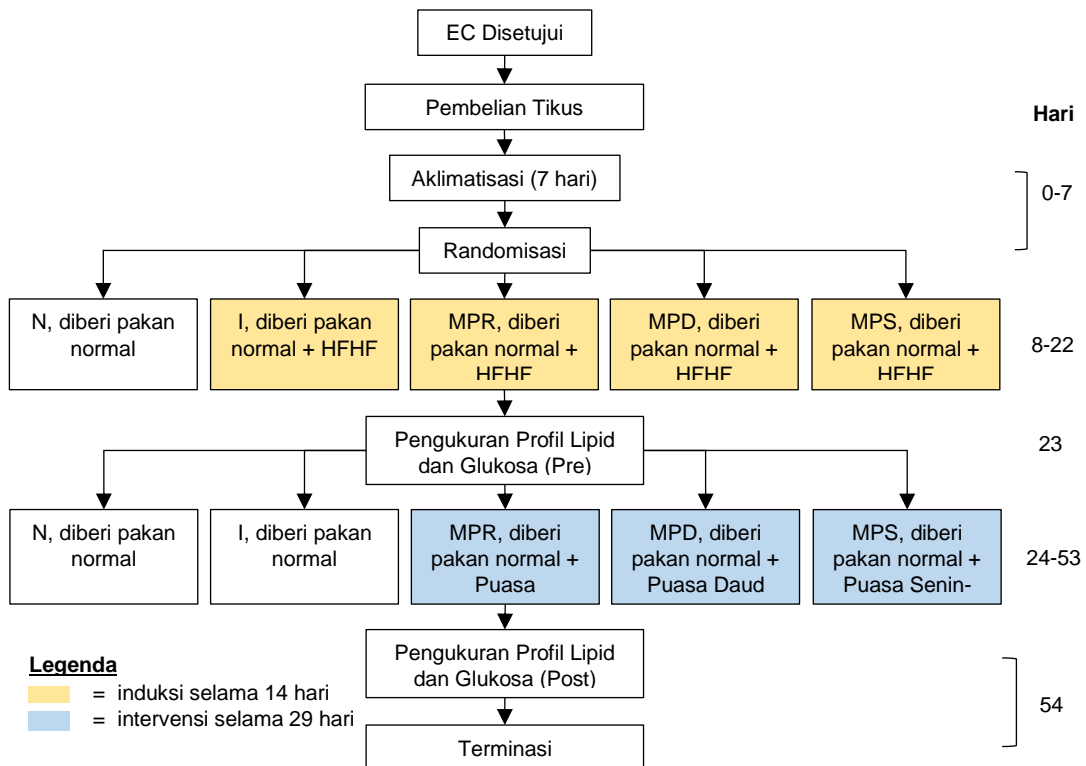
1. Setelah induksi, dilakukan variasi intervensi model Puasa Ramadan, model Puasa Daud, dan model Puasa Senin-Kamis selama 29 hari pada hari ke-24 hingga ke-53.

2. Intervensi model Puasa Ramadan dilakukan dengan cara tikus dikondisikan tidak makan dan tidak minum selama 14 jam di malam hari yaitu pukul 07.00 – 17.00 WIB dalam periode 29 hari berturut-turut.
3. Intervensi model Puasa Daud dilakukan dengan cara tikus dikondisikan tidak makan dan tidak minum selama 14 jam di malam hari yaitu pukul 07.00 – 17.00 WIB dalam periode 29 hari, sehari puasa dan sehari tidak puasa.
4. Intervensi model Puasa Senin-Kamis dilakukan dengan cara tikus dikondisikan tidak makan dan tidak minum selama 14 jam di malam hari yaitu pukul 07.00 – 17.00 WIB dalam periode 29 hari pada hari Senin dan Kamis.

3.7.4 Pengambilan Darah untuk Mengukur Profil Lipid dan Glukosa

1. Pengambilan data pada tikus dilakukan setelah induksi HFHF (hari ke-23) dan setelah intervensi puasa (hari ke-54).
2. Seluruh tikus dipuasakan selama 12 jam sebelum dilakukan pengambilan darah.
3. Tiap tikus dianestesi menggunakan *Zoletil*[®] 50 sebanyak 0,1 – 0,2 cc secara intraperitoneal (IP) dengan tetap menjaga tikus dari gangguan pada sistem kardiovaskuler dan pernapasannya sebelum dilakukan pengukuran. Untuk memastikan tikus sudah teranestesi, diberi stimulasi motorik pada tubuh tikus. Jika berhasil teranestesi, tikus tidak memberikan respon terhadap stimulasi motorik tersebut.
4. Pengambilan sampel darah tikus dilakukan melalui *plexus retroorbitalis* sebanyak 2 – 3 mL untuk pengecekan profil lipid dan glukosa. Satu tetes darah diteteskan ke strip glukosa *EasyTouch*[®] GCU dan sisanya dipindahkan ke *microcentrifuge tube*. Kemudian dilakukan sentrifugasi pada 8000 rpm selama 10 menit dan dipindahkan ke *microcentrifuge tube* baru untuk pengecekan profil lipid menggunakan *Photometer Microlab 300*. Pengukuran profil lipid dilakukan di LPPT UGM.
5. Setelah intervensi variasi model puasa, tikus diberikan pakan normal dan minum dalam rentang waktu pukul 07.00 – 17.00 WIB sebagai kondisi berbuka puasa.

3.8 Bagan Alur Penelitian



Gambar 6. Bagan Alur Penelitian

3.9 Analisis Data

Setelah penelitian selesai, data yang diperoleh dilakukan analisis dengan menggunakan perangkat lunak analisis statistik. Uji normalitas yang digunakan yaitu *Shapiro-Wilk* untuk jumlah sampel < 50 untuk menilai apakah data terdistribusi normal. Data dianggap berdistribusi normal jika $p > 0,05$. Jika data terdistribusi normal, selanjutnya dilakukan analisis perbandingan antar kelompok untuk menentukan apakah ada perubahan profil lipid dan glukosa yang adekuat atau tidak menggunakan uji *One-Way ANOVA*, lalu dilanjutkan *post hoc Bonferroni*. Uji *post hoc* berfungsi untuk mengetahui antar kelompok mana yang mempunyai perbedaan. Jika data tidak terdistribusi normal, maka digunakan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis*. Jika uji *Kruskal-Wallis* bermakna, dilanjutkan dengan *Mann-Whitney* sebagai *post hoc*. Data ditampilkan dalam rerata (standar deviasi, SD). Hasil uji hipotesis dianggap bermakna atau signifikan jika $p < 0,05$ (Dahlan, 2014).

3.10 Etika Penelitian

Dalam rangka menghargai hewan coba yang dikorbankan dalam penelitian ini, hewan coba diperlakukan dengan baik dan layak atas alasan pemanfaatan kepada ilmu pengetahuan. Oleh karena itu, penelitian ini dapat dilakukan setelah mendapatkan *ethical clearance* (EC) dari Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan UGM (FKKMK UGM).

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil

Protokol penelitian ini telah mendapat persetujuan EC dari Komisi Etik FKMKM UGM (KE/FK/0089/EC/2020) dengan perpanjangan (KE/FK/0058/EC/2021). Penelitian ini telah selesai dilakukan pada Februari 2021.

4.1.1 Pemberian HFHF Berhasil Mengakibatkan Dislipidemia

Tabel 2. Kadar profil lipid setelah induksi HFHF.

Parameter	Kelompok					nilai $p^{# / ##}$
	N (n = 5)	I (n = 5)	MPR (n = 5)	MPD (n = 5)	MPS (n = 5)	
HDL (mg/dl)						
Pre-test	36.46 (3.71)	21.24 (5.74) ^a	23.12 (6.31) ^a	27.54 (3.78) ^a	21.36 (2.76) ^a	0.000[#]
LDL (mg/dl)						
Pre-test	23.66 (3.75)	44.72 (6.20) ^a	49.92 (2.37) ^a	50.42 (6.46) ^a	48.78 (6.56) ^a	0.000[#]
TG (mg/dl)						
Pre-test	41.02 (4.49)	93.24 (12.78) ^a	101.88 (13.47) ^a	99.88 (21.84) ^a	95.18 (7.68) ^a	0.000[#]
TC (mg/dl)						
Pre-test	66.02 (8.07)	97.80 (9.92) ^a	95.00 (8.57) ^a	96.54 (8.31) ^a	96.30 (10.94) ^a	0.000[#]

Data ditampilkan dalam rerata (SD). HDL, *high-density lipoprotein*; LDL, *low-density lipoprotein*; TG, *triglyceride*; TC, *total cholesterol*. [#]Perbandingan antar kelompok menggunakan uji *One-Way ANOVA*, lalu dilanjutkan *post hoc Bonferroni*. ^{##}Perbandingan antar kelompok menggunakan uji *Kruskal-Wallis*, lalu dilanjutkan uji *Mann-Whitney* sebagai *post hoc*. ^aBerbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok N. ^bBerbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok I. Cetak tebal mengindikasikan signifikan secara statistik, $p < 0.05$.

Setelah dua pekan diberikan induksi HFHF, kadar HDL pada kelompok I, MPR, MPD, dan MPS lebih rendah secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok N. Kadar HDL dari yang terendah terjadi pada kelompok I, MPS, MPR, dan MPD dibandingkan kelompok N ($p < 0,05$).

Kadar LDL pada kelompok I, MPR, MPD, dan PS lebih tinggi secara signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok N setelah diberikan induksi HFHF. Rerata kadar LDL signifikan lebih tinggi dibanding kelompok N ($p < 0,05$) jika diurutkan yaitu pada MPD, MPR, MPS, dan I.

Setelah induksi HFHF, kadar TG secara signifikan ($p < 0,05$) lebih tinggi pada kelompok yang diberi HFHF dibandingkan dengan kelompok N. Peningkatan TG dari terbesar yaitu pada MPR, MPD, MPS, dan I dibandingkan kelompok N ($p < 0,05$).

Dibandingkan dengan kelompok N, kadar TC secara signifikan ($p < 0,05$) lebih tinggi pada kelompok induksi setelah diberikan HFHF. Adapun besarnya peningkatan tersebut diurutkan pada kelompok MPR, MPD, MPS, dan I dibandingkan kelompok N ($p < 0,05$).

4.1.2 Pemberian HFHF Sedikit Meningkatkan Kadar Glukosa

Tabel 3. Kadar glukosa setelah induksi HFHF.

Parameter	Kelompok					nilai $p^{\#}$
	N (n = 5)	I (n = 5)	MPR (n = 5)	MPD (n = 5)	MPS (n = 5)	
Glu (mg/dL)						
Pre-test	106.60 (28.85)	128.00 (19.01)	124.40 (28.22)	125.80 (15.27)	140.20 (16.98)	0.257 [#]

Data ditampilkan dalam rerata (SD). Glu, glukosa. [#]Perbandingan antar kelompok menggunakan uji *One-Way ANOVA*.

Setelah dua pekan diberi induksi HFHF, kadar glukosa yang lebih tinggi pada kelompok MPS, I, MPR, dan MPD jika diurutkan. Namun, analisis statistik menunjukkan bahwa tingginya kadar glukosa tersebut tidak berbeda secara signifikan ($p > 0,05$) dibanding kelompok N.

4.1.3 Intervensi Model Puasa Memperbaiki Profil Lipid yang Sebelumnya Diinduksi HFHF

Intervensi model puasa secara signifikan ($p < 0,05$) meningkatkan kadar HDL pada kelompok MPR, MPD, dan MPS dibandingkan dengan kelompok I. Kadar HDL tertinggi pada kelompok MPR, MPD, dan MPS jika diurutkan berdasarkan besarnya.

Kadar LDL menurun secara signifikan ($p < 0,05$) pada kelompok MPR, MPD, dan MPS dibandingkan dengan kelompok I setelah intervensi model puasa. Adapun urutan kadar terendahnya yaitu MPR, MPD, dan MPS.

Pada kelompok intervensi model puasa, secara signifikan ($p < 0,05$) kadar TG mengalami penurunan setelah diintervensi model puasa dibandingkan dengan

kelompok I. Urutan kadar TG setelah intervensi model puasa dari yang terendah yaitu MPR, MPD, dan MPS.

Penurunan kadar TC signifikan ($p < 0,05$) pada kelompok intervensi puasa dibandingkan dengan kelompok I. Kadar TC dari yang terendah yaitu pada MPR, MPD, dan MPS.

Tabel 4. Kadar profil lipid setelah intervensi model puasa.

Parameter	Kelompok					nilai $p^{#}$ ##
	N (n = 5)	I (n = 5)	MPR (n = 5)	MPD (n = 5)	MPS (n = 5)	
HDL (mg/dl)						
Post-test	40.72 (6.38)	25.52 (4.36) ^a	43.36 (9.00) ^b	38.04 (7.61) ^b	36.18 (6.21) ^b	0.031^{##}
LDL (mg/dl)						
Post-test	21.88 (6.21)	45.66 (3.21) ^a	25.18 (4.93) ^b	30.46 (4.60) ^b	31.58 (5.84) ^b	0.000[#]
TG (mg/dl)						
Post-test	37.60 (6.59)	87.10 (20.43) ^a	36.84 (5.10) ^b	38.14 (5.15) ^b	43.60 (14.78) ^b	0.000[#]
TC (mg/dl)						
Post-test	63.9 (6.35)	93.58 (5.88) ^a	64.26 (8.17) ^b	70.36 (10.52) ^b	73.00 (16.79) ^b	0.001[#]

Data ditampilkan dalam rerata (SD). HDL, *high-density lipoprotein*; LDL, *low-density lipoprotein*; TG, *triglyceride*; TC, *total cholesterol*. [#]Perbandingan antar kelompok menggunakan uji *One-Way ANOVA*, lalu dilanjutkan *post hoc Bonferroni*. ^{##}Perbandingan antar kelompok menggunakan uji *Kruskal-Wallis*, lalu dilanjutkan uji *Mann-Whitney* sebagai *post hoc*. ^aBerbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok N. ^bBerbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok I. Cetak tebal mengindikasikan signifikan secara statistik, $p < 0.05$.

4.1.4 Intervensi Model Puasa Sedikit Menurunkan Kadar Glukosa yang Sebelumnya Diinduksi HFHF

Tabel 5. Kadar glukosa setelah intervensi model puasa.

Parameter	Kelompok					nilai $p^{#}$
	N (n = 5)	I (n = 5)	MPR (n = 5)	MPD (n = 5)	MPS (n = 5)	
Glu (mg/dL)						
Post-test	105.60 (30.05)	122.40 (33.50)	92.60 (16.99)	107.20 (5.72)	96.40 (26.44)	0.384 [#]

Data ditampilkan dalam rerata (SD). Glu, glukosa. [#]Perbandingan antar kelompok menggunakan uji *One-Way ANOVA*.

Intervensi model puasa memberikan efek penurunan kadar glukosa meskipun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,05$) pada kelompok MPR, MPD, dan MPS

dibandingkan kelompok I. Kadar glukosa dari yang terendah yaitu MPR, MPS, dan MPD.

4.2 Pembahasan

Sejauh pengetahuan penulis, penelitian ini merupakan penelitian pertama yang mengungkapkan bahwa dua pekan pemberian HFHF yang diformulasikan dari campuran minyak goreng teroksidasi dan kuning telur puyuh serta kandungan fruktosa dalam air minum menyebabkan dislipidemia yang ditandai dengan naiknya kadar LDL, TG, dan TC lalu disertai penurunan kadar HDL secara signifikan pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok kontrol normal. Lebih lanjut, kadar glukosa ditemukan lebih tinggi pada kelompok intervensi setelah diberi induksi HFHF dibandingkan kelompok normal meskipun secara statistik tidak signifikan.

Sebuah penelitian sebelumnya mendukung temuan penelitian ini, pada model tikus *Sprague Dawley* (SD) yang diberi HFHF selama dua pekan dalam jumlah diet yang disesuaikan dengan diet ala Barat, menunjukkan perburukan profil lipid dengan peningkatan signifikan pada TG, asam lemak non-esterifikasi (*non-esterified fatty acids*, NEFA), insulin, dan indeks resistansi insulin hepatic. Peningkatan kadar TG pada tikus yang diberikan HFHF mencerminkan peningkatan sintesis lipid atau lipogenesis di hepar akibat asupan tinggi fruktosa. Peningkatan lipogenesis ini juga dapat disebabkan oleh kondisi hiperinsulinemia tikus HFHF karena insulin mampu merangsang jalur lipogenesis *de novo*, bahkan pada kondisi resistansi insulin hepatic (Crescenzo et al., 2014). Lipogenesis *de novo* meningkatkan suplai lipid intra-hepatik secara langsung melalui sintesis asam lemak dan secara tidak langsung dengan menghambat oksidasi asam lemak. Peningkatan kandungan lipid intra-hepatik tersebut mendorong produksi dan sekresi VLDL yang menyebabkan peningkatan kadar TG postprandial dan dislipidemia (Stanhope, 2016).

Pemberian HFD jangka pendek selama dua pekan pada penelitian sebelumnya dikaitkan dengan peningkatan NEFA di sirkulasi. Peningkatan NEFA tersebut akan berkontribusi pada perkembangan resistansi insulin hepatic selama pemberian HFD, sementara itu konsumsi HFHF akan mempercepat perkembangan gangguan metabolisme yang ditimbulkan oleh pemberian HFD (Crescenzo et al., 2014). Temuan

pada penelitian ini juga didukung oleh penelitian Zhuhua *et al.* (2015) dengan pemberian HFHF selama 12 pekan pada mencit menunjukkan peningkatan kadar FFA, LDL, TG dan TC, sedangkan kadar HDL menurun secara signifikan.

Memburuknya profil lipid terutama TG akibat induksi HFHF dikaitkan dengan resistansi insulin melalui jalur lipogenesis *de novo* dan pada akhirnya menyebabkan peningkatan glukosa (Nieminen *et al.*, 2016). Atas alasan tersebut, penulis juga menganalisis glukosa dalam penelitian ini. Seiring terjadinya dislipidemia, pemberian HFHF dalam jangka waktu pendek maupun panjang dapat mengakibatkan resistansi insulin (Crescenzo *et al.*, 2014; Zhuhua *et al.*, 2015). Pada penelitian ini, induksi HFHF selama dua pekan terbukti meningkatkan kadar glukosa meskipun peningkatan ini tidak terlalu tinggi dibandingkan kelompok normal. Sejalan dengan temuan ini, sebuah penelitian sebelumnya pada mencit dengan pemberian HFHF selama 12 pekan membuktikan adanya peningkatan glukosa dan kadar insulin secara signifikan. Lebih lanjut, tes toleransi glukosa dan toleransi insulin tikus yang diberi HFHF menunjukkan adanya gangguan toleransi glukosa dan toleransi insulin yang signifikan dibandingkan dengan tikus normal (Zhuhua *et al.*, 2015). Lalu dalam penelitian lain, pada tikus yang diberi HFHF selama dua pekan menunjukkan kadar insulin plasma, indeks *homeostatic model assessment insulin resistance* (HOMA-IR), dan indeks resistansi insulin hati secara signifikan lebih tinggi. Sensitivitas insulin hati yang dinilai dengan tingkat fosforilasi protein kinase B (Akt) sebagai efektor distal dari sinyal insulin ditemukan lebih rendah secara signifikan pada tikus yang diberi HFHF dibandingkan dengan tikus yang diberi diet rendah lemak dan tinggi fruktosa saja (Crescenzo *et al.*, 2014). Dengan demikian, beberapa bukti penelitian yang ada sejalan dengan temuan penelitian ini yaitu induksi HFHF secara akut dan kronis terbukti meningkatkan kadar glukosa. Namun, hasil yang sedikit berbeda dalam penelitian ini mengenai peningkatan glukosa yang tidak terlalu tinggi dibanding kelompok normal yang mungkin didasari karena komponen HFHF yang berbeda dengan penelitian sebelumnya dan waktu induksi selama dua pekan kurang adekuat untuk mengembangkan kenaikan drastis pada glukosa yang mengarah kepada sindrom metabolik dan DMT2.

Sebuah penelitian oleh Calvo-Ochoa *et al.* (2014) dengan memberikan HFHF pada tikus SD selama tujuh hari menghasilkan hiperfagia, obesitas, dan resistansi insulin. Tikus yang diberi makan HFHF mengonsumsi lebih banyak pakan normal dan air secara signifikan daripada kontrol sehingga mendapat asupan kalori lebih banyak. Sensitivitas insulin sistemik juga dikonfirmasi melalui evaluasi pengukuran kadar glukosa puasa pada keadaan basal dan setelah 15 menit pemberian bolus insulin intraperitoneal (5 U/kg). Hasilnya, kadar glukosa basal tidak berbeda pada kelompok kontrol dan HFHF, namun setelah diberikan injeksi insulin, kadar glukosa darah pada tikus kontrol berkurang sedangkan pada tikus yang diberi HFHF tidak. Sesuai dengan ini, kadar insulin serum juga meningkat pada tikus yang diberi HFHF. Tingginya kadar glukosa dan insulin menunjukkan keadaan ketidakpekaan insulin yang diakibatkan oleh ketidakmampuan sel otot dan hati untuk mengambil glukosa.

Konsumsi HFHF dapat memodulasi pensinyalan insulin hipokampus yang dikonfirmasi melalui status fosforilasi reseptor insulin (*insulin receptor*, IR), substrat reseptor insulin-1 (*insulin receptor substrate-1*, IRS-1), dan Akt. Hasilnya menunjukkan ada penurunan nyata fosforilasi IRS-1 dan Akt pada tikus yang diberi HFHF. Selain fosforilasi IRS-1 yang berkurang di hipokampus, aktivasi kinase S6K diamati mengalami peningkatan. Fosforilasi IRS-1 dimediasi oleh kinase seperti S6K, JNK dan PKC sehingga mencegah IRS-1 mengenali reseptor insulin terfosforilasi lalu menimbulkan resistansi insulin. Temuan ini menunjukkan bahwa tujuh hari pemberian HFHF cukup untuk memodifikasi pensinyalan insulin hipokampus (Calvo-Ochoa *et al.*, 2014).

Mekanisme lain dalam patogenesis resistansi insulin yaitu dengan lipogenesis *de novo*. Dalam penelitian sebelumnya, konsumsi minuman fruktosa selama 10 pekan pada manusia menunjukkan peningkatan lipogenesis *de novo*, dislipidemia, dan asam urat serta penurunan oksidasi asam lemak dan sensitivitas insulin. Hasil ini membuktikan bahwa konsumsi fruktosa dapat memediasi atau berkontribusi terhadap penyakit metabolik (Cox *et al.*, 2012). Tidak seperti glukosa yang diatur metabolisme dan penggunaannya oleh hati yang dibantu insulin, fosforilasi fruktosa sebagian besar dikatalisis oleh fruktokinase yang tidak diatur oleh status energi hati. Hal ini

menyebabkan pengambilan fruktosa tidak diatur oleh hati lalu sebagian besar fruktosa dimetabolisme di hati dan sangat sedikit yang mencapai sirkulasi sistemik (Teff et al., 2009). Kelebihan fruktosa di hati menghasilkan substrat berlebih yang mengarah pada peningkatan lipogenesis *de novo* (Stanhope et al., 2009). Fruktosa mempromosikan lipogenesis dengan meningkatkan aktivitas piruvat dehidrogenase (PDH) dengan menghambat PDH-kinase (PDK) dan merangsang peningkatan transkripsi SREBP1c yang dimediasi oleh PGC1 β dan XBP1s. SREBP1c dapat meningkatkan transkripsinya sendiri serta mengatur ekspresi enzim yang terlibat dalam lipogenesis dan sekresi TG. Esterifikasi kolesterol oleh *Stearoyl-CoA desaturase-1* (SCD1) merusak asil-KoA lemak untuk menghasilkan asam lemak tak jenuh tunggal seperti oleil-KoA, yang mungkin juga bekerja untuk meningkatkan ekspresi SREBP1c. Akumulasi diasilgliserol (DAG) mengaktifkan PKC ϵ yang kemudian mengganggu pensinyalan insulin sehingga menyebabkan resistansi (Samuel, 2011).

Meskipun HFD maupun HFHF menyebabkan dislipidemia, resistansi insulin, dan komponen sindrom metabolik lainnya pada model hewan coba, diet tersebut tidak sepenuhnya dapat mencerminkan diet pada manusia yang menyebabkan sindrom metabolik. Hal ini disebabkan karena diet manusia jauh lebih kompleks daripada diet tinggi lemak atau tinggi fruktosa saja. Namun, menariknya berdasarkan bukti-bukti yang ada menunjukkan bahwa penggunaan HFD dan HFHF memiliki efek sinergis dalam menginduksi sindrom metabolik pada hewan coba (Y. S. Lee et al., 2011).

Intervensi model puasa pada penelitian ini membuktikan bahwa model puasa dalam Islam dapat memperbaiki profil lipid pada kelompok yang sebelumnya diberikan induksi HFHF. Penurunan kadar LDL, TG, dan TC secara signifikan terjadi pada semua kelompok perlakuan model puasa dan besarnya penurunan tersebut bergantung intensitas, yaitu semakin intens maka menyebabkan kadar profil lipid yang lebih rendah. Kadar HDL juga mengalami kenaikan secara signifikan pada kelompok MPR, MPD, dan MPS. Perbaikan profil lipid ini mencerminkan penurunan lipogenesis *de novo* akibat intervensi model puasa yang sebelumnya diperburuk oleh HFHF (Nieminen et al., 2016). Temuan ini menunjukkan bahwa intensitas puasa yang lebih sering yaitu pada model Puasa Ramadan berkontribusi pada perbaikan HDL, LDL, TG, dan HDL yang lebih baik. Lebih lanjut, perbaikan profil lipid pada kelompok model

Puasa Daud dan Senin-Kamis lebih rendah daripada kelompok model Puasa Ramadan dikarenakan intensitas puasa ini tidak konsektif setiap hari dan menimbulkan jeda waktu yang lebih lama. Sedangkan, memperpanjang durasi puasa intermiten tidak mempengaruhi perubahan pada TG dan FFA (Rakvaag et al., 2019). Temuan hasil perbaikan profil lipid ini membuktikan bahwa Puasa Daud dan Puasa Senin-Kamis dapat dipertimbangkan menjadi agen perbaikan dislipidemia seperti halnya Puasa Ramadan yang telah banyak dievaluasi pada banyak penelitian sebelumnya.

Perbaikan profil lipid tersebut juga disebabkan oleh modulasi ekspresi PPAR α dan PGC-1 α di hati yang selanjutnya meningkatkan oksidasi asam lemak dan produksi apoA, sedangkan apoB menurun. Peningkatan oksidasi asam lemak menyebabkan penurunan TG di hati sehingga menurunkan produksi dan kadar VLDL, LDL dan sdLDL di serum. Akibat penurunan kadar VLDL, LDL dan sdLDL, maka terjadi kehilangan transportasi kolesterol dan TG di dalamnya yang direfleksikan oleh menurunnya kadar kolesterol serum dan TG akibat puasa intermiten. Sedangkan, peningkatan kadar HDL disebabkan oleh peningkatan produksi apoA (Santos & Macedo, 2018).

Temuan ini juga didukung oleh sebuah penelitian *in vivo* yang mengungkapkan bahwa puasa intermiten secara signifikan memperbaiki gangguan metabolisme lipid pada mencit obesitas yang diinduksi HFD. Pemberian HFD pada mencit menunjukkan kecenderungan untuk mengembangkan degenerasi hati berlemak yang ditandai dengan peningkatan ekspresi beberapa gen yang terlibat dalam sintesis dan transportasi lipid di hati. Akan tetapi, hal tersebut diperbaiki oleh puasa intermiten melalui penurunan berat jaringan adiposa putih (*white adipose tissue*, WAT) di selangkangan dan epididimis serta jaringan adiposa coklat (*brown adipose tissue*, BAT) di antara skapula mencit (Deng et al., 2020).

Selain memperbaiki profil lipid, intervensi model puasa Islam dalam penelitian ini membuktikan adanya penurunan kadar glukosa pada semua kelompok intervensi. Namun, temuan ini tidak konsisten seperti perbaikan profil lipid yang membuktikan bahwa intensitas puasa yang lebih sering akan lebih berkontribusi pada perbaikan profil lipid. Urutan besarnya perbaikan glukosa justru dari yang terbesar pada

kelompok MPR, MPS, dan MPD. Hasil ini tampaknya membuktikan bahwa intensitas puasa yang lebih sering tidak mempengaruhi besarnya penurunan kadar glukosa. Sedangkan, durasi puasa selama 14 jam efektif untuk menurunkan kadar glukosa dengan tidak sampai menimbulkan hipoglikemi sehingga intervensi model puasa Islam tetap dapat menjadi agen kontrol glukosa yang baik.

Hasil temuan ini didukung penelitian terbaru mengenai Puasa Ramadan. Puasa Ramadan berpotensi meningkatkan kemungkinan hipoglikemia dan hiperglikemia, penentu utamanya ditentukan oleh variabilitas glukosa yang secara koheren terkait dengan fluktuasi glukosa yang ekstrem. Lonjakan kadar glukosa biasanya terjadi setelah buka puasa, padahal pada akhir waktu puasa atau sebelum buka puasa kadar glukosa mencapai titik terendah. Namun, penelitian ini mengungkapkan variabilitas glukosa keseluruhan pada subjek dengan DMT2 yang menjalani Puasa Ramadan tidak berbeda pada periode selama dan setelah Puasa Ramadan. Dengan demikian, temuan ini mengkonfirmasi Puasa Ramadan aman dijalankan bagi penderita DMT2 (Harbuwono et al., 2020).

Selain itu, penelitian Rakvaag *et al.* (2019) pada tikus SD yang diinduksi HFD oleh mentega dan minyak lobak mengungkapkan bahwa kadar insulin lebih tinggi pada tikus yang dipuasakan selama 12 jam dan 18 jam dibandingkan dengan 6 jam. Tetapi, konsentrasi glukosa lebih tinggi pada puasa 18 jam daripada puasa 12 jam, hal ini menunjukkan adanya penurunan sensitivitas insulin pada tikus puasa 18 jam selama fase awal *oral glucose tolerance test* (OGTT). Lalu, pada tikus puasa 18 jam menunjukkan konsentrasi β -hydroxybutyric (β HB) meningkat, hal ini menunjukkan bahwa hewan tersebut dalam keadaan ketogenik. Dapat disimpulkan bahwa puasa intermiten dapat mempengaruhi konsentrasi glukosa dan kadar insulin, namun memperpanjang durasi puasa sampai 18 jam justru dapat menurunkan sensitivitas insulin.

Dalam penelitian lain, pengaruh puasa intermiten setiap hari selama 15 jam (17.00 – 08.00) dalam 30 hari pada tikus pasir normal dan diabetes yang diberi diet hiperkalori juga dievaluasi. Ketika tikus pasir diberi diet hiperkalori, tikus mengembangkan resistensi insulin dan diabetes. Sedangkan, setelah diberikan intervensi puasa intermiten, terjadi perbaikan toleransi glukosa. Temuan ini

mengungkapkan bahwa puasa intermiten mencegah kerusakan progresif toleransi glukosa yang terjadi ketika hewan-hewan ini diberi diet hiperkalori (Malaisse, 2010).

Puasa intermiten juga dapat memperbaiki defisit insulin dan intoleransi glukosa pada model tikus DMT1 dengan mekanisme yang melibatkan pemeliharaan sel pankreas (Belkacemi et al., 2012). Mekanisme seluler dan molekuler puasa intermiten dalam mencegah dan membalikkan diabetes melibatkan peningkatan sensitivitas pensinyalan reseptor insulin sehingga insulin lebih mudah merangsang pengambilan glukosa oleh sel otot dan hati (Mattson, Longo dan Harvie, 2017).

Sebuah penelitian oleh Mindikoglu *et al.*, (2020) di Amerika yang mempelajari pengaruh puasa selama 15 jam di bulan Ramadhan juga turut mendukung hasil temuan pada penelitian ini. Parameter yang diuji menggunakan sampel darah peserta penelitian yang diambil sebelum memulai puasa, setelah 4 pekan puasa, dan 1 pekan setelah puasa berakhir. Hasilnya mengungkapkan terdapat peningkatan pada protein tropomiosin (TPM) 1, 3, dan 4 antara awal dan 1 pekan setelah puasa berakhir. Selain meregulasi kontraksi otot rangka dan otot jantung, TPM juga memiliki peranan kunci karena merupakan komponen sitoskeleton aktin dalam sel non-otot dan berperan dalam stabilisasi, regulasi, dan remodeling sitoskeleton aktin. Sitoskeleton aktin berfungsi mengatur pembelahan sel, proliferasi, gerakan, komunikasi intra dan antar sel. Disfungsi sitoskeleton aktin telah terbukti mengakibatkan gangguan eksositosis transporter glukosa (GLUT4) lalu menyebabkan resistansi insulin. Gen TPM3 yang mengkodekan TPM 3.1 juga memainkan peran penting dalam remodeling sitoskeleton aktin sehingga meningkatkan sensitivitas insulin dan melindungi terhadap efek buruk HFD, akibatnya Puasa Ramadan memberikan efek kontrol glukosa darah menjadi lebih baik.

Ringkasnya, temuan dari penelitian ini yaitu pemberian HFHF dapat menyebabkan terjadinya dislipidemia dan kenaikan glukosa. Lalu, hal tersebut dapat diperbaiki oleh intervensi model Puasa Ramadan, Puasa Daud dan Puasa Senin-Kamis. Temuan ini membuka wawasan baru terhadap puasa dalam Islam khususnya Puasa Daud dan Puasa Senin-Kamis yang ternyata juga memiliki efek memperbaiki kadar profil lipid dan kadar glukosa seperti Puasa Ramadan meskipun dalam pelaksanaannya terdapat perbedaan intensitas waktu. Penelitian ini adalah penelitian pertama yang

mengungkap dan membandingkan ketiga efek variasi model puasa dalam Islam secara langsung pada hewan coba.

Penelitian ini masih memiliki beberapa kekurangan. Misalnya seperti tidak dilakukannya analisis kadar insulin, HOMA-IR, OGTT, dan *Western blot* untuk mengevaluasi efek intervensi model puasa terhadap profil lipid dan glukosa, resistansi dan persinyalan insulin. Selain itu, massa dan histopatologi pankreas untuk menilai sel β juga tidak dilakukan. Parameter stres oksidatif yang berperan dalam destruksi sel β pankreas tidak dievaluasi. Dalam penelitian ini hanya mengevaluasi efek jangka pendek Puasa Daud dan Senin-Kamis, padahal dalam praktiknya, kedua puasa tersebut dapat dilakukan sepanjang tahun di luar waktu yang dilarang berpuasa dalam Islam. Efek jangka panjang Puasa Daud dan Senin-Kamis masih perlu dievaluasi lebih lanjut dalam penelitian yang akan datang. Meskipun terdapat beberapa kekurangan, penelitian ini telah berhasil mengevaluasi efek induksi HFHF menggunakan campuran telur puyuh dan minyak goreng teroksidasi menimbulkan dislipidemia dan meningkatkan glukosa. Kemudian, efek buruk HFHF tersebut diperbaiki oleh model puasa dalam Islam.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Kesimpulannya, pemberian HFHF akan menyebabkan terjadinya beberapa efek buruk terhadap metabolisme seperti dislipidemia dan kenaikan kadar glukosa. Intervensi MPR, MPD, dan MPS, model puasa dalam Islam, memberikan efek perbaikan terhadap dislipidemia dan glukosa. Hal ini memberikan wawasan baru tentang puasa dalam Islam, Puasa Daud dan Senin-Kamis dapat menjadi alternatif dalam menurunkan tingginya kadar glukosa yang disebabkan oleh HFHF sebagaimana halnya Puasa Ramadan.

5.2 Saran

Perlu dilakukan analisis kadar insulin, HOMA-IR, OGTT, dan *Western blot* agar dapat mengevaluasi efek intervensi model puasa terhadap profil lipid dan glukosa, resistansi dan persinyalan insulin secara paripurna. Selain itu, massa dan histopatologi pankreas untuk menilai sel β , parameter stres oksidatif juga perlu dievaluasi lebih lanjut. Terakhir, efek jangka panjang Puasa Daud dan Senin-Kamis masih perlu dievaluasi lebih lanjut dalam penelitian yang akan datang.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam, S. K., Soelaiman, I. N., Umar, N. A., Mokhtar, N., Mohamed, N., & Jaarin, K. (2008). Effects of repeatedly heated palm oil on serum lipid profile, lipid peroxidation and homocysteine levels in a post-menopausal rat model. *McGill journal of medicine : MJM : an international forum for the advancement of medical sciences by students*, 11(2), 145–151.
- Akaberi, A., Golshan, A., Moojdekanloo, M., & Hashemian, M. (2014). Does fasting in Ramadan ameliorate lipid profile? A prospective observational study. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 30(4), 708–711. <https://doi.org/10.12669/pjms.304.4690>
- Al-Bukhari, A. 'Abdillah M. I. I. I. I. (2004). *Shahih Bukhari*. Dar Ibn al-Haitsam.
- Al-Quran dan Terjemahnya* (R. H. A. Soenarjo, Penerj.). (2015). Kompleks Percetakan Al-Quran Raja Fahd.
- At-Tirmidzi, A. I. M. bin I. bin S. (2008). *Sunan At-Tirmidzi*. Maktabah al-Ma'arif Linnasyri Watta'uzi'.
- Belkacemi, L., Selselet-Attou, G., Hupkens, E., Nguidjoe, E., Louchami, K., Sener, A., & Malaisse, W. J. (2012). Intermittent Fasting Modulation of the Diabetic Syndrome in Streptozotocin-Injected Rats. *International Journal of Endocrinology*, 2012, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2012/962012>
- Bucaktepe, P. G. E., Akdağ, M., Dasdag, S., Celepkolu, T., Yılmaz, M. A., Demir, V., & Haris, P. (2016). Catecholamine levels in a Ramadan fasting model in rats: a case control study. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 30(4), 706–712. <https://doi.org/10.1080/13102818.2016.1172510>
- Calvo-Ochoa, E., Hernández-Ortega, K., Ferrera, P., Morimoto, S., & Arias, C. (2014). Short-term high-fat-and-fructose feeding produces insulin signaling alterations accompanied by neurite and synaptic reduction and astroglial activation in the rat hippocampus. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 34(6), 1001–1008. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.48>
- Cho, Y., Hong, N., Kim, K., Cho, S., Lee, M., Lee, Y., Lee, Y., Kang, E., Cha, B.-S., & Lee, B.-W. (2019). The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1645. <https://doi.org/10.3390/jcm8101645>
- Cox, C. L., Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Graham, J. L., Hatcher, B., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Berglund, L., McGahan, J. P., Havel, P. J., & Keim, N. L. (2012). Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks reduces net fat oxidation and energy expenditure in overweight/obese men and women. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(2), 201–208. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.159>
- Crescenzo, R., Bianco, F., Coppola, P., Mazzoli, A., Tussellino, M., Carotenuto, R.,

- Liverini, G., & Iossa, S. (2014). Fructose supplementation worsens the deleterious effects of short-term high-fat feeding on hepatic steatosis and lipid metabolism in adult rats. *Experimental Physiology*, 99(9), 1203–1213. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.079632>
- Dahlan, M. S. (2014). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat* (6 ed.). Epidemiologi Indonesia.
- Dai, K. S., Tai, D. Y., Ho, P., Chen, C. C., Peng, W. C., Chen, S. Te, Hsu, C. C., Liu, Y. P., Hsieh, H. C., Yang, C. C., Tsai, M. C., & Mao, S. J. T. (2004). Accuracy of the EasyTouch blood glucose self-monitoring system: A study of 516 cases. *Clinica Chimica Acta*, 349(1–2), 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.06.010>
- Deng, Y., Liu, W., Wang, J., Yu, J., & Yang, L. Q. (2020). Intermittent fasting improves lipid metabolism through changes in gut microbiota in diet-induced obese mice. *Medical Science Monitor*, 26, 1–11. <https://doi.org/10.12659/MSM.926789>
- Farooq, N., Priyamvada, S., Arivarasu, N. A., Salim, S., Khan, F., & Yusufi, A. N. K. (2006). Influence of Ramadan-type fasting on enzymes of carbohydrate metabolism and brush border membrane in small intestine and liver of rat used as a model. *British Journal of Nutrition*, 96(6), 1087–1094. <https://doi.org/10.1017/BJN20061942>
- Federer, W. T. (1967). *Experimental design theory and application*. Oxford & IBH.
- Gunawan, H., Sitorus, P., & Rosidah. (2018). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Herba Poguntano (*Picria Fel-Terrae* Lour.) Terhadap Profil Lipid Tikus Putih Jantan Dislipidemia. *Talenta Publisher Universitas Sumatera Utara*, 1(2018), 230–236.
- Hananto, A. (2020). *Ramadhan 2020: Fasting Hours in Southeast Asian Countries*. <https://seasia.co/2020/04/25/ramadhan-2020-fasting-hours-in-southeast-asian-countries>
- Harbuwono, D. S., Kurniawan, F., Sudarsono, N. C., & Tahapary, D. L. (2020). The impact of Ramadan fasting on glucose variability in type 2 diabetes mellitus patients on oral anti diabetic agents. *PLOS ONE*, 15(6), e0234443. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234443>
- Huang, B. W., Chiang, M. T., Yao, H. T., & Chiang, W. (2004). The effect of high-fat and high-fructose diets on glucose tolerance and plasma lipid and leptin levels in rats. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 6(2), 120–126. <https://doi.org/10.1111/j.1462-8902.2004.00323.x>
- Jeong, M. A., Plunet, W., Streijger, F., Lee, J. H. T., Plemel, J. R., Park, S., Lam, C. K., Liu, J., & Tetzlaff, W. (2011). Intermittent fasting improves functional recovery after rat thoracic contusion spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 28(3), 479–492. <https://doi.org/10.1089/neu.2010.1609>

- Kementrian Kesehatan RI. (2017). *Rencana Aksi Nasional Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Tidak Menular 2015-2019*. Kementrian Kesehatan RI.
- Kolovou, G. D. (2005). Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgraduate Medical Journal*, 81(956), 358–366. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.025601>
- Kul, S., Savaş, E., Öztürk, Z. A., & Karadağ, G. (2014). Does Ramadan Fasting Alter Body Weight and Blood Lipids and Fasting Blood Glucose in a Healthy Population? A Meta-analysis. *Journal of Religion and Health*, 53(3), 929–942. <https://doi.org/10.1007/s10943-013-9687-0>
- Lee, J. S., Jun, D. W., Kim, E. K., Jeon, H. J., Nam, H. H., & Saeed, W. K. (2015). Histologic and Metabolic Derangement in High-Fat, High-Fructose, and Combination Diet Animal Models. *The Scientific World Journal*, 2015, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2015/306326>
- Lee, Y. S., Li, P., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Lu, M., Kim, J. I., Ham, M., Talukdar, S., Chen, A., Lu, W. J., Bandyopadhyay, G. K., Schwendener, R., Olefsky, J., & Kim, J. B. (2011). Inflammation is necessary for long-term but not short-term high-fat diet-induced insulin resistance. *Diabetes*, 60(10), 2474–2483. <https://doi.org/10.2337/db11-0194>
- Malaisse. (2010). Intermittent fasting modulation of the diabetic syndrome in sand rats. II. In vivo investigations. *International Journal of Molecular Medicine*, 26(5), 759–765. https://doi.org/10.3892/ijmm_00000523
- Mattson, M. P., Longo, V. D., & Harvie, M. (2017a). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews*, 39, 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>
- Mattson, M. P., Longo, V. D., & Harvie, M. (2017b). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews*, 39, 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>
- Mindikoglu, A. L., Abdulsada, M. M., Jain, A., Choi, J. M., Jalal, P. K., Devaraj, S., Mezzari, M. P., Petrosino, J. F., Opekun, A. R., & Jung, S. Y. (2020). Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anticancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system. *Journal of Proteomics*, 217(December 2019), 103645. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103645>
- National Research Council of The National Academies. (2011). *Guide for The Care and Use of Laboratory Animals* (8 ed.). The National Academies Press.
- Nieminen, P., Rouvinen-Watt, K., Harris, L., Huitu, O., Henttonen, H., & Mustonen, A. M. (2016). De novo lipogenesis is suppressed during fasting but upregulated at population decline in cyclic voles. *Experimental Biology and Medicine*, 241(8), 882–887. <https://doi.org/10.1177/1535370216633312>

- Nurmasitoh, T., Utami, S. Y., Kusumawardani, E., Najmuddin, A. A., & Fidiansih, I. (2018). Intermittent fasting decreases oxidative stress parameters in Wistar rats (*Rattus norvegicus*). *Universa Medicina*, 37(1), 31–38.
- Oh, Y. S., Bae, G. D., Baek, D. J., Park, E.-Y., & Jun, H.-S. (2018). Fatty Acid-Induced Lipotoxicity in Pancreatic Beta-Cells During Development of Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 9(JUL), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00384>
- PB Perkeni. (2019). *Pedoman Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia 2019*. PB Perkeni.
- Rahbar, A. R., Safavi, E., Rooholamini, M., Jaafari, F., Darvishi, S., & Rahbar, A. (2019). Effects of intermittent fasting during ramadan on insulin-like growth factor-1, interleukin 2, and lipid profile in healthy muslims. *International Journal of Preventive Medicine*, 10(7), 1–6. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_252_17
- Rakvaag, E., Lund, M. D., Wiking, L., Hermansen, K., & Gregersen, S. (2019). Effects of Different Fasting Durations on Glucose and Lipid Metabolism in Sprague Dawley Rats. *Hormone and Metabolic Research*, 51(8), 546–553. <https://doi.org/10.1055/a-0897-2496>
- Redinger, R. N. (2007). The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. *Gastroenterology and Hepatology*, 3(11), 856–863.
- Rehman, K., & Akash, M. S. H. (2016). Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *Journal of Biomedical Science*, 23(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0303-y>
- Salim, S., Farooq, N., Priyamvada, S., Asghar, M., Khundmiri, S. J., Khan, S., Khan, F., & Yusufi, A. N. K. (2007). Influence of Ramadan-type fasting on carbohydrate metabolism, brush border membrane enzymes and phosphate transport in rat kidney used as a model. *British Journal of Nutrition*, 98(5), 984–990. <https://doi.org/10.1017/S0007114507764759>
- Samuel, V. T. (2011). Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 22(2), 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.10.003>
- Santos, H. O., & Macedo, R. C. O. (2018). Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weight loss. *Clinical Nutrition ESPEN*, 24(April), 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.01.002>
- Stanhope, K. L. (2016). Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 53(1), 52–67. <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1084990>
- Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., Keim, N. L., Griffen, S. C., Bremer, A. A., Graham, J. L., Hatcher, B., Cox, C. L., Dyachenko, A., Zhang, W., McGahan, J. P., Seibert, A., Krauss, R. M., Chiu, S., Schaefer, E. J., Ai, M., Otokozawa, S., Nakajima, K.,

- Nakano, T., ... Havel, P. J. (2009). Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *Journal of Clinical Investigation*, 119(5), 1322–1334. <https://doi.org/10.1172/JCI37385>
- Teff, K. L., Grudziak, J., Townsend, R. R., Dunn, T. N., Grant, R. W., Adams, S. H., Keim, N. L., Cummings, B. P., Stanhope, K. L., & Havel, P. J. (2009). Endocrine and Metabolic Effects of Consuming Fructose- and Glucose-Sweetened Beverages with Meals in Obese Men and Women: Influence of Insulin Resistance on Plasma Triglyceride Responses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(5), 1562–1569. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2192>
- Trepanowski, J. F., & Bloomer, R. J. (2010). The impact of religious fasting on human health. *Nutrition Journal*, 9(1), 57. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-57>
- Ward, N. C., Watts, G. F., & Eckel, R. H. (2019). Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. In *Circulation Research* (Vol. 124, Nomor 2, hal. 328–350). <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312782>
- World Health Organization. (2018). *Noncommunicable diseases*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- Yang, R. L., Shi, Y. H., Hao, G., Li, W., & Le, G. W. (2008). Increasing oxidative stress with progressive hyperlipidemia in human: Relation between malondialdehyde and atherogenic index. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 43(3), 154–158. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.2008044>
- Zare, A., Hajhashemi, M., Hassan, Z. M., Zarrin, S., Pourpak, Z., Moin, M., Salarilak, S., Masudi, S., & Shahabi, S. (2011). Effect of Ramadan fasting on serum heat shock protein 70 and serum lipid profile. *Singapore Medical Journal*, 52(7), 491–495.
- Zhuhua, Z., Zhiquan, W., Zhen, Y., Yixin, N., Weiwei, Z., Xiaoyong, L., Yueming, L., Hongmei, Z., Li, Q., & Qing, S. (2015). A novel mice model of metabolic syndrome: The high-fat-high-fructose diet-fed ICR mice. *Experimental Animals*, 64(4), 435–442. <https://doi.org/10.1538/expanim.14-0086>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Analisis Data High-Density Lipoprotein (HDL)

Tests of Normality

	Group	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
HDL_pre	N	.251	5	.200 [*]	.903	5	.426
	I	.332	5	.075	.852	5	.201
	PR	.261	5	.200 [*]	.838	5	.160
	PD	.174	5	.200 [*]	.972	5	.891
	PS	.223	5	.200 [*]	.968	5	.860
HDL_post	N	.194	5	.200 [*]	.973	5	.895
	I	.357	5	.037	.767	5	.042
	PR	.258	5	.200 [*]	.858	5	.220
	PD	.255	5	.200 [*]	.948	5	.725
	PS	.312	5	.125	.827	5	.133

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Oneway (HDL_pre)

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
HDL_pre	Based on Mean	.624	4	20	.651
	Based on Median	.355	4	20	.837
	Based on Median and with adjusted df	.355	4	14.107	.836
	Based on trimmed mean	.545	4	20	.704

ANOVA

HDL_pre					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1172.726	4	293.181	13.514	.000
Within Groups	433.896	20	21.695		
Total	1606.622	24			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: HDL_pre

	(I) Group	(J) Group	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Bonferroni	N	I	18.22000*	2.94583	.000	8.9306	27.5094
		PR	16.34000*	2.94583	.000	7.0506	25.6294
		PD	11.92000*	2.94583	.006	2.6306	21.2094
		PS	18.10000*	2.94583	.000	8.8106	27.3894
	I	N	-18.22000*	2.94583	.000	-27.5094	-8.9306
		PR	-1.88000	2.94583	1.000	-11.1694	7.4094
		PD	-6.30000	2.94583	.450	-15.5894	2.9894
		PS	-.12000	2.94583	1.000	-9.4094	9.1694
	PR	N	-16.34000*	2.94583	.000	-25.6294	-7.0506
		I	1.88000	2.94583	1.000	-7.4094	11.1694
		PD	-4.42000	2.94583	1.000	-13.7094	4.8694
		PS	1.76000	2.94583	1.000	-7.5294	11.0494
	PD	N	-11.92000*	2.94583	.006	-21.2094	-2.6306
		I	6.30000	2.94583	.450	-2.9894	15.5894
		PR	4.42000	2.94583	1.000	-4.8694	13.7094
		PS	6.18000	2.94583	.488	-3.1094	15.4694
	PS	N	-18.10000*	2.94583	.000	-27.3894	-8.8106
		I	.12000	2.94583	1.000	-9.1694	9.4094
		PR	-1.76000	2.94583	1.000	-11.0494	7.5294
		PD	-6.18000	2.94583	.488	-15.4694	3.1094

Kruskal-Wallis Test (HDL_Post)

Ranks

	Group	N	Mean Rank
HDL_post	N	5	16.10
	I	5	4.20
	PR	5	18.00
	PD	5	14.50
	PS	5	12.20
	Total	25	

Mann-Whitney Test

Ranks

	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
HDL_post	N	5	7.80	39.00
	I	5	3.20	16.00
	Total	10		

Test Statistics^{a,b}

HDL_post	
Kruskal-Wallis H	10.614
df	4
Asymp. Sig.	.031

- a. Kruskal Wallis Test
- b. Grouping Variable: Group

Test Statistics^a

HDL_post	
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	16.000
Z	-2.402
Asymp. Sig. (2-tailed)	.016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.016 ^b

- a. Grouping Variable: Group
- b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
HDL_post	N	5	4.80	24.00
	PR	5	6.20	31.00
Total		10		

Test Statistics^a

HDL_post	
Mann-Whitney U	9.000
Wilcoxon W	24.000
Z	-.731
Asymp. Sig. (2-tailed)	.465
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.548 ^b

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
HDL_post	N	5	6.10	30.50
	PD	5	4.90	24.50
Total		10		

Test Statistics^a

HDL_post	
Mann-Whitney U	9.500
Wilcoxon W	24.500
Z	-.629
Asymp. Sig. (2-tailed)	.530
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.548 ^b

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
HDL_post	N	5	6.40	32.00
	PS	5	4.60	23.00
Total		10		

Test Statistics^a

HDL_post	
Mann-Whitney U	8.000
Wilcoxon W	23.000
Z	-.940
Asymp. Sig. (2-tailed)	.347
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.421 ^b

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
HDL_post	I	5	3.20	16.00
	PR	5	7.80	39.00
Total		10		

Test Statistics^a

HDL_post	
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	16.000
Z	-2.402
Asymp. Sig. (2-tailed)	.016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.016 ^b

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
HDL_post	I	5	3.20	16.00
	PD	5	7.80	39.00
Total		10		

Test Statistics^a

HDL_post	
Mann-Whitney U	1.000
Wilcoxon W	16.000
Z	-2.402
Asymp. Sig. (2-tailed)	.016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.016 ^b

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

Mann-Whitney Test

Ranks				
	Group	N	Mean Rank	Sum of Ranks
HDL_post	I	5	3.60	18.00
	PS	5	7.40	37.00
Total		10		

Test Statistics^a

HDL_post	
Mann-Whitney U	3.000
Wilcoxon W	18.000
Z	-1.984
Asymp. Sig. (2-tailed)	.047
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.056 ^b

a. Grouping Variable: Group

b. Not corrected for ties.

Low-Density Lipoprotein (LDL)**Tests of Normality**

	Group	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
LDL_pre	N	.175	5	.200 [*]	.967	5	.856
	I	.181	5	.200 [*]	.946	5	.707
	PR	.187	5	.200 [*]	.939	5	.659
	PD	.174	5	.200 [*]	.989	5	.977
	PS	.159	5	.200 [*]	.973	5	.895
LDL_post	N	.203	5	.200 [*]	.975	5	.908
	I	.219	5	.200 [*]	.938	5	.650
	PR	.252	5	.200 [*]	.825	5	.127
	PD	.287	5	.200 [*]	.832	5	.143
	PS	.264	5	.200 [*]	.826	5	.129

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Oneway (LDL_Pre)**Test of Homogeneity of Variances**

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
LDL_pre	Based on Mean	1.192	4	20	.345
	Based on Median	.868	4	20	.500
	Based on Median and with adjusted df	.868	4	14.814	.506
	Based on trimmed mean	1.169	4	20	.354

ANOVA

LDL_pre

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2560.476	4	640.119	22.398	.000
Within Groups	571.584	20	28.579		
Total	3132.060	24			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: LDL_pre

	(I) Group	(J) Group	Mean	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
			Difference (I-J)			Lower Bound	Upper Bound
Bonferroni	N	I	-21.06000*	3.38108	.000	-31.7219	-10.3981
		PR	-26.26000*	3.38108	.000	-36.9219	-15.5981
		PD	-26.76000*	3.38108	.000	-37.4219	-16.0981
		PS	-25.12000*	3.38108	.000	-35.7819	-14.4581
	I	N	21.06000*	3.38108	.000	10.3981	31.7219
		PR	-5.20000	3.38108	1.000	-15.8619	5.4619
		PD	-5.70000	3.38108	1.000	-16.3619	4.9619
		PS	-4.06000	3.38108	1.000	-14.7219	6.6019
	PR	N	26.26000*	3.38108	.000	15.5981	36.9219
		I	5.20000	3.38108	1.000	-5.4619	15.8619
		PD	-.50000	3.38108	1.000	-11.1619	10.1619
		PS	1.14000	3.38108	1.000	-9.5219	11.8019
	PD	N	26.76000*	3.38108	.000	16.0981	37.4219
		I	5.70000	3.38108	1.000	-4.9619	16.3619
		PR	.50000	3.38108	1.000	-10.1619	11.1619
		PS	1.64000	3.38108	1.000	-9.0219	12.3019
	PS	N	25.12000*	3.38108	.000	14.4581	35.7819
		I	4.06000	3.38108	1.000	-6.6019	14.7219
		PR	-1.14000	3.38108	1.000	-11.8019	9.5219
		PD	-1.64000	3.38108	1.000	-12.3019	9.0219

Oneway (LDL_Post)

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
LDL_post	Based on Mean	1.030	4	20	.416
	Based on Median	.325	4	20	.858
	Based on Median and with adjusted df	.325	4	17.375	.857
	Based on trimmed mean	.998	4	20	.432

ANOVA

LDL_post

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1662.894	4	415.724	16.179	.000
Within Groups	513.908	20	25.695		
Total	2176.802	24			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: LDL_post

		(I) Group	(J) Group	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
Bonferroni	N	I		-23.78000*	3.20596	.000	-33.8897	-13.6703
		PR		-3.30000	3.20596	1.000	-13.4097	6.8097
		PD		-8.58000	3.20596	.145	-18.6897	1.5297
		PS		-9.70000	3.20596	.067	-19.8097	.4097
	I	N		23.78000*	3.20596	.000	13.6703	33.8897
		PR		20.48000*	3.20596	.000	10.3703	30.5897
		PD		15.20000*	3.20596	.001	5.0903	25.3097
		PS		14.08000*	3.20596	.003	3.9703	24.1897
	PR	N		3.30000	3.20596	1.000	-6.8097	13.4097
		I		-20.48000*	3.20596	.000	-30.5897	-10.3703
		PD		-5.28000	3.20596	1.000	-15.3897	4.8297
		PS		-6.40000	3.20596	.597	-16.5097	3.7097
	PD	N		8.58000	3.20596	.145	-1.5297	18.6897
		I		-15.20000*	3.20596	.001	-25.3097	-5.0903
		PR		5.28000	3.20596	1.000	-4.8297	15.3897
		PS		-1.12000	3.20596	1.000	-11.2297	8.9897
PS	N		9.70000	3.20596	.067	-.4097	19.8097	
	I		-14.08000*	3.20596	.003	-24.1897	-3.9703	
	PR		6.40000	3.20596	.597	-3.7097	16.5097	
	PD		1.12000	3.20596	1.000	-8.9897	11.2297	

Triglyceride (TG)**Tests of Normality**

Group	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
TG_pre	N	.202	5	.200 [*]	.979	5	.929
	I	.239	5	.200 [*]	.951	5	.742
	PR	.196	5	.200 [*]	.969	5	.872
	PD	.140	5	.200 [*]	.986	5	.966
	PS	.309	5	.133	.820	5	.117
TG_post	N	.223	5	.200 [*]	.915	5	.497
	I	.223	5	.200 [*]	.963	5	.829
	PR	.218	5	.200 [*]	.871	5	.272
	PD	.275	5	.200 [*]	.878	5	.300
	PS	.310	5	.130	.779	5	.054

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Oneway (TG_Pre)**Test of Homogeneity of Variances**

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
TG_pre	Based on Mean	2.402	4	20	.084
	Based on Median	1.683	4	20	.193
	Based on Median and with adjusted df	1.683	4	13.460	.212
	Based on trimmed mean	2.336	4	20	.091

ANOVA

TG_pre

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	13022.156	4	3255.539	18.070	.000
Within Groups	3603.184	20	180.159		
Total	16625.340	24			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: TG_pre

	(I) Group	(J) Group	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Bonferroni	N	I	-52.22000*	8.48903	.000	-78.9893	-25.4507
		PR	-60.86000*	8.48903	.000	-87.6293	-34.0907
		PD	-58.86000*	8.48903	.000	-85.6293	-32.0907
		PS	-54.16000*	8.48903	.000	-80.9293	-27.3907
	I	N	52.22000*	8.48903	.000	25.4507	78.9893
		PR	-8.64000	8.48903	1.000	-35.4093	18.1293
		PD	-6.64000	8.48903	1.000	-33.4093	20.1293
		PS	-1.94000	8.48903	1.000	-28.7093	24.8293
	PR	N	60.86000*	8.48903	.000	34.0907	87.6293
		I	8.64000	8.48903	1.000	-18.1293	35.4093
		PD	2.00000	8.48903	1.000	-24.7693	28.7693
		PS	6.70000	8.48903	1.000	-20.0693	33.4693
	PD	N	58.86000*	8.48903	.000	32.0907	85.6293
		I	6.64000	8.48903	1.000	-20.1293	33.4093
		PR	-2.00000	8.48903	1.000	-28.7693	24.7693
		PS	4.70000	8.48903	1.000	-22.0693	31.4693
	PS	N	54.16000*	8.48903	.000	27.3907	80.9293
		I	1.94000	8.48903	1.000	-24.8293	28.7093
		PR	-6.70000	8.48903	1.000	-33.4693	20.0693
		PD	-4.70000	8.48903	1.000	-31.4693	22.0693

Oneway (TG_Post)

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
TG_post	Based on Mean	3.930	4	20	.016
	Based on Median	1.325	4	20	.295
	Based on Median and with adjusted df	1.325	4	9.428	.329
	Based on trimmed mean	3.775	4	20	.019

ANOVA

TG_post

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	9379.718	4	2344.929	16.019	.000
Within Groups	2927.604	20	146.380		
Total	12307.322	24			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: TG_post

		(I) Group	(J) Group	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
Bonferroni	N	I		-49.50000*	7.65193	.000	-73.6296	-25.3704
		PR		.76000	7.65193	1.000	-23.3696	24.8896
		PD		-.54000	7.65193	1.000	-24.6696	23.5896
		PS		-6.00000	7.65193	1.000	-30.1296	18.1296
	I	N		49.50000*	7.65193	.000	25.3704	73.6296
		PR		50.26000*	7.65193	.000	26.1304	74.3896
		PD		48.96000*	7.65193	.000	24.8304	73.0896
		PS		43.50000*	7.65193	.000	19.3704	67.6296
	PR	N		-.76000	7.65193	1.000	-24.8896	23.3696
		I		-50.26000*	7.65193	.000	-74.3896	-26.1304
		PD		-1.30000	7.65193	1.000	-25.4296	22.8296
		PS		-6.76000	7.65193	1.000	-30.8896	17.3696
	PD	N		.54000	7.65193	1.000	-23.5896	24.6696
		I		-48.96000*	7.65193	.000	-73.0896	-24.8304
		PR		1.30000	7.65193	1.000	-22.8296	25.4296
		PS		-5.46000	7.65193	1.000	-29.5896	18.6696
	PS	N		6.00000	7.65193	1.000	-18.1296	30.1296
		I		-43.50000*	7.65193	.000	-67.6296	-19.3704
		PR		6.76000	7.65193	1.000	-17.3696	30.8896
		PD		5.46000	7.65193	1.000	-18.6696	29.5896

Total Cholesterol (TC)**Tests of Normality**

	Group	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TC_pre	N	.273	5	.200 [*]	.878	5	.299
	I	.243	5	.200 [*]	.873	5	.279
	PR	.295	5	.177	.820	5	.116
	PD	.184	5	.200 [*]	.971	5	.885
	PS	.234	5	.200 [*]	.904	5	.430
TC_post	N	.207	5	.200 [*]	.886	5	.337
	I	.222	5	.200 [*]	.926	5	.573
	PR	.200	5	.200 [*]	.923	5	.552
	PD	.237	5	.200 [*]	.905	5	.439
	PS	.270	5	.200 [*]	.835	5	.151

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Oneway (TC_Pre)**Test of Homogeneity of Variances**

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
TC_pre	Based on Mean	.494	4	20	.741
	Based on Median	.289	4	20	.882
	Based on Median and with adjusted df	.289	4	18.388	.882
	Based on trimmed mean	.507	4	20	.731

ANOVA

TC_pre

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3713.954	4	928.489	10.901	.000
Within Groups	1703.480	20	85.174		
Total	5417.434	24			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: TC_pre

	(I) Group	(J) Group	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Bonferroni	N	I	-31.78000*	5.83692	.000	-50.1861	-13.3739
		PR	-28.98000*	5.83692	.001	-47.3861	-10.5739
		PD	-30.52000*	5.83692	.000	-48.9261	-12.1139
		PS	-30.28000*	5.83692	.000	-48.6861	-11.8739
	I	N	31.78000*	5.83692	.000	13.3739	50.1861
		PR	2.80000	5.83692	1.000	-15.6061	21.2061
		PD	1.26000	5.83692	1.000	-17.1461	19.6661
		PS	1.50000	5.83692	1.000	-16.9061	19.9061
	PR	N	28.98000*	5.83692	.001	10.5739	47.3861
		I	-2.80000	5.83692	1.000	-21.2061	15.6061
		PD	-1.54000	5.83692	1.000	-19.9461	16.8661
		PS	-1.30000	5.83692	1.000	-19.7061	17.1061
	PD	N	30.52000*	5.83692	.000	12.1139	48.9261
		I	-1.26000	5.83692	1.000	-19.6661	17.1461
		PR	1.54000	5.83692	1.000	-16.8661	19.9461
		PS	.24000	5.83692	1.000	-18.1661	18.6461
	PS	N	30.28000*	5.83692	.000	11.8739	48.6861
		I	-1.50000	5.83692	1.000	-19.9061	16.9061
		PR	1.30000	5.83692	1.000	-17.1061	19.7061
		PD	-.24000	5.83692	1.000	-18.6461	18.1661

Oneway (TC_Post)

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
TC_post	Based on Mean	1.573	4	20	.220
	Based on Median	.610	4	20	.660
	Based on Median and with adjusted df	.610	4	7.458	.668
	Based on trimmed mean	1.470	4	20	.249

ANOVA

TC_post

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2948.508	4	737.127	6.901	.001
Within Groups	2136.332	20	106.817		
Total	5084.840	24			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: TC_post

	(I) Group	(J) Group	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Bonferroni	N	I	-29.68000 [*]	6.53656	.002	-50.2924	-9.0676
		PR	-.36000	6.53656	1.000	-20.9724	20.2524
		PD	-6.46000	6.53656	1.000	-27.0724	14.1524
		PS	-9.10000	6.53656	1.000	-29.7124	11.5124
	I	N	29.68000 [*]	6.53656	.002	9.0676	50.2924
		PR	29.32000 [*]	6.53656	.002	8.7076	49.9324
		PD	23.22000 [*]	6.53656	.020	2.6076	43.8324
		PS	20.58000	6.53656	.051	-.0324	41.1924
	PR	N	.36000	6.53656	1.000	-20.2524	20.9724
		I	-29.32000 [*]	6.53656	.002	-49.9324	-8.7076
		PD	-6.10000	6.53656	1.000	-26.7124	14.5124
		PS	-8.74000	6.53656	1.000	-29.3524	11.8724
	PD	N	6.46000	6.53656	1.000	-14.1524	27.0724
		I	-23.22000 [*]	6.53656	.020	-43.8324	-2.6076
		PR	6.10000	6.53656	1.000	-14.5124	26.7124
		PS	-2.64000	6.53656	1.000	-23.2524	17.9724
	PS	N	9.10000	6.53656	1.000	-11.5124	29.7124
		I	-20.58000	6.53656	.051	-41.1924	.0324
		PR	8.74000	6.53656	1.000	-11.8724	29.3524
		PD	2.64000	6.53656	1.000	-17.9724	23.2524

Glukosa

Tests of Normality

	Group	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Glu_pre	N	.193	5	.200 [*]	.928	5	.582
	I	.258	5	.200 [*]	.936	5	.639
	PR	.190	5	.200 [*]	.928	5	.583
	PD	.248	5	.200 [*]	.879	5	.304
	PS	.211	5	.200 [*]	.961	5	.816
Glu_post	N	.221	5	.200 [*]	.925	5	.562
	I	.311	5	.129	.830	5	.140
	PR	.225	5	.200 [*]	.921	5	.537
	PD	.114	5	.200 [*]	.997	5	.997
	PS	.225	5	.200 [*]	.932	5	.607

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Oneway (Glu_pre)

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Glu_pre	Based on Mean	.859	4	20	.505
	Based on Median	.629	4	20	.648
	Based on Median and with adjusted df	.629	4	16.886	.649
	Based on trimmed mean	.858	4	20	.506

ANOVA

Glu_pre

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2898.000	4	724.500	1.442	.257
Within Groups	10046.000	20	502.300		
Total	12944.000	24			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Glu_pre

		Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval		
(I) Group	(J) Group				Lower Bound	Upper Bound	
Bonferroni	N	I	-21.40000	14.17463	1.000	-66.0983	23.2983
		PR	-17.80000	14.17463	1.000	-62.4983	26.8983
		PD	-19.20000	14.17463	1.000	-63.8983	25.4983
		PS	-33.60000	14.17463	.279	-78.2983	11.0983
	I	N	21.40000	14.17463	1.000	-23.2983	66.0983
		PR	3.60000	14.17463	1.000	-41.0983	48.2983
		PD	2.20000	14.17463	1.000	-42.4983	46.8983
		PS	-12.20000	14.17463	1.000	-56.8983	32.4983
	PR	N	17.80000	14.17463	1.000	-26.8983	62.4983
		I	-3.60000	14.17463	1.000	-48.2983	41.0983
		PD	-1.40000	14.17463	1.000	-46.0983	43.2983
		PS	-15.80000	14.17463	1.000	-60.4983	28.8983
	PD	N	19.20000	14.17463	1.000	-25.4983	63.8983
		I	-2.20000	14.17463	1.000	-46.8983	42.4983
		PR	1.40000	14.17463	1.000	-43.2983	46.0983
		PS	-14.40000	14.17463	1.000	-59.0983	30.2983
	PS	N	33.60000	14.17463	.279	-11.0983	78.2983
		I	12.20000	14.17463	1.000	-32.4983	56.8983
		PR	15.80000	14.17463	1.000	-28.8983	60.4983
		PD	14.40000	14.17463	1.000	-30.2983	59.0983

Oneway (Glu_post)

Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Glu_post	Based on Mean	4.857	4	20	.007
	Based on Median	1.137	4	20	.368
	Based on Median and with adjusted df	1.137	4	11.678	.386
	Based on trimmed mean	4.602	4	20	.008

ANOVA

Glu_post

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2677.760	4	669.440	1.099	.384
Within Groups	12187.600	20	609.380		
Total	14865.360	24			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Glu_post

		(I) Group	(J) Group	Mean Difference (I- J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
Bonferroni	N	I		-16.80000	15.61256	1.000	-66.0327	32.4327
		PR		13.00000	15.61256	1.000	-36.2327	62.2327
		PD		-1.60000	15.61256	1.000	-50.8327	47.6327
		PS		9.20000	15.61256	1.000	-40.0327	58.4327
	I	N		16.80000	15.61256	1.000	-32.4327	66.0327
		PR		29.80000	15.61256	.708	-19.4327	79.0327
		PD		15.20000	15.61256	1.000	-34.0327	64.4327
		PS		26.00000	15.61256	1.000	-23.2327	75.2327
	PR	N		-13.00000	15.61256	1.000	-62.2327	36.2327
		I		-29.80000	15.61256	.708	-79.0327	19.4327
		PD		-14.60000	15.61256	1.000	-63.8327	34.6327
		PS		-3.80000	15.61256	1.000	-53.0327	45.4327
	PD	N		1.60000	15.61256	1.000	-47.6327	50.8327
		I		-15.20000	15.61256	1.000	-64.4327	34.0327
		PR		14.60000	15.61256	1.000	-34.6327	63.8327
		PS		10.80000	15.61256	1.000	-38.4327	60.0327
	PS	N		-9.20000	15.61256	1.000	-58.4327	40.0327
		I		-26.00000	15.61256	1.000	-75.2327	23.2327
		PR		3.80000	15.61256	1.000	-45.4327	53.0327
		PD		-10.80000	15.61256	1.000	-60.0327	38.4327

Lampiran 2. Ethical Clearance



MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC)
FACULTY OF MEDICINE, PUBLIC HEALTH AND NURSING
UNIVERSITAS GADJAH MADA – DR. SARDJITO GENERAL HOSPITAL



ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Ref. No. : KE/FK/0089 /EC/2020

Title of the Research Protocol : Perbandingan Efek Puasa Daud, Puasa Senin-Kamis, dan Puasa Ramadan Terhadap Indeks Metabolik dan Histopatologi Organ Tikus (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Dislipidemia

Document(s) Approved and version : Study Protocol version 02 2019

Principle Investigator : Naufal Arif Ismail

Participating Investigator(s) : 1. dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc.
2. Endah Sari Ratna Kumala
3. Alfian Novanda Yosanto

Date of Approval : 17 JAN 2020
(Valid for one year beginning from the date of approval)

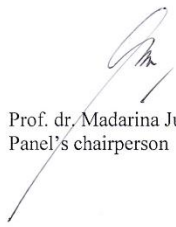
Institution(s)/place(s) of research : Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dan Pusat Antar Universitas (PAU) Universitas Gadjah Mada


The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) states that the document above meets the ethical principle in the International and National Guidelines on ethical standards and procedures for researches involving animal.

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) has the right to monitor the research activities at any time.

The investigator(s) is/are obliged to submit:

- Progress report as a continuing review (state its due time)
- Report of any serious events
- Final report upon the completion of the study


Prof. dr. Madarina Julia, Sp.A(K), MPH., Ph.D.
Panel's chairperson


dr. Ahmad Hamim Sadewa, Ph.D.
Panel's secretary



**MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHREC)
FACULTY OF MEDICINE, PUBLIC HEALTH AND NURSING
UNIVERSITAS GADJAH MADA – DR. SARDJITO GENERAL HOSPITAL**



CONTINUING REVIEW APPROVAL OF APPROVAL

Ref: KE/FK/0089/EC/2020

Ref : KE/FK/0058/EC/2021

Title of the Research Protocol : Perbandingan Efek Puasa Daud, Puasa Senin-Kamis, dan Puasa Ramadan Terhadap Indeks Metabolik dan Histopatologi Organ Tikus (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Dislipidemia

Document(s) Approved and version : Study Protocol version 02 2019

Principle Investigator : Naufal Arif Ismail

Participating Investigator(s) : 1. dr. Miranti Dewi Pramaningtyas, M.Sc.
2. Endah Sari Ratna Kumal
3. Alfian Novanda Yosanto

Date of Approval : **03 FEB 2021**
(Valid for one year beginning from the date of approval)

Institution(s)/place(s) of research : Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dan Pusat Antar Universitas (PAU) Universitas Gadjah Mada

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) states that the document above meets the ethical principle in the International and National Guidelines on ethical standards and procedures for researches involving animal.

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC) has the right to monitor the research activities at any time.

The investigator(s) is/are obliged to submit:

- Progress report as a continuing review (state its due time)
- Report of any serious events
- Final report upon the completion of the study

Dr. dr. Eti Nurwening Sholikhah, M.Kes., M.Med.Ed.
Panel's vice chairperson

dr. Rizka Humardewayanti A., Sp.PD-KPTI.
Panel's secretary

P.S: This letter uses signature scan of the panel's chairperson and Secretary of the Ethics Committee. The hardcopy official letter with authority's signature will be issued when it is possible and are kept as an archive of the Ethics Committee

Validation number :
601ca90c06d93
(<http://komisietik.fk.ugm.ac.id/validasi>)



Lampiran 3. Dokumentasi Kegiatan Penelitian

