

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia) atau kelainan sekresi insulin. Penyakit DM merupakan penyakit 5 besar penyebab kematian di dunia (Chijiokwu *et al.*, 2022). *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi bahwa pada tahun 2019 – 2030 terjadi kenaikan jumlah pasien DM dari 10,7 juta menjadi 13,7 juta pada tahun 2030. Kasus terbanyak merupakan DM Tipe 2 (DMT2) yang disebabkan oleh faktor ekonomi, geografi, lingkungan dan genetik (IDF, 2023). Prevalensi DM di Indonesia sebesar 8,5% pada tahun 2023 dan diprediksi akan terus bertambah pada tahun berikutnya (Kemenkes RI, 2018). Stres oksidatif terjadi akibat peningkatan radikal bebas melebihi antioksidan yang dapat merusak struktur seperti protein, lemak, dan asam nukleat (Nakai & Tsuruta, 2021; Pizzino *et al.*, 2017). Stres oksidatif juga memiliki pengaruh terhadap komplikasi sistem vaskuler pada pasien DM (Asmat *et al.*, 2016). Salah satu dampak radikal bebas ialah terbentuknya malondialdehid pada membran sel lipid. Malondialdehid dapat digunakan sebagai marker pada pemeriksaan stres oksidatif (Sharsher *et al.*, 2022). Peningkatan produksi asam lemak bebas dari sel adiposa dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) di mitokondria juga dapat merusak jaringan maupun disfungsi dari sel beta pankreas (Burgos-Morón *et al.*, 2019). Shawki *et al.*, (2021) melaporkan bahwa kadar MDA meningkat secara signifikan pada penderita DM, peningkatan kadar MDA pada pasien DM selaras dengan tingginya kadar gula darah. Penderita DM memiliki risiko peningkatan MDA sebesar 6,77 kali dibandingkan orang normal (Sunita *et al.*, 2020).

Manusia memiliki beberapa sistem pertahanan tubuh, salah satunya adalah antioksidan. Antioksidan berperan dalam sistem pertahanan tubuh endogen dan eksogen dengan cara melawan radikal bebas. Salah satu bentuk antioksidan endogen adalah katalase dan melatonin (Pizzino *et al.*, 2017). Katalase (CAT) merupakan enzim antioksidan yang mengubah hidrogen peroksida (H₂O₂) menjadi air dan oksigen (Hardiany *et al.*, 2022). Defisiensi katalase berhubungan dengan berbagai penyakit seperti DM, hal ini dikarenakan katalase pada pasien DM berperan dalam

menurunkan kadar hidrogen peroksida (Nandi *et al.*, 2019). Tiwari *et al.*, 2013 menyatakan semakin rendah katalase menyebabkan kerusakan sel beta pankreas, rusaknya sel beta pankreas akan menyebabkan semakin tingginya peningkatan hidrogen peroksida. Penelitian lain juga melaporkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara penyakit DM dengan rendahnya kadar katalase (Góth *et al.*, 2016). Melatonin berfungsi sebagai antioksidan melalui stimulasi antioksidan endogen dan memaksimalkan efektivitas kerja antioksidan lain (Chitimus *et al.*, 2020). Melatonin juga merupakan neurohormon yang berfungsi dalam mengatur sirkadian tubuh dan imunomodulator. Melatonin juga dapat dimanfaatkan sebagai bagian manajemen terapi DM karena memiliki efek antioksidannya untuk memperbaiki kondisi stres oksidatif dan menghambat agen pro-inflamasi (Tursinawati *et al.*, 2021; Zare Javid *et al.*, 2020). Selain menggunakan sistem pertahanan tubuh bawaan, salah satu terapi DM adalah mengurangi asupan makanan. Pengurangan asupan makanan bisa menggunakan metode puasa jangka pendek maupun jangka panjang. Puasa dapat bermanfaat pada DM melalui meningkatkan sensitivitas insulin, memperbaiki homeostasis glukosa, meningkatkan antioksidan dan menyeimbangkan reaksi redox sehingga mengurangi terjadinya kerusakan sel akibat stres oksidatif (Belkacemi *et al.*, 2012; Sharsher *et al.*, 2022). Berpuasa juga berperan dalam mengaktifkan berbagai jalur sinyal seperti AMPK dan sirtuin yang bisa meningkatkan sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa (Herz *et al.*, 2023).

Intermittent Fasting (IF) merupakan salah satu cara dalam menurunkan asupan kalori dengan cara berpuasa selama waktu tertentu (Song and Kim, 2022; Varady *et al.*, 2022). *Intermittent fasting* memiliki dua metode utama yang dikenal luas : Pembatasan Energi Intermitten (IER) dan Puasa Terbatas Waktu (TRF) *Intermittent fasting* berfungsi untuk mengurangi bahaya kesehatan yang disebabkan oleh obesitas. *Intermittent fasting* memiliki perbedaan signifikan dibanding metode diet yang memfokuskan pada penurunan berat badan, *intermittent fasting* berfokus kepada pengendalian waktu makan dan asupan energi, berbeda dengan metode diet konvensional yang berfokus hanya pada pembatasan asupan energi semata. Pada IF terdapat mekanisme peralihan metabolik (*metabolic switch*), merupakan peralihan dari penggunaan glukosa dari glikogenolisis menjadi menggunakan keton dari

pemecahan asam lemak. Peralihan metabolik akan terjadi ketika cadangan glikogen dalam hati menurun dan peningkatan produksi asam lemak dan gliserol dari lipolisis, umumnya terjadi setelah 12 jam berpuasa (Grajower & Horne, 2019). Pada saat berpuasa tubuh juga akan memecah sel adiposa menjadi asam lemak bebas (Mulyaningrum *et al.*, 2021). *Intermittent fasting* merupakan diet yang melibatkan interval makan dengan membatasi asupan makanan yang masuk dalam periode waktu tertentu. *Intermittent fasting* yang sering dilakukan dengan metode interval waktu antara 16-24 jam selama 2 sampai 4 hari dan metode interval waktu 5-7 jam selama 2- 4 hari (Li and Heber, 2021). Pada metode puasa jangka pendek dilakukan pembatasan suplai kalori sebanyak 20-25% dari kebutuhan energi dasar harian. Metode puasa jangka pendek memiliki manfaat sebagai anti-inflamasi, meningkatkan sensitivitas insulin dan mencegah penyakit kardiovaskular. Pada metode *intermittent fasting* jangka panjang asupan kalori dibuat seminimal mungkin 500-700 kalori per hari. Setelah periode ini *intermittent fasting* jangka panjang memiliki manfaat memicu hati untuk memecah asam lemak sehingga menghasilkan badan keton. Badan keton pada tubuh manusia bermanfaat sebagai sumber bahan bakar alternatif dalam mempertahankan kerja organ vital dan jaringan. Hasil dari studi menunjukkan *intermittent fasting* dapat menurunkan inflamasi pada darah dan meningkatkan regulasi glukosa (Stockman *et al.*, 2018). Metode *Intermittent fasting* baik pendek atau panjang terbukti bermanfaat dalam perubahan berat badan, masa otot dan perubahan sistem metabolik (Teng *et al.*, 2013).

Saat ini, minimnya penelitian tentang manfaat *intermittent fasting* khususnya terhadap pasien DM menimbulkan urgensi. Penelitian ini khusus menilai IF, yang merupakan pendekatan diet yang relatif baru dibandingkan dengan pola makan konvensional. Banyak penelitian sebelumnya fokus pada satu biomarker atau enzim, sementara penelitian ini memberikan gambaran komprehensif tentang bagaimana IF dapat mempengaruhi berbagai indikator stres oksidatif dan hormon terkait. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu referensi yang dapat dipercaya dalam mengulik manfaat *intermittent fasting* pada pasien DM dan dapat berkontribusi dalam meningkatkan ilmu pengetahuan khususnya terhadap manfaat *intermittent fasting* pada pasien DM.

1.2. Rumusan Masalah

Diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit degeneratif sel dengan tingkat prevalensi tinggi dan merupakan penyakit 5 besar penyebab kematian di dunia. Kondisi DM sangat terkait dengan stres oksidatif, melalui pembentukan *Malondialdehid* (MDA). Tubuh manusia memiliki sistem pertahanan berupa antioksidan untuk melawan radikal bebas, seperti katalase dan melatonin. Beberapa terapi yang dilakukan untuk penyakit ini yaitu dengan terapi farmakologi maupun terapi nutrisi. Terapi nutrisi juga merupakan salah satu pilar penting penanggulangan penyakit DM, yaitu pengurangan asupan makanan atau restriksi kalori dengan cara berpuasa. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh *intermittent fasting* (IF) terhadap kadar malondialdehid, aktivitas katalase dan melatonin pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) jantan model diabetes.

1.3. Pertanyaan Penelitian

- 1) Bagaimanakah pengaruh *Intermittent fasting* terhadap penurunan kadar malondialdehid pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model diabetes ?
- 2) Bagaimanakah pengaruh *Intermittent fasting* terhadap peningkatan aktivitas katalase pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model diabetes ?
- 3) Bagaimanakah pengaruh *Intermittent fasting* terhadap peningkatan kadar melatonin pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model diabetes ?

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *intermittent fasting* terhadap kadar malondialdehid, aktivitas katalase, dan kadar melatonin pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model diabetes.

1.4.2. Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis pengaruh *Intermittent Fasting* terhadap penurunan kadar malondialdehid pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model diabetes.
- 2) Menganalisis pengaruh *Intermittent Fasting* terhadap peningkatan aktivitas katalase pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model diabetes.

3) Menganalisis pengaruh *Intermittent Fasting* terhadap peningkatan kadar melatonin pada tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model diabetes.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Bagi Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi data ilmiah tentang pengaruh *intermittent fasting* terhadap kadar malondialdehid, aktivitas katalase, dan kadar melatonin.

1.5.2. Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat memberikan informasi manfaat *intermittent fasting* sebagai metode pembatasan kalori yang aman untuk kesehatan terutama saat terjadi diabetes. Penelitian ini juga diharapkan dapat memperluas pemahaman masyarakat tentang bagaimana *intermittent fasting* mempengaruhi pasien diabetes, serta menawarkan wawasan baru untuk intervensi diet pada gangguan metabolik.