

SKRIPSI

**EFEK *INTERMITTENT FASTING* TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI JARINGAN HEPAR**



OLEH :

ADE AYU LESTARI

04011382025226

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

SKRIPSI

EFEK *INTERMITTENT FASTING* TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI JARINGAN HEPAR

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



OLEH :

ADE AYU LESTARI

04011382025226

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2023**

HALAMAN PENGESAHAN
**EFEK *INTERMITTENT FASTING* TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI JARINGAN HEPAR**
LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya

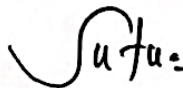
Oleh :
Ade Ayu Lestari
04011382025226

Palembang, 12 Desember 2023
Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
dr. Veny Larasati, M.Biomed
NIP. 198510272009122006


.....


Pembimbing II
dr. Soilia Fertilita, M.Imun
NIP. 198310082015042002


.....

Penguji I
dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed
NIP. 198509172019032013


.....

Penguji II
Dr.dr. Siti Sarahdeaz Fazzaura Putri, M.Biomed
NIP. 198901122020122009


.....

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

Mengetahui,
Wakil Dekan I

dr. Susilawati, M.Kes
NIP 197802272010422001

Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd. Ked
NIP 197306131999031001



HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul “Efek *Intermittent Fasting* terhadap Gambaran Histopatologi Jaringan Hepar” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 12 Desember 2023.

Palembang, 12 Desember 2023

Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya


Pembimbing I

dr. Venv Larasati, M.Biomed
NIP. 198510272009122006


.....


Pembimbing II

dr. Soilia Fertilita, M.Imun
NIP. 198310082015042002


.....


Penguji I

dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed
NIP. 198509172019032013


.....

Penguji II


Dr.dr. Siti Sarahdeaz Fazzaura Putri, M.Biomed
NIP. 198901122020122009


.....

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

Mengetahui,
Wakil Dekan I


dr. Susilawati, M.Kes
NIP 197802272010122001


Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd. Ked
NIP 197306131999031001



HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ade Ayu Lestari

NIM : 04011382025226

Judul : Efek *Intermittent Fasting* terhadap Gambaran Histopatologi Jaringan Hepar

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 12 Desember 2023



(Ade Ayu Lestari)

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Ade Ayu Lestari

NIM : 04011382025226

Judul : Efek *Intermittent Fasting* terhadap Gambaran Histopatologi Jaringan Hepar

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk mendapatkan Pembimbing sebagai penulis koresponding (*corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa paksaan dari siapapun.

Palembang, 12 Desember 2023



(Ade Ayu Lestari)

ABSTRAK

EFEK *INTERMITTENT FASTING* TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI JARINGAN HEPAR

(Ade Ayu Lestari, 12 Desember 2023, 88 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Obesitas merupakan suatu kondisi terjadinya penumpukan lemak tubuh yang berlebihan dan menjadi alasan terjadinya resistensi insulin, dikarenakan penumpukan lipid pada hati dan terjadinya inflamasi. Mediator inflamasi pada hepar diaktifkan oleh sel Kupffer yang memproduksi sitokin proinflamasi. Pencegahan dan penanganan obesitas dapat dilakukan dengan melakukan modifikasi diet *intermittent fasting* tipe *time-restricted feeding*. Penelitian ini bertujuan mengetahui adakah perubahan pada histologi jaringan hepar pada preparat mencit model obesitas yang mendapat perlakuan *intermittent fasting* tipe *time-restricted feeding*.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional*. Data yang diperoleh merupakan data sekunder bahan biologi tersimpan berupa preparat histologi jaringan hepar mencit (*mus musculus*) dari penelitian Muhammad Farhan (2023) yang dibagi menjadi tiga kelompok sesuai dengan perlakuan.

Hasil: Secara berurutan, jumlah sel kupffer tiap kelompok (jumlah sel/lap. pandang) adalah: 24.900 ± 10.805 ; 35.300 ± 10.306 ; dan 33.020 ± 9.211 . Jumlah steatosis tiap kelompok (jumlah sel/lap. pandang) adalah: 0.003 ± 0.004 ; 0.011 ± 0.007 ; dan 0.002 ± 0.003 . Kelompok kontrol normal memiliki perbedaan bermakna terhadap jumlah sel kupffer. Kelompok obesitas memiliki perbedaan bermakna terhadap jumlah steatosis.

Kesimpulan: *Intermittent fasting* tipe *time-restricted feeding* tidak memiliki pengaruh yang signifikan secara statistik terhadap jumlah sel kupffer pada kelompok obesitas. *Intermittent fasting* tipe *time-restricted feeding* memiliki pengaruh yang signifikan secara statistik terhadap jumlah steatosis pada kelompok obesitas.

Kata kunci: *Intermittent fasting*, *time-restricted feeding*, steatosis, sel kupffer

ABSTRACT

**EFFECTS OF INTERMITTENT FASTING ON
HISTOPATHOLOGICAL IMAGES OF LIVER TISSUE**

(Ade Ayu Lestari, December 12 2023, 88 pages)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background: Obesity is a condition characterized by the excessive accumulation of body fat, also the reason for insulin resistance, as lipid buildup in the liver triggers an inflammatory process. Inflammatory mediators in the liver are activated by Kupffer cells to produce cytokines pro inflammation. Prevention and management of obesity can be achieved through dietary modification intermittent fasting approach, specifically time-restricted feeding. This research aims to determine whether there are changes in the histology of liver tissue in a mice model of obesity subjected to intermittent fasting with a time-restricted feeding approach.

Methods: This research used a cross-sectional method. The obtained data consisted of secondary biological material, specifically histological preparations of mice (*Mus musculus*) liver tissue from Muhammad Farhan's research (2023) that met the inclusion criteria. Preparations were divided into three groups based on the treatments given.

Results: Successively, the number of Kupffer cells per group (cells/field of view) is $24,900 \pm 10,805$; $35,300 \pm 10,306$; and $33,020 \pm 9,211$. The number of steatosis per group (cells/field of view) is 0.003 ± 0.004 ; 0.011 ± 0.007 ; and 0.002 ± 0.003 . The normal control group shows a significant difference in the number of Kupffer cells. The obesity group has a significant difference in the number of steatosis.

Conclusion: Time-restricted feeding intermittent fasting does not have a statistically significant effect on the number of Kupffer cells in the obesity group. Time-restricted feeding intermittent fasting has a statistically significant effect on the number of steatosis in the obesity group.

Keywords: Intermittent fasting, time-restricted feeding, steatosis, Kupffer cells

RINGKASAN

FEEK *INTERMITTENT FASTING* TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI JARINGAN HEPAR

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 12 Desember 2023

Ade Ayu Lestari; dibimbing oleh dr. Veny Larasati, M.Biomed. dan dr. Soilia Fertilita, M.Imun

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
xviii + 70 halaman, 12 tabel, 15 gambar, 11 lampiran

Obesitas merupakan suatu kondisi terjadinya penumpukan lemak tubuh yang berlebihan dan menjadi alasan terjadinya resistensi insulin, dikarenakan penumpukan lipid pada hati dan terjadinya inflamasi. Mediator inflamasi pada hepar diaktifkan oleh sel Kupffer yang memproduksi sitokin proinflamasi. Pencegahan dan penanganan obesitas dapat dilakukan dengan melakukan modifikasi diet *intermittent fasting* tipe *time-restricted feeding*. Penelitian ini bertujuan mengetahui adakah perubahan pada histologi jaringan hepar pada preparat mencit model obesitas yang mendapat perlakuan *intermittent fasting* tipe *time-restricted feeding*. Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional*. Data yang diperoleh merupakan data sekunder bahan biologi tersimpan berupa preparat histologi jaringan hepar mencit (*mus musculus*) dari penelitian Muhammad Farhan (2023) yang dibagi menjadi tiga kelompok sesuai dengan perlakuan. Secara berurutan, jumlah sel kupffer tiap kelompok (jumlah sel/lap. pandang) adalah: 24.900 ± 10.805 ; 35.300 ± 10.306 ; dan 33.020 ± 9.211 . Jumlah steatosis tiap kelompok (jumlah sel/lap. pandang) adalah: 0.003 ± 0.004 ; 0.011 ± 0.007 ; dan 0.002 ± 0.003 . Kelompok kontrol normal memiliki perbedaan bermakna terhadap jumlah sel kupffer. Kelompok obesitas memiliki perbedaan bermakna terhadap jumlah steatosis. *Intermittent fasting* tipe *time-restricted feeding* tidak memiliki pengaruh yang signifikan secara statistik terhadap jumlah sel kupffer pada kelompok obesitas. *Intermittent fasting* tipe *time-restricted feeding* memiliki pengaruh yang signifikan secara statistik terhadap jumlah steatosis pada kelompok obesitas.

Kata kunci: *Intermittent fasting*, *time-restricted feeding*, steatosis, sel kupffer

SUMMARY

EFFECTS OF INTERMITTENT FASTING ON HISTOPATHOLOGICAL IMAGES OF LIVER TISSUE

Scientific Paper in the form of Skripsi, December 12, 2023

Ade Ayu Lestari; Supervised by dr. Veny Larasati, M.Biomed. and dr. Soilia Fertilita, M.Imun

General Practitioner Education, Faculty of Medicine, Sriwijaya University.
xviii + 70 pages, 12 tables, 15 figures, 11 attachments

Obesity is a condition characterized by the excessive accumulation of body fat, also the reason for insulin resistance, as lipid buildup in the liver triggers an inflammatory process. Inflammatory mediators in the liver are activated by Kupffer cells to produce cytokines pro inflammation. Prevention and management of obesity can be achieved through dietary modification intermittent fasting approach, specifically time-restricted feeding. This research aims to determine whether there are changes in the histology of liver tissue in a mice model of obesity subjected to intermittent fasting with a time-restricted feeding approach. This research used a cross-sectional method. The obtained data consisted of secondary biological material, specifically histological preparations of mice (*Mus musculus*) liver tissue from Muhammad Farhan's research (2023) that met the inclusion criteria. Preparations were divided into three groups based on the treatments given. Successively, the number of Kupffer cells per group (cells/field of view) is $24,900 \pm 10,805$; $35,300 \pm 10,306$; and $33,020 \pm 9,211$. The number of steatosis per group (cells/field of view) is 0.003 ± 0.004 ; 0.011 ± 0.007 ; and 0.002 ± 0.003 . The normal control group shows a significant difference in the number of Kupffer cells. The obesity group has a significant difference in the number of steatosis. Time-restricted feeding intermittent fasting does not have a statistically significant effect on the number of Kupffer cells in the obesity group. Time-restricted feeding intermittent fasting has a statistically significant effect on the number of steatosis in the obesity group.

Keywords: Intermittent fasting, time-restricted feeding, steatosis, Kupffer cells

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT atas segala pertolongan, petunjuk dan kemudahan yang diberikan. Sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Efek *Intermittent Fasting* terhadap Gambaran Histopatologi Jaringan Hepar”.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penulisan penelitian ini mendapat banyak bimbingan, arahan, bantuan, dan motivasi dari banyak pihak. Oleh karena itu, penulis ini menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. dr. Veny Larasati, M.Biomed selaku dosen pembimbing I dan dr. Soilia Fertilita, M.Imun selaku pembimbing II yang telah membimbing, memberikan arahan, dan meluangkan waktunya untuk berdiskusi dan membantu penulis selama melakukan penelitian ini.
2. dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed selaku dosen penguji I dan Dr. dr. Siti Sarahdeaz Fazzaura Putri, M.Biomed selaku dosen penguji II yang telah tulus dan ikhlas serta bersedia meluangkan waktu dan tenaga untuk memberikan bimbingan dan arahan dalam penulisan skripsi ini.
3. Kedua orang tua dan seluruh keluarga yang telah memberikan doa, dukungan, dan motivasi yang tiada hentinya di setiap proses kehidupan yang penulis lalui.
4. Seluruh teman dan sahabat yang memberikan semangat dan menemani penulis selama ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan. Dengan segala kerendahan hati, penulis mengarapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca dan penulis berharap tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca.

Palembang, 12 Desember 2023



Ade Ayu Lestari

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
RINGKASAN	ix
SUMMARY	x
KATA PENGANTAR	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Hipotesis	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	3
1.5.1 Manfaat Teoritis	3
1.5.2 Manfaat Praktis	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Obesitas	5
2.1.1 Definisi.....	5

2.1.2 Etiologi dan Epidemiologi	6
2.1.3 Patofisiologi	7
2.1.4 Dampak obesitas terhadap hepar.....	8
2.1.5 Komplikasi obesitas	10
2.1.6 Tatalaksana obesitas.....	11
2.2 <i>Intermittent Fasting</i>	12
2.2.1 Definisi.....	12
2.2.2 Tipe-Tipe <i>Intermittent Fasting</i>	13
2.2.2.1 <i>Time-restricted feeding</i>	13
2.2.2.2 <i>Alternate-day Fasting</i>	13
2.2.3 Pengaruh <i>Intermittent Fasting</i> terhadap Hepar	14
2.3 Histologi Hepar.....	14
2.3.1 Struktur Mikroskopis Hepar.....	14
2.3.2 Histofisiologi Hepar	17
2.3.3 Histopatologi Hepar	18
2.3.3.1 Jejas reversibel	18
2.3.3.2 Jejas Ireversibel.....	19
2.4 Mencit (Hewan Coba Laboratorium)	20
2.4.1 Taksonomi Mencit	20
2.4.2 Anatomi dan Histologi Hepar Mencit.....	21
2.4.3 Model Obesitas pada Mencit.....	22
2.5 Kerangka Teori.....	24
2.6 Kerangka Konsep	25
BAB III METODE PENELITIAN	26
3.1 Jenis Penelitian	26
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	26
3.3 Populasi dan Sampel.....	26
3.6.1 Kriteria Inklusi	27
3.6.2 Kriteria Eksklusi.....	27
3.4 Variabel Penelitian	27
3.5 Definisi Operasional.....	28

3.6	Cara Pengumpulan Data	29
3.6.1	Persiapan dan Aklimatisasi Hewan Uji.....	29
3.6.2	Pembuatan Preparat Mikroskopis	30
3.7	Cara Pengelohan dan Analisis Data.....	31
3.8	Kerangka Operasional	32
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		33
4.1	Hasil.....	33
4.1.1	Uji Normalitas, Uji Homogenitas, Uji Parametrik dan Non Parametrik	36
4.2	Pembahasan	40
4.2.1	Rata-rata Jumlah Sel Kupffer.....	40
4.2.2	Rata-rata Jumlah Steatosis	42
4.2.3	Keterbatasan Penelitian.....	45
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		47
5.1	Kesimpulan.....	47
5.2	Saran	47
DAFTAR PUSTAKA		49
LAMPIRAN.....		55
BIODATA		70

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi berat badan lebih dan obesitas berdasarkan IMT menurut WHO. ¹	5
Tabel 2.2. Klasifikasi nasional IMT untuk berat badan menurut (Kemenkes RI). ¹	6
Tabel 2.3. Kriteria ukuran lingkar pinggang atau lingkar perut terhadap obesitas berdasarkan etnis menurut IDF. ¹	6
Tabel 2.4. Komplikasi umum dari obesitas ²⁸	10
Tabel 3.1. Definisi Operasional.....	28
Tabel 4.1. Nilai rerata serta uji normalitas jumlah sel kupffer per kelompok	36
Tabel 4.2. Nilai rerata serta uji normalitas jumlah steatosis per kelompok ...	37
Tabel 4.3. Uji homogenitas sel kupffer dan steatosis jaringan hepar menggunakan uji Levene.	37
Tabel 4.4. Uji One Way Anova terhadap Sel Kupffer	38
Tabel 4.5. Uji Tukey terhadap Sel Kupffer	38
Tabel 4.6. Uji Kruskall Wallis.....	39
Tabel 4.7. Uji Mann-Whitney	39

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Peningkatan sel makrofag (sel kupffer).....	9
Gambar 2.2.	Dilatasi sinusoid hepar mencit (Mus musculus) ICR Jantan (perbesaran 400x, pewarnaan HE).	9
Gambar 2.3.	Degenerasi lemak (steatosis) pada jaringan hepar.....	10
Gambar 2.4.	Histologi hepar primata (potongan transversal)	15
Gambar 2.5.	Gambaran mikroskopik dengan pembesaran 30x hati manusia	16
Gambar 2.6.	Histologi trias portal intralobulus hepar	17
Gambar 2.7.	Pembengkakan sel dengan vakuolisasi.....	19
Gambar 2.8.	Organ hepar mencit	22
Gambar 2.9.	Histologi jaringan hepar mencit	22
Gambar 2.10.	Kerangka teori	24
Gambar 2.11.	Kerangka konsep	25
Gambar 3.1.	Kerangka operasional.	32
Gambar 4.1.	Jaringan Hepar (Perbesaran 400x, Pewarnaan HE).....	33
Gambar 4.2.	Distribusi sel kupffer jaringan hepar (perbesaran 400x, pewarnaan HE).	34
Gambar 4.3.	Distribusi steatosis jaringan hepar (perbesaran 400x, pewarnaan HE).	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat kelayakan etik	55
Lampiran 2. Surat pernyataan peneliti	56
Lampiran 3. Lembar Konsultasi Skripsi	57
Lampiran 4. Hasil Hitung Jumlah Sel Kupffer pada Jaringan Hepar	58
Lampiran 5. Hasil Hitung Jumlah Steatosis pada Jaringan Hepar	59
Lampiran 6. Hasil Analisis dengan SPSS	60
Lampiran 7. Surat Izin Penelitian.....	64
Lampiran 8. Surat Selesai Penelitian	65
Lampiran 9. Turnitin	66
Lampiran 10. Dokumentasi Penelitian.....	68
Lampiran 11. Artikel Penelitian.....	69

DAFTAR SINGKATAN

ALT	: Alanine transaminase
AST	: Aspartat transaminase
ATP	: Adenosin trifosfat
BMI	: <i>Body mass indeks</i>
DNL	: <i>de novo</i> lipogenesis
HE	: <i>Hematoksin eosin</i>
HsCRP	: <i>High sensitivity C-Reactive Protein</i>
IDF	: <i>Internasional Diabetes Federation</i>
IF	: <i>Intermittent fasting</i>
IFN γ	: Interferon-gamma
IL-6	: Interleukin-6
IMT	: Indeks massa tubuh
LPS	: Lipopolisakarida
MCP-1	: <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
NASH	: Steatohepatitis nonalkohol
NAFLD	: <i>Non-alcoholic fatty liver</i>
Riskesdas	: Riset Dasar Kesehatan
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
TG	: Trigliserida
TLR 2	: <i>Toll-like receptor 2</i>
TLR 4	: <i>Toll-like receptor 4</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TRF	: <i>Time-restricted feeding</i>
VLDL	: <i>Very Low density lipoprotein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

World Health Organization (WHO) mengatakan obesitas merupakan suatu kondisi terjadinya penumpukan lemak tubuh yang berlebihan dan akan menimbulkan berbagai risiko kesehatan.¹ Obesitas menduduki proporsi epidemik global, setiap tahun sekurangnya 2,8 juta orang meninggal dikarenakan kelebihan berat badan.² WHO juga melaporkan telah terjadi kasus obesitas lebih dari 650 juta orang di seluruh dunia.³ Obesitas tidak hanya menyerang orang dewasa, obesitas juga dapat terjadi pada anak dan remaja.¹

Prevalensi obesitas di Indonesia terus meningkat setiap tahun, pada tahun 2007, kasus obesitas didapatkan sebanyak 10,5%, meningkat pada tahun 2013 menjadi 14,8%, dan pada tahun 2018 menjadi 21,8%.⁴ Obesitas tak hanya dapat menyebabkan gangguan kardiovaskuler tetapi juga dapat mengakibatkan terjadinya sindrom metabolik, obesitas juga menjadi alasan terjadinya resistensi insulin, dikarenakan penumpukan lipid pada hati.⁴ Obesitas terbukti dapat mengakibatkan perubahan histologi organ hepar dan juga terjadinya inflamasi pada jaringan hepar karena dipicu oleh terjadinya stress oksidatif akibat penumpukan sel-sel lemak (steatosis) pada hepar.⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Vilar-Gomez tentang hubungan antara besarnya penurunan berat badan melalui modifikasi gaya hidup dan perubahan histologis *Non-alcoholic steatohepatitis* (NASH), menyatakan bahwa pasien yang mengalami penurunan berat badan $\geq 10\%$ dengan pola intervensi diet dan aktivitas fisik terjadi penurunan pada steatosis hepar dan terjadi regresi fibrosis.⁶ Penelitian tentang steatosis pada hepar juga dilakukan oleh Lorenja Ambarita pada tahun 2022 menggunakan hewan coba *Rattus Norvegicus* model obesitas selama 6 minggu dengan diet tinggi lemak, ditemukan gambaran histopatologi jaringan hepar dengan steatosis mencapai 70% sampai 80% dengan rata-rata 74% pada tikus wistar jantan (*Rattus Norvegicus*).⁷

Pada keadaan obesitas erat kaitannya dengan proses inflamasi. Mediator inflamasi pada hepar diaktifkan oleh sel Kupffer yang merupakan sumber utama terjadinya inflamasi untuk memproduksi sitokin, terutama TNF- α , dan *reactive oxygen species* (ROS) yang sangat potensial menyebabkan kerusakan dan inflamasi pada hepar.⁸ Penanda inflamasi terbaik yang dapat digunakan saat ini adalah *high sensitivity C-Reactive Protein* (hsCRP), karena disintesis di hepar dengan kontrol IL-6 (sitokin adiposa) sebagai respon berbagai rangsangan inflamasi baik inflamasi akut (infeksi) ataupun inflamasi kronik (pembentukan plak aterosklerosis).⁹

Pencegahan dan penanganan obesitas dapat dilakukan dengan melakukan modifikasi diet.² Salah satu modifikasi diet yang dapat dilakukan dengan diet *intermittent fasting* atau diet puasa intermiten.² *Intermittent fasting* merupakan pola diet normal yang diselingi dengan diet puasa.¹⁰ Salah satu tipe diet puasa intermiten yang banyak dilakukan dan dinilai efektif untuk menurunkan berat badan adalah tipe *time-restricted feeding*.¹⁰ Metode diet dengan *Time-restricted feeding* membatasi waktu makan selama ≤ 10 jam dan periode puasa selama 14 sampai 18 jam dalam sehari.⁵ Tipe ini memiliki kelebihan dibandingkan tipe lainnya karena dilakukan tanpa mengurangi total kalori per hari dan memiliki ritme makan harian yang menjadi regulator homeostasis nutrisi, sehingga lebih mudah dilakukan dan efektif dibandingkan intervensi diet agresif seperti penurunan kalori dan meningkatkan aktivitas fisik.⁵ Penelitian Jianbo M dkk tentang efek puasa intermiten pada fisiologi hepar dan metabolisme pada mencit pada tahun 2021 selama 30 hari, disimpulkan bahwa puasa intermiten 12 jam setiap hari selama satu bulan secara signifikan mengurangi berat hepar pada mencit dan berhubungan dengan peningkatan metabolisme hepar.¹¹

Penelitian mengenai efek *intermittent fasting* terhadap penurunan berat badan pada obesitas terus berkembang namun belum ada penelitian yang menilai pengaruh *intermittent fasting* terhadap perubahan histologi jaringan hepar pada penyandang obesitas. Oleh karena itu, penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui adakah perubahan pada histologi jaringan hepar pada preparat mencit model obesitas yang mendapat perlakuan khusus puasa *intermittent fasting* tipe *time-restricted feeding*.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh *intermittent fasting* tipe *time-restricted feeding* terhadap gambaran histopatologi jaringan hepar?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh *intermittent fasting* tipe *time-restricted feeding* terhadap gambaran histopatologi jaringan hepar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran histologi jaringan hepar pada kontrol normal.
2. Mengetahui gambaran histologi jaringan hepar pada kelompok obesitas.
3. Mengetahui gambaran histologi jaringan hepar pada kelompok obesitas dengan perlakuan *intermittent fasting* tipe *time-restricted feeding*.

1.4 Hipotesis

Ada perbedaan gambar histologi jaringan hepar pada obesitas dengan perlakuan dan tanpa perlakuan *intermittent fasting* tipe *time-restricted feeding*.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan, wawasan serta pemahaman mengenai pengaruh *intermittent fasting* terhadap karakteristik mikroskopis jaringan hepar dan dapat menjadi bahan referensi dalam kajian ilmiah yang berhubungan dengan metode *intermittent fasting* terhadap penyandang obesitas.

1.5.2 Manfaat Praktis

1. Instansi Kesehatan

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah bagi mahasiswa dan peneliti mengenai pengaruh metode *Intermittent fasting* untuk menghindari terjadinya komplikasi berbagai penyakit yang disebabkan oleh obesitas.

2. Masyarakat

Sebagai informasi tambahan mengenai modifikasi diet dalam mencegah dan menurunkan risiko penyakit yang disebabkan karna obesitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. FactSheet Obesitas Kit Informasi Obesitas. Jurnal kesehatan. 2018. FactSheet_obesitas_kit_informasi_obesitas.
2. Pasaribu EDY, Warouw SM, Rampengan NH, Manado SR, Smf B/, Kesehatan I, dkk. Hubungan kadar asam lemak dengan fungsi hati pada remaja obes. Vol. 4, Jurnal e-Clinic (eCl). 2016.
3. Harahap H, Kusdiyah E, Fisiologi D, Kedokteran F, Kesehatan I, Jambi U. Pengaruh alternate day fasting terhadap berat badan, glukosa darah, dan fungsi hati pada tikus putih galur sprague dawley.
4. Nugraha F, RR, & SAYM (2021). Determinan sosial ekonomi terhadap berat badan lebih dan obesitas di indonesia: analisis data IFLS 2014. Jurnal ekonomi kesehatan indonesia. <https://doi.org/10.7454/eki.v5i2.4124>.
5. Jamshed H BRMDYEREPCM. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients*. 2019. *Nutrients*. 1 November 2022;14(22).
6. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, dkk. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 1 Agustus 2015;149(2):367-378.e5.
7. Lorenja Ambarita E, Laurenxius VS, Lumbantobing CJRE, Lina J, Kedokteran F, Gigi K, dkk. Jambura journal of health science and research effect of g. atroviridis leaf extract on norvegicus obes with a high-fat diet [Internet]. 2022. Tersedia pada: <https://ejurnal.ung.ac.id/index.php/jjhsr/index>
8. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease [Internet]. 2006. Tersedia pada: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/7413.asp>
9. Susantiningsih T, Biokimia B, Kedokteran F. Obesitas dan stres oksidatif.
10. Welton S, Minty R, Fcfc C, O'driscoll T, Fcfc MD, Willms H, dkk. Intermittent fasting and weight loss systematic review. Vol. 66.

11. Ma J, Cheng Y, Su Q, Ai W, Gong L, Wang Y, dkk. Effects of intermittent fasting on liver physiology and metabolism in mice. *Exp Ther Med*. 5 Juli 2021;22(3).
12. Kussoy K, Kepekli Kandidat skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Bagian Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado B. Prevalensi obesitas pada remaja di kabupaten minahasa. Vol. 1, *Jurnal e-Biomedik (eBM)*. 2013.
13. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman umum gantas (Gerakan Berantas Obesitas). 2017.
14. Mazur A, Zachurzok A, Baran J, Dereń K, Łuszczki E, Weres A, dkk. Childhood obesity: position statement of polish society of pediatrics, polish society for pediatric obesity, polish society of pediatric endocrinology and diabetes, the college of family physicians in poland and polish association for study on obesity. Vol. 14, *Nutrients*. MDPI; 2022.
15. Redinger Professor R. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. Vol. 3, *gastroenterology & hepatology*. 2007.
16. Guyton AC HJHME. *Guyton and hall textbook of medical physiology*. 14 ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. 865–870 hal.
17. Luo Y, Lin H. Inflammation initiates a vicious cycle between obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 9, *immunity, inflammation and disease*. Wiley-blackwell; 2021. hlm. 59–73.
18. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications. Vol. 51, *Hepatology*. 2010. hlm. 679–89.
19. Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride metabolism in the liver. *Compr Physiol*. 1 Januari 2018;8(1):1–22.
20. Sijid SA, Muthiadin C, Zulkarnain Z, Hidayat ArS. Pengaruh pemberian tuak terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*mus musculus*) ICR jantan. *Jurnal pendidikan matematika dan IPA*. 30 Juli 2020;11(2):193.
21. Maulina, M. *Zat-zat yang mempengaruhi histopatologi hepar*. Unimal press. (2018).

22. Makiyah A, Khumaisah LL. Studi gambaran histopatologi hepar tikus putih strain wistar yang diinduksi aspirin pasca pemberian ekstrak etanol umbi iles-iles (*amorphophallus variabilis* Bl). Selama 7 hari. *Majalah kedokteran bandung*. 2018;50(2):93–101.
23. Duarte N, Coelho IC, Patarrão RS, Almeida JI, Penha-Gonçalves C, Macedo MP. How inflammation impinges on NAFLD: A role for kupffer cells. Vol. 2015, *bioMed research international*. Hindawi publishing corporation; 2015.
24. Made Widy Matalia Astuti N, Wayan Sudira I, Bagus Oka Winaya I, Pendidikan Sarjana Kedokteran Hewan M, Fisiologi L, dan Farmasi Veteriner F, dkk. Peningkatan jumlah sel kuffer hati ayam kampung yang diberikan jamu daun ashitaba dan divaksin tetelo. Tersedia pada: <http://ojs.unud.ac.id/php.index/imvTelp/Fax>:
25. MADIHAH M. Uji toksisitas akut ekstrak etanol kulit buah jengkol (*Archidendron pauciflorum*) terhadap tikus Wistar betina. Dalam *masyarakat biodiversitas indonesia*; 2017.
26. Dianne Jurnalis Y, Sayoeti Bagian Ilmu Kesehatan Anak Y. Penyakit perlemakan hati non alkoholik pada anak.
27. Lam BCC, Lim AYL, Chan SL, Yum MPS, Koh NSY, Finkelstein EA. The impact of obesity: A narrative review. Vol. 64, *Singapore medical journal*. NLM (Medline); 2023. hlm. 163–71.
28. Tham KW, Abdul Ghani R, Cua SC, Deerochanawong C, Fojas M, Hocking S, dkk. Obesity in south and southeast asia—a new consensus on care and management. Vol. 24, *obesity reviews*. John wiley and sons inc; 2023.
29. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, dkk. Obesity in adults: A clinical practice guideline. *CMAJ*. 4 Agustus 2020;192(31):E875–91.
30. Putra Utama D, Sudarmaningtyas P, Dwi Churniawan A, Studi P, Sistem Informasi J, Raya Kedung Baruk No J, dkk. Rancang bangun aplikasi penjualan makanan sehat berdasarkan perhitungan kalori menggunakan BMR pada rumah sakit islam jemursari. Vol. 09, *JSIKA*. 2019.

31. Zang BY, He LX, Xue L. Intermittent fasting: Potential bridge of obesity and diabetes to health?. Vol. 14, nutrients. MDPI; 2022.
32. Stanek A, Brożyna-Tkaczyk K, Zolghadri S, Cholewka A, Myśliński W. The role of intermittent energy restriction diet on metabolic profile and weight loss among obese adults. Vol. 14, nutrients. MDPI; 2022.
33. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, dkk. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell metab.* 6 Juni 2012;15(6):848–60.
34. Eroschenko VP, Di Fiore MSH. *DiFiore’s atlas of histology with functional correlations.* Lippincott williams & wilkins; 2013.
35. Mescher, Anthony L. *Junqueira’s basic histology: text and atlas.* New york: McGraw hill, 2018.
36. Mustikasari I, Saktini F, Gumay AR. Pengaruh frekuensi penggorengan minyak jelantah terhadap hepar tikus wistar (*rattus novergicus*). *Jurnal kedokteran diponegoro (diponegoro medical journal)* [Online]. 2019 Aug;8(3):1000-1010. <https://doi.org/10.14710/dmj.v8i3.24492>.
37. Chandrasoma, P., and C. R. Taylor. “Kelainan vaskular degeneratif.” (2005).
38. Robbins, Stanley L., Vinay Kumar, and R. S. Cotran. “Buku ajar patologi.” Jakarta: EGC (2007).
39. Silva-Santana G, Aguiar-Alves F, Esmeraldo da Silva L, Lúcia M, Fuentes Ribeiro da Silva J, Gonçalves A, dkk. Compared anatomy and histology between *mus musculus* mice (swiss) and *rattus norvegicus* rats (wistar) 2 3 centre for reference and research on diphtheria/national health foundation/ministry of. 2019; Tersedia pada: www.preprints.org
40. Nugroho RA. *Mengenal mencit sebagai hewan laboratorium.* Samarinda: Mulawarman university press; 2018.
41. Chusyd DE, Wang D, Huffman DM, Nagy TR. Relationships between rodent white adipose fat pads and human white adipose fat depots. Vol. 3, *Frontiers in nutrition.* 2016.

42. Farhan, Muhammad and Larasati, Veny and Rasyid, Riana Sari Puspita (2023) Efek intermittent fasting terhadap gambaran histologi lemak subkutan pada mencit model obesitas. Undergraduate thesis, Sriwijaya university.
43. Lefere S, Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: Crosstalk with metabolism [Internet]. 2019. Tersedia pada: <http://creativecommons.org>.
44. Chen, J., Deng, X., Liu, Y., Tan, Q., Huang, G., Che, Q., Guo, J., Su, Z. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: Friend or foe?. *International journal of biological sciences* (2020), 16(13), 2367-2378. <https://doi.org/10.7150/ijbs.47143>.
45. Saltiel, A.R. and Olefsky, J.M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease, *the journal of clinical investigation* (2017). Available at: <https://www.jci.org/articles/view/92035>.
46. Rynders, Corey A et al. “Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss.” *Nutrients* vol. 11,10 2442. 14 Oct. 2019, doi:10.3390/nu11102442.
47. Yin, Cong et al. “Effect of intermittent fasting on non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis.” *Frontiers in nutrition* vol. 8 709683. 12 Jul. 2021, doi:10.3389/fnut.2021.709683.
48. Jager J, Aparicio-Vergara M, Aouadi M. Liver innate immune cells and insulin resistance: the multiple facets of Kupffer cells. *J intern med* [Internet]. 1 Agustus 2016;280(2):209–20. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1111/joim.12483>
49. Wilson, Rachel B et al. “Two-week isocaloric time-restricted feeding decreases liver inflammation without significant weight loss in obese mice with non-alcoholic fatty liver disease.” *International journal of molecular sciences* vol. 21,23 9156. 1 Dec. 2020, doi:10.3390/ijms21239156.
50. Avtanski D, Pavlov VA, Tracey KJ, Poretzky L. Characterization of inflammation and insulin resistance in high-fat diet-induced male C57BL/6J mouse model of obesity. *Animal model exp med*. 1 Desember 2019;2(4):252–8.

51. Mirza, M S. "Obesity, visceral fat, and NAFLD: Querying the role of adipokines in the progression of nonalcoholic fatty liver disease." *ISRN gastroenterology* vol. 2011 (2011): 592404. doi:10.5402/2011/592404.
52. Shi, Hang et al. "TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance." *The journal of clinical investigation* vol. 116,11 (2006): 3015-25. doi:10.1172/JCI28898.
53. Milić, Sandra et al. "Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations." *World journal of gastroenterology* vol. 20,28 (2014): 9330-7. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9330.
54. Sanyal, Arun J. "Putting non-alcoholic fatty liver disease on the radar for primary care physicians: how well are we doing?." *BMC medicine* vol. 16,1 148. 24 Aug. 2018, doi:10.1186/s12916-018-1149-9.
55. S. Zelber-Sagi, F. Salomone, H. Yeshua et al., "Non-high-density lipoprotein cholesterol independently predicts new onset of non-alcoholic fatty liver disease," *liver international*, vol. 34, no. 6, pp. e128–e135, 2014.
56. Duarte N, Coelho IC, Patarrão RS, Almeida JI, Penha-Gonçalves C, Macedo MP. How inflammation impinges on NAFLD: A role for kupffer cells. Collado MC, editor. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:984578. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1155/2015/984578>
57. Marinho T de S, Ornellas F, Barbosa-da-Silva S, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguila MB. Beneficial effects of intermittent fasting on steatosis and inflammation of the liver in mice fed a high-fat or a high-fructose diet. *Nutrition* [Internet]. 2019;65:103–12. Tersedia pada: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089990071830501X>