

EFEK SUPLEMENTASI VIRGIN COCONUT OIL TERHADAP PARAMETER METABOLIK DAN ANTROPOMETRIK TIKUS WISTAR JANTAN OBESITAS

by Hendy Wijaya

Submission date: 06-Apr-2021 01:33PM (UTC+0700)

Submission ID: 1551699948

File name: Efek_suplementasi_virgin_coconut.pdf (485.69K)

Word count: 6346

Character count: 36140

EFEK SUPLEMENTASI VIRGIN COCONUT OIL TERHADAP PARAMETER METABOLIK DAN ANTROPOMETRIK TIKUS WISTAR JANTAN OBESITAS

Hendy Wijaya^{1*}, Siti Surdijati²

¹Laboratorium Biomedik, Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Jl. Kalisari Selatan No.1, Kalisari, Mulyorejo, Surabaya, Jawa Timur 60112, Indonesia. **Penulis Penanggungjawab:** E-mail: hendy_wijaya@ukwms.ac.id

²Laboratorium Kimia Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Jl. Kalisari Selatan No.1, Kalisari, Mulyorejo, Surabaya, Jawa Timur 60112, Indonesia

ABSTRACT

Background: There are several lifestyle modifications protocols to overcome global obesity epidemic, through dieting and exercising. Two diet protocols recognized by many people are low-fat diet and low-carbohydrate diet. Several researchs showed that positive effects exerted by the low-carbohydrate diet are mediated by ketone bodies in blood. In addition to alternative energy source, ketone also acts as signal molecule that can affect cell metabolism and behavior. Virgin coconut oil is a natural source of medium chain fatty acids which high in quantity and quality that could be absorbed through the small intestine and metabolized by the liver directly and easily to produce ketone bodies.

Objectives: This research was conducted to investigate the effect of virgin coconut oil supplementation on blood ketone level, blood glucose level, food intake, visceral mass and body weight, in high-fat sucrose diet induced obesity model.

Methods: A total of 32 male wistar rats which had been induced to become obesity (Lee's index > 0,300) through high-fat sucrose diet induced for 20 weeks divided into four groups. Group (A) for distilled water, Group (S) for sucrose solution, group (VCO) for virgin coconut oil, and Group (CO) for corn oil. All of those treatment was provided orally for four weeks before every meal in the dark cycle.

Results: The results indicated that there was no significant difference observed in blood glucose, food intake, visceral mass and body weight between groups. However, this research indicated that giving virgin coconut oil orally preprandially increased ketone level and decreased food intake significantly ($p=0,023$ and $p=0,000$, respectively). These results showed that virgin coconut oil supplementation could decrease food intake in subsequent meal compared to other substances.

Conclusion: Virgin coconut oil supplementation could increase blood ketone level and suppress food intake in high-fat sucrose induced obese rats. But it's effect in suppressing food intake was unlikely mediated by ketone levels.

Keywords: Virgin coconut oil; medium chain fatty acids; ketone bodies; food intake; obesity

ABSTRAK

Latar Belakang: Untuk mengatasi masalah obesitas ada banyak program modifikasi gaya hidup melalui pengaturan pola makan dan peningkatan aktivitas fisik. Di antara program diet dikenal diet rendah lemak serta derivatnya dan diet rendah karbohidrat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa efek positif diet rendah karbohidrat sebagian besar diperantarai oleh keton dalam darah. Selain dapat berfungsi sebagai sumber energi alternatif yang efisien, keton dapat berperan juga sebagai molekul sinyal yang dapat mempengaruhi metabolisme sel dan perilaku. Virgin Coconut Oil (VCO) adalah sumber asam lemak rantai sedang alamiah dengan kuantitas dan kualitas tinggi yang dapat diserap dan dimetabolisme di dalam liver dengan mudah dan cepat menjadi keton.

Tujuan: Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efek suplementasi virgin coconut oil terhadap kadar glukosa darah, keton darah, asupan makanan, massa lemak visceral dan berat badan pada model obesitas yang diinduksi melalui diet tinggi lemak-sukrosa.

Metode: Tiga puluh dua subyek tikus wistar jantan yang sebelumnya sudah dibuat obesitas (indeks Lee >0,300) melalui diet tinggi lemak-sukrosa selama 20 minggu dibagi ke dalam empat kelompok. Kelompok (A) mendapat akuades per oral, kelompok (S) mendapat larutan sukrosa per oral, kelompok (VCO) mendapat VCO per oral, dan kelompok (CO) mendapat minyak jagung per oral selama 4 minggu, diberikan sebelum makan pada siklus malam tikus.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada kadar glukosa darah, massa lemak visceral dan berat badan antar kelompok subyek. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian virgin coconut oil dapat meningkatkan kadar keton darah dan menurunkan asupan makanan ($p=0,023$ dan $p=0,000$) dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain.

Simpulan: Hasil penelitian menunjukkan bahwa suplementasi VCO sebelum makan dapat meningkatkan kadar keton darah dan menekan asupan makanan tikus obesitas yang diinduksi diet tinggi lemak-sukros. Namun, penurunan asupan makanan tampaknya tidak dipengaruhi oleh kadar keton dalam darah.

Kata kunci: Virgin coconut oil; asam lemak rantai sedang; badan keton; asupan makanan; obesitas

PENDAHULUAN

Seiring dengan bertambah panjangnya usia harapan hidup manusia, semakin meningkat pula populasi lanjut usia di bumi. Bertambahnya populasi orang berusia lanjut membawa dampak negatif tertentu bagi dunia kesehatan. Semakin renta usia seseorang, semakin tinggi pula risiko untuk menderita penyakit kronik. Ini berarti bahwa semakin banyak orang berusia lanjut, semakin banyak pula penyakit-penyakit kronik dijumpai di masyarakat. Rata-rata ada sekitar sembilan tahun hidup seseorang berada dalam kondisi sakit. Data *Survey in Europe on Nutrition and the Elderly* (SENECA) menyebutkan bahwa 68% pria dan 78% wanita usia 75-80 tahun sedikitnya menderita satu macam penyakit kronik.¹ Penyakit kronik (*Non-Communicable Diseases*, NCD) adalah penyumbang angka morbiditas dan mortalitas tertinggi di abad ke-21, mengalahkan angka morbiditas dan mortalitas oleh sebab penyakit menular (*communicable diseases*). Penyakit-penyakit kronik tersebut di antaranya adalah penyakit jantung, hipertensi sistemik, *stroke*, *diabetes mellitus* tipe 2, dan penyakit ginjal kronik.

Peningkatan NCD tidak semata disebabkan oleh meningkatnya populasi lansia tetapi juga oleh faktor lain. Penyakit-penyakit kronik degeneratif atau NCD hampir tidak pernah ditemukan pada beberapa masyarakat tradisional atau primitif yang masih hidup sebagai pemburu-pengumpul (*hunters and gatherers*). Populasi lansia pada masyarakat seperti itu relatif bebas dari penyakit-penyakit seperti hipertensi, *diabetes mellitus* tipe 2, *stroke* dan kanker. Dari fakta itu dapat ditarik sebuah kesimpulan sederhana bahwa proses penuaan *per se* bukanlah kontributor penting bagi munculnya penyakit-penyakit degeneratif. Ada faktor lain yang berperan dominan di sana. Salah satu yang kini menjadi perhatian banyak ilmuwan adalah obesitas.

Pada tahun 2010, WHO telah mendeklarasikan bahwa obesitas termasuk salah satu dari 10 faktor risiko mayor penyakit kronik. Dalam kurun waktu 30-40 tahun terakhir, obesitas telah menjadi epidemi global. Insiden dan prevalensi obesitas meningkat di seluruh dunia. Hasil analisis terhadap 199 negara menyebutkan ada 1,46 milyar orang dewasa menderita *overweight* di dunia dan 502 juta di antaranya menderita obesitas². Di samping itu, minimal terdapat 20 juta anak-anak berusia di bawah 5 tahun yang tergolong obesitas pada tahun 2005. Jika tren pertumbuhan penduduk obesitas ini terus berlangsung seperti laju saat ini, maka diproyeksikan angka *overweight* global akan meningkat menjadi 2,3 milyar dan setidaknya 700 juta di antaranya menderita obesitas.

Pada tahun 2010, *overweight* dan obesitas diprediksi menyebabkan 3,4 juta kematian, 3,9% *year*

of life lost, dan 3,8% *disability-adjusted life year* (DALY) di dunia.³ WHO melaporkan bahwa obesitas derajat tiga atau *morbid obesity* meningkatkan risiko kematian sampai dua belas kali lipat pada individu berusia 25-35 tahun. Pada anak-anak, obesitas menaikkan risiko kematian sampai dua kali lipat. Obesitas menyebabkan kematian secara tidak langsung melalui peningkatan risiko penyakit kronik, di antaranya *diabetes mellitus* tipe 2 (DMT2), penyakit kardiovaskuler, hipertensi, *stroke*, penyakit kandung empedu, osteoarthritis, *sleep apnea/obesity hypoventilation syndrome*, kanker, *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), *metabolic syndrome* dan abnormalitas reproduktif. Akibat penyakit-penyakit tersebut, penderita obesitas rata-rata berusia 6-7 tahun lebih pendek daripada orang dengan berat badan ideal.^{2,4}

Besarnya risiko NCD pada penderita obesitas menjadi alasan yang kuat bagi banyak program penurunan berat badan. Beberapa di antaranya adalah diet rendah lemak (*low fat diet*, LFD) yang direkomendasikan oleh *United States Department of Agriculture* (USDA) serta derivatnya dan diet rendah karbohidrat (*low carbohydrate diet*, LCD). Diet rendah karbohidrat semakin populer dalam beberapa tahun terakhir karena mampu menurunkan berat badan lebih banyak dibandingkan diet rendah lemak. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa efek positif diet rendah karbohidrat sebagian besar diperantarai oleh keton dalam darah. Keton, selain dapat berfungsi sebagai sumber energi alternatif yang efisien, dapat berperan juga sebagai molekul sinyal.^{5,6} Terdapat beberapa macam suplemen keton eksogen yang secara garis besar dapat dibagi menjadi dua macam berdasar sumbernya, suplemen keton alami dan sintetis. *Medium chain triglycerides* (MCT) dan garam keton termasuk suplemen keton alami sedangkan keton ester (KE) adalah jenis suplemen keton sintetis. Beberapa studi membuktikan bahwa pemberian MCT juga terbukti mampu menekan nafsu makan dan meningkatkan *energy expenditure* (EE). Efek penekanan nafsu makan tampaknya diperantarai oleh kadar keton dalam darah dan efek metabolik yang dihasilkannya.^{7,8}

Virgin coconut oil (VCO) adalah sumber *Medium Chain Fatty Acids* (MCFA) alami dengan kuantitas dan kualitas yang tinggi. VCO berasal dari ekstraksi *unrefined* kernel kelapa (*Cocos nucifera*) melalui prosedur alami atau mekanikal. Selain kandungan MCT yang tinggi, VCO mengandung beberapa antioksidan polifenolik seperti *caffeic acid*, *ferulic acid*, *linic acid*, *catechin* dan *epigallocatechin*. Senyawa polifenolik ini terbukti memiliki efek antidiabetik, meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin, menurunkan lipogenesis, meningkatkan laju oksidasi asam lemak, serta

memiliki feel **anti-inflamasi, analgesik dan** anti-piretik.⁹ Selain itu, konsumsi VCO terbukti juga memperbaiki profil lipid tikus wistar diabetes.¹⁰ Penelitian lain menunjukkan bahwa konsumsi VCO membantu menurunkan komposisi lemak visceral.¹¹ Penurunan kadar lemak tubuh ini tampaknya disebabkan oleh berkurangnya nafsu makan.¹² Dengan tingginya konsumsi VCO sebagai suplemen diet, terutama diet rendah karbohidrat, maka perlu diteliti apakah pemberian VCO sebanyak 5 ml per kilogram berat badan selama satu bulan dapat bermanfaat dalam memperbaiki parameter antropometrik dan metabolik, terlebih karena VCO adalah suplemen yang cukup aman dan mudah didapatkan di masyarakat.

METODE

Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah *Randomized Pre Test-Post Test Control Group Design*. Penelitian dilakukan terhadap tikus yang dibagi dalam empat kelompok yang semuanya adalah tikus yang dikondisikan obesitas melalui diet tinggi lemak dan sukrosa. Kelompok perlakuan ada dua, yaitu kelompok yang diberikan VCO dan kelompok yang diberikan minyak jagung. Kelompok kontrol ada dua, yaitu kelompok yang mendapatkan akuades dan kelompok yang mendapatkan larutan sukrosa. Penelitian dilakukan di Laboratorium Hewan Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya mulai bulan April 2018 sampai Januari 2019.

Hewan Coba

Sampel dalam penelitian ini adalah tikus jantan strain Wistar (*Rattus norvegicus*), usia 3-4 bulan, berat 80-150 gram. Jumlah sampel tikus dihitung berdasarkan rumus Federer¹³, dan didapatkan bahwa jumlah minimal sampel per kelompok adalah 6 ekor tikus. Untuk mengantisipasi kemungkinan tikus sakit dan mati, maka jumlah sampel ditambahkan 30% menjadi 8 ekor tikus per kelompok, atau total n=32. Semua tikus diletakkan di dalam kandang berukuran 40cm x 30cm x 25cm. Siklus siang dan malam diatur 12 jam:12 jam. Sebelum dikondisikan obesitas, semua tikus diadaptasikan selama 14 hari dengan pakan standar tikus wistar. Semua tikus dibuat obesitas melalui diet tinggi lemak-sukrosa dengan metode.

Pembuatan Model Obesitas

Semua kelompok tikus dibuat obesitas dengan diberikan pakan tinggi lemak (570 Kkal/100 gram) yang terdiri dari 60% lemak, 32% karbohidrat, dan 8% protein, dan air gula atau sukrosa dengan konsentrasi 30% (300gram/liter) selama 20 minggu. Pemberian makanan dilakukan secara *ad libitum*. Berat badan tikus ditimbang setiap minggu dan panjang naso-anal diukur di akhir minggu ke-20. Tikus disebut mengalami obesitas jika indeks Lee > 0,300.¹⁴ Formula indeks Lee adalah sebagai berikut:

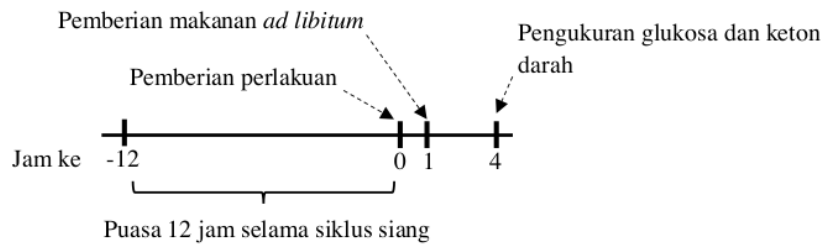
$$\frac{\sqrt[3]{\text{Berat badan (g)}}}{\text{panjang badan (cm)}}$$

Pemberian Perlakuan

Semua tikus yang memiliki indeks Lee >0,300 akan dimasukkan sebagai sampel penelitian dan dibagi secara random ke dalam empat kelompok berbeda, kelompok VCO (VCO), kelompok minyak jagung (CO), larutan sukrosa (S) dan kelompok akuades (A). Semua perlakuan diberikan secara per oral menggunakan sonde dengan dosis 5 ml/kg berat badan untuk VCO, 5ml/kg berat badan untuk CO, 3,8 ml/kg berat badan untuk S dan 5ml/kg berat badan untuk akuades. Semua perlakuan diberikan satu kali dalam sehari selama empat minggu.⁷

Pengukuran Glukosa Darah, Keton Darah, Asupan Makanan, Lemak Viseral dan Berat Badan

Di hari awal sebelum perlakuan dan di hari terakhir pemberian perlakuan, pada semua tikus dilakukan penimbangan baik panjang badan maupun berat badan menggunakan timbangan digital, kemudian dipuaskan selama 10-12 jam. Selama puasa disediakan air minum di masing-masing kandang. Setelah itu diberikan perlakuan sesuai masing-masing kelompok. Makanan diberikan satu jam setelah perlakuan. Pada jam keempat setelah perlakuan, diukur kadar keton dan glukosa darah pada darah vena dorsalis ekor tikus melalui kanula. Pengukuran kadar glukosa dan keton darah dilakukan menggunakan alat ukur glukosa dan keton darah *portable* merk *Optium Freestyle*. Darah diambil dari ekor tikus. Selanjutnya tikus dikorbankan dengan cara dilakukan dislokasi vertebra servikal, kemudian dilakukan pembedahan dan penimbangan massa lemak retroperitoneal dan lemak epididimal. Lemak retroperitoneal dan epididimal pada tikus adalah representasi dari lemak viseral.¹⁵



Gambar 1. Bagan alur waktu pemberian perlakuan dan pengukuran kadar glukosa dan keton darah tikus percobaan

Untuk mengetahui efek peningkatan kadar keton dalam darah terhadap nafsu makan, maka makanan diberikan pada saat kadar keton di dalam darah mulai meningkat. Karena, menurut hasil penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Kesl *et al* tentang suplementasi keton eksogen, kadar keton darah mulai meningkat setelah satu jam perlakuan dan mencapai puncak setelah empat jam,⁷ maka makanan diberikan satu jam setelah tikus diberikan perlakuan.

Analisis Data

Semua data hasil pengukuran disajikan dalam tabel dan dianalisis menggunakan *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) ver. 17.

HASIL

Karakteristik Fisik Tikus Jantan Wistar

Semua tikus diberi makan dan minum secara *ad libitum*. Untuk membuat model obesitas, pada hari ke-15 semua tikus diberi makan tinggi lemak-sukrosa. Berat badan dan panjang naso-anal tikus diukur kembali di akhir minggu ke-20. Data karakteristik disajikan pada Tabel 1 di bawah ini.

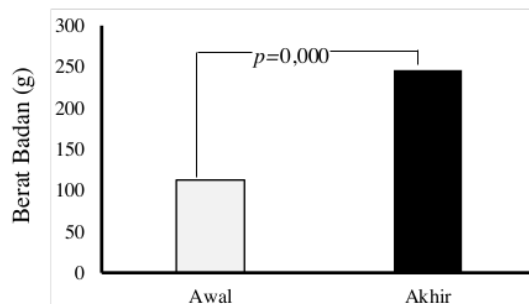
Berat badan awal adalah berat badan di hari pertama setelah fase adaptasi selama 14 hari, sedangkan berat badan akhir adalah berat badan di hari pertama setelah proses pembuatan menjadi obesitas.

Di akhir masa penggemukan, yaitu pada hari terakhir minggu ke-20, 28 ekor tikus memiliki berat badan dan Indeks Lee rata-rata awal dan akhir. Empat ekor tikus tidak berhasil mencapai indeks Lee >0,300 dan oleh sebab itu dieksklusikan dari kelompok. Ambang batas obesitas ini sesuai dengan hasil riset Novelli *et al* (2007).¹⁶ Berdasarkan uji T-tes berpasangan untuk berat badan didapatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara berat badan awal sebelum dibuat obesitas dan akhir, setelah dibuat obesitas ($p=0,000$), sedangkan untuk indeks Lee dilakukan uji Wilcoxon, karena data tidak berdistribusi normal dan didapatkan nilai $p=0,000$. Gambar 1 dan Gambar 2 memberikan gambaran tentang perbandingan berat badan dan indeks Lee tikus di awal dan akhir pembuatan obesitas. Tikus yang mengalami obesitas dibagi secara acak ke dalam empat kelompok, yaitu kelompok VCO, CO, S dan A.

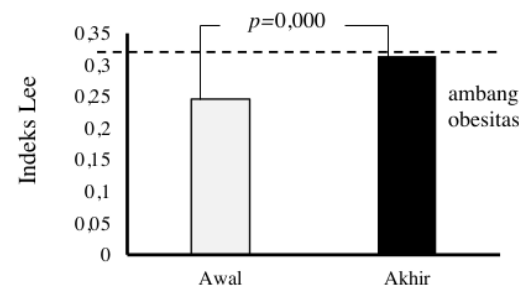
Tabel 1. Rata-rata Karakteristik Fisik Tikus Wistar di Awal dan Akhir Pengkondisian Obesitas

Parameter	Mean $\pm$ SD		Nilai p
	Awal	Akhir	
Berat badan (g)	112,59 $\pm$ 20,63	258,72 $\pm$ 59,92	0,000 ^a
Panjang Naso-anal (cm)	19,49 $\pm$ 1,40	20,143 $\pm$ 1,42	0,000 ^a
Indeks Lee	0,246 $\pm$ 0,018	0,314 $\pm$ 0,017	0,000 ^b

Keterangan : Awal : 1 hari setelah masa adaptasi selama 2 minggu; Akhir : Pada hari pertama sebelum diberi perlakuan; ^a : nilai p berdasarkan uji T-tes berpasangan karena data berdistribusi normal; ^b : nilai p berdasarkan uji Wilcoxon karena data tidak berdistribusi normal



Gambar 2. Perbandingan Berat Badan pada Tikus Wistar Jantan Sebelum dan Sesudah Pembuatan Model Obesitas ($p=0,000$)



Gambar 3. Perbandingan Indeks Lee pada Tikus Wistar Jantan Sebelum dan Sesudah Pembuatan Model Obesitas ($p=0,000$)

Kadar Glukosa Darah

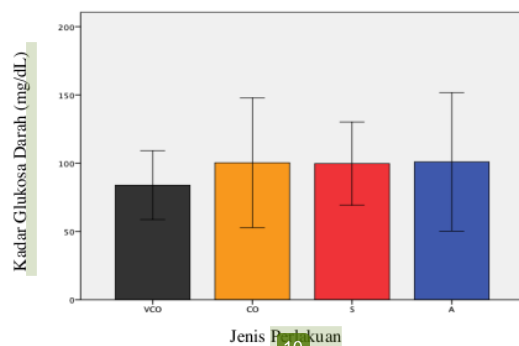
Pengukuran glukosa darah dilakukan di awal sebelum diberikan perlakuan dan di akhir setelah diberikan perlakuan selama 4 minggu. Pengukuran dilakukan setelah empat jam sejak diberikan

makanan. Semua tikus dipuaskan selama 12 jam sebelum diberikan makanan. Data mengenai rata-rata kadar glukosa darah antar masing-masing kelompok dapat dilihat pada Tabel 2.

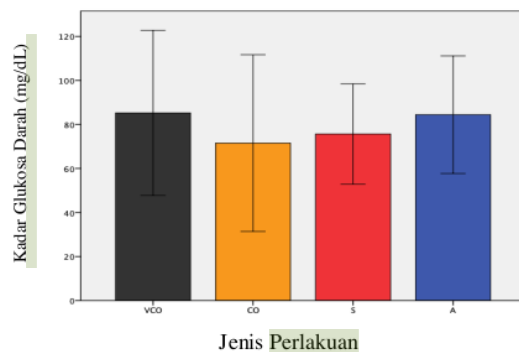
Tabel 2. Rata-rata Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar Jantan Obesitas di Awal dan Akhir Perlakuan

No	Kelompok	Kadar Glukosa Darah (mg/dL) (mean $\pm$ SD)	
		Awal	Akhir
1	VCO	83,88 $\pm$ 12,61	85,25 $\pm$ 18,73
2	CO	100,33 $\pm$ 23,80	71,50 $\pm$ 20,09
3	S	100,50 $\pm$ 16,53	75,67 $\pm$ 11,40*
4	A	101,00 $\pm$ 25,36	84,43 $\pm$ 13,37

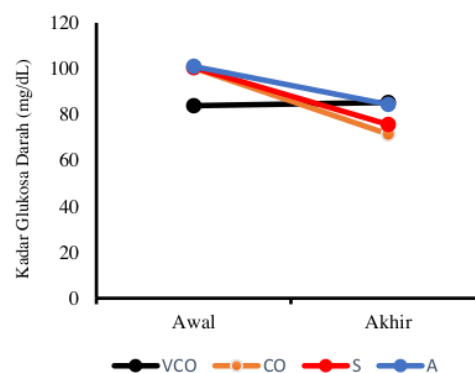
VCO adalah kelompok tikus yang mendapat perlakuan pemberian VCO (Virgin Coconut Oil 5ml), CO (Corn Oil atau minyak jagung 5ml), S (Sugar/ larutan sukrosa 30%, 3,8ml) dan A (Akuades 5ml). * menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) jika dibandingkan dengan kadar di awal perlakuan



Gambar 4. Perbandingan Kadar Glukosa Darah pada Awal Minggu ke-1 antar Kelompok Perlakuan.



Gambar 5. Perbandingan Kadar Glukosa Darah pada Akhir Minggu ke-4 antar Kelompok Perlakuan.



Gambar 6. Perubahan Kadar Glukosa Darah antara Awal Minggu ke-1 dan Akhir Minggu ke-4.

Dari tabel 2 dan grafik rata-rata kadar glukosa darah antar kelompok di awal minggu ke-1 dan akhir minggu ke-4 tidak ditemukan perbedaan yang signifikan.

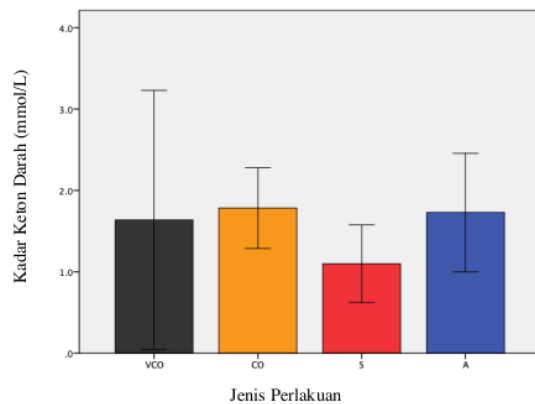
Kadar Keton Darah

Hasil pengukuran kadar keton darah di awal sebelum dan setelah pemberian perlakuan dapat dilihat pada tabel 3. Kadar keton darah di akhir perlakuan dalam kelompok tikus yang mendapatkan VCO dan CO menunjukkan peningkatan yang signifikan ($p < 0,05$)

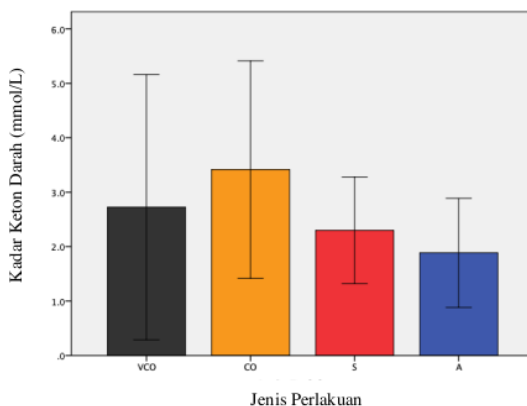
Tabel 3. Rata-rata Kadar Keton Darah Tikus Wistar Jantan Obesitas di Akhir Perlakuan

No	Kelompok	Kadar Keton Darah (mmol/L) (mean $\pm$ SD)	
		Awal	Akhir
1	VCO	1,64 $\pm$ 0,80	2,73 $\pm$ 1,22*
2	CO	1,78 $\pm$ 0,25	3,42 $\pm$ 1,00*
3	S	1,10 $\pm$ 0,24	2,30 $\pm$ 0,49
4	A	1,73 $\pm$ 0,36	1,89 $\pm$ 0,50

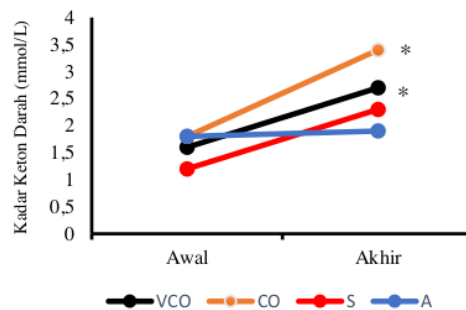
VCO adalah kelompok tikus yang mendapat perlakuan pemberian VCO (Virgin Coconut Oil 5ml), CO (Corn Oil atau minyak jagung 5ml), S (Sugar/ larutan sukrosa 30%, 3,8ml) dan A (Akuades 5ml). * menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) jika dibandingkan dengan kadar di awal perlakuan



Gambar 7. Perbandingan Kadar Keton Darah pada Awal Minggu ke-1 antar Kelompok Perlakuan.



Gambar 8. Perbandingan Kadar Keton Darah pada Akhir Minggu ke-4 antar Kelompok Perlakuan.



Gambar 9. Perubahan Kadar Keton Darah antara Awal Minggu ke-1 dan Akhir Minggu ke-4.

Hasil pengukuran kadar keton yang disajikan di atas menunjukkan adanya peningkatan kadar keton darah setelah 4 minggu perlakuan pada kelompok VCO dan CO ($p=0,023$ dan $p=0,046$).

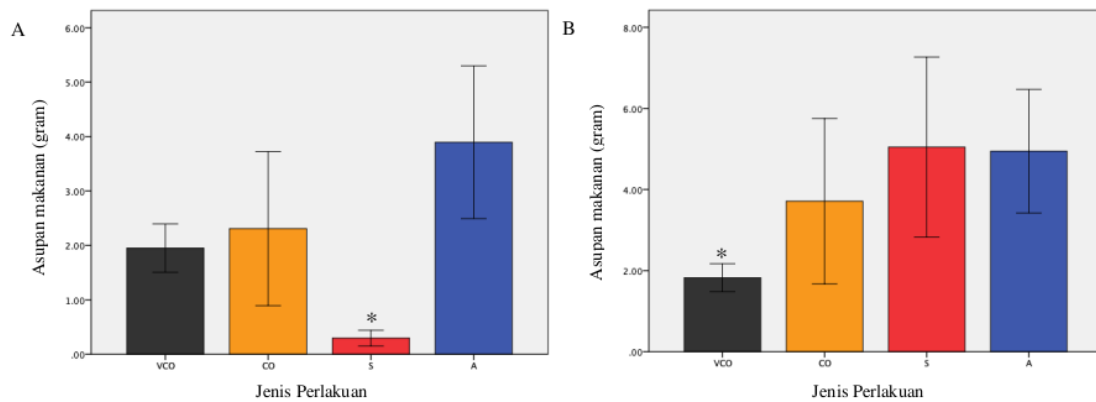
Asupan Makanan

Dalam penelitian ini asupan makanan diukur berdasarkan selisih antara makanan pertama kali diberikan dengan sisa makanan yang diukur pada akhir jam ke empat. Pengukuran dilakukan pada jam ke empat berdasarkan fakta hasil penelitian bahwa efek ketogenik suplemen keton eksogen, alam hal ini berupa VCO, mencapai maksimal pada jam ke empat dan menurun setelahnya.⁷ Tabel dan grafik di bawah ini menyajikan data selisih berat makanan sebelum dan sesudah diberikan perlakuan antar kelompok tikus

Tabel 4. Rata-rata Asupan Makanan Tikus Wistar Jantan Obesitas Setelah Empat Jam

No	Kelompok	Asupan makanan (gram) (mean $\pm$ SD)	
		Awal	Akhir
1	VCO	1,95 $\pm$ 0,22	1,82 $\pm$ 0,17
2	CO	2,31 $\pm$ 0,71	3,71 $\pm$ 1,02
3	S	0,30 $\pm$ 0,07	5,04 $\pm$ 1,11
4	A	3,90 $\pm$ 0,70	4,95 $\pm$ 0,76

VCO adalah kelompok tikus yang mendapat perlakuan pemberian VCO (Virgin Coconut Oil 5ml), CO (Corn Oil atau minyak jagung 5ml), S (Sugar/ larutan sukrosa 30%, 3,8ml) dan A (Akuades 5ml).



Gambar 10. Perbandingan Asupan Makanan antar Kelompok Perlakuan di (A) Awal minggu ke-1 dan (B) akhir Minggu ke-4.

Hasil pengukuran asupan makanan yang disajikan pada tabel dan gambar di atas menunjukkan bahwa asupan makanan pada kelompok (S) di awal minggu ke-1 lebih rendah dibandingkan kelompok lain ($p=0,000$), namun di akhir minggu ke-4, kelompok (VCO) di minggu ke empat lebih rendah dibandingkan pada ketiga kelompok lainnya, yaitu CO, S dan A ($p=0,000$). Pada gambar 10 dapat dilihat bahwa terjadi perubahan asupan makanan yang signifikan pada semua kelompok, namun hanya kelompok (VCO) yang menunjukkan penurunan meskipun kecil ($p=0,004$), sedangkan kelompok lainnya meningkat. Peningkatan asupan makanan paling besar didapatkan pada kelompok (S).

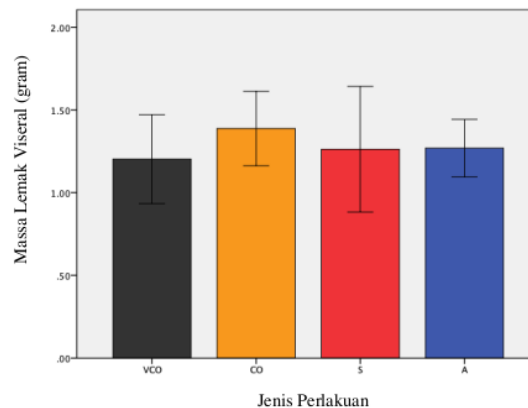
Lemak Viseral

Hasil pengukuran lemak viseral di akhir penelitian dapat dilihat pada tabel 5 dan gambar 6. Lemak viseral adalah hasil penjumlahan antara lemak retroperitoneal dan lemak di sekitar epididimis.

Tabel 5. Rata-rata Massa Lemak Viseral Tikus Wistar Obesitas di Akhir Perlakuan

No	Kelompok	Massa Lemak Viseral (gram) (mean $\pm$ SD)
1	VCO	2,40 $\pm$ 0,76
2	CO	2,77 $\pm$ 0,59
3	S	2,52 $\pm$ 1,14
4	A	2,54 $\pm$ 0,49

VCO adalah kelompok tikus yang mendapat perlakuan pemberian VCO (Virgin Coconut Oil 5ml), CO (Corn Oil atau minyak jagung 5ml), S (Sugar/larutan sukrosa 30%, 3,8ml) dan A (Akuades 5ml).



Gambar 12. Perbandingan Massa Lemak Viseral antar Kelompok Perlakuan.

Dari hasil pengukuran yang dalam penelitian ini didapatkan bahwa massa lemak viseral total, yaitu penjumlahan antara massa lemak retroperitoneal dan massa lemak epididimis tidak berbeda bermakna antar kelompok perlakuan dan kontrol ($p = 0,767$).

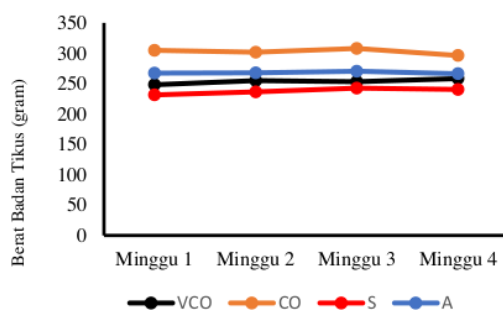
Berat Badan

Hasil pengukuran berat badan di akhir penelitian dapat dilihat pada tabel 6 dan gambar 7 di bawah ini.

Tabel 6. Rata-rata Berat Badan Tikus Wistar Obesitas Per Minggu Antar Kelompok

Berat badan (g)	VCO (mean $\pm$ SD)	CO (mean $\pm$ SD)	S (mean $\pm$ SD)	A (mean $\pm$ SD)
Minggu 1	248,13 $\pm$ 32,34	305,00 $\pm$ 85,19	231,44 $\pm$ 63,00	267,13 $\pm$ 27,06
Minggu 2	254,75 $\pm$ 34,07	301,86 $\pm$ 83,17	236,22 $\pm$ 57,82	267,88 $\pm$ 32,96
Minggu 3	253,38 $\pm$ 27,08	307,86 $\pm$ 82,62	242,56 $\pm$ 53,39	270,38 $\pm$ 32,08
Minggu 4	258,25 $\pm$ 22,53	296,29 $\pm$ 79,10	240,56 $\pm$ 49,53	266,25 $\pm$ 37,69

VCO adalah kelompok tikus yang mendapat perlakuan pemberian VCO (Virgin Coconut Oil 5ml), CO (Corn Oil atau minyak jagung 5ml), S (Sugar/larutan sukrosa 30%, 3,8ml) dan A (Akuades 5ml).



Gambar 13. Perbandingan Berat Badan per Minggu antar Kelompok Perlakuan.

PEMBAHASAN

Pembuatan tikus obesitas melalui diet tinggi lemak-sukrosa menjadi metode pembuatan model obesitas dalam penelitian ini sebab merefleksikan pola diet manusia saat ini. Selain itu, diet tinggi lemak-sukrosa telah terbukti di penelitian sebelumnya dapat meningkatkan massa lemak yang berakibat pada obesitas, terutama jika sukrosa diberikan dalam bentuk cairan daripada dalam bentuk makanan padat.^{17,18} Dari hasil penelitian ini memang didapatkan bahwa berat badan tikus meningkat signifikan dalam waktu 20 minggu. Tikus disebut mengalami obesitas jika melebihi indikator obesitas berdasar indeks Lee, yaitu akar pangkat tiga dari berat badan (g) dibagi dengan panjang naso-anal (cm) mencapai lebih dari 0,300.^{14,16}

Pemberian suplementasi *virgin coconut oil* tidak terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah lebih rendah daripada kelompok akuades, larutan sukrosa dan minyak jagung, baik pada saat awal pemberian, maupun di akhir penelitian dengan harapan telah terjadi adaptasi tubuh terhadap metabolisme asam lemak rantai sedang seperti pada penelitian sebelumnya.⁷ Adanya kecenderungan kadar glukosa darah yang tinggi pada saat awal perlakuan di semua kelompok tikus kemungkinan disebabkan oleh efek *carry over* yang terjadi pada proses penggemukan dengan asupan larutan sukrosa 30%. Setelah asupan larutan sukrosa dihentikan, tikus kembali beradaptasi dengan diet tinggi lemak. Diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat/glukosa memang terbukti bisa menurunkan kadar glukosa darah pada tikus sebab metabolisme hewan coba menjadi bersifat adipogenik dan bukan glukogenik.¹⁹ Artinya, hewan coba lebih mengandalkan sumber energi dalam bentuk keton hasil pemecahan lemak daripada glukosa. Hasil pengukuran keton darah di bawah ini mendukung pernyataan ini. Pemberian *virgin coconut oil* tidak terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus percobaan di penelitian ini. Tampaknya efek hipoglikemik *virgin*

coconut oil tidak mampu menekan kadar glukosa darah jika kadar glukosa darah hewan percobaan berada dalam batas normal.

Pemberian suplemen minyak *virgin coconut oil* dan minyak jagung dapat meningkatkan kadar keton darah pada tikus wistar jantan obesitas setelah 4 minggu ($p=0,023$). Peningkatan kadar keton tidak ditemukan pada awal perlakuan tapi muncul di akhir minggu ke-4. Metabolisme adipogenik memerlukan proses adaptasi terutama setelah proses penggemukan menggunakan larutan sukrosa. Asupan sukrosa dengan konsentrasi tinggi dapat memicu sekresi insulin yang menekan proses lipolisis dan ketogenesis. Setelah asupan sukrosa tinggi dihentikan, terjadi adaptasi terhadap diet tinggi lemak. Pemberian suplemen *virgin coconut oil* yang banyak mengandung asam lemak rantai sedang (*Medium Chain Fatty Acids*, MCFA) terutama asam lemak laurat (C12) memang dapat meningkatkan kadar keton lebih jauh secara signifikan sebab MCFA relatif lebih mudah dan cepat diabsorpsi dan dimetabolisme oleh liver menjadi keton. Keton darah adalah indikator adanya peningkatan katabolisme asam lemak oleh liver karena peningkatan ketersediaannya di dalam sirkulasi darah.⁷ Namun, apakah peningkatan ini murni disebabkan oleh kadar MCFA atau disebabkan oleh kandungan asam lemak yang lain masih belum diketahui pasti mengingat minyak jagung pun mampu meningkatkan kadar keton darah ($p=0,008$), padahal kadar asam lemak rantai sedang lebih sedikit dibandingkan dengan kadarnya di dalam *virgin coconut oil*. Minyak jagung mengandung lebih banyak *linoleic acid* (C18:2) dan *oleic acid* (C18:1) yang tergolong minyak tidak jenuh poli dan mono. Minyak jagung hanya sedikit sekali mengandung MCFA, yaitu kurang dari 1%, sedangkan VCO mengandung MCFA hampir 60%.^{11,20}

Selama proses pembuatan obesitas melalui induksi diet tinggi lemak-sukrosa, metabolisme tikus cenderung glukogenik. Asupan makanan tinggi sukrosa yang diberikan lewat minuman menyebabkan tubuh lebih cenderung memanfaatkan glukosa sebagai sumber energi utama. Asupan sukrosa yang tinggi juga menyebabkan kadar insulin darah yang tinggi dan pada akhirnya mencegah proses lipolisis serta oksidasi asam lemak.²¹ Hal ini menjelaskan mengapa pemberian larutan sukrosa pada awal minggu ke-1 dapat menekan nafsu makan tikus lebih baik dibandingkan ketiga kelompok perlakuan lain ($p=0,000$). Ketika larutan sukrosa tidak diberikan lagi selama perlakuan, metabolisme tikus menjadi lebih bersifat adipogenik karena diet tinggi lemak yang mereka makan. Penurunan kadar insulin akan melepaskan hambatan oksidasi asam lemak dan menyebabkan metabolisme tikus cenderung

adipogenik. Tikus memanfaatkan asam lemak sebagai sumber energi utama. Dalam kondisi seperti ini, pemberian larutan sukrosa tidak dapat menekan nafsu makan dan justru meningkatkan nafsu makan sebab peningkatan sekresi insulin yang diinduksi oleh asupan sukrosa justru mencegah pemanfaatan asam lemak sebagai sumber energi oleh sel.

Virgin coconut oil dapat menekan nafsu makan terbukti dari rendahnya asupan makanan tikus dibandingkan ketiga kelompok lain pada akhir minggu ke-4 ($p=0,000$). Penekanan nafsu makan pada kelompok (VCO) tampaknya diperantarai oleh kadar keton dalam darah sesuai dengan penjelasan di atas bahwa pemberian *virgin coconut oil* meningkatkan kadar keton darah tikus secara signifikan. Keton memang telah diketahui sebagai senyawa yang mampu menekan asupan makanan.

Suplemen keton eksogen dalam bentuk keton diester dapat menekan nafsu makan pada beberapa eksperimen.^{21,22} Namun efek penekanan nafsu makan ini tidak dijumpai pada kelompok yang diberikan minyak jagung (CO) meskipun pada kelompok ini juga ditemukan peningkatan kadar keton darah yang signifikan. Peningkatan kadar keton pada kelompok (CO) mungkin disebabkan oleh adaptasi tikus terhadap diet tinggi lemak selama perlakuan. Adaptasi terhadap diet tinggi lemak memang dapat meningkatkan kadar keton dalam darah sebagai sumber energi, namun peningkatan kadar keton ini tidak cukup tinggi untuk dapat menekan nafsu makan serendah kelompok (VCO).¹⁹ Dengan demikian, peningkatan kadar keton saja tampaknya tidak cukup untuk menekan asupan makan.

Penurunan asupan makan yang terjadi pada kelompok tikus (VCO) tampaknya lebih disebabkan oleh peningkatan oksidasi MCFA yang terjadi pada liver. Berbeda dengan oksidasi LCFA (*Long Chain Fatty Acid*), oksidasi MCFA tidak memerlukan *L-carnitine* dan katalisis enzim CPT-I (*Carnitine Palmitoyltransferase-I*) untuk dapat menembus dinding mitokondria sebelah dalam, sehingga oksidasi MCFA lebih mudah dan cepat daripada LCFA. Dari data penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa peningkatan oksidasi asam lemak oleh liver dan enterosit dapat menekan nafsu makan terlepas dari kadar keton di dalam darah.^{24,25} MCFA tidak saja menyuplai liver dengan asam lemak yang mudah dan cepat dioksidasi dan meningkatkan kadar keton dalam darah sirkulasi, tapi juga memiliki efek biologis lain. Hasil penelitian mengindikasikan bahwa asam lemak dekanat, termasuk ke dalam MCFA, dapat meningkatkan aktivitas enzim sitrat sintase dan biogenesis mitokondria^{26,27}. Dua hal ini dapat meningkatkan produksi energi dan laju oksidasi asam lemak. Semakin lama konsumsi asam dekanat, semakin cepat laju oksidasi asam lemak terjadi. Hal

ini menjelaskan mengapa efek penekanan asupan makanan oleh *virgin coconut oil* menunjukkan adanya peningkatan setelah empat minggu ($p=0,004$).

Berdasarkan penjelasan di atas dapat maka peningkatan keton darah saja tidak cukup untuk menekan nafsu makan jika tidak diimbangi dengan peningkatan laju oksidasi asam lemak oleh liver melalui peningkatan jumlah mitokondria. Jadi, *virgin coconut oil* dapat berperan sebagai sumber MCFA alamiah yang dapat dimanfaatkan sebagai sumber energi dengan cepat dan mudah oleh sel tubuh serta membantu meningkatkan laju oksidasi asam lemak. Hal ini berakibat pada penurunan asupan makanan pada tikus selama diet tinggi lemak.

Hasil penelitian ini bertentangan dengan penelitian sebelumnya yang mengindikasikan bahwa konsumsi *virgin coconut oil* dapat menurunkan massa lemak visceral.¹¹ Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada massa lemak visceral pada semua kelompok tikus pada penelitian ini. Demikian juga dengan parameter berat badan. Tidak adanya perubahan berat badan pada kelompok (VCO) meskipun asupan makanan pada kelompok ini menunjukkan penurunan asupan makanan yang signifikan setelah empat jam pertama tampaknya disebabkan oleh peningkatan asupan makanan setelah efek *virgin coconut oil* telah habis mengikat pemberian *virgin coconut oil* hanya dilakukan sekali dalam sehari. Penelitian sebelumnya memang membuktikan bahwa pemberian MCT yang mengandung *caprylic acid*, termasuk ke dalam asam lemak rantai sedang (*Medium Chain Fatty Acid*, MCFA) mampu menekan asupan makan.²⁸ Kemungkinan lain adalah penurunan nafsu makan dibarengi dengan penurunan *basal metabolic rate* (BMR) dan *non-exercise activity thermogenesis* (NEAT). Kondisi ini disebut dengan *adaptive thermogenesis*, yaitu hambatan pada penurunan berat badan oleh sebab efisiensi metabolisme energi tubuh.^{29,30} Untuk mengkonfirmasi adanya kemungkinan seperti itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yang mengikutsertakan pengukuran suhu tubuh, kadar hormon tiroksin, dan aktivitas fisik spontan.

4 SIMPULAN

Dari hasil penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa pemberian *virgin coconut oil* dapat meningkatkan kadar keton darah dan menekan nafsu makan tikus wistar obesitas. Penelitian ini tidak membuktikan bahwa penurunan nafsu makan diimbangi oleh penurunan massa lemak visceral dan berat badan. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian *virgin coconut oil* dengan dosis lebih tinggi dan dengan frekuensi pemberian yang

lebih sering agar efek penekanan nafsu makan dapat bertahan lebih lama sehingga terjadi penurunan massa lemak visceral dan berat badan yang lebih nyata. Penelitian lebih jauh juga perlu dilakukan terhadap efek pemberian *virgin coconut oil* bagi ekspresi gen-gen yang terlibat dalam oksidasi asam lemak, laju oksidasi asam lemak di dalam hepatosit dan jumlah mitokondria.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stanner S, Thompson R, and Buttriss J. Healthy Ageing: The Role Of Nutrition and Lifestyle. UK: Wiley-Blackwell, 2009.
2. Lin EA, Barlow GM, and Mathur R. The Clinician's Guide to the Treatment of Obesity. 1st rev. ed. Youdim A, Editor. California: Springer. 2015. 19-42 p.
3. The GBD 2013 Obesity Collaboration. Global, Regional, and National Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adults 1980-2013: A Systematic Analysis. The Lancet. 2013; 384(9945): 766-781.
4. Moore BJ, and Pi-Sunyer X. Textbook of Obesity: Biological, Psychological and Cultural Influences. 1st rev. ed. Akabas S, Lederman SA, and Moore BJ, Editors. Singapore: Wiley-Blackwell. 2012. 5-41 p.
5. Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, Wilerton K, Evans R, Smith A, Murray AJ, Stubbs B, West J, McLure SW, King MT, Dodd MS, Holloway C, Neubauer S, Drawer S, Veech RL, Griffin JL, and Clarke K. Nutritional ketosis alters fuels preference and thereby endurance performance in athletes. Cell Metabolism. 2016; 24: 1-13.
6. Puchalska P and Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. Cell Metabolism. 2017; 25: 262-284.
7. Kesl SL, Poff AM, Ward NP, Fiorelli TN, Ari C, Putten AJV, Sherwood JW, Arnold P, and D'Agostino DP. Effects of exogenous ketone supplementation on blood ketone, glucose, triglyceride, and lipoprotein levels in sprague-dawley rats. Nutrition and Metabolism. 2016; 13(9): 1-15.
8. Clegg ME. Medium-chain triglycerides are advantageous in promoting weight Loss although not beneficial to exercise performance. International Journal of Food Sciences and Nutrition. 2010; 61(7): 653-679.
9. Narayanankutty A, Mukesh RK, Ayoob SK, Ramavarma SK, Suseela IM, Manalil JJ, Kuzhivelil BT, and Raghavamenon AC. Virgin coconut oil maintains redox status and improves glycemic conditions in high fructose fed rats. Journal of Food Science and Technology. 2016; 53(1): 895-901.
10. Akinnuga AM, Jeje SO, Bamidele O, and Sunday VE. Dietary consumption of virgin coconut oil ameliorates lipid profiles in diabetic rats. Physiology Journal. 2014; 2014: 1-5.
11. Liao KM, Lee YY, Chen CK, and Rasool AHG. An open-label pilot study to assess the efficacy and safety of virgin coconut oil in reducing visceral adiposity. International Scholarly Research Network Pharmacology. 2011; 2011: 1-7.
12. Valente FX, Cândido FG, Lopes LL, Dias DM, Carvalho SMDL, Pereira PF, and Bressan J. Effects of coconut oil consumption on energy metabolism, cardiometabolic risk markers, and appetitive responses in women with excess body fat. European Journal of Nutrition. 2017; 57(4): 1627-1637.
13. Ihwah A, Deoranto P, Wijana S, and Dewi IA. Comparative study between federer and gomez method for number of replication in complete randomized design using simulation: study of areca palm (*areca catechu*) as organic waste for producing handicraft paper. IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science. 2018; 131: 1-6.
14. Damasceno DC, Sinzato YK, Bueno A, Dallaqua B, Lima PH, Calderon IMP, Rudge MVC, and Campos KE. Metabolix profile and genotoxicity in obese rats exposed to cigarette smoke. Obesity. 2013; 21: 1596-1601.
15. Chusyd DE, Wang D, Huffman DM, and Nagy TR. Relationship between rodent white adipose fat pads and human white adipose fat depots. Frontiers in Nutrition. 2016; 3(10): 1-12.
16. Novelli ELB, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GMX, Rodrigues HG, Mani F, Fernandes A AH, Cicogna AC, and Filho JLVBN. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. Laboratory Animals. 2007; 41: 111-119.
17. Rasool S, Geetha T, Broderick TL, and Babu JR. High fat with high sucrose diet leads to obesity and induces myodegeneration. Frontiers in Physiology. 2018; 9(1054): 1-10.
18. Togo J, Hu S, Li M, Niu C, and Speakman JR. Impact of dietary sucrose on adiposity and glucose homeostasis in c57bl/6j mice depends on mode of ingestion: liquid or solid. Molecular Metabolism. 2019; 27: 22-32.
19. Bielohuby M, Menhofer D, Kirchner H, Stoehr BJ, Müller TD, Stock P, Hempel M, Stemmer K, Pfluger PT, Kienzle E, Christ B, Tschöp MH, and Bidlingmaier M. Induction of ketosis in rats fed low-carbohydrate, high-fat diets depends on

- the relative abundance of dietary fat and protein. American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism. 2011; 300(1): 65-76.
20. Maki KC, Lawless AL, Kelley KM, Kaden VN, Geiger CJ, and Dicklin MR. Corn oil improves the plasma lipoprotein lipid profile compared with extra-virgin olive oil consumption in men and women with elevated cholesterol: result from randomized controlled feeding trial. Journal of Clinical Lipidology. 2015; 9: 49-57.
 21. Botham KM and Mayes, PA. Harper's Illustrated Biochemistry. 30th rev. ed. Murray RK, Granner DK, and Rodwell VW, Editors. Boston: McGraw-Hill. 2015. 223-231p.
 22. Kashiwaya Y, Pawlosky R, Markis W, King MT, Bergman C, Srivastava S, Murray A, Clarke K, and Veech RL. A ketone ester diet increases brain malonyl-coa and uncoupling proteins 4 and 5 while decreasing food intake in the normal wistar rat. The Journal of Biological Chemistry. 2010; 285(34): 25950-25956.
 23. Stubbs BJ, Cox PJ, Evans RD, Santer P, Miller JJ, Faulkner OK, Magor-Elliott S, Hiyama S, Stirling M and Clarke K. On The metabolism of exogenous ketones in human. Frontiers in Physiology. 2017; 8: 848.
 24. Carreiro AL, Dhillon J, Gordon S, Jacobs AG, Higgins KA, McArthur BM, Redan BW, Rivera RL, Schimdt LR and Mattes RD. The macronutrients, appetite and energy intake. Annu Rev Nutr. 2016; 36: 73-103.
 25. Azari EK, Leitner C, Jaggi T, Langhans W, and Mansouri A. Possible role of intestinal fatty acid oxidation in the eating-inhibitory effect of the PPAR- α agonist Wy-14643 in high-fat diet fed rats. PLoS One. 2013; 8(9): 1-12.
 26. Hughes SD, Kanabus M, Anderson G, Hargreaves IP, Rutherford T, O'Donnell M, Cross JH, Rahman S, Eaton S, and Heales SJ. The ketogenic diet component decanoic acid increases mitochondrial citrate synthase and complex I activity in neuronal cells. Journal of Neurochemistry. 2014; 129(3): 426-433.
 27. Agustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, Heales SJR, Walker MC, and Williams RSB. Mechanism of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. The Lancet Neurology. 2018; 17(1): 84-93.
 28. Maher T, Sampson A, Goslawska M, Pangua-Irigaray C, Shafat A, and Clegg ME. Food intake and satiety response after medium-chain triglycerides ingested as solid or liquid. Nutrients. 2019; 11(1638): 1-11.
 29. Byrne NM, Sainsbury A, King NA, Hills AP and Wood RE. Intermittent energy restriction improves weight loss efficiency in obese men: the MATADOR study. International Journal of Obesity. 2018; 42(2): 129-138.
 30. Blomain ES, Dirhan DA, Valentino MA, Kim GW, and Waldman SA. Mechanism of weight regain following weight loss. ISRN Obesity. 2013; 2013:210524.

EFEK SUPLEMENTASI VIRGIN COCONUT OIL TERHADAP PARAMETER METABOLIK DAN ANTROPOMETRIK TIKUS WISTAR JANTAN OBESITAS

ORIGINALITY REPORT

12%

SIMILARITY INDEX

12%

INTERNET SOURCES

7%

PUBLICATIONS

6%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

repository.wima.ac.id

Internet Source

4%

2

download.garuda.ristekdikti.go.id

Internet Source

1%

3

docplayer.info

Internet Source

1%

4

idoc.pub

Internet Source

1%

5

scholarcommons.usf.edu

Internet Source

1%

6

Heitor O. Santos, Conrad P. Earnest, Grant M. Tinsley, Luiz F.M. Izidoro, Rodrigo C.O. Macedo. "Small dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): Analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies", Progress in Cardiovascular Diseases, 2020

Publication

1%

7	www.mediasphera.ru Internet Source	1%
8	Sophie Höhn, Blandine Dozières-Puyravel, Stéphane Auvin. "History of dietary treatment from Wilder's hypothesis to the first open studies in the 1920s", <i>Epilepsy & Behavior</i> , 2019 Publication	1%
9	portal.research.lu.se Internet Source	1%
10	Roza Linda, Indah Lestari, Sri Wahyuni Gayatri, Aryanti Bamahry, Rasfayanah F. Matto. "Pengaruh Ekstrak Daun Salam (<i>Eugenia polyantha</i>) terhadap Kadar Glukosa Darah pada Mencit (<i>Mus Musculus</i>)", <i>UMI Medical Journal</i> , 2020 Publication	1%
11	Nicole Jacqueline Jensen, Malin Nilsson, Jonas Schultz Ingerslev, Dorte Aalund Olsen et al. "Effects of β -hydroxybutyrate on cognition in patients with type 2 diabetes", <i>European Journal of Endocrinology</i> , 2020 Publication	1%

