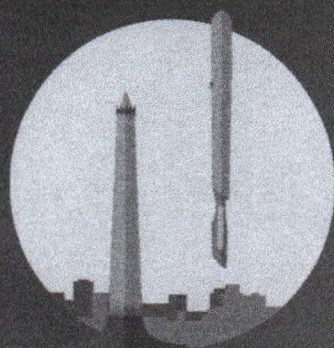
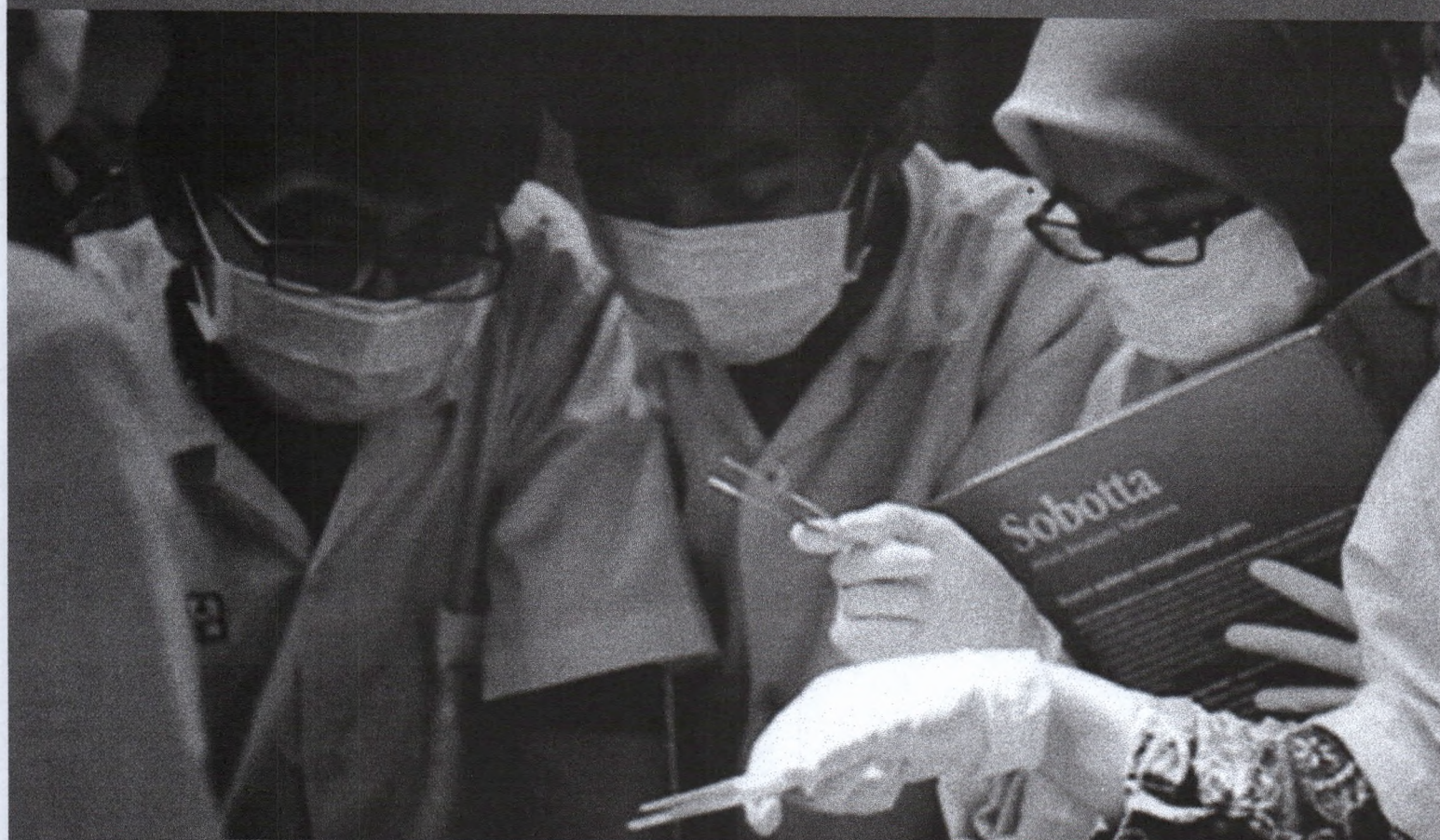


SAGA



BUKU PROSIDING

PERTEMUAN ILMIAH NASIONAL
PERHIMPUNAN AHLI ANATOMI INDONESIA
(PIN PAAI 2016)



*“Towards A Better Learning on Anatomy
in Health Profession Education”*

29-30 JULI 2016

AIRLANGGA MEDICAL EDUCATION CENTER (AMEC)
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA



DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
KATA SAMBUTAN.	
• Sambutan Ketua Panitia.....	iv
• Sambutan Ketua Umum Pengurus Besar Perhimpunan Ahli Anatomi Indonesia.....	v
• Sambutan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
MAKALAH PEMBICARA	1
• Dissection: How This Method Works On Supporting Student Learning Srihadi Agungpriyono, Danang Dwi Cahyadi, Supratikno, Savitri Novelina, Chairun Nisa', Nurhidayat, Heru Setijanto.....	2
• Peranan Diseksi Cadaver Dalam Pembelajaran Anatomi Wajan Tirthaningsih.....	6
• Penilaian terhadap Keterampilan dan Sikap (Kepribadian) Mahasiswa, Khususnya di dalam Menghadapi Silent Mentor Abdurachman.....	9
• Radiology-Aided Anatomy Teaching Paulus Rahardjo.....	14
• Pembelajaran Anatomi di Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor Heru Setijanto.....	20
• Pembelajaran Histologi Rasionale, Penyesuaian dan Penerapan Sugito Wonodirekso.....	25
• The New Digital Tools in Anatomy Professor Jean Francois Uhl.....	34
• Pemanfaatan Metode Stereologi Pada Penelitian Dengan Sediaan Histologi Rina Susilowati.....	36
• Metode, Teknik, Dan Aplikasi Dalam Antropologi Dental Myrtati Dyah Artaria.....	46

MAKALAH PESERTA

55

- *Peer Teaching* sebagai Alternatif Metode Pembelajaran Anatomi di Kelas Besar
Siti Munawaroh, Yunia Hastami..... 56
- Perintah yang Memenuhi Semua Batasan Mutlak (*Ultimate*) Epistemologi, Ontologi, Aksiologi Merupakan Jalan untuk Membimbing Murid Mencapai Kemahiran (Kompetensi) Tingkat Doktor (Guru) Seorang Dokter (Md, *Medical Doctor*)
M Setia Budi Zain..... 63
- “Tutup Pintu Dari Luar!”: Studi *Preliminary* Pembelajaran *Academic Integrity* dalam Kuliah Anatomi
Fundhy Sinar Ikrar Prihatanto..... 70
- Indeks Massa Badan dan Mispersepsi Status Berat Badan pada Mahasiswa di Daerah Istimewa Yogyakarta
Janatin Hastuti, Neni Trilusiana Rahmawati, Rusyad Adi Suriyanto..... 75
- Hubungan Antara Usia *Menarche* dengan Tinggi Badan pada Mahasiswi Fakultas Kedokteran UNS
Selfi Handayani..... 83
- Struktur Tunica Mucosa dan Tunica Muskularis Intestinum Mencit setelah Pemberian Telur Infektif *Trichurismuris* Peroral
Ahmad Husairi, Istiana..... 89
- Peran *Basic Fibroblast Growth Faktor* (bFGF) pada Stimulasi *Human Dermal Fibroblast* (HDF) untuk Proses Penyembuhan pada Model Luka *In Vitro*
Restu Syamsul Hadi, Insan Sosiawan A Tunru, Aan Royhan..... 94
- Pengaruh Pemberian Air Rebusan Ikan Patin pada Gambaran Histopatologi Hepar Tikus Putih
Ida Yuliana, Lena Rosida..... 103
- Pengaruh Pemberian *Abelmoschus Esculentus* (L.) Moench. terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Jenis *Sprague-Dawley*
Karim Susanto, Michael Vincentius..... 110
- Efek Ekstrak Kelopak Bunga Rosela (*Hibiscus Sabdariffa* Linn) terhadap Histopatologi Hati Tikus yang Diinduksi Pakan Tinggi Lemak
Oeij Anindita Adhika, Ricky Bonatio Hutagalung, Meilinah Hidayat..... 114
- Quercetin Menghambat Vaskulo-Angiogenesis Embrio Ayam Umur 48 Jam
Indriati Dwi Rahayu, Nurdiana, Nadia Ovianti..... 123

- Profil Antropometri Atlet dan Bukan Atlet Usia Muda
Yenni Zulhamidah, Endang Purwaningsih, Titiek Djanatun, Etty
Widayanti, Yulia Suciatty..... 197
- Variasi Jumlah Suluur Ujung Jari Tangan Suku Melayu dan Jawa: Studi
Dermatoglifi pada Mahasiswa FK YARSI
Tri Panjiasih Susmiarsih, Samsul Mustofa, Mirfat..... 202
- Hubungan Antara Rasio Panjang Jari Tangan Kedua Dan Keempat
Terhadap Kecerdasan Intelektual Mahasiswa Fakultas Kedokteran
Universitas Mataram
Ida Lestari Harahap, Ikaprimayanti, Pujiarohman..... 208
- Perbandingan Fenotip Jari Kedua dengan Jari Keempat pada Pria
Homoseksual dan Pria Heteroseksual
Tena Djuartina, Rinaldy Puruhito Ajisaroso..... 213
- Aspek Klinis *Gonadotropin Inhibiting Hormone* (GnIH) pada
Reproduksi Pria
Fitranto Arjadi..... 222
- Asam Nukleat Bebas untuk Deteksi DNA dan RNA dalam Plasma dan
Serum
Legiran..... 228
- Lapisan Dua (Lapisan Pre-Descemet) pada Kornea Mata dan Manfaat
Klinisnya: Penyeruan akan Pembaruan Mengenai Ilmu Mata Manusia
Michael Jonatan, Kharis Lazuardi, Fundhy Sinar Ikrar Prihatanto,
Abdurachman Latief..... 232
- Aspek Genetik Dalam Penyakit Periodontitis
Endah Wahjuningsih..... 242
- Uji Toksisitas Subkronis dari Kombinasi Ekstrak Etanol Kedelai Detam
1 (*Glycine Max* L.Merr) dan Jati Belanda (*Guazuma Ulmifolia* Lamm)
terhadap Fungsi, Berat dan Histopatologis Hepar Tikus Wistar
Meilinah Hidayat, Sijani Prahastuti, Estherolita Dewi, Dewi Safitri, Siti
Farah, Andreanus A.Soemardji..... 250
- Pengaruh Monosodium Glutamat terhadap Tampilan Belajar Kondisi
Operan Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar
Dwiki Sekar Kinasih, Zainuri Sabta Nugraha, Utami Mulyaningrum..... 258
- Air Perasan Daun Beluntas (*Pluchea Indica* (L.) Less) dan Ekstrak
Etanol Kulit Pisang Ambon (*Musa Paradisaca*, L.Forma *Sapientum*, L.)
Mempercepat Penyembuhan Luka Insisi pada Mencit *Swiss webster*
Fen Tih, Sugiarto Puradisastra, Violitta Angela, Jessica Supriadi..... 266

• Peranan Ilmu Anatomi dalam Penerapan Standar Kompetensi Kerja Nasional Indonesia Juru Sembelih Halal pada Hewan Ruminansia Heru Setijanto, Supratikno, Danang Dwi Cahyadi , Ira Virgorita.....	272
• Disfungsi Amygdala pada Penderita Autisme Yuliana.....	278
• Stimulasi Titik Syaraf (<i>Trigger Point</i>) Melalui Terapi Akupuntur di Lengan dan Tungkai pada Atlet Cabang Olahraga Lari dan Lempar Indri Seta Septadina.....	281
• Analisis Bioinformatik Protein Aromatase (CYP19A1) : Hubungannya dengan Kasus Sindrom Ovarium Polistik Roselina Panghiyangani.....	286
• Pengaruh Ekstrak Kulit Batang Mimba (<i>Azadirachta Indica</i>) terhadap Sitotoksitas dan Doubling Time Sel Hela dan Sel T47D Chodidjah, Dina Fatmawati, Alifa, Nabila, Rienty Rahmawati, Tsulutsi	301
• Hubungan Balance Assesment dengan Indeks Massa Tubuh pada Remaja Putri Tri Suciati.....	306
• Gambaran Histopatologi Ginjal Pada Tikus yang Diinfeksi <i>Plasmodium Berghei</i> yang Mendapat Terapi Hiperbarik Herin Setianingsih, Prawesty Diah Utami.....	311
• Efek Pemberian Ekstrak Kloroform dan Minyak Atsiri Rimpang Temu Ireng (<i>Curcuma Aeruginosa</i> Roxb.) terhadap Gambaran Histopatologis Ginjal Mencit Gilang Aji Wiratama, Eka Pramyrtha Hestianah , Thomas Valentinus Widiyatno.....	318
• Peranan Aponeurosis Plantaris terhadap Kecepatan Berjalan Lucky Prasetiowati.....	323
• Studi Kadaver: Panjang Ginjal dengan Berbagai Parameter Berbeda pada Orang Dewasa Raisul Ma'arif, Zakia Drajat, Rafiah Husain, Nikmatiah Latief, Iqbal Basri.....	330

PENGARUH ARGININ TERHADAP KADAR IL-6, IL-17 DAN TGF- β PADA *Rattus norvegicus* DENGAN DIET TINGGI LEMAK

Eryati Darwin^{1*}, Nita Afriani², Nila Novrita Hanam²

¹Bagian Histologi Fakultas kedokteran Universitas Andalas Padang, ²Program Studi Biomedik Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

*Telp. 0812 6733 762, Email: eryatidarwin@fk.unand.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Diet tinggi lemak dapat menyebabkan hiperkolesterolemia yang berperan terhadap terjadinya disfungsi endotel. Disfungsi endotel berhubungan dengan molekul adesi, sitokin dan *Reactive Oxygen Species* yang memicu inflamasi sehingga berkembangnya aterosklerosis. Beberapa studi telah membuktikan bahwa penurunan kadar kolesterol dapat memperbaiki fungsi endotel. Arginin, merupakan asam amino yang berperan pada sintesis Nitrat Oksida yang berperan sebagai vasodilator, dan anti oksidan pada respon inflamasi.

Tujuan: Untuk mengetahui pengaruh arginin terhadap kadar IL-6, IL-17 dan TGF- β pada tikus putih dengan diet tinggi lemak.

Metode: Empat kelompok tikus, yang terdiri masing-masing dari lima ekor diberi pakan standar ditambah dengan lemak sapi selama lima minggu, dimana satu kelompok (P1) tidak mendapat arginin dan tiga kelompok mendapatkan arginin dengan dosis 100 (P2), 200 (P3) dan 400 (P4) mg/kg BB/hari selama 20 hari. Sebagai kontrol (K) adalah kelompok yang hanya mendapat pakan standar. Pada akhir penelitian, kadar IL-6, IL-17 dan TGF- β diukur dengan metode ELISA.

Hasil: Dari penelitian ini, diketahui bahwa terdapat peningkatan kadar kolesterol setelah pemberian diet tinggi lemak. Kadar IL-6 pada kelompok perlakuan P2 ($17,72 \pm 17,95$), P3 ($15,49 \pm 5,09$) dan P4 ($27,60 \pm 18,88$) lebih rendah dari pada kelompok kontrol ($35,20 \pm 13,59$) dengan $p < 0,05$. Kadar IL-17 pada kelompok perlakuan P2 ($9,64 \pm 2,86$), P3 ($7,20 \pm 4,09$), dan P4 ($11,90 \pm 0,88$) lebih tinggi dari pada kelompok kontrol. Kadar TGF- β pada kelompok perlakuan P2 ($13,27 \pm 5,96$), P3 ($13,39 \pm 4,52$), lebih rendah daripada kelompok kontrol ($18,06 \pm 10,97$), tapi kadar P4 ($17,59 \pm 7,37$) tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol.

Kesimpulan: Arginin berperan pada sitokin yang berperan pada inflamasi karena hiperkolesterolemia akibat diet tinggi lemak.

Kata kunci: diet tinggi lemak, hiperkolesterolemia, IL-6, IL-17 dan TGF- β

LATAR BELAKANG

Makanan, baik yang berasal dari hewani maupun nabati mengandung tiga makronutrien utama yaitu lemak, karbohidrat dan protein. Lemak berperan penting dalam menjaga kesehatan kulit dan rambut, melindungi organ tubuh terhadap getaran, menjaga suhu tubuh, dan meningkatkan fungsi sel yang sehat (Nelson & Cox, 2005). Asupan lemak yang terkandung dalam makanan akan dipecah oleh enzim lipase menjadi asam lemak, yang dibutuhkan oleh tubuh karena mengandung energi tinggi. Asam lemak esensial dibutuhkan untuk transportasi dan absorpsi vitamin yang larut dalam lemak seperti vitamin A, D, E, dan K. Diet lemak tinggi dapat meningkatkan kolesterol dalam darah (hiperkolesterolemia) yang menyebabkan akumulasi kolesterol dalam makrofag sehingga memicu respon inflamasi. Meskipun respon inflamasi memberikan efek menguntungkan dalam mengatasi infeksi, tetapi akan memberikan efek merugikan pada penyakit yang

hubungan dengan peningkatan risiko obesitas, diabetes dan penyakit kardiovaskuler (Li & Mehta, 2005; Chen, et al., 2010).

Berdasarkan rantai hidrokarbonnya, asam lemak terdiri dari asam lemak jenuh dan asam lemak tak jenuh. Asam lemak jenuh terdapat dalam produk hewani seperti susu, krim, keju, dan daging berlemak. Juga terdapat dalam beberapa produk nabati termasuk minyak kelapa, minyak biji palm dan vegetable shortening. Asupan dalam jumlah banyak, secara signifikan akan meningkatkan kadar kolesterol LDL dan HDL. Asam lemak tak jenuh terdapat dalam minyak tumbuh-tumbuhan seperti minyak dari zaitun, kacang tanah, jagung, kacang kedelai, dan biji bunga matahari. Asam lemak ini menurunkan kadar kolesterol HDL dan LDL dalam darah. LDL akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel memicu ekspresi sitokin, kemoatraktan dan molekul adhesi sehingga monosit dapat bermigrasi ke sub endotel, yang merupakan proses inflamasi. Disfungsi endotel meliputi merupakan tahap awal terjadinya aterosklerosis (Nelson & Cox, 2005; Libby, 2011).

Disfungsi endotel menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga LDL mampu menembus lapisan endotel dan terakumulasi dalam makrofag, membentuk sel busa yang akan memicu produksi sitokin pro-inflamasi. Makrofag akan memproduksi IL-12 dan IL-18 yang menginduksi IFN- γ , dimana IFN- γ menyebabkan diferensiasi T naive menjadi Th1 yang aterogenik. Disamping itu makrofag juga memproduksi sitokin anti-inflamasi IL-10 dan TGF- β yang memicu diferensiasi Treg. IL-6 bersama TGF- β dan IL-23 memicu sel Th17 untuk memproduksi IL-17. Sitokin dan *growth factors* menyebabkan proliferasi otot polos yang akan memicu timbulnya plak aterosklerosis (Zhou, et al., 2007; Takatori, et al., 2009).

IL-17 merupakan sitokin pro-inflamasi yang memiliki enam isoform dengan lima subunit reseptor. Sel sel yang dapat diaktivasi oleh IL-17 adalah sel epitel, endotel, dan fibroblas, disamping itu juga makrofag dan sel dendrit. Jalur aktivasi IL-17 yang terjadi melalui *nuclear factor* (NF)- κ B akan menyebabkan ekspresi gen sitokin pro-inflamasi seperti *tumour necrosis factor- α* (TNF- α), IL-1, IL-6, dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), Kemokin, *matrix metalloproteinases* dan peptida antimikroba. IL-17 meningkatkan *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) untuk rekrutmen netrofil ke tempat inflamasi. Hal ini berhubungan dengan dugaan bahwa IL-17 berperan pada pembentukan plak aterosklerosis (Gafen, 2009; Outfella et al., 2011; Liuzzo et al., 2013). IL-6 adalah sitokin yang bersifat pleiotropik, disekresi oleh sel sel dari sistem imun non-spesifik seperti sel dendrit, monosit, makrofag sel mast, limfosit B, fibroblas, endotel, keratinosit dan sel T yang teraktivasi. Banyak penelitian yang telah membuktikan bahwa IL-6 berperan penting untuk mengatur keseimbangan antara Th17 yang menghasilkan IL-17 dan Treg. IL-16 bersama dengan TGF- β IL-17 menginduksi diferensiasi T naive menjadi TH17, sebaliknya, IL-6 menghambat diferensiasi T naive menjadi Treg. TGF- β merupakan sitokin yang multifungsi, diproduksi oleh sel non-imun dan imun, termasuk makrofag. Meskipun telah diketahui bahwa TGF- β berperan penting pada regulasi seluler, namun masih banyak yang belum diketahui jalur aktivasinya. Protease, integrin, pH dan reactive oxygen species (ROS) merupakan faktor yang diketahui berperan untuk mengaktivasi TGF- β (Das, et al., 2009; Sanjabi, et al., 2009; Gutcher, et al., 2011).

Arginin merupakan asam amino yang berperan sebagai substrat untuk sintesis *nitric oxide* (NO) oleh endotel secara invivo melalui konversi oleh *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS). Oksida nitrat berperan penting untuk mempertahankan homeostasis sistem kardiovaskuler dengan mengatur vasodilatasi. Disamping itu NO berperan untuk angiogenesis, menghambat proliferasi sel otot polos pembuluh darah, mengurangi ekspresi molekul adhesi dan menghambat pelepasan endotelin-1 yang berperan pada mekanisme vasokonstriksi pembuluh darah (Gornic & Creager, 2004). Arginin dipergunakan sebagai

terapi untuk penyakit yang berhubungan dengan sirkulasi seperti penyakit jantung koroner, demensia, dan disfungsi erksi, atau sebagai suplemen pada penyakit infeksi, penyembuhan luka, dan peningkatan kemampuan atlet. Penggunaan arginin dapat memberikan efek samping berupa penurunan tekanan darah, gangguan pernafasan, edema tungkai, nyeri dada, sakit kepala, mual dan muntah, dan peningkatan risiko infeksi herpes simpleks (Oomen *et al.*,200).

METODE

Hewan coba dalam penelitian ini adalah 25 ekor tikus putih *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar umur 8 minggu dengan berat badan 200-300 gram, diperoleh dari Peternakan Hewan Coba Fakultas Farmasi universitas Andalas. Hewan coba dibagi atas 5 kelompok dimana satu kelompok merupakan kelompok kontrol (K) yang diberi diet pakan normal, dan empat kelompok yang lain (P1, P2 ,P3 dan P4) mendapat tambahan lemak sapi dalam bentuk cair melalui sonde 2ml/200kgBB/hari (Susanti, 2014; Yunita, 2014). Setelah dua minggu, dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total untuk menentukan status hiperkolesterolemia pada hewan coba. Kemudian pada tiga kelompok hewan coba hiperkolesterolemi yaitu P2, P3 dan P4 diberikan arginin masing-masing dengan dosis 100 mg/kgBB/hari, 200mg/kgBB/hari dan 400mg/kgBB/hari selama 20 hari. Setelah perlakuan yaitu pada akhir minggu kelima dilakukan pemeriksaan kadar IL-6, IL-17 dan TGF- β serum darah hewan coba dengan metode ELISA, dan data yang diperoleh diolah secara statistik. Penelitian ini telah mendapatkan rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

HASIL

Dari hasil penelitian, setelah pemberian lemak sapi pada empat kelompok hewan coba, terlihat adanya perbedaan kadar kolestreol darah total pada kelompok perlakuan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol seperti terlihat pada tabel 1.

No	Kelompok	Rata-Rata $\pm$ SD
1	K	55.60 $\pm$ 2.61
2	P1	88.60 $\pm$ 8.03
3	P2	86.70 $\pm$ 6.63
4	P3	83.44 $\pm$ 8.40
5	P4	90.43 $\pm$ 6.05

Tabel 1: Rerata Kadar Kolesterol (mg/dl) Pada Kelompok Kontrol (K), Kelompok Diet Tinggi Lemak (P2), Kelompok Diet Tinggi Lemak Dengan Pemberian Arginin 100 mg/kgBB (P2), 200mg/kgBB (P3) dan 400mg/kgBB (P4)

Hasil pemeriksaan sitokin IL-6, IL-17 dan TGF- β terlihat pada tabel 2. Dengan mempergunakan uji *Kolmogorof Smirnof* diketahui bahwa kadar IL-6 terdistribusi normal dengan *p value* 0,165, sehingga data diolah menggunakan uji *one way* ANOVA. Pada hewan coba hiperkolesterolemia yang tidak mendapat arginin (P1) lebih tinggi daripada kelompok kontrol dan kelompok hewan coba hiperkolesterolemia yang mendapat arginin (P2, P3 dan P4). Dengan uji adar IL-6 terdistribusi normal, sehingga dengan uji *one way* ANOVA, rerata kadar IL-6 pada kelompok hewan coba hiperkolesterolemia yang mendapat arginin (P2, P3,

P4) terlihat lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat arginin P1, maupun kelompok kontrol ($p < 0,05$). Kadar IL-6 pada kelompok hiperkolesterolemia yang mendapat arginin dengan dosis 400mg/kgBB cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang mendapat arginin dengan dosis 100 dan 200 mg/kgBB, walaupun tidak berbeda secara statistik ($p > 0,05$)

Tabel 2: Rerata Kadar IL-6, IL-17 dan TGF- β Pada Kelompok Kontrol (K), Kelompok Diet Tinggi Lemak (P2), Kelompok Diet Tinggi Lemak Dengan Pemberian Arginin 100 mg/kgBB (P2), 200mg/kgBB (P3) dan 400mg/kgBB (P4)

	Kelompok	IL-6 (pg/ml)	IL-17 (pg/ml)	TGF- β (pg/ml)
1	K	35.20 $\pm$ 13.59	0.67 $\pm$ 0.22	18.06 $\pm$ 10.97
2	P1	98.72 $\pm$ 13.59	2.96 $\pm$ 2.15	11.49 $\pm$ 4.92
3	P2	17.72 $\pm$ 17.95	9.64 $\pm$ 2.86	13.27 $\pm$ 5.96
4	P3	15.49 $\pm$ 5.09	7.20 $\pm$ 4.09	13.39 $\pm$ 4.52
5	P4	27.60 $\pm$ 18.88	11.90 $\pm$ 4.88	17.59 $\pm$ 7.37

Kadar IL-17 pada kelompok hewan coba hiperkolesterolemia (P) lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol yang mendapat pakan standar (K). Pada kelompok hewan coba hiperkolesterolemia yang mendapatkan arginin (P2, P3 dan P4) terlihat kadar IL-17 lebih tinggi daripada yang tidak mendapatkan arginin (P1). Kadar IL-17 paling tinggi didapat pada kelompok hewan coba hiperkolesterolemia yang mendapat arginin dengan dosis 400 mg/kgBB/hari dengan perbedaan yang signifikan secara statistik ($p < 0,05$).

Kadar TGF- β pada hewan coba hiperkolesterolemia lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun pada kelompok hiperglikemia yang mendapat arginin dengan dosis 400 mg/kgBB/hari (P4) terlihat kadar TGF- β tidak berbeda dengan kelompok kontrol ($p > 0,05$).

DISKUSI

Dari hasil penelitian ini, pemberian diet lemak tinggi yang berasal dari lemak sapi selama dua minggu telah meningkatkan kadar kolesterol darah pada hewan coba. Lemak sapi mengandung asam lemak jenuh dan kolesterol, yang bila dikonsumsi akan diabsorpsi dalam saluran cerna dalam bentuk kilomikron dan masuk kedalam aliran darah. Enzim lipoprotein lipase dipermukaan endotel mengkatalisis pemecahan trigliserida didalam kilomikron menjadi lemak bebas dan energi. Konsumsi lemak tinggi secara signifikan tidak hanya meningkatkan kadar kolesterol LDL, akan tetapi sekaligus meningkatkan kadar kolesterol HDL darah, dengan demikian secara otomatis meningkatkan kadar kolesterol total darah. Susanti (2014) dan memperlihatkan bahwa pemberian lemak sapi pada hewan coba selama 18 hari meningkatkan kadar kolesterol darah total. Shi *et al.* yang melakukan penelitian dengan memberikan diet tinggi lemak dan tinggi kolesterol selama tiga minggu mendapatkan bahwa terjadi peningkatan kolesterol total, LDL dan OxLDL.

Kadar IL-6 pada kelompok hewan coba dengan diet lemak tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mendapat diet pakan standar. Hal ini disebabkan karena kolesterol LDL akan menyebabkan disfungsi endotel, sehingga makrofag yang mengalami transformasi menjadi sel busa akan mengaktifasi sel imun untuk memproduksi IL-6. IL-6

dan P4) terlihat lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat arginin (P1), maupun kelompok kontrol ($p<0,05$). Kadar IL-6 pada kelompok hiperkolesterolemia yang mendapat arginin dengan dosis 400mg/kgBB cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang mendapat arginin dengan dosis 100 dan 200 mg/kgBB, walaupun tidak berbeda secara statistik ($p> 0,05$)

Tabel 2: Rerata Kadar IL-6, IL-17 dan TGF- β Pada Kelompok Kontrol (K), Kelompok Diet Tinggi Lemak (P2), Kelompok Diet Tinggi Lemak Dengan Pemberian Arginin 100 mg/kgBB (P2), 200mg/kgBB (P3) dan 400mg/kgBB (P4)

	Kelompok	IL-6 (pg/ml)	IL-17 (pg/ml)	TGF- β (pg/ml)
1	K	35.20 $\pm$ 13.59	0.67 $\pm$ 0.22	18.06 $\pm$ 10.97
2	P1	98.72 $\pm$ 13.59	2.96 $\pm$ 2.15	11.49 $\pm$ 4.92
3	P2	17.72 $\pm$ 17.95	9.64 $\pm$ 2.86	13.27 $\pm$ 5.96
4	P3	15.49 $\pm$ 5.09	7.20 $\pm$ 4.09	13.39 $\pm$ 4.52
5	P4	27.60 $\pm$ 18.88	11.90 $\pm$ 4.88	17.59 $\pm$ 7.37

Kadar IL-17 pada kelompok hewan coba hiperkolesterolemia (P) lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol yang mendapat pakan standar (K). Pada kelompok hewan coba hiperkolesterolemia yang mendapatkan arginin (P2, P3 dan P4) terlihat kadar IL-17 lebih tinggi daripada yang tidak mendapatkan arginin (P1). Kadar IL-17 paling tinggi terdapat pada kelompok hewan coba hiperkolesterolemia yang mendapat arginin dengan dosis 400 mg/kgBB/hari dengan perbedaan yang signifikan secara statistik ($p<0,05$). Kadar TGF- β pada hewan coba hiperkolesterolemia lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun pada kelompok hiperglikemia yang mendapat arginin dengan dosis 400 mg/kgBB/hari (P4) terlihat kadar TGF- β tidak berbeda dengan kelompok kontrol ($p>0,05$).

DISKUSI

Dari hasil penelitian ini, pemberian diet lemak tinggi yang berasal dari lemak sapi selama dua minggu telah meningkatkan kadar kolesterol darah pada hewan coba. Lemak sapi mengandung asam lemak jenuh dan kolesterol, yang bila dikonsumsi akan diabsorpsi dalam saluran cerna dalam bentuk kilomikron dan masuk kedalam aliran darah. Enzim lipoprotein lipase dipermukaan endotel mengkatalisis pemecahan trigliserida didalam kilomikron menjadi lemak bebas dan energi. Konsumsi lemak tinggi secara signifikan tidak hanya meningkatkan kadar kolesterol LDL, akan tetapi sekaligus meningkatkan kadar kolesterol HDL darah, dengan demikian secara otomatis meningkatkan kadar kolesterol total darah. Penelitian Susanti (2014) dan memperlihatkan bahwa pemberian lemak sapi pada hewan coba selama 18 hari meningkatkan kadar kolesterol darah total. Shi *et al.* yang melakukan penelitian dengan memberikan diet tinggi lemak dan tinggi kolesterol selama tiga minggu pada baboon, mendapatkan bahwa terjadi peningkatan kolesterol total, LDL dan OxLDL.

Kadar IL-6 pada kelompok hewan coba dengan diet lemak tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mendapat diet pakan standar. Hal ini disebabkan karena kolesterol LDL akan menyebabkan disfungsi endotel, sehingga makrofag yang bertransformasi menjadi sel busa akan mengaktifasi sel imun untuk memproduksi IL-6. IL-6

sebagai mediator solubel yang berfungsi sebagai regulator inflamasi vaskuler, akan berdifusi dari lapisan sub mukosa kedalam lumen, sehingga kadar IL-6 dalam darah terdeteksi lebih tinggi pada kelompok hewan coba dengan diet lemak tinggi. Arginin berperan sebagai prekursor untuk pembentukan NO oleh sel endotel, sehingga pemberian arginin dapat meningkatkan kembali NO yang berkurang akibat proses inflamasi. Dalam hal ini arginin berperan dalam regenerasi endotel. Oomen *et al.*, 2000 melakukan penelitian untuk mengetahui apakah diet arginin menurunkan risiko kematian penderita penyakit jantung koroner pada kelompok usia lanjut, dengan hipotesis bahwa arginin yang merupakan prekursor NO dapat memperbaiki disfungsi endotel dan meningkatkan aktivasi trombosit pada aterosklerosis. Dari hasil penelitian tersebut, ternyata tidak terdapat hubungan antara diet arginin dengan angka kematian penyakit jantung koroner, karena tidak terukurnya asupan arginin yang dikonsumsi. Hasil penelitian Tousoulis *et al.*, 2002 menemukan bahwa pemberian arginin secara oral dalam waktu lama pada penderita dengan hiperkolesterolemia, hipertensi, dan perokok dapat memperbaiki fungsi endotel, namun tidak memberikan efek pada fungsi endotel penderita diabetes melitus.

Kadar IL-17 pada penelitian ini memperlihatkan bahwa hewan coba dengan hiperkolesterolemia karena diet tinggi lebih tinggi daripada hewan coba dengan diet pakan standar. Kolesterol merupakan faktor aterogenik pada dalam pembuluh darah, yang memicu respon imun non-spesifik maupun spesifik. IL-17 dapat berperan ganda yaitu sebagai proaterogenik dan sebagai proteksi terjadinya aterosklerosis. Pada jaringan plak aterosklerosis, IL-17 memperlihatkan efek proaterogenik, dimana terlihat ekspresi IL-17 dan IFN- γ yang berperan untuk menginduksi proses inflamasi. Induksi IL-17 dengan adanya sitokin anti-inflamasi akan memberikan efek protektif dan regulasi (Taleb *et al.*, 2009; Zaragosa *et al.*, 2014). Pada penelitian ini kadar IL-17 pada kelompok hewan coba yang hiperkolesterolemia lebih tinggi daripada kelompok kontrol, dalam hal ini selama tiga minggu pemberian arginin, endotel masih berada pada tahap aterosklerosis, dimana IL-17 berperan sebagai faktor aterogenik.

Dari hasil penelitian ini, kadar TGF- β pada kelompok hewan coba dengan diet tinggi lemak, lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Zhou *et al.*, 2009 melakukan penelitian yang membuktikan bahwa pemberian pakan diet tinggi kolesterol dan poloksamer pada mencit, akan meningkatkan kadar kolesterol dan trigliserida darah. Hiperkolesterolemia yang parah, menyebabkan peningkatan TGF- β 1 dalam darah, pada lesi terlihat peningkatan TGF- β 1, sel CD4 dan Th3 pada lesi. Arginin pada kelompok hewan coba hiperkolesterolemia berperan sebagai imunoregulator yaitu sebagai imunosupresif pada inflamasi. TGF- β dan IL-6 akan memicu Th17 untuk memproduksi IL-17 dan IL-10, dimana dalam hal ini IL-17 dapat menimbulkan efek anti-inflamasi melalui supresi diferensiasi sel Th1 patogen.

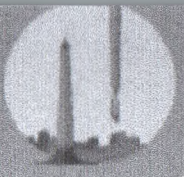
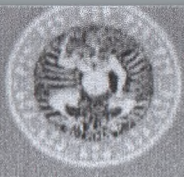
KESIMPULAN

Arginin berperan terhadap kadar IL-6 dan IL-17 sebagai sitokin pro-inflamasi dan TGF- β sebagai sitokin anti-inflamasi pada hiperkolesterolemia akibat diet tinggi lemak

DAFTAR PUSTAKA

- Chen, S., Crother, T.R., & Arditi, M., 2010. Emerging Role of IL-17 in Atherosclerosis. *J Innate Immun.* 2.4:325–333.
- Das, J., Ren, G., Zhang, L., Roberts, A.I., Zhao, X., Bothwell, A.L., Van Kaer, L., Shi, Y., Das, G., 2009. Transforming growth factor beta is dispensable for the molecular orchestration of Th17 cell differentiation. *J Exp Med.* 206:2407–2416.
- Gaffen, S.L., 2008. An Overview of IL-17 Function and Signaling. *Cytokine.* 43(3): 402–407.
- Gaffen, S.L., 2009. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 9:556–567
- Gornik, H.L. & Creager, M.A., 2004. Arginine and Endothelial and Vascular Health. *J. Nutr.* 134.10: 2880-2887
- Gutcher, I., Donkor, M.K., Ma, Q., Rudensky, A.Y., Flavell, R.A., Li, M.O., 2011. Autocrine transforming growth factor- β 1 promotes in vivo Th17 cell differentiation. *Immunity.* 34:396–408.
- Heather, L., Gornik, Mark, A., Creager, 2014. Arginine and Endothelial and Vascular Health. *J. Nutr.* 134 no. 10 2880S-2887S
- Han, Y., Zhang, R., & Lu, G., 2013. T cell-derived inducible nitric oxide synthase switches off th17 cell differentiation. *J Exp Med.* 210:1447–1462
- Kleinewietfeld, M., Manzel, A., Titze, J., Kvakan, H., Yosef, N., Linker, R.A., Muller, D.N., Hafler, D.A., 2013. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature.* 496:518–522.
- Li, D. & Mehta, J.L., 2005. Oxidized LDL, a critical factor in atherogenesis. *Cardiovascular Research.* 68 : 353 – 354
- Libby, P., Ridker, P.M. & Hansson, G.K., 2011. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 473: 317–325
- Luzzo, G., Trotta, F., & Pedicino, D., 2013. Interleukin-17 in atherosclerosis and cardiovascular disease: the good, the bad and the unknown. *European Heart Journal.* 34: 556–559
- Marks, B.R., Nowyhed, H.N., Choi, J.Y., Poholek, A.C., Odegard, J.M., Flavell, R.A., Craft, J., 2009. Thymic self-reactivity selects natural interleukin 17-producing T cells that can regulate peripheral inflammation. *Nat Immunol.* 10:1125–1132.
- Nelson, D.L. & Cox, M.M., 2005. *Principles of Biochemistry 4th ed.* Lehninger
- Samen, C.M., van Erk, M.J., Feskens, E.J.M., Kok, F.J., & Kromhout, D., 2000. Arginine Intake and Risk of Coronary Heart Disease Mortality in Elderly Men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 20: 2134-2139
- Sattar, H.I., Taleb, S., Mallat, Z. & Tedgui, 2011. Recent Advances on the Role of Cytokines in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 31: 969-979
- Sato, S., Zenewicz, L.A., Kamanaka, M., & Flavell, R.A., 2009. Anti- and Pro-inflammatory Roles of TGF- β , IL-10, and IL-22 In Immunity and Autoimmunity. *Curr Opin Pharmacol.* 94: 447–453.
- Tan, Q., Vandeberg, J.F., Jett, C., Rice, K., Leland, M.M., Talley, L., Kushwaha, R.S., Rainwater, D.L., Vandeberg, J.L., & Wang, X.L., 2005. Arterial endothelial dysfunction in baboons fed a high-cholesterol, high-fat diet. *Am J Clin Nutr.* 82(4): 751–759.
- Taniguchi, H., Kanno, Y., Watford, W.T, Tato, C.M., Weiss, G., Ivanov, I.I., Littman, D.R., O'Shea, J.J., 2009. Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. *J Exp Med.* 206:35–41.2.

- Taleb, S., Romain, M., Ramkhelawon, B., Uyttenhove, C., Pasterkamp, G., Herbin, O., Esposito, B., Perez, N., Yasukawa, H., Van Snick, J., Yoshimura, A., Tedgui, A., Mallat, Z., 2009. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *J Exp Med.* 206: 2067–2077.
- Tousoulis, D., Antoniadis, C., Tentolouris, C., Goumas, G., Stefanadis, C., & Toutouzas, P., 2002. *Vascular Medicine.* 7: 203–211
- Zaragoza, Y.F.Z., Martínez, E.J.R., Avelar, M.D., Magallanes, N.G., & Pérez, N.V., 2014. Th17 Cells in Autoimmune and Infectious Diseases. *International Journal of Inflammation.* 778-790
- Zhou, L., Ivanov, I.I., Spolski, R., Min, R., Shenderov, K., Egawa, T., Levy, D.E., Leonard, W., 2007. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol.* 8:967–974
- Zhou, X., Johnston, T.P., Johansson, D., Parini, P., Funa, K., Svensson, J., & Hansson, G.K., 2008. Hypercholesterolemia leads to elevated TGF- β 1 activity and T helper 3-dependent autoimmune responses in atherosclerotic mice. *Atherosclerosis.* 204(2):381-387



PERTEMUAN ILMIAH NASIONAL
PERHIMPUNAN AHLI ANATOMI INDONESIA
(PIN PAAI) 2016



SERTIFIKAT

diberikan kepada:

Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA(K)

sebagai:

pembicara

Main Conference

Pertemuan Ilmiah Nasional Perhimpunan Ahli Anatomi Indonesia (PIN PAAI) 2016

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, 29-30 Juli 2016

SK IDI Wilayah Jawa Timur No. 361/PKB/IDI-WJ/2016: Peserta: 12 SKP; Pembicara: 8 SKP; Moderator: 2 SKP; Panitia: 1 SKP

Ketua Umum PB PAAI,



Ahmad Aulia Jusuf, dr., AHK., Ph.D

Ketua Panitia PIN PAAI 2016,



Fundhy Sinar I.P., dr., M.Med.Ed.