



Efek Kekurangan Energi Protein terhadap Berat Badan dan Berat Usus Halus Tikus *Sprague-Dawley*

Chelsia,¹ Agustina Arundina TT,² Ita Armyanti³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, ²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran,

³Departemen Farmakologi Medik, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

ABSTRAK

Kekurangan energi protein (KEP) merupakan masalah dunia, dengan prevalensi 15,1% pada tahun 2012. Pada KEP, hampir seluruh organ berkurang massanya sebagai mekanisme kompensasi. KEP menyebabkan atrofi usus halus yang menyebabkan kegagalan pencernaan dan memperparah KEP. Makin lama KEP, berat badan dan berat usus halus tikus *Sprague-Dawley* makin rendah; penurunan berat tersebut akan berhenti pada suatu saat. Berat badan rendah dikaitkan dengan rendahnya berat usus halus tikus *Sprague-Dawley* pada KEP.

Kata kunci: Berat badan, berat usus halus, kekurangan energi protein, tikus *Sprague-Dawley*.

ABSTRACT

Protein energy malnutrition (PEM) is a worldwide problem, with 15.1% prevalence in 2012. In PEM, most organs loss mass as mechanism of compensation. PEM leads to small intestine atrophy that cause intestinal failure and worsening PEM. Body weight and small intestine weight of Sprague-Dawley rats are decreasing in PEM. The rates of decreases is smaller over time and stop at a certain point. Low body weight is associated with low small intestine weight of Sprague-Dawley rats with PEM. **Chelsia, Agustina Arundina TT, Ita Armyanti. Effect of Protein Energy Malnutrition on Body Weight and Small Intestine Weight in Sprague-Dawley Rat**

Keywords: Body weight, protein energy malnutrition, small intestine weight, Sprague-Dawley Rat.

PENDAHULUAN

Kekurangan energi protein (KEP) merupakan masalah dunia karena meliputi hampir sepertiga populasi anak di dunia dan berhubungan dengan peningkatan angka kematian bayi dan balita.¹⁻² Selain peningkatan mortalitas, KEP juga meningkatkan morbiditas dan mempengaruhi pertumbuhan serta perkembangan kognitif.³ Menurunkan angka KEP pada anak di bawah usia 5 tahun merupakan salah satu indikator pencapaian *Millennium Development Goals* (MDGs).⁴ Prevalensi KEP dunia pada anak di bawah usia 5 tahun sebesar 15,1% pada tahun 2012 berdasarkan indeks berat badan menurut umur (BB/U).⁵ Prevalensi balita KEP Indonesia tahun 2010 sebesar 17,9%.⁶ Kalimantan Barat masuk dalam 10 besar prevalensi KEP tertinggi di Indonesia tahun 2013, tepatnya posisi ke-6 dengan prevalensi sekitar 27%.⁷

Usus halus merupakan organ yang berfungsi dalam penyerapan nutrisi, ion, dan air.⁸ KEP dapat menyebabkan atrofi usus halus.⁹ Atrofi

mukosa usus ditandai dengan menurunnya fungsi dan terjadinya perubahan morfologi dari usus.¹⁰ Perubahan morfologi mukosa usus termasuk penurunan ketinggian vilus, kedalaman kriptas, luas permukaan, dan jumlah sel epitel terjadi karena penurunan proliferasi sel dan peningkatan apoptosis sel.^{10,11} Proliferasi sel menurun akibat tidak tersedianya protein yang memadai dan apoptosis akan meningkat untuk mengurangi penggunaan energi dan menyelamatkan organ tubuh yang lebih penting.^{12,13} Berkurangnya permukaan absorpsi akan menyebabkan zat nutrisi, ion, dan air tidak dapat diabsorpsi sempurna.^{8,14,15} Atrofi usus halus akan menyebabkan kegagalan pencernaan, dan berujung pada diare, dehidrasi, malabsorpsi, malnutrisi progresif, dan gangguan elektrolit.⁹

Kegagalan pencernaan dapat menyebabkan KEP dan sebaliknya, sehingga harus segera ditangani untuk mencegah kegagalan pertumbuhan dan dampak lain pada anak.^{9,16}

METODOLOGI

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental murni dengan *posttest only control group design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biokimia dan Laboratorium Farmasi Klinis di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura, pada September-Desember 2014.

Alat

Alat yang digunakan adalah Neraca Ohaus 1 buah, neraca digital 1 buah, kandang hewan 30 buah, botol minum hewan coba 30 buah, bak bedah 1 buah, alat bedah minor 1 set, spuit 30 buah, gunting, jarum pentul, kaca arloji, styrofoam.

Bahan

Bahan yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley* 30 ekor, sekam tikus, makanan tikus, air galon, aquadest, ketamin, kapas, kassa, masker, handscoen, kapas, *phospat buffer saline* (PBS).



Mekanisme Kerja

Aklimatisasi dan Pembagian Kelompok

Tikus putih *Sprague-Dawley* berusia 2 minggu diaklimatisasi dengan lingkungan laboratorium selama 7 hari, diberi makan *ad libitum* 2 kali sehari dan minum *ad libitum*. Sebanyak 30 ekor tikus *Sprague-Dawley* usia 3 minggu dibagi menjadi 6 kelompok secara acak; terdiri atas kelompok kontrol yang tidak direstriksi makanan (terdiri atas kelompok 7 hari, 14 hari, dan 21 hari) dan kelompok perlakuan yang direstriksi makanan 50% (terdiri atas kelompok 7 hari, 14 hari, dan 21 hari). Keenam kelompok diperlakukan sama selain pemberian makanan.

Pengukuran Berat Badan

Pengukuran berat badan dilakukan dua kali, yaitu pada awal penelitian sebelum perlakuan (kriteria inklusi meliputi berat badan minimal 49 g setelah aklimatisasi), dan setelah perlakuan dari masing-masing jangka waktu (7 hari, 14 hari, dan 21 hari). Pengukuran berat badan dilakukan dengan cara penimbangan dengan neraca ohaus.

Perlakuan

Kelompok kontrol diberi makanan 2 kali sehari dan minuman *ad libitum*, kelompok restriksi makanan 50% diberi makanan 50% dari kelompok kontrol dan diberi minum *ad libitum*. Tikus dirawat dalam kandang terpisah untuk kontrol jumlah makanan.

Perhitungan jumlah makanan yang diberikan didasarkan pada berat badan rata-rata kelompok kontrol pada setiap awal minggu, yaitu 8 g/100 g BB/hari. Kelompok perlakuan diberi makanan 4 g/100 g BB/hari. Makanan diberikan dengan komposisi: protein minimal 21%, lemak minimal 4%, serat maksimal 5%, ampas maksimal 10%, dan kelembapan maksimal 10%.

Pengukuran Berat Usus Halus

Tiap hewan coba dieuthanasia dengan cara injeksi intraperitoneal ketamin 1-3 mg/kgBB dan dislokasi servikal. Tikus yang sudah dieuthanasia diposisikan pada papan bedah menggunakan jarum pentul. Keempat ekstremitas dibentangkan agar abdomen terekspos. Pembedahan dilakukan dengan menggunakan gunting bengkok, dimulai dari daerah perut atau uterus untuk menggantung kulit. Kemudian otot abdominal diinsisi hati-hati agar tidak merusak organ abdomen,

dengan pola garis lurus pada median, untuk mengekspos organ abdomen. Organ usus halus diambil dengan menggunakan gunting lurus setelah dipisahkan dari organ-organ lain. Bagian proksimal usus halus berbatasan dengan sfingter pilorus, dan bagian distal berbatasan dengan sekum. Organ usus halus digunting pada batas tersebut.^{17,18}

Usus halus dibersihkan dari kotoran dan isi usus halus; mesenterium dipisahkan dari usus halus. Usus halus dicuci luar dan lumennya dengan PBS secara cepat dan hati-hati hingga bersih dari isi usus, tiriskan di atas kertas saring. Usus halus kemudian ditimbang menggunakan neraca digital.

HASIL

Berat Badan

Rata-rata berat usus halus pada kelompok perlakuan lebih rendah signifikan (uji T independen, $p < 0,05$) dibandingkan kelompok kontrol pada hari yang sama (**Tabel 1**). Rata-rata berat badan tikus pada kelompok perlakuan 7 hari adalah 72% berat badan kelompok kontrol, pada kelompok perlakuan 14 hari adalah 66% kelompok kontrol, dan berat badan pada kelompok perlakuan 21 hari adalah 66% kelompok kontrol; tidak terjadi penurunan berat badan lagi setelah 14 hari perlakuan.

Berat Usus Halus

Rata-rata berat usus halus pada kelompok perlakuan 7 hari tidak berbeda bermakna (uji T independen, $p > 0,05$) dibandingkan

kelompok kontrol. Pada kelompok 14 hari, sebaran data kontrol tidak normal melalui uji normalitas *Shapiro-Wilk* ($p = 0,019$). Setelah transformasi data, sebaran data tetap tidak normal, sehingga analisis data dengan uji non-parametrik *Mann-Whitney*. Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan rata-rata berat usus halus kelompok perlakuan 14 hari lebih rendah bermakna ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok kontrol. Pada kelompok 21 hari, rata-rata berat usus halus kelompok perlakuan lebih rendah signifikan (uji T independen, $p < 0,05$) dibandingkan kelompok kontrol (**Tabel 2**). Rata-rata berat usus halus tikus kelompok perlakuan 7 hari adalah 79% berat badan kelompok kontrol, pada kelompok perlakuan 14 hari adalah 67% kelompok kontrol, dan pada kelompok perlakuan 21 hari adalah 66% kelompok kontrol. Selisih rata-rata berat usus halus pada kelompok 14 hari dan 21 hari adalah sama, menunjukkan bahwa tidak lagi terjadi penurunan berat usus halus setelah perlakuan selama 14 hari.

Uji Korelasi

Data yang sebarannya tidak normal pada uji *Shapiro-Wilk* ditransformasi dan sebaran data masih tidak normal, sehingga dilakukan uji korelasi *Spearman*. Hasil uji korelasi menunjukkan ada korelasi antara berat badan dan berat usus halus, dengan nilai korelasi $p < 0,01$, arah korelasi positif, dan koefisien korelasi sebesar 0,769 atau korelasi kuat. Korelasi linier antara berat badan dan berat usus halus ditunjukkan pada **gambar**.

Tabel 1. Perbandingan berat badan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley* pada kelompok perlakuan dan kontrol masing-masing hari perlakuan

HARI	BERAT BADAN KONTROL (g)*	BERAT BADAN PERLAKUAN (g)*	SELISIH RATA-RATA BERAT BADAN (g)	NILAI P
7 hari	127±4,2	91,5±2,9 ^a	35,5	0,000
14 hari	154,9±5,5	102,3±2,5 ^a	52,6	0,000
21 hari	152,7±3,4	100,1±2,9 ^a	52,6	0,000

*hasil ditampilkan sebagai rata-rata ± standar deviasi

^aUji T berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kontrol

Tabel 2. Perbandingan berat usus halus tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague-Dawley* kelompok perlakuan dan kontrol

HARI	BERAT USUS HALUS KONTROL (g)*	BERAT USUS HALUS PERLAKUAN (g)*	SELISIH RATA-RATA BERAT USUS HALUS (g)	NILAI P
7 hari	3,3±0,1	2,6±0,3	0,7	0,087
14 hari	3,9±0,2(3,48-4,28) [†]	2,6±0,2 ^a	1,3	0,009
21 hari	3,8±0,2	2,5±0,1 ^b	1,3	0,000

*hasil ditampilkan sebagai rata-rata ± standar deviasi

[†](nilai minimum - nilai maksimum)

^aUji *Mann-Whitney* berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kontrol

^bUji T berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kontrol



PEMBAHASAN

Berat Badan

Berat badan digunakan sebagai ukuran tidak langsung status nutrisi karena berat badan mewakili penyimpanan energi tubuh. Perubahan berat badan diasumsikan merefleksikan perubahan proporsional penyimpanan lemak.⁸

Berat badan seluruh kelompok hari (7 hari, 14 hari, dan 21 hari) menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Perlakuan restriksi protein hingga 6% dan 9% (25% sebagai kontrol) pada penelitian dengan tikus Wistar menunjukkan hasil berat badan tikus lebih rendah signifikan dibandingkan kontrol.¹⁴ Berat badan manusia dapat turun hingga 23% bila hanya diberi asupan kalori 2/3 kebutuhan energi normal.¹⁹

Penurunan berat badan dihubungkan dengan kehilangan lemak otot dan massa jaringan, namun akan berkurang apabila terjadi peningkatan volume ekstraseluler akibat kehilangan protein.¹⁹

Terdapat dua kompartemen fungsional yang terlibat pada distribusi protein tubuh, kompartemen somatik (diwakili otot skeletal) dan kompartemen viseral (diwakili protein yang tersimpan pada organ tubuh, secara prinsip pada hati).¹⁶ Kompartemen somatik akan lebih terpengaruh pada kondisi *marasmus*, dan kompartemen viseral lebih terpengaruh pada kondisi *kwashiorkor*. Pada kondisi *marasmus*, terjadi kehilangan massa otot dan penyimpanan lemak akibat asupan makanan berupa protein dan energi tidak adekuat. *Kwashiorkor* terjadi akibat defisiensi protein.¹⁶ Sebagian besar protein plasma disintesis di hati, sehingga dapat terjadi hilangnya protein pada kompartemen viseral, yang berakibat pada hipoalbuminemia yang mengakibatkan edema.^{16,20}

Penurunan berat badan pada kelaparan terjadi cepat pada fase awal kelaparan. Penelitian pada tikus Wistar yang diperlakukan malnutrisi melalui diet bebas protein menunjukkan penurunan berat badan signifikan, bahkan mencapai 84% pada hari ke-12 bila dibandingkan kelompok kontrol.²¹ Terjadi penurunan 28% berat badan pada 7 hari dan menjadi 34% pada 14 hari; angka ini tetap 34% pada 21 hari. Selisih rata-rata berat badan juga tidak berubah setelah perlakuan

selama 14 hari. Hal ini mungkin karena adanya mekanisme adaptasi tubuh untuk menjaga homeostasis jaringan.¹⁹ Tubuh yang lebih ringan membuat energi yang dibutuhkan dalam aktivitas berkurang sehingga menurunkan kebutuhan energi total.²² Tubuh akan berusaha membuang massa jaringan penunjang untuk menyeimbangkan asupan dan pengeluaran energi, hingga pada suatu titik tubuh akan tidak mampu bertahan dalam menghadapi kehilangan jaringan secara berkelanjutan. Pengurangan massa jaringan penunjang akan makin sedikit saat jaringan penunjang sudah sedikit, terutama saat titik ekuilibrium tercapai, yaitu kehilangan protein telah seimbang dengan peningkatan efisiensi penggunaan energi dari diet. Pengeluaran energi tubuh juga dikurangi melalui adaptasi metabolisme dan hormonal, hormon tiroid akan menurun dan menyebabkan penurunan pengeluaran energi akibat penurunan kebutuhan metabolisme basal.¹⁹

Berat Usus Halus

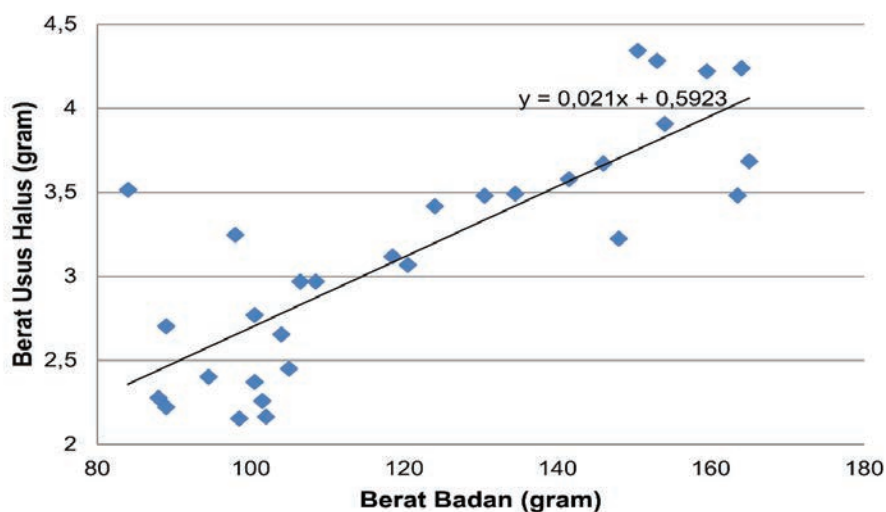
Berat usus halus menunjukkan jumlah berat seluruh sel-sel pada usus halus, termasuk mukosa usus halus, yang merupakan tempat absorpsi nutrisi. Atrofi dapat terjadi karena berkurangnya atau ketiadaan nutrisi enteral sebagai bentuk adaptasi,¹¹ menurunnya proliferasi sel dan meningkatnya apoptosis sel untuk mengurangi penggunaan energi.^{13,15,19} Berat usus halus pada tikus yang malnutrisi sejak intrauterin akan lebih rendah bermakna dibandingkan tikus normal.¹⁵ Pada penelitian ini, penurunan berat usus halus tikus belum bermakna pada perlakuan 7 hari, namun

terjadi penurunan rata-rata berat usus halus sebesar 21% dibandingkan kelompok kontrol.

Restriksi protein menjadi 6% pada penelitian dengan tikus Wistar membuat berat usus lebih rendah signifikan dibandingkan kelompok 9%, dan berat usus kelompok protein 9% lebih rendah signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (protein 25%). Regenerasi epitel usus halus juga menurun pada kelompok dengan restriksi protein.¹⁴

Mekanisme apoptosis pada sel intestinal berhubungan dengan peningkatan TNF- α pada penelitian dengan tikus yang diberi nutrisi parenteral.²³ TNF dapat menyebabkan apoptosis melalui interaksi ligan-reseptor spesifik. Interaksi antara ligan TNF dan reseptor TNF akan menghasilkan ikatan protein TNF *receptor-associated death domain* (TRADD) dengan melibatkan *fas-associated death domain* (FADD) dan *receptor-interacting protein* (RIP). TRADD dan FADD akan berhubungan dengan prokaspase-8 yang aktivasinya akan memicu eksekusi apoptosis.²⁴

Penurunan berat usus halus juga menunjukkan sejalan dengan penurunan berat badan. Terjadi penurunan berat usus halus yang cepat pada fase awal kelaparan dan melambat seiring lamanya perlakuan, yang ditunjukkan oleh penurunan berat usus sebesar 21% pada 7 hari dan menjadi 33% pada 14 hari, dan hanya menurun 1% lagi menjadi 34% pada 21 hari. Hal ini juga dikaitkan dengan mekanisme adaptasi, sehingga pada suatu titik akan tercapai keseimbangan antara asupan dan



Gambar. Korelasi berat badan dan berat usus halus. Arah korelasi positif, $p=0,000$, $r=0,769$, korelasi kuat.



penggunaan energi, dan kehilangan jaringan akan berhenti.¹⁹ Adaptasi pada usus halus di antaranya adalah melalui hipertrofi sel mukosa usus, peningkatan diferensiasi sel untuk absorpsi nutrisi, dan angiogenesis. Penelitian pada tikus yang reseksi usus menunjukkan adanya angiogenesis yang dapat membantu memfasilitasi absorpsi, mempertahankan keutuhan mukosa, serta meningkatkan asupan oksigen dan nutrisi pada mukosa yang sedang berproliferasi.¹¹

Uji Korelasi

Uji korelasi *Spearman* menunjukkan adanya korelasi kuat antara berat badan dan berat usus halus tikus putih *Sprague-Dawley*, dengan arah korelasi positif. Hal ini menunjukkan bahwa rendahnya berat usus halus dapat menunjukkan rendahnya berat

badan. Pada kondisi KEP, kurangnya asupan nutrisi energi dan protein akan menyebabkan tubuh mengorbankan sebagian massa tubuh melalui proses apoptosis untuk mengurangi pengeluaran energi dan penyelamatan organ tubuh penting.^{12,13} Usus halus merupakan organ yang terpengaruh secara berat, morfologi, dan fungsi pada KEP (menjadi atrofi).¹¹

Secara fungsional, usus halus memiliki fungsi untuk absorpsi nutrisi. Absorpsi nutrisi yang tidak adekuat dapat menjadi penyebab KEP. Atrofi usus halus dapat menyebabkan kegagalan pencernaan yang berujung pada diare, dehidrasi, malabsorpsi, malnutrisi progresif, dan gangguan elektrolit.⁹ Perubahan morfologi usus halus akibat atrofi mencakup luas permukaan absorpsi berkurang, sehingga

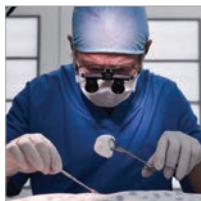
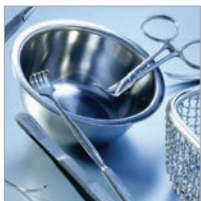
nutrisi yang dapat diserap juga menurun.^{8,14,15} Pada atrofi usus halus, terjadi penurunan aktivitas enzim *brush border*,¹¹ penurunan aktivitas enzim disakaridase berupa laktase, maltase, dan sukrase.¹⁵ KEP (ditandai dengan penurunan berat badan) dan kegagalan pencernaan (ditandai atrofi usus halus) akan saling mempengaruhi sebagai suatu lingkaran berkelanjutan dengan korelasi kuat. salah satu mata rantai lingkaran ini perlu diputus untuk mencegah morbiditas berkelanjutan.^{9,16}

SIMPULAN

Makin lama kondisi KEP, berat badan dan berat usus halus tikus *Sprague-Dawley* makin turun. Penurunan berat badan dan berat usus halus tikus *Sprague-Dawley* makin berkurang seiring waktu, dan akan berhenti menurun pada suatu titik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Onis M, Monteiro C, Akre J, Clugston G. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: An overview from the WHO global database on child growth. *Bull WHO* 1993;71:703-12.
2. Beck ME. Ilmu gizi dan diet: Masalah gizi di Indonesia dan upaya penanggulangannya. Yogyakarta: Yayasan Essentia Medica; 2011. p. 205.
3. Pelletier D, Frongillo EA. Changes in child survival are strongly associated with changes in malnutrition in developing countries. *J Nutr*. 2003;133:107-19.
4. The Association of Southeast Asian Nations (ASEAN). The Millennium Development Goals. Jakarta; 2011.
5. Anonim. Malnutrition prevalence, weight for age (% of children under 5) [Internet]. [cited 2014 March 23]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/SH.STA.MALN.ZS>.
6. DEPKES RI. Profil kesehatan Indonesia [Internet]. [cited 2014 March 23] Available from: http://depkes.go.id/index.php?vw=2&pg=ProfilKesehatan_Nasional.
7. Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2013. p. 251-2.
8. Guyton AC. Fisiologi kedokteran. Jakarta: EGC; 2006. p. 41, 827-73, 916-25, 971-83, 1011-7
9. Tappenden KA. Emerging therapies for intestinal failure. *Arch Surg*. 2010; 145:528-32
10. Kumar, Cortran, Robins. Buku ajar patologi. 7th ed. Jakarta: EGC; 2007. p. 6-13, 28-33.
11. Niinikoski H, Stoll B, Guan X, Kansagra K, Lambert BD, Stephens J, et al. Onset of small intestinal atrophy is associated with reduced intestinal blood flow in TPN-fed neonatal piglets. *J Nutr*. 2004;134:1467-74.
12. Syam AF. Malnutrisi. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simandibrata M, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta: Interna Publishing; 2009. p. 354
13. Shaw D, Gohil K, Basson MD. Intestinal mucosal atrophy and adaptation. *World J Gastroenterol*. 2012;18(44):6357-75.
14. Guiraldes E, Hamilton J.R. Effect of chronic malnutrition on intestinal structure, epithelial renewal and enzymes in suckling rat. *Pediatr Res*. 1981;15:930-4
15. Sosrosumihardjo R, Firmansyah A, Rasad A, Horjodisastro D, Ridwan E, Wanandi SI, et al. Effects of realimentation on small intestinal morphology and disaccharidase activity in malnutrition Sprague-Dawley rats. *Med J Indon*. 2006;15(4):208-16
16. Porth CM, Matfin G. Pathophysiology concepts of altered health states. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 999.
17. Sowash JR. Rat dissection [Internet]. 2009 May. Available from: <http://www.sciencedirect.com/reference/84856>
18. Pratomo I. Prosedur tetap pembedahan hewan uji. Yogyakarta: Fakultas Farmasi UGM.
19. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. Modern nutrition in health and disease. 11th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 660-77, 897-8
20. Lieberman M, Marks AD. Marks' basic medical biochemistry: A clinical approach. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 30-8.
21. Dock DB, Aguilar-Nascimento JE, Latorraca MQ. Probiotics enhance the recovery of gut atrophy in experimental malnutrition. *Biocell* 2004, 28(2):143-50.
22. Foster GD, Wadden TA, Kendrick ZV, Letizia KA, Lander DP, Conill AM. The energy cost of walking before and after significant weight loss. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27:888-94.
23. Feng Y, Teitelbaum DH. Epidermal growth factor/TNF- α transactivation modulates epithelial cell proliferation and apoptosis in a mouse model of parenteral nutrition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302:236-49.
24. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death. *Toxicologic Pathol*. 2007;35:495-516.
25. Adriani M, Wirjatmadi B. Pengantar gizi masyarakat. Jakarta: Kencana; 2012. p. 1-30.



LAMPIRAN.

DATA BERAT BADAN DAN BERAT USUS HALUS TIKUS

HARI	TIKUS KE- (DALAM KELOMPOK)	PERLAKUAN		KONTROL	
		BERAT BADAN (g)	BERAT USUS HALUS (g)	BERAT BADAN (g)	BERAT USUS HALUS (g)
7	1	98	3,2458	124	3,417
	2	98,5	2,1542	141,5	3,5776
	3	84	3,5138	120,5	3,0677
	4	88	2,2762	130,5	3,4792
	5	89	2,2222	118,5	3,1174
14	1	100,5	2,3714	164	4,238
	2	106,5	2,9691	159,5	4,2192
	3	101,5	2,2584	163,5	3,4801
	4	94,5	2,4011	153	4,2818
	5	108,5	2,9683	134,5	3,4903
21	1	89	2,7024	165	3,684
	2	105	2,4506	154	3,9064
	3	102	2,1643	146	3,6709
	4	104	2,6542	148	3,2234
	5	100,5	2,769	150,5	4,343