

**PENGARUH PEMBERIAN ASAM LEMAK TRANS  
TERHADAP PENYAKIT PERLEMAKAN HATI  
NON ALKOHOL TIKUS SPRAGUE DAWLEY**

*( The Effect of Trans Fatty acid on Non alcoholic Fatty Liver  
Disease in Sprague Dawley Rats )*



**TESIS**

**Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat S-2  
Magister Ilmu Biomedik**

**MEDINA SIANTURI  
22010110400007**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**JULI  
2012**

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN ASAM LEMAK TRANS  
TERHADAP PENYAKIT PERLEMAKAN HATI  
NON ALKOHOL TIKUS SPRAGUE DAWLEY**

Disusun oleh

Medina Sianturi  
22010110400007

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 11 Juli 2012  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua,

Dr.dr.Andrew Johan,M.Si

dr.Kusmiyati Tjahjono DK, M.Kes

NIP. 19580409 198703 1 002

NIP. 19531109 198301 2 001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Program Pascasarjana Universitas Diponegoro

Dr. dr. Winarto,DMM, Sp.M, Sp.M (K)

NIP. 19490617 197802 1 001

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Juli 2012

Medina Sianturi

## PERSEMBAHAN

*Pujilah Tuhan hai jiwaku dan janganlah lupakan segala  
kebaikan Nya  
(Mazmur 103 : 2)*

Kupersembahkan Karyaku ini kepada :

- ❖ Kedua Orang tua M. Sianturi dan T. Sinaga, dan kedua Mertua E. Pardede dan E. Sitompul atas segala doa yang selalu dipanjatkan
- ❖ Suami tercinta : Gindo L Pardede, ST

Putriku tersayang : Challenia Pardede

Trimakasih buat segala kasih, doa, kesempatan, dukungan dan bantuan yang diberikan, maafkan mama bila selama studi sering mengabaikan dan meninggalkan kalian.

- ❖ STIKES St Elisabeth Semarang .

## RIWAYAT HIDUP

### A. Identitas

Nama : Medina Sianturi, SKp  
NIM : 22010110400007  
Tempat / Tanggal Lahir : Tapanuli Utara / 26 Agustus 1976  
Agama : Kristen Protestan  
Jenis Kelamin : Perempuan  
Alamat : Jl. Tanjungsari RT9/RW 2 Sumur Boto  
Banyumanik Semarang

### B. Riwayat Pendidikan

No	Nama Institusi	Tempat	Tahun Lulus
1	SD Inpres Muara	Tapanuli Utara	1988
2	SMP Negeri 1 Muara	Tapanuli Utara	1991
3	SMANegeri 1 Muara	Tapanuli Utara	1994
4	Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia	Jakarta	2000
5	Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana UNDIP	Semarang	-

### C. Riwayat Pekerjaan

1. Dosen akademi keperawatan Antariksa Jakarta (2000 - 2002)
2. Dosen STIKES St. Elisabeth Semarang (2002 – Sekarang)

### D. Riwayat Keluarga

Nama Orang tua :

a. Nama Ayah : Marsius Sianturi

b. Nama Ibu : Tiaman Sinaga

Nama Suami : Gindo L Pardede, ST

Nama Anak : Challenia Pardede

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas kasih dan Anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul **“ Pengaruh Pemberian Asam Lemak Trans Terhadap Penyakit Perlemakan Hati Non Alkohol Tikus *Sprague Dawley*”**.

Penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis berharap penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk penelitian selanjutnya tentang pencegahan penyakit perlemakan hati akibat konsumsi asam lemak trans. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr.dr.Winarto, DMM,Sp.MK, Sp.M (K) sebagai Ketua Program studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan untuk belajar di Magister Ilmu Biomedik.
2. Dr.dr. Andrew Johan,M.Si selaku pembimbing 1 yang telah memberi perhatian, masukan ,saran serta menyediakan waktu selama proses persiapan proposal, seminar, pelaksanaan penelitian hingga akhir pembuatan tesis .
3. Dr. Kusmiyati Tjahyono DK. M.Kes selaku pembimbing 2 yang memberikan saran, masukan dan kesempatan untuk bergabung dalam penelitian ini.
4. Para penguji dan narasumber Prof.Dr.dr.H. Tjahjono, bSp.PA (K), FIAC (Almarhum), Prof.dr.Lisyani Suromo, Sp.PK (K), dr. Pudjadi, SU,

Dr.drg. Henry Setyawan S, M.Sc, Dr.dr.Winarto, DMM,Sp.MK, Sp.M (K) dan dr. Neni Susilaningih, M.Si yang telah memberikan saran dan masukan untuk perbaikan dan kesempurnaan tesis ini.

5. Yayasan St. Elisabeth , Direktris dan seluruh staf dosen dan karyawan STIKES St. Elisabeth yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk melanjutkan pendidikan S2 di Pascasarjana Undip, serta segala bantuan, semangat yang diberikan, fasilitas yang tak dapat dihitng baik moril maupun materil selama saya studi hingga penyusunan tesis ini.
6. Kopertis Wilayah VI, yang telah memberikan bantuan dana BPPS untuk menyelesaikan studi ini
7. Dr. Adjeg Tarius .Sp.PA yang banyak membantu dalam pemeriksaan dan analisis hasil histopatologi sehingga tesis ini dapat selesai.
8. Mbak Nata Sulastri, Mas Abdul, mbak Fika, Pak Dukut dan semua staf Magister Ilmu Biomedik UNDIP yang telah memberikan bantuan untuk kelancaran proses studi .
9. Semua teman seperjuangan di Magister Biomedik UNDIP, Ana, Arista, Alan, Jon Farizal, Isy, Retno, Ria, Surati, Seto, Uyun, Ghazali, Zaid, Osama, Moh Mansur, dan sahabatku Ririn. Trimakasih buat semua kebersamaan, persahabatan dan semangat yang diberikan selama proses studi.
10. Orang tua M.Sianturi/ T. Sinaga, Mertua E. Pardede/ E Sitompul serta semua keluarga yang memberikan doa, dorongan, dan nasehat dalam menyelesaikan studi ini.

11. Suami tercinta Gindo L Pardede, ST, serta putriku tersayang Challenia Pardede, atas segala kasih, doa, kesempatan, dorongan, bantuan moril dan materi yang tak ternilai harganya

12. Semua pihak yang telah membantu terselesaikannya pembuatan tesis ini.

Penulis menyadari banyak kekurangan dalam penulisan tesis ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan masukan dari berbagai pihak agar tulisan ini menjadi tulisan ilmiah yang bermanfaat.

Akhir kata penulis mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan yang disengaja maupun tidak disengaja dalam perkataan, perbuatan dan tingkah laku kami selama menyelesaikan studi dan tesis ini.

Semarang, Juli 2012

Medina Sianturi



## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iii
LEMBAR PERSEMBAHAN .....	iv
DAFTAR RIWAYAT HIDUP .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
ABSTRACT .....	xvi
ABSTRAK .....	xvii
<b>BAB I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Latar Belakang .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Rumusan masalah .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3. Tujuan penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3.1. Tujuan Umum .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3.2. Tujuan Khusus .....</b>	<b>4</b>
<b>1.4. Manfaat hasil penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>1.5. Orisinalitas Penelitian .....</b>	<b>5</b>
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>7</b>
<b>II.1. 1. Penyakit Perlemakan hati .....</b>	<b>7</b>

II.1.2. Patogenesis.....	8
II.1.3. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi NAFLD.....	12
II.1.4. Gambaran Histologi NAFLD.....	14
II.2. Asam Lemak Trans .....	16
II.2.1. Struktur, Sifat Kimia dan Fisika Asam Lemak Trans .....	16
II.2.2. Sumber Asam Lemak Trans .....	18
II.2.3. Konsumsi Asam lemak Trans.....	19
II.2.4. Efek Asam Lemak Trans terhadap steatosis .....	19
II.2.5. Efek Asam Lemak Trans dengan inflamasi hati .....	22
II.2.6. Efek Asam Lemak Trans terhadap <i>Balloning</i> .....	23
<b>BAB III. KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
III.1. Kerangka Teori .....	26
III.2. Kerangka Konsep .....	27
III.3. Hipotesis Penelitian .....	27
<b>BAB IV. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>29</b>
IV.1. Desain Penelitian .....	29
IV.2. Populasi dan Sampel .....	31
IV.3. Variabel Penelitian .....	32
IV.4. Alat dan Bahan .....	33
IV.5. Prosedur Penelitian .....	34
IV.6. Analisa Histopatologi hepar... ..	36
IV.7. Pengolahan dan Analisis Data .....	36
IV.8. Tempat dan Waktu Penelitian .....	37
IV.9. Ethical Clearance .....	37
IV.10. Alur Kerja Penelitian .....	38
<b>BAB V. HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>39</b>
V.1. Perkembangan dan Status Nutrisi Tikus.....	39
V.1.1. Pertambahan Berat Badan .....	39
V.1.2. Konsumsi Makan Tikus .....	41

V.1.3. Berat Hati .....	42
V.2. Histopatologi Sel Hepar Tikus .....	43
V.2.1 Steatosis hati .....	45
V.2.2 Inflamasi lobular hati .....	46
V.2.3 Degenerasi <i>Balloning</i> .....	48
V.2.4. Nilai NAFLD <i>activity score</i> (NAS).....	50
V.2.5. Hubungan steatosis dengan inflamasi dan <i>ballooning</i> .....	52
V.3. Nilai <i>Kappa</i> .....	54
<b>BAB VI. PEMBAHASAN .....</b>	<b>55</b>
<b>BAB. VII. SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>62</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>63</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>69</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1.	Matriks orisinal penelitian ..... 5
Tabel 2.	Skoring penyakit perlemakan hati non alkoholik..... 14
Tabel 3.	Rerata berat badan, berat hati, dan makan..... 39
Tabel.4.	Rerata Steatosis semua tikus..... 45
Tabel 5.	Nilai signifikansi ( <i>p</i> ) derajat steatosis hati..... 46
Tabel 6.	Rerata Inflamasi Lobular hati semua tikus..... 47
Tabel 7.	Nilai signifikansi ( <i>p</i> )derajat inflamasi lobuler..... 48
Tabel 8.	Rerata Degenerasi <i>Balloning</i> semua tikus..... 48
Tabel 9.	Nilai signifikansi ( <i>p</i> ) derajat degenerasi <i>ballooning</i> ..... 50
Tabel 10.	Rerata NAFLD <i>activity score</i> ( NAS )..... 50
Tabel 11.	Nilai signifikansi ( <i>p</i> ) NAFLD <i>activity score</i> ( NAS)..... 52
Tabel 12.	Hubungan steatosis dengan inflamasi hepatosit ..... 52
Tabel 13	Hubungan steatosis dengan degenerasi ballooning ..... 53

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Patogenesis perlemakan hati .....	9
Gambar 2. Disfungsi mitokondria pada hepatosit .....	10
Gambar 3. Struktur kimia asam lemak trans .....	17
Gambar 4. Efek Asam lemak trans terhadap metabolisme.....	21
Gambar 5 Peran sitokin proinflamasi terhadap perlemakan hati .....	23
Gambar 6 Histopatologi hepar akibat konsumsi asam lemak trans .....	25
Gambar 7 Kerangka teori .....	26
Gambar 8 Kerangka konsep .....	27
Gambar 9 Rancangan penelitian .....	30
Gambar 10 Alur penelitian .....	38
Gambar 11. Grafik <i>box plot</i> penambahan berat badan tikus.....	40
Gambar 12. Grafik <i>box plot</i> konsumsi makan tikus.....	41
Gambar 13. Grafik <i>box plot</i> berat hati tikus .....	42
Gambar 14. Gambaran histopatologi hepar.....	44
Gambar 15. Grafik <i>box plot</i> derajat steatosis hepatosit.....	45
Gambar 16. Grafik <i>box plot</i> derajat inflamasi lobuler hati .....	47
Gambar 17. Grafik <i>box plot</i> derajat degenarasi <i>ballooning</i> .....	49
Gambar 18. Grafik <i>box plot</i> NAFLD <i>activity score</i> ( NAS ).....	51

## DAFTAR SINGKATAN

ATP	= <i>Adenosin tri posfat</i>
CETP	= <i>Cholesteryl ester transfer protein</i>
CRP	= <i>C-reactive protein</i>
eNOS	= <i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
FFA	= <i>Free fatty acid</i>
HDL	= <i>High density lipoprotein</i>
IL	= <i>Interleukin</i>
iNOS	= <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
JNK	= <i>Jun N- terminal kinase</i>
LCAT	= <i>Lecitin cholesterol acyl transferase</i>
LDL	= <i>Low density lipoprotein</i>
MCP-1	= <i>Monocyte chemoattractan protein-1</i>
NAFLD	= <i>Non alcoholic fatty liver disease</i>
NASH	= <i>Non alcoholic steatosis hepatic</i>
NF-kB	= <i>Nuclear factor kappa-B</i>
NO	= <i>Nitric oxide</i>
ROS	= <i>Reactive oxygen species</i>
SOD	= <i>Superoxide dismutase</i>
TLR	= <i>Toll like receptor</i>
TNF- $\alpha$	= <i>Tumor necrosis factor -<math>\alpha</math></i>
VCAM-1	= <i>Vascular celluler adhesion molekul-1</i>
VLDL	= <i>Very low density lipoprotein</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1	Komposisi diet hewan coba..... 65
Lampiran 2	Skoring derajat NAFLD..... 66
Lampiran 3	Data berat badan , konsumsi makan dan berat hati..... 67
Lampiran 4	Hasil pemeriksaan Histopatologi hati..... 68
Lampiran 5	Analisis Nilai <i>Kappa</i> ..... 69
Lampiran 6	Analisis deskriptif berat badan , makan dan berat hati... 72
Lampiran 7	Uji normalitas dan grafik <i>dot plot</i> berat badan , makan dan berat hati.....76
Lampiran 8	Analisis statistik berat badan , makan dan berat hati.....79
Lampiran 9	Analisis deskriptif histopatologi hepar ..... 83
Lampiran 10	Uji Normalitas dan grafik <i>dot plot</i> histopatologi hepar.....86
Lampiran 11	Analisis statistik histopatologi hepar..... 89
Lampiran 12	Analisis deskriptif NAS ..... 93
Lampiran 13	Uji normalitas dan grafik <i>dot plot</i> NAS ..... 95
Lampiran 14	Analisis statistik NAS ..... 96
Lampiran 15	Foto-foto selama penelitian.....99
Lampiran 16	Gambar histopatologi hepar ..... 101
Lampiran 17	<i>Ethical clearance</i> .....103
Lampiran 18	Surat keterangan penelitian ..... 104

## ABSTRACT

**Background:** Consumption of high doses of trans fatty acids ( TFA ) have been known to cause non alcoholic fatty liver disease ( NAFLD ). Liver damage caused by TFA dose of 5% and 10% in Sprague Dawley rats has not been done

**Objective :** To determine the effect of doses 5 % and 10 % of TFA on NAFLD

**Methods:** An experimental animal study with randomized post test only control group design. Sample of 18 male Sprague Dawley rats were divided 3 groups, K : standard feed,P1 : treatment with TFA 5 % and P2 : treatment with TFA 10 % for 8 weeks. Hepar tissue stained with HE and examined hepatic steatosis, ballooning degeneration and inflammatory lobuler used the scoring method of NAFLD activity score ( NAS ),statistics by Kruskal-Wallis nonparametric test followed by Mann-Whitney test

**Results:** fatty liver was found in group P1 and P2. There was significant differences between steatosis, inflammation and ballooning degeneration of both groups were given a dose of TFA 5% (P1) and 10% (P2) compared with the control group ( $p < 0.001$ ). TFA 5% group had mild steatosis, inflammation mild to moderate and no ballooning degeneration, while the TFA 10 % group had steatosis and moderate to severe inflammation and degeneration balonning a small amount.

**Conclusion:** TFA dose of 5% and 10% can induce NAFLD

**Key word:** Non alcoholic fatty liver disease ( NAFLD ). trans fatty acids ( TFA ), steatosis, ballooning degeneration and inflammatory lobuler



## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Konsumsi asam lemak trans (ALT ) dosis tinggi telah diketahui dapat menyebabkan penyakit perlemakan hati non alkohol. Kerusakan hati akibat asam lemak trans dosis 5 % dan 10 % pada tikus *Sprague Dawley* belum pernah dilakukan.

**Tujuan :** Membuktikan pengaruh pemberian ALT dosis 5 % dan 10 % terhadap penyakit perlemakan hati non alkohol tikus *Sprague Dawley*

**Metode:** Penelitian experimental dengan rancangan *post test with control* . Sampel 18 ekor tikus jantan *Sprague Dawley* dibagi secara random menjadi 3 kelompok, K :pakan standar, P1: dengan asam lemak trans 5 % dan P2 : dengan asam lemak trans 10 % selama 8 minggu. Jaringan hepar diwarnai dengan HE dan diperiksa steatosis hepatosit, inflamasi lobuler dan degenerasi *ballooning* menggunakan skoring metode NAFLD *activity score* (NAS), analisis statistik dengan uji nonparametrik *Kruskal-Wallis* dilanjutkan dengan uji *Mann-Whitney*

**Hasil:** Perlemakan hati terjadi pada kelompok P1 dan P2. Terdapat perbedaan bermakna steatosis , inflamasi dan degenerasi *ballooning* kedua kelompok yang diberi asam lemak trans (P1,P2) dibandingkan dengan kelompok kontrol (  $p < 0,001$  ) . Kelompok asam lemak trans 10 % mengalami steatosis dan inflamasi derajat sedang ke berat dan jumlah degenerasi *ballooning* yang sedikit, sedangkan kelompok asam lemak trans 5 % mengalami steatosis dan inflamasi ringan ke sedang dan tidak ada degenerasi *ballooning*.

**Simpulan:** Pemberian asam lemak trans dosis 5 % dan 10 % dapat menyebabkan penyakit perlemakan hati non alkohol.

**Kata kunci :** Penyakit perlemakan hati non alkohol, asam lemak trans, steatosis, inflamasi lobuler dan degenerasi *ballooning*