



# Terapi nutrisi neuromuskuloskeletal

# PERAN DIET PADA PENYAKIT REMATIK


History of Diet in  
Rheumatic Disease

“  
Let food be  
thy medicine,  
thy medicine  
shall be thy food.”

- Hippocrates

DIET

Rheumatic  
diseases

- 
- Diduga makanan mengandung zat-zat tertentu yang dapat memperberat atau memperbaiki simtom.
  - Mekanismenya ada dua yaitu :
    - nutrisi dapat merubah imun atau respon inflamatori.
    - makanan dapat berupa antigen yang memprovokasi terjadinya reaksi hipersensitif yang memicu timbulnya penyakit rematik.

# Nutrition's Problems in Rheumatic Disease

Under Nutrition

cytokines  
(TNF $\alpha$ , IL-1)

Oxidative Stress

inflammation

Purine  
metabolisms

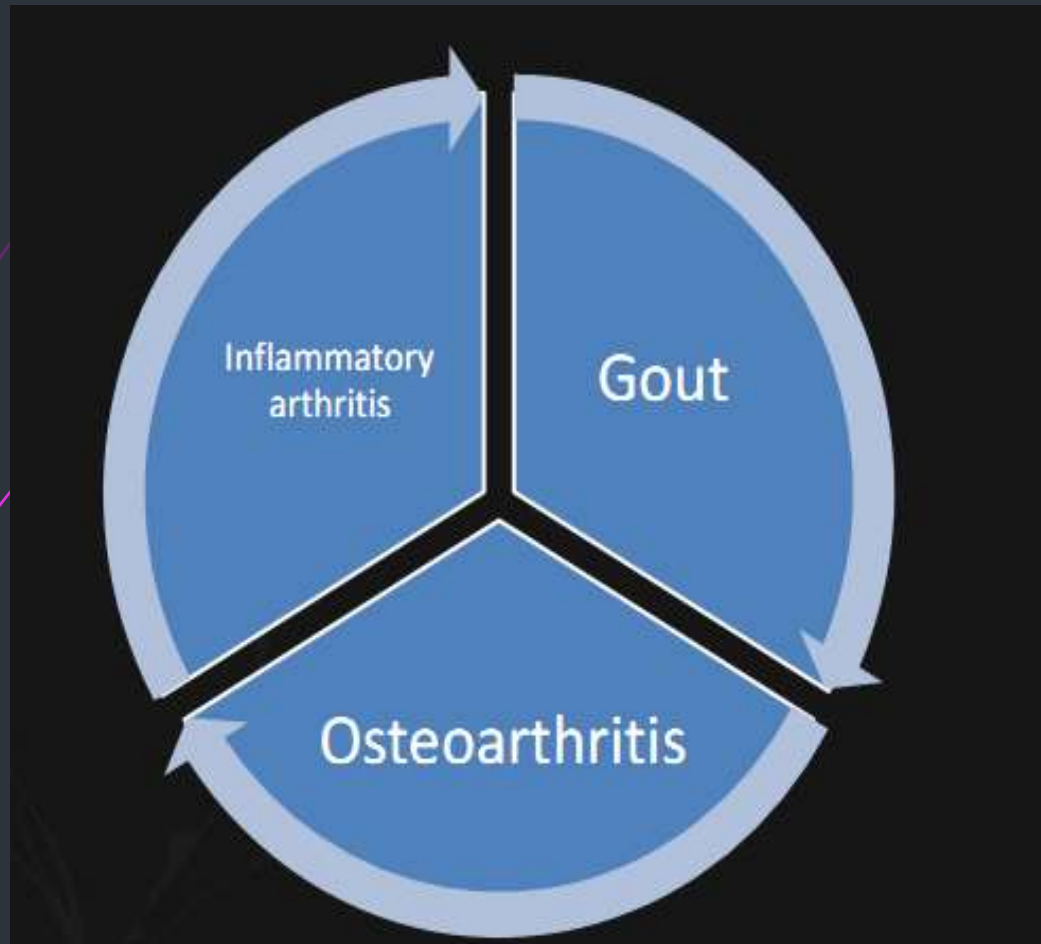
Purine

Metabolic  
syndromes

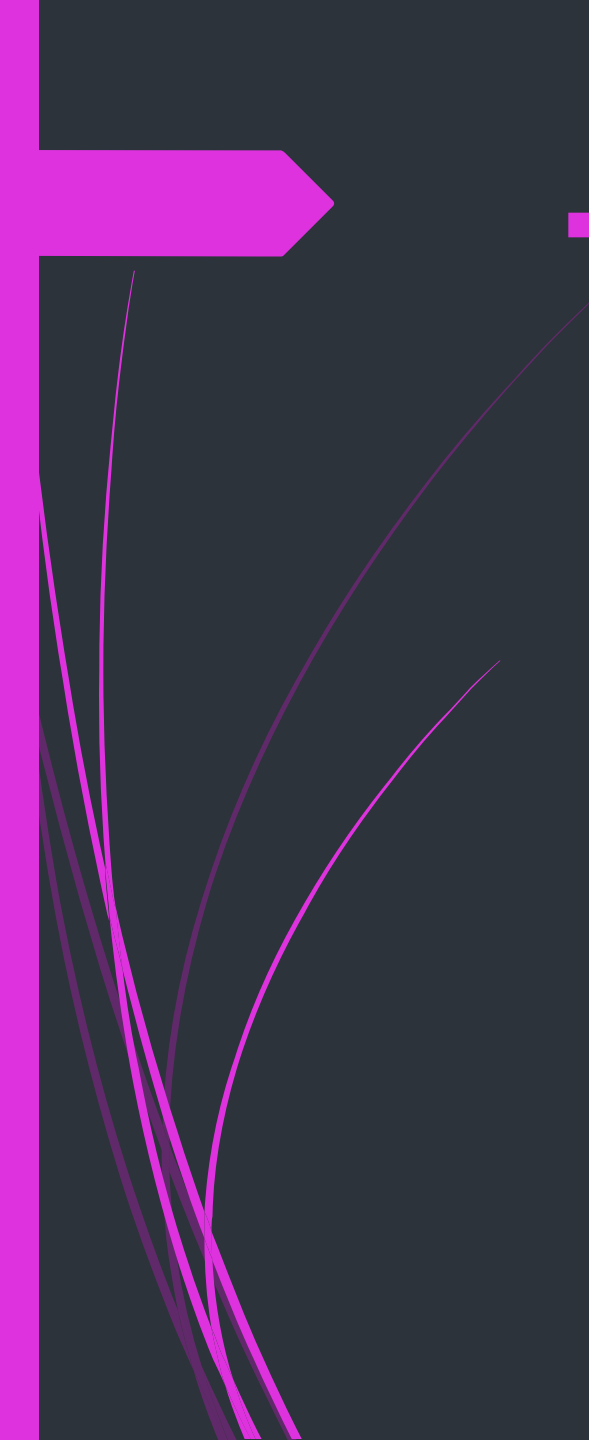
Obese and  
Diabetes

Defficiency  
Vitamin D

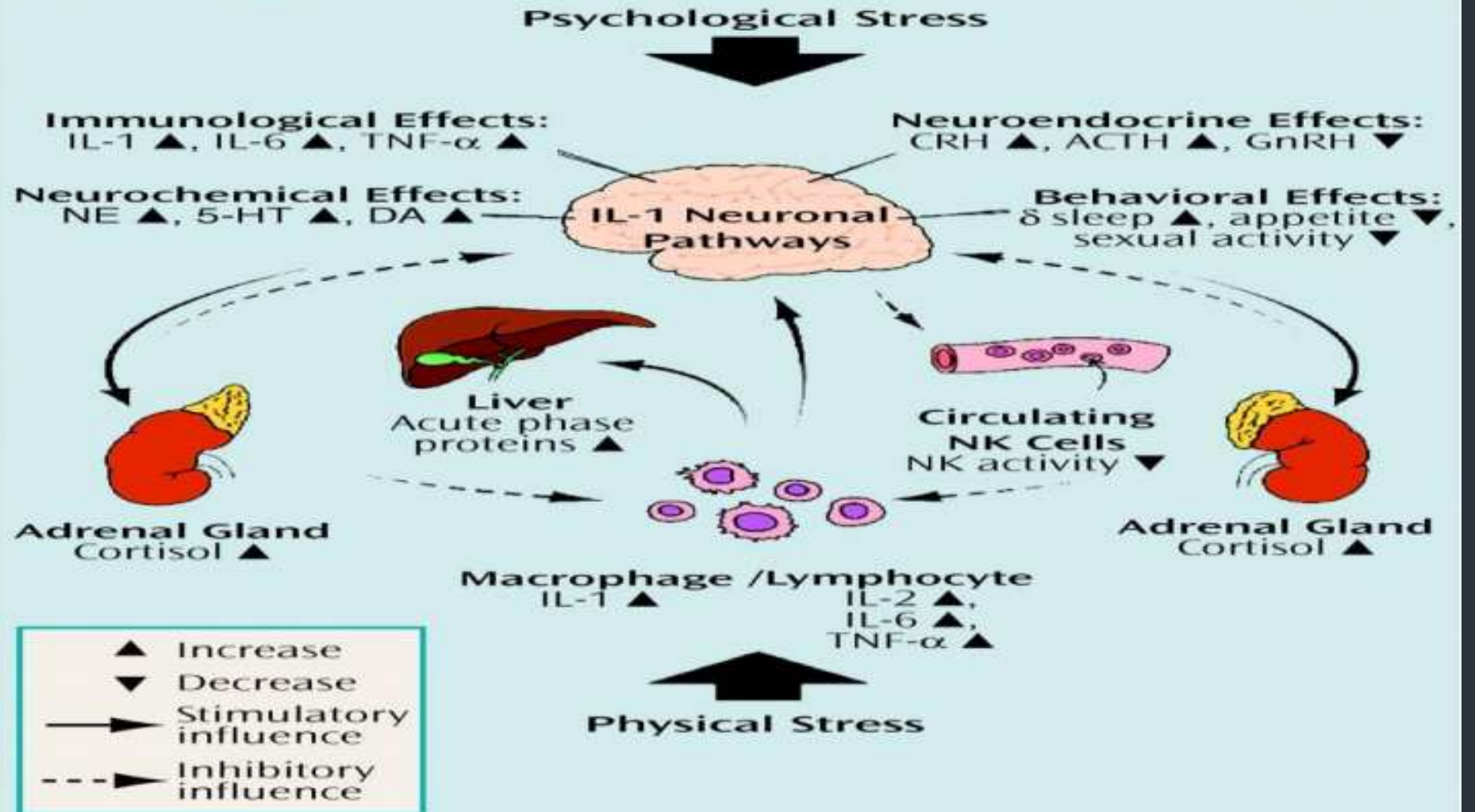
Induced  
Autoimmune



- ▶ Pada penyakit-penyakit rematik tertentu, untuk terapinya diperlukan diet khusus, karena diet tertentu akan memicu penyakitnya.
- ▶ Contohnya gout arthritis (*food induced arthritis*), osteoarthritis (obesitas), rheumatoid arthritis.

- 
- Komposisi diet yang sehat - dianjurkan pada semua penderita penyakit reumatik
    - karena mengandung polyacid unsaturated yang dilaporkan mengandung antiinflamasi,
    - mengkonsumsi rendah lemak dapat menurunkan simtom karena sitokin proinflamatori yang rendah,
    - buah-buahan serta sayuran yang segar mengandung banyak antioksidan, yang mana pada kondisi inflamasi banyak diproduksi oksidan yang dapat memperburuk inflamasi.

# Cytokines and Metabolic Effects



# PERAN ANTI OKSIDAN PENYAKIT REMATIK

- ▶ Radikal bebas adalah sekelompok atom atau molekul yang tidak mempunyai elektron berpasangan pada orbit luarnya sehingga molekulnya cenderung tidak stabil dan hipereaktif.
- ▶ Atom atom yang bebas itu sering kali disebut *Reactive oxygen species* (ROS).
- ▶ ROS banyak ditemukan pada semua sistem biologi, karena berasal dari metabolisme molekuler oksigen.
- ▶ Pada tingkat sel yang menghasilkan oksidan adalah mitokondria, produksinya melalui enzimatik dan non enzimatik melalui transfer elektron



# FREE RADICAL

- **Reactive oxygen species (ROS)** are chemically-reactive molecules containing oxygen.
- Examples include oxygen ions and peroxides.
- Reactive oxygen species are highly reactive due to the presence of unpaired valence shell electrons.
- ROS form as a natural byproduct of the normal metabolism of oxygen and have important roles in cell signaling.
- Environmental stress (e.g., UV or heat exposure), ROS levels can increase dramatically → damage to cell structures.
- This cumulates into a situation known as oxidative stress.

# Stress Oksidatif

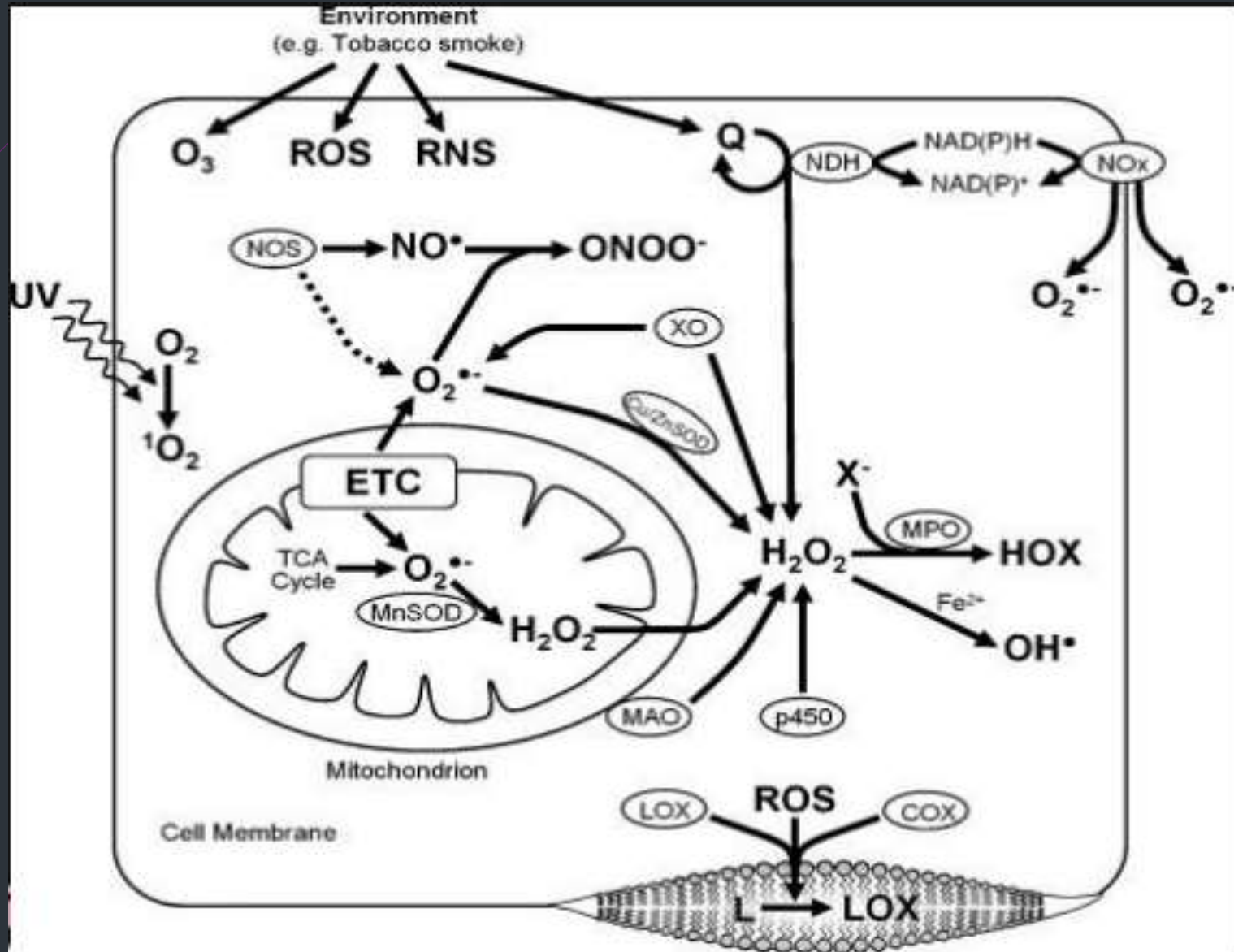
- **Oxidative stress** represents an imbalance between the production and manifestation of reactive oxygen species
- a biological system's ability to readily detoxify the reactive intermediates or to repair the resulting damage

# Oxidant and Rheumatic Disease

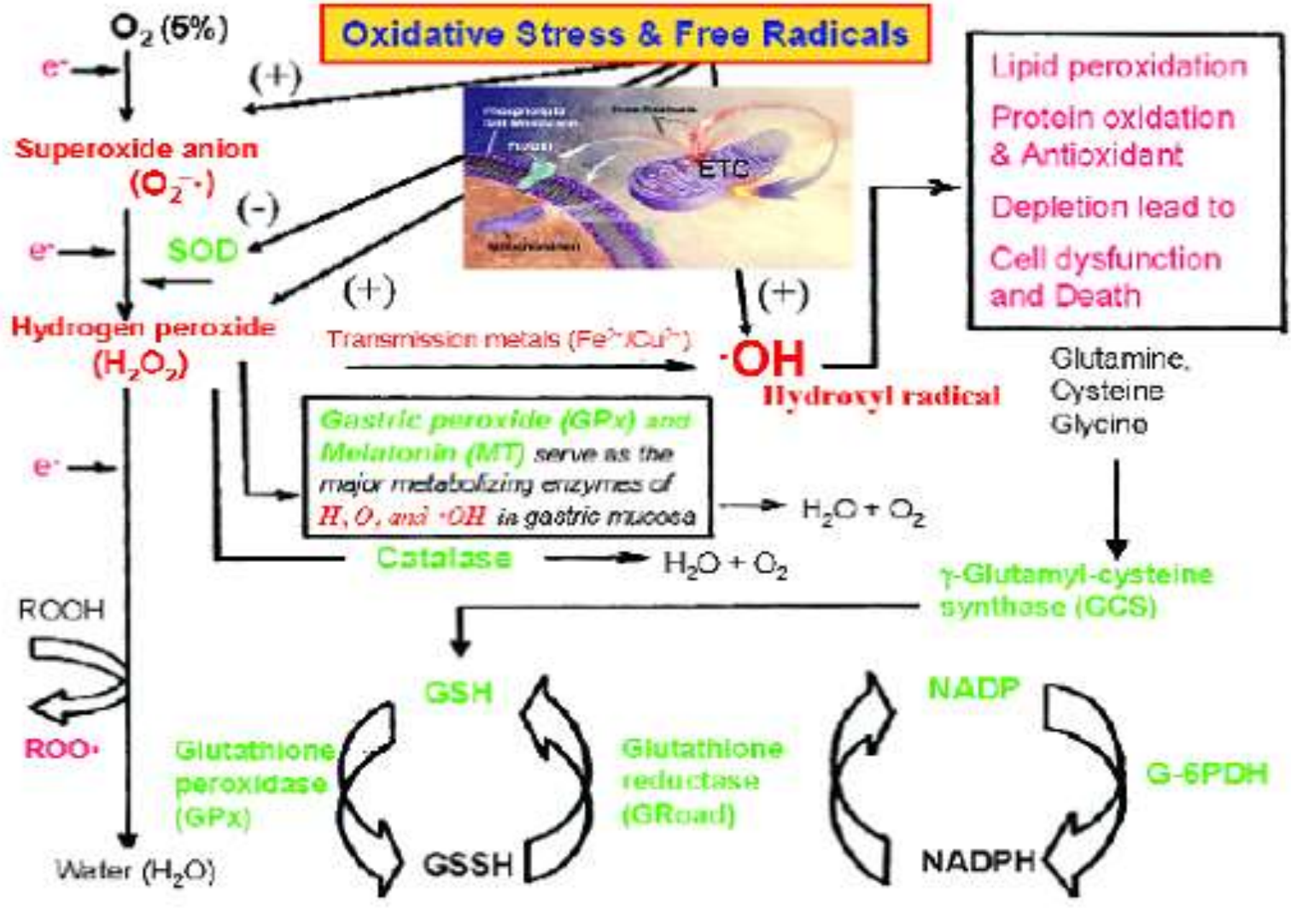
## CONTRIBUTING FACTORS TO OXIDATIVE STRESS



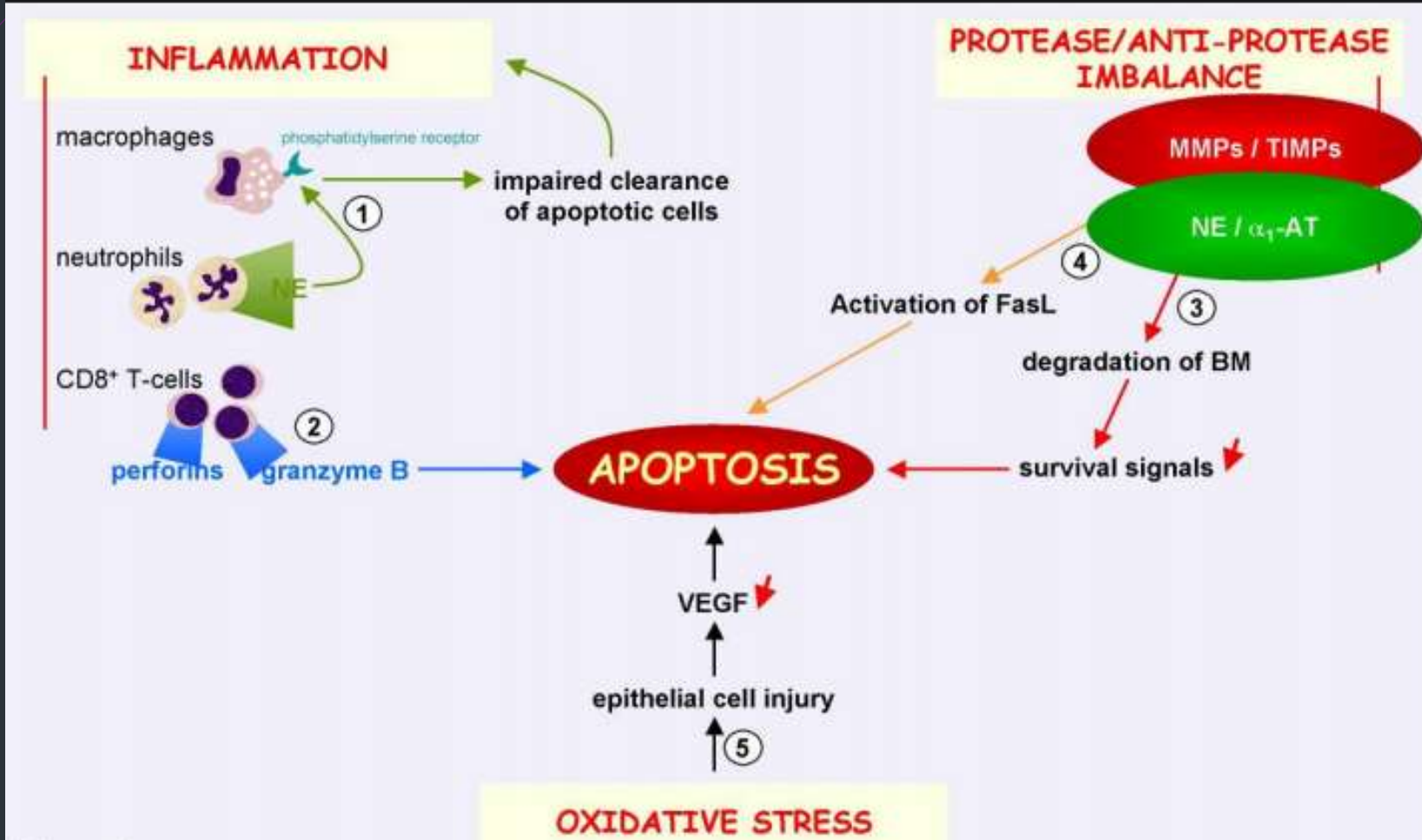
Glutathione is the body's Key antioxidant

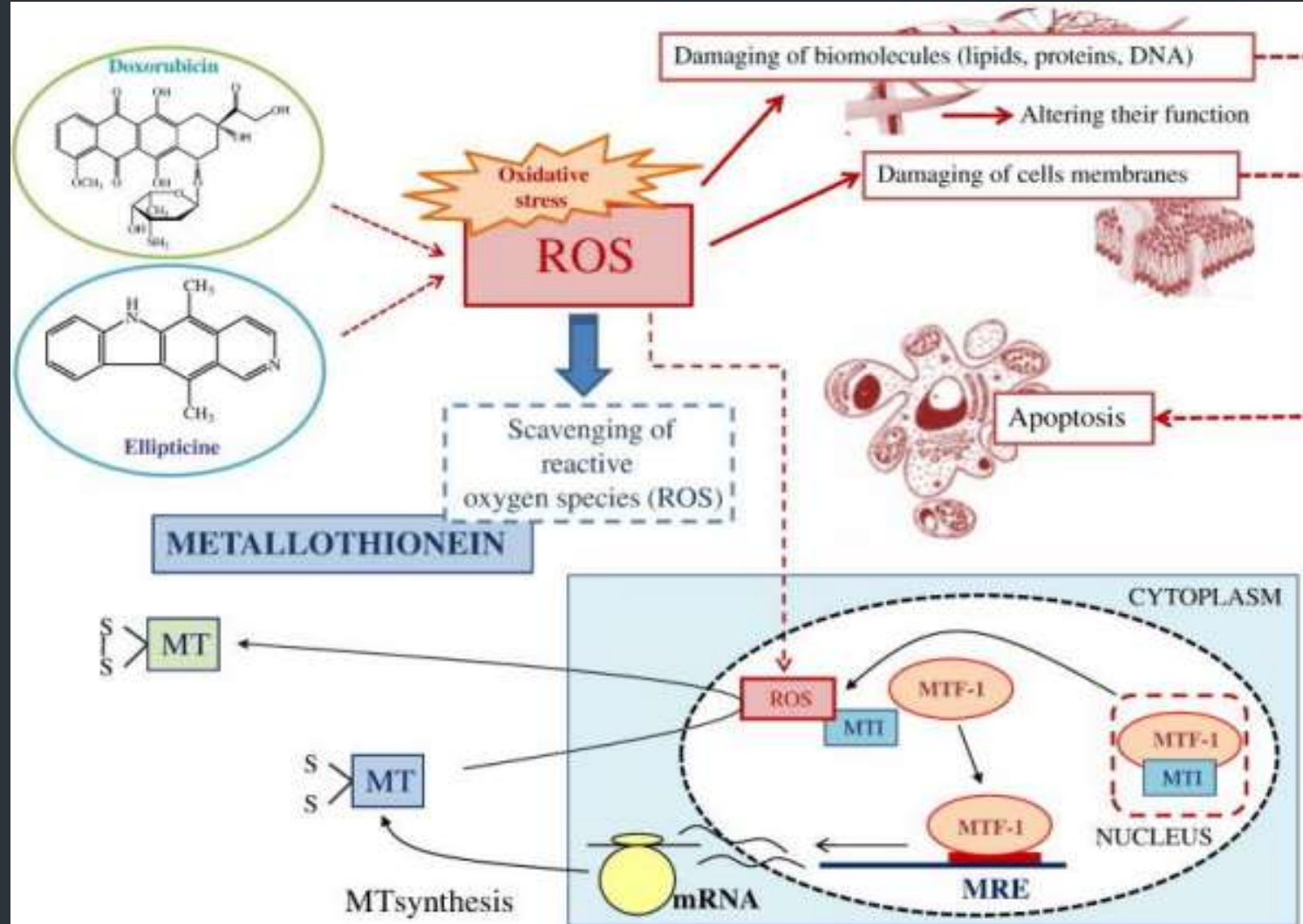


# Oxidative Stress & Free Radicals

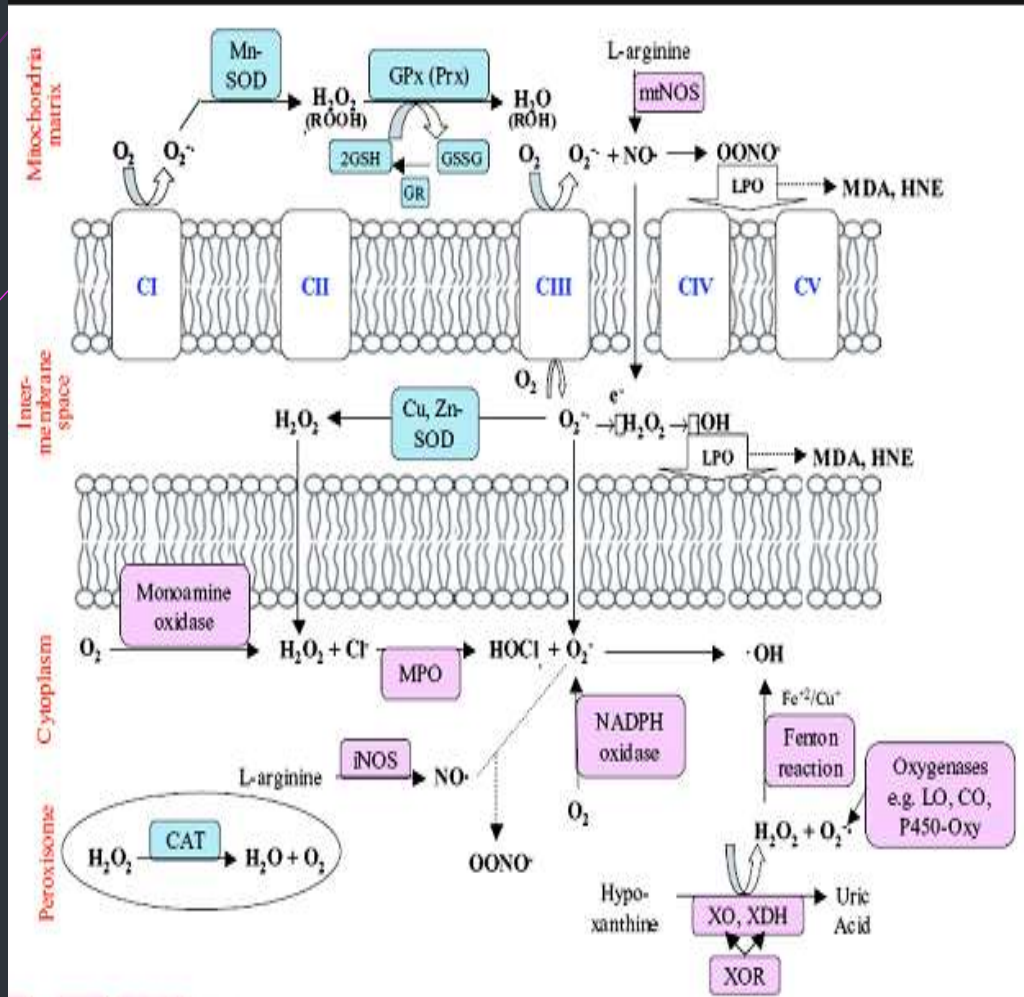


# Oxidative Stress and Apoptosis





# Source of ROS and anti oxidative systems



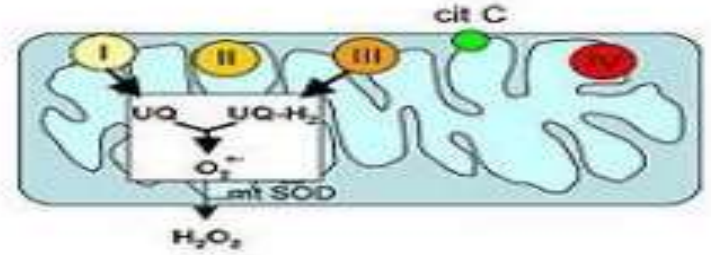
- Enzim yang bekerja yaitu *Xanthine oxidase* dan *NADPH oxidase*.
- Dalam kondisi normal *superoxide radical*  $O_2^{\cdot -}$  akan cepat diubah melalui proses enzimatik menghasilkan air.
- Dalam proses ini terdapat intermediate reactive oxygen yaitu, *hydrogen peroxide* ( $H_2O_2$ ), *hydroxyl radical* ( $\cdot OH$ ) dan air.
- Melalui Enzim dismutase menetralkan *superoxide* ( $O_2^{\cdot -}$ ) *superoxide* dirubah bentuk menjadi  $H_2O_2$  sehingga tidak terbentuk *peroxynitric* ( $ONOO^{\cdot}$ ) dan  $HO_2^{\cdot}$ .
- Kemungkinan lain dengan proses non enzimatik *Superoxide* membentuk bentuk  $H_2O_2$  diperlukan zat besi yaitu melalui *fenton reaction*.



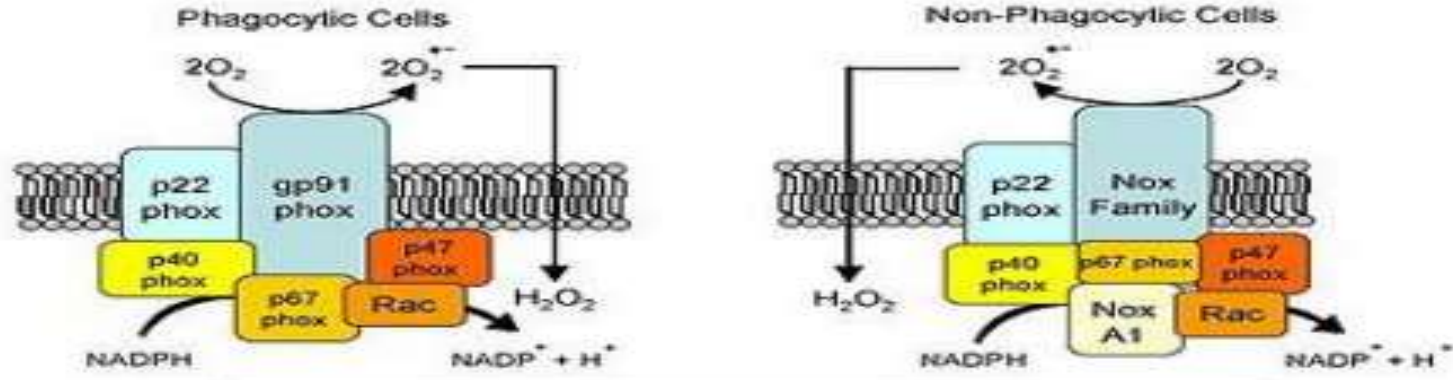
# Major cellular sources of ROS

## a) Mitochondria

- Stimuli inducing increased mitochondrial generation of ROS:
- serum deprivation
  - integrin signalling
  - apoptosis
  - TNF $\alpha$
  - hypoxia
  - ceramide
  - p53
  - oncogenic Ras

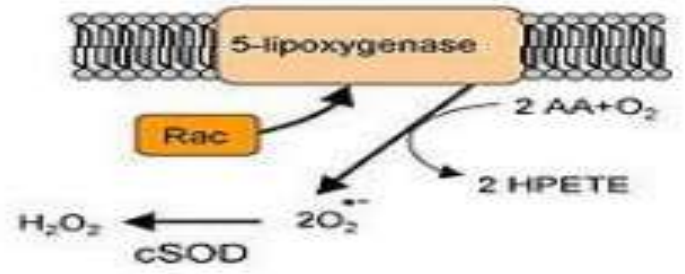


## b) NADPH oxidase

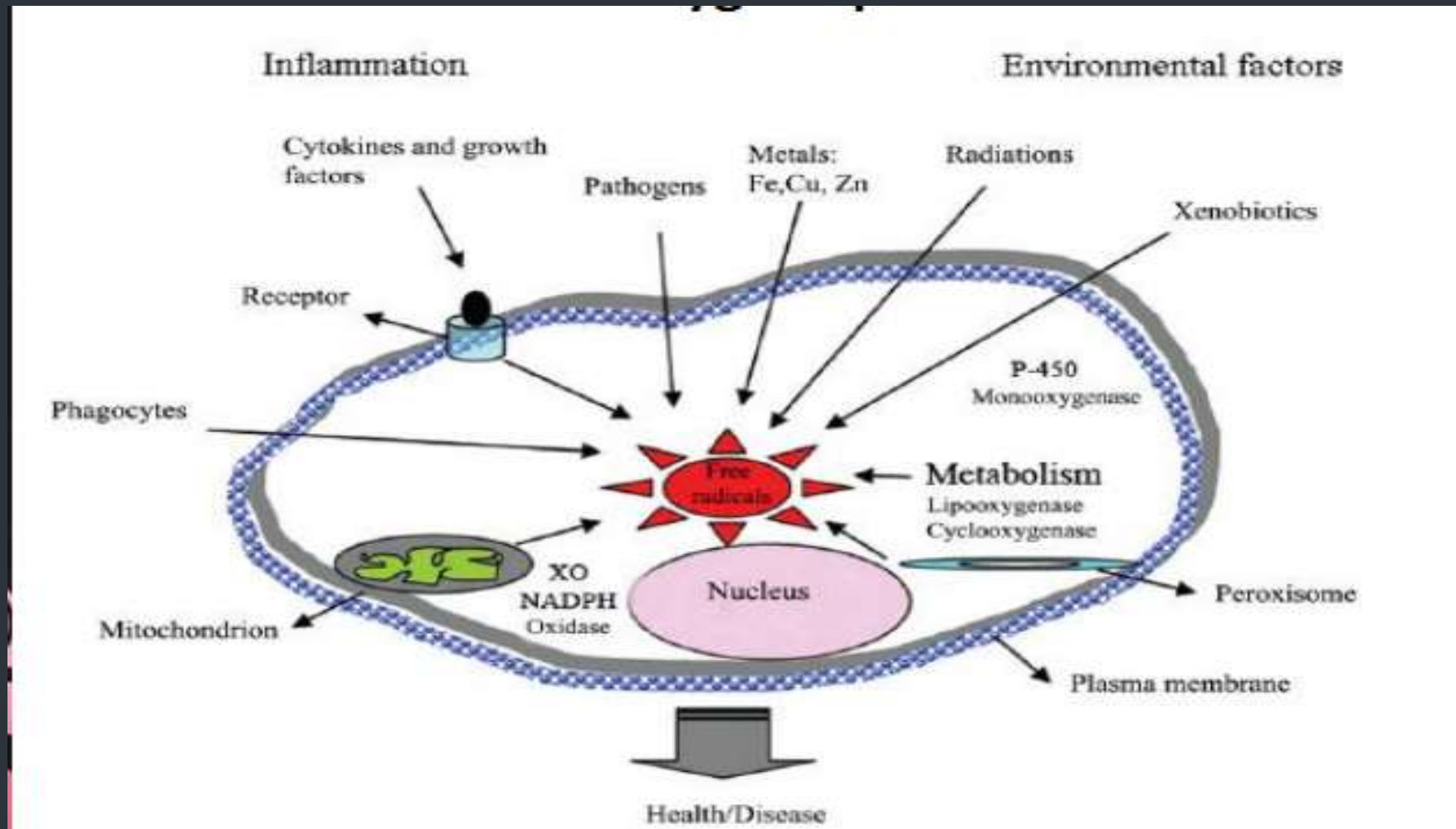



- Stimuli for activation of NADPH oxidase and 5-lipoxygenase
- integrin signalling
  - growth factors
  - cytokines/hormones
  - immunological stimuli
  - hypoxia
  - oncogenic Ras


## c) 5-lipoxygenase





# EXTRA AND INTRACELLULAR SOURCES OF ROS

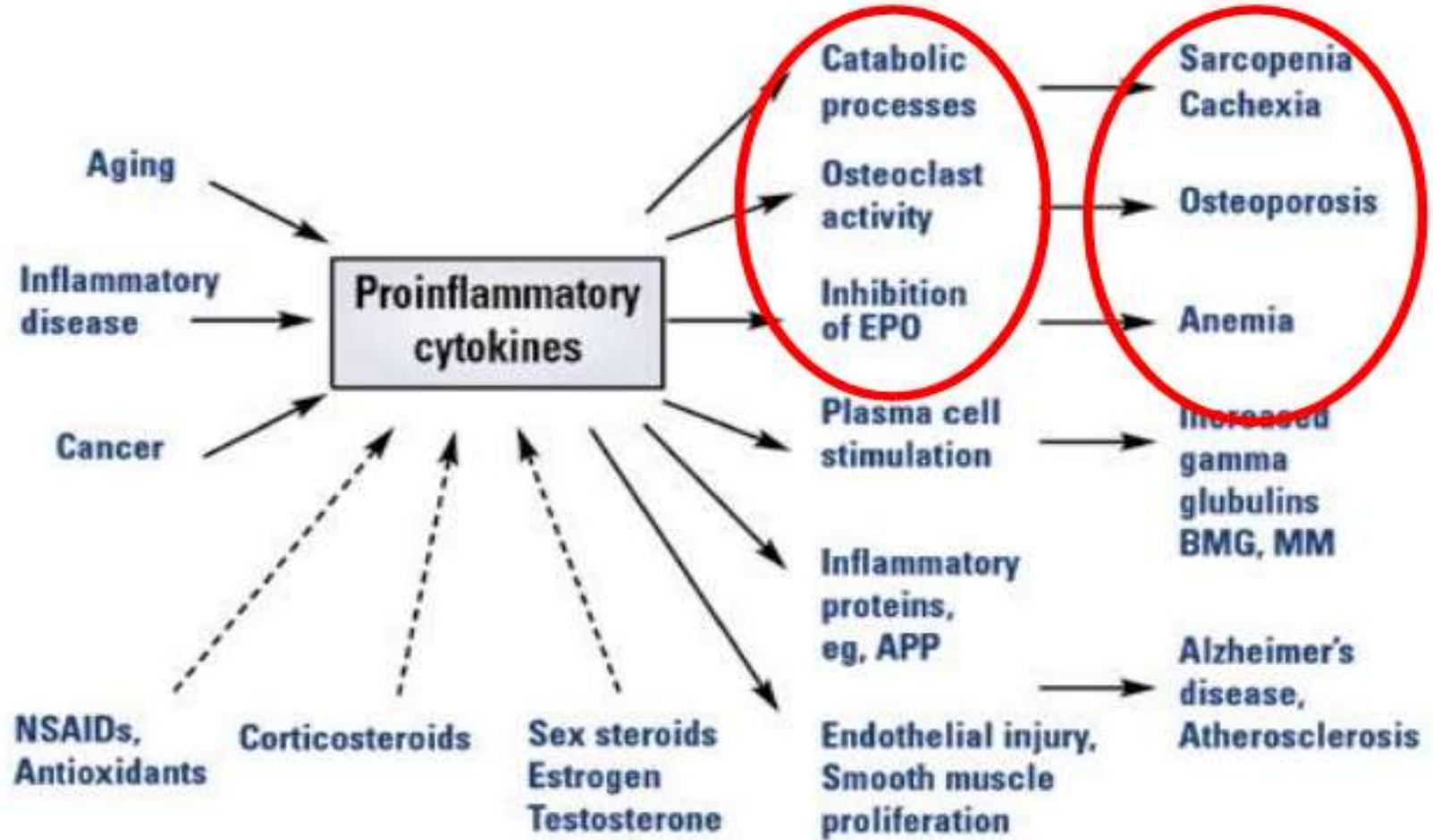


- 
- ▶ Pembentukan reaktif oksigen ini merupakan suatu bagian metabolisme untuk memproduksi energi, regulasi pertumbuhan sel, fagositosis, signaling intraseluler, sintesa beberapa substansi antara lain hormon dan enzim.
  - ▶ Pada kondisi tertentu proses ini bisa terjadi berlebihan, bila produksinya berlebihan maka mempunyai efek yang negatif, tubuh harus menetralkan dengan antioksidan.
  - ▶ ROS yang diproduksi oleh sel-sel dalam jumlah banyak akan menimbulkan inflamasi kronik.


- 
- ▶ Bentuk oksidan lain yaitu Lipid Peroxide yang pada dasarnya bereaksi dengan oksigen menjadi *polyunsaturated fatty acid* yang menimbulkan degradasi oksidatif yang menyebabkan struktur dan permeabilitas membran kehilangan selektivitas dalam pertukaran ion yang akhirnya melepaskan beberapa organelnya antara lain, enzim hidrolitik dari lisosome dan pembentukan sitotoksik *Malondialdehyde*.
  - ▶ Pada sistem biologi, sel membran fosfolipid dihidrolisis oleh enzim fosforilase menjadi *arachidonic acid*.

- 
- Metabolisme lipid peoroksidase melalui jalur enzimatik yaitu *cyclooxygenase* (COX) dan *lipooxygenase* (LOX) dan melalui non enzimatik menghasilkan ROS.
  - Metabolisme fosfolipid oleh enzimatik menghasilkan leukotrin dan prostaglandin.
  - Oksidative ini bila terlalu banyak didalam tubuh sangat tidak menguntungkan karena pada kondisi normal protein dibentuk dalam posisi yang tidak aktif setelah meninggalkan ribosome karena mengalami modifikasi. (protranslational modification).


- 
- Pada Saat oksidatif stress berlebihan didalam tubuh maka menimbulkan aktivasi enzimatis salah satu kerugiannya adalah menyebabkan protein menjadi aktif atau transaktivasi dari faktor transkripsi.
  - Bila protein yang diaktivasi suatu sitokin maka akan terjadi proses inflamasi.
  - Dalam hal ini dibuktikan bahwa pada kronik inflamasi terdapat berbagai mediator inflamasi antara lain sitokin, kemokin, enzim inflamasi, molekul adhesi, leukotrin.
  - Leukotrin B4 dan TNFa merupakan sitokin yang sangat berperan dalam proses inflamasi.

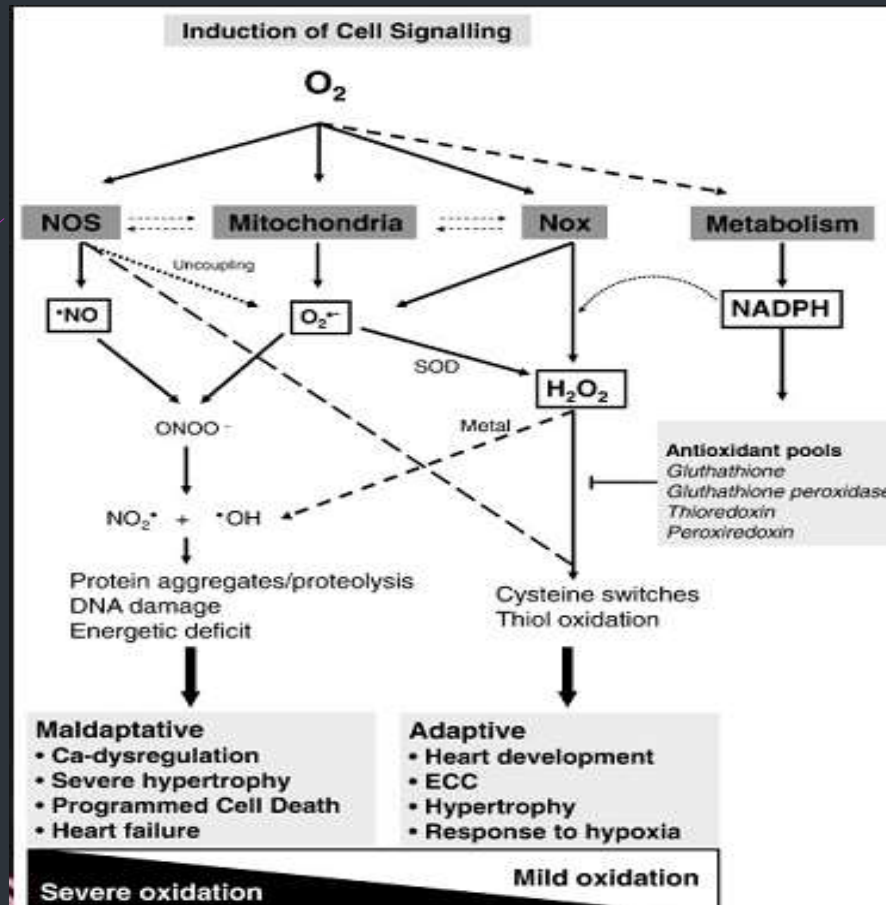


**Fig 7.** Role of proinflammatory cytokines in degenerative diseases and aging.


- 
- ▶ Selain mengaktifkan ezimatik stres oxidative melalui redox signaling juga akan mengaktifkan gen sitokin proinflamasi serta apoptosis.
  - ▶ Pada kondisi normal kondrosit hidup pada lingkungan vaskuler dengan suplai oksigen rendah.
  - ▶ Beberapa metabolisme membutuhkan oksigen dan oksigen yang didapat oleh kondrosit berasal dari cairan sinovial.





- 
- ▶ Akan tetapi kondrosit beradaptasi dengan kondisi metabolisme anaerob.
  - ▶ Pada kondisi patologis tekanan oksigen pada cairan sinovial bersifat fluktuatif yang artinya terjadi fenomena iskemi dan reperfusi.
  - ▶ Dengan kerusakan jaringan yang progresif menimbulkan abnormalitas tekanan pada sendi, sehingga tekanan oksigen, mekanikal stres merangsang pelepasan mediator inflamasi, kondrosit memproduksi *reactive oxygen species* (ROS).




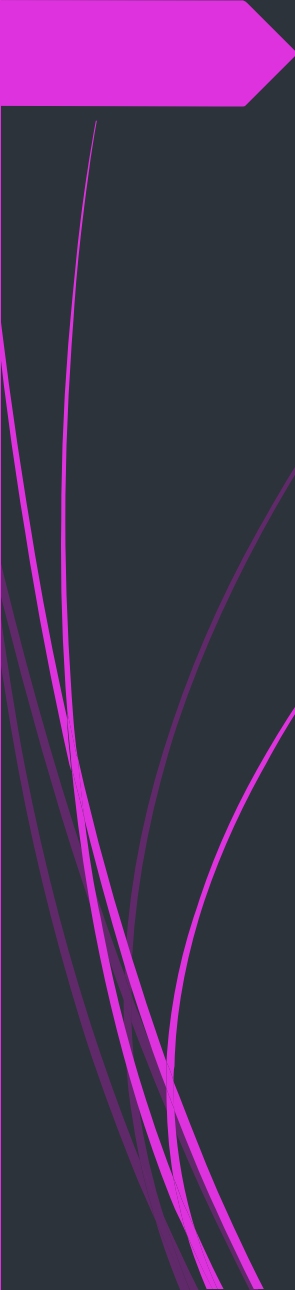
- Pada penyakit sendi inflamatori, faktor-faktor proinflamatori antara lain sitokin dan prostaglandin dilepaskan tempat lokasi inflamasi bersama-sama dengan ROS dan *nitric oxide* (NO).
- Hal ini disebabkan karena rendahnya konsentrasi SOD pada jaringan cairan sendi.

- 
- Telah dilakukan suatu studi tentang peran radikal bebas dengan kerusakan sendi, ternyata NO pada penderita OA akan meningkatkan kerusakan rawan sendi.
  - Dengan pemberian SOD intraartikuler pada binatang coba menunjukkan perbaikan klinis.

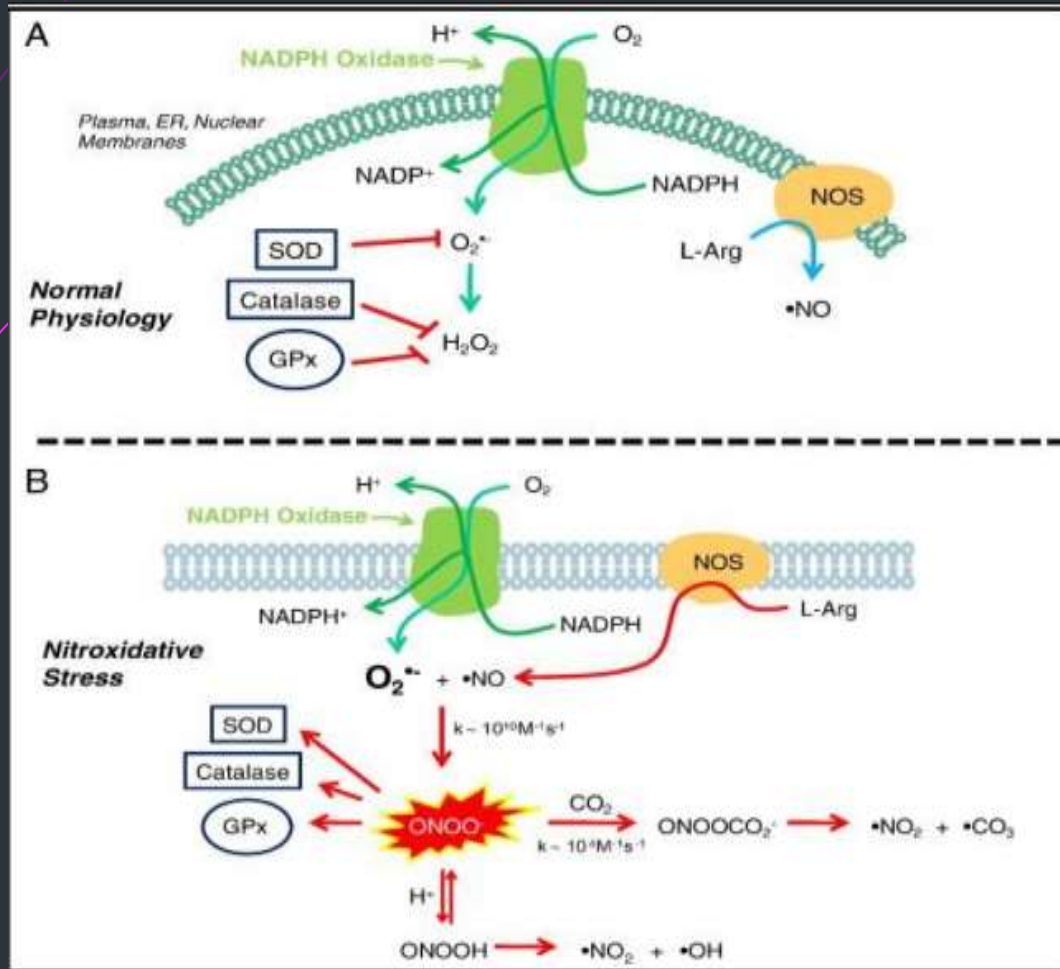
- 
- Kondrosit mengekspresi eNOS dan iNOS banyak memproduksi NO.
  - Superoxide dan NO ini akan menghasilkan peroxynitrite (ONOO) dan hidrogen peroksi (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).
  - Pembentukan dari radikal bebas ini diregulasi oleh gen dan berbagai macam *growth factor*, sitokin dan endotoksin.
  - Produksi NO dirangsang oleh IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , LPS dan dihambat oleh TGF $\beta$ , IL-4, IL-10, IL-13.

- 
- Pada penderita OA dengan meningkatnya IL-1 $\beta$  menyebabkan rawan sendi menjadi kaku karena kekurangan kolagen tipe II agregan.
  - IL-1 $\beta$  merangsang NO yang menyebabkan pembentukan OH dan menyebabkan *proxy telomere*.
  - Proses *aging* pada *cartilage* dan kondrosit mungkin merupakan patogenesis utama dari progresivitas OA.
  - Dengan pemberian ROS dibuktikan dapat mengurangi radikal bebas NO pada percobaan *in vivo*.
  - Pada penderita RA, TNF $\alpha$  yang tinggi merupakan contributor peningkatan ROS pada pasien RA.
  - TNF $\alpha$  menimbulkan kerusakan sel dan menghambat SOD.

- 
- Dapat disimpulkan bahwa produksi reaktif oksigen dapat memicu terjadinya inflamasi dan ini akan menjadi lingkaran tak terputus karena sel inflamasi juga banyak menghasilkan oksidative stress.
  - Dengan demikian pemberian antioksidan dapat menurunkan inflamasi.

- 
- Konsep penggunaan anti oksidan sebagai potensi anti rematik bukan hal yang baru.
  - Kelompok anti oksidan antara lain vitamin A, beta karotin, vitamin C, vitamin E dibuktikan mencegah oksidatif tissue damage.
  - Anti oksidan khususnya vitamin E sangat poten, karena berasal dari liquid soluble anti oksidan yang mempunyai efek anti inflamasi, analgesik.
  - Rendahnya anti oksidative dilaporkan pada beberapa pasien inflamasi kronik.

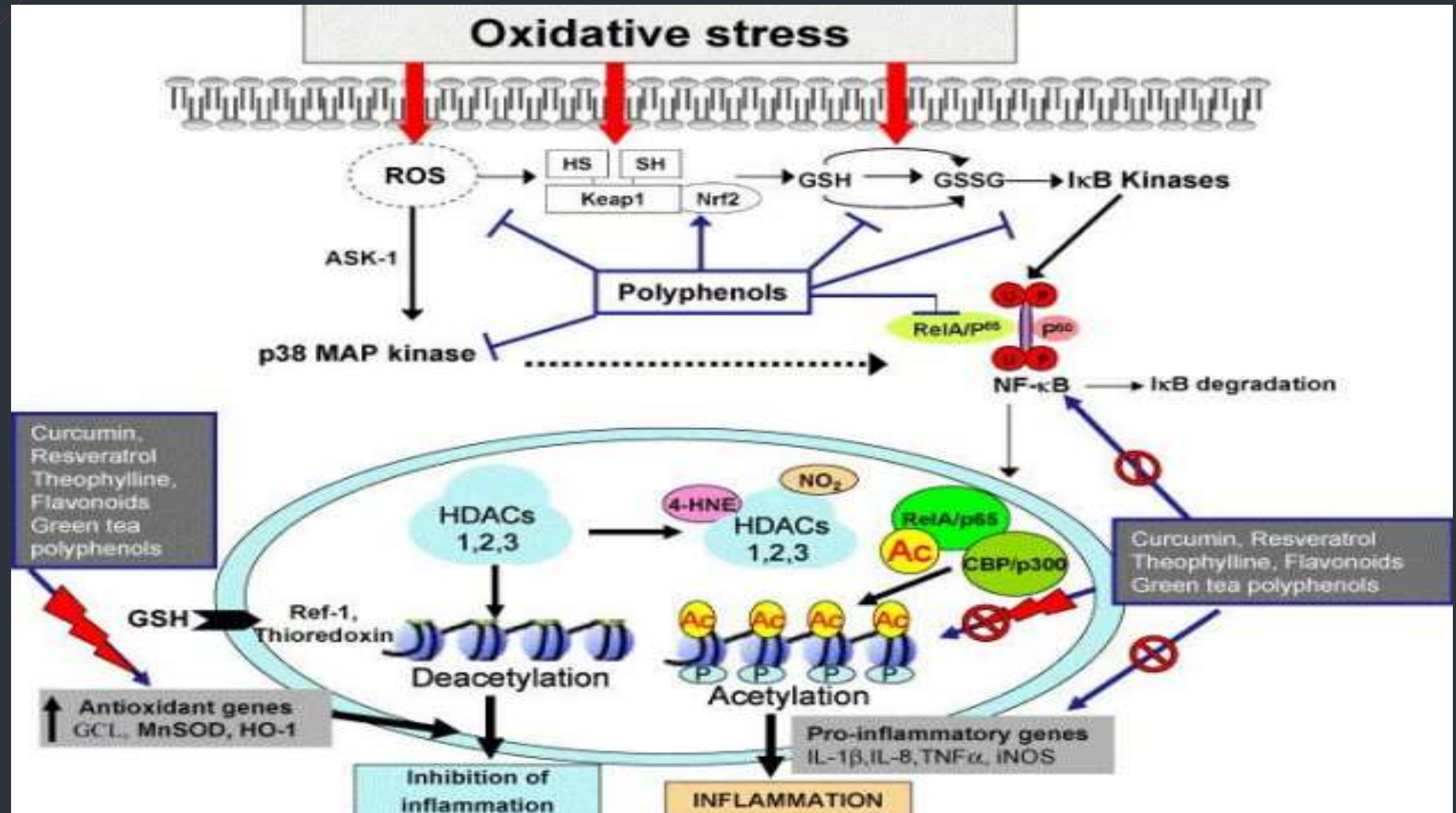
# Physiology of Anti Oxidant



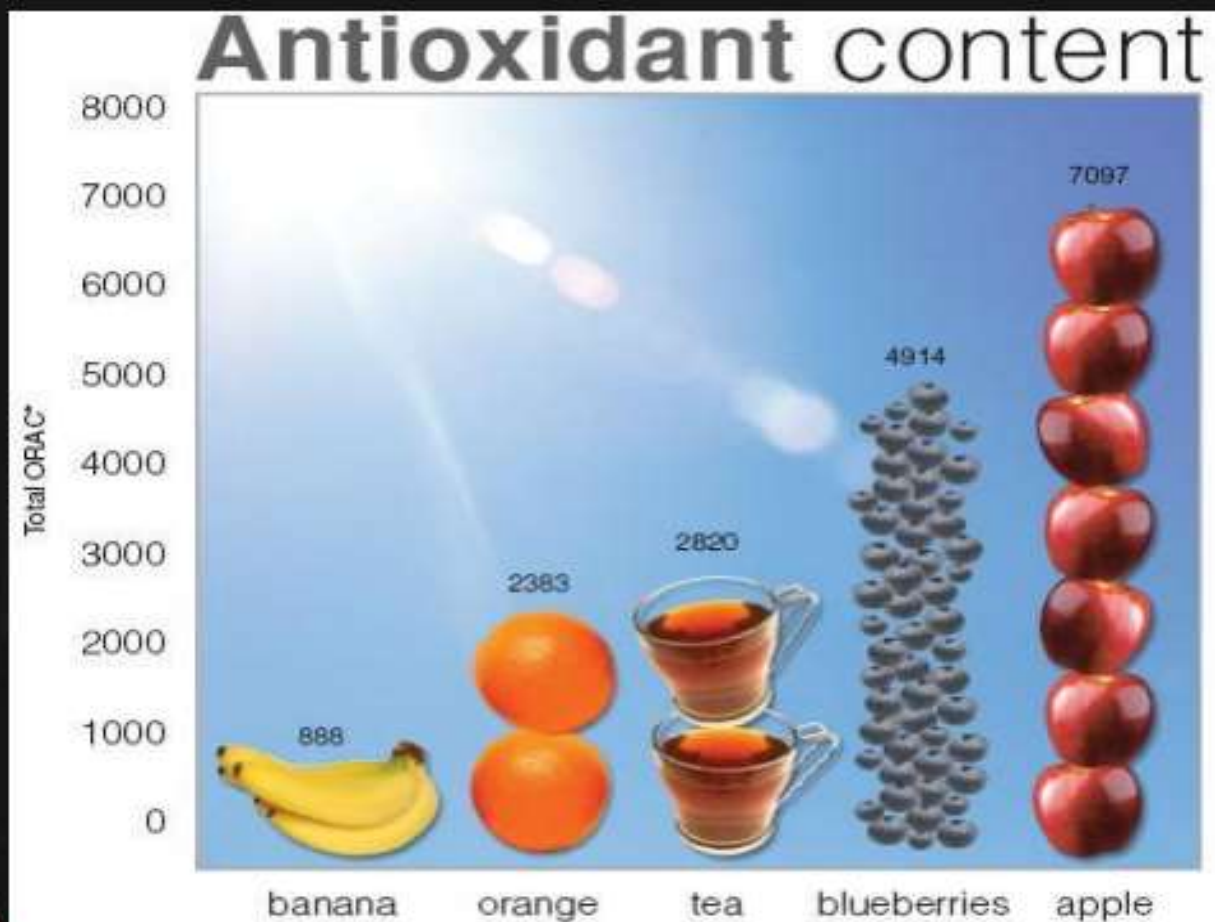
- ▶ Pemberian vitamin yang mengandung anti oksidan mungkin bermanfaat pada OA.
- ▶ Pada studi cohort OA menunjukkan moderat intake dari vitamin C 120-200 mg/hari signifikan menurunkan progresivitas OA.
- ▶ Vitamin E yang banyak dikandung pada sayuran dan minyak dari kacang, gandum.
- ▶ Dua studi yang melihat efektivitas pemberian vitamin E menyimpulkan bahwa vitamin E efektif menurunkan nyeri dibanding placebo.



# Oxidative stress and inflammation



# Food Content Antioxidant



Based upon medium size apple, banana and orange\*\*, 75 g of blueberries and 250ml cup of tea.

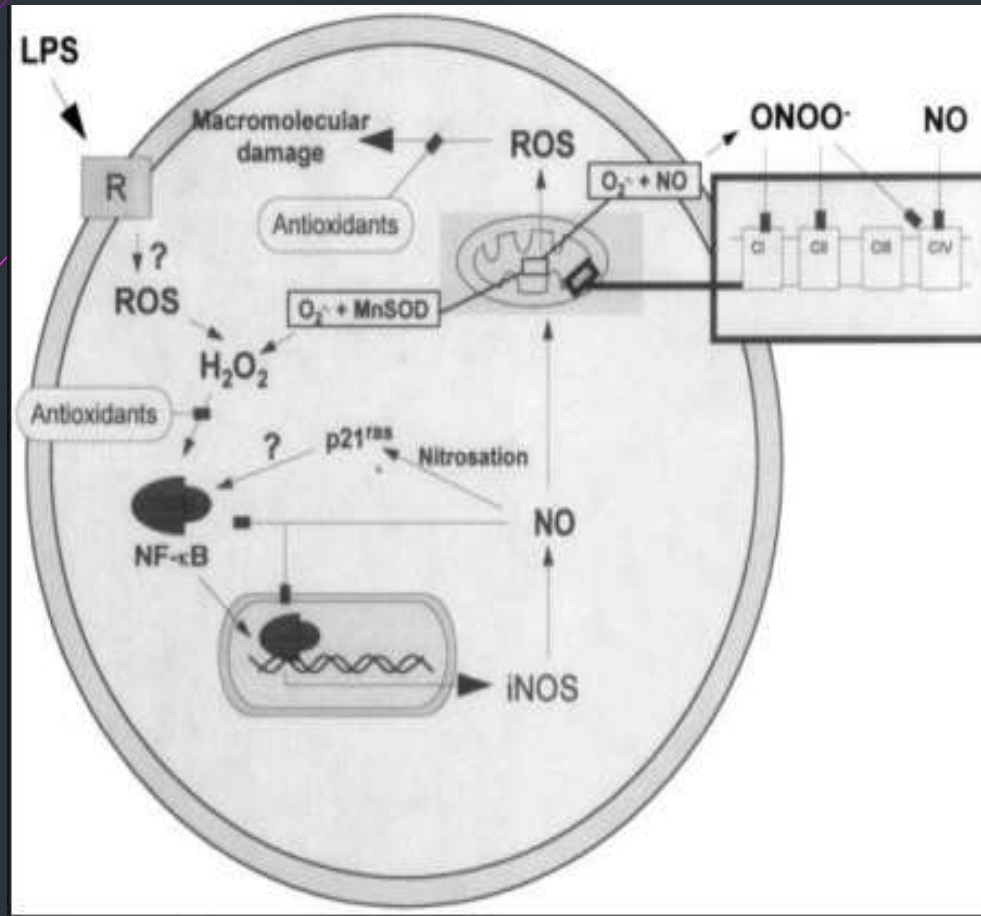
\*Total ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) US Dept. of Agriculture, ORAC of Selected Foods, November 2007.

\*\* Go for 2 and 5 web site.

# Mechanisms Neutralization of ROS

- Enzymatic
  1. Super Oxide Dismutase :  $O_2 \rightarrow SOD \rightarrow H_2O + O_2$
  2. Glutation Peroxide
  3. Glutation Catalase
  4. NAD(P)H oxidase  $\rightarrow NADP^+ \rightarrow NADPH$
- Non Enzymatic
  1. Glutation GSH
  2. Vitamin A,C,E

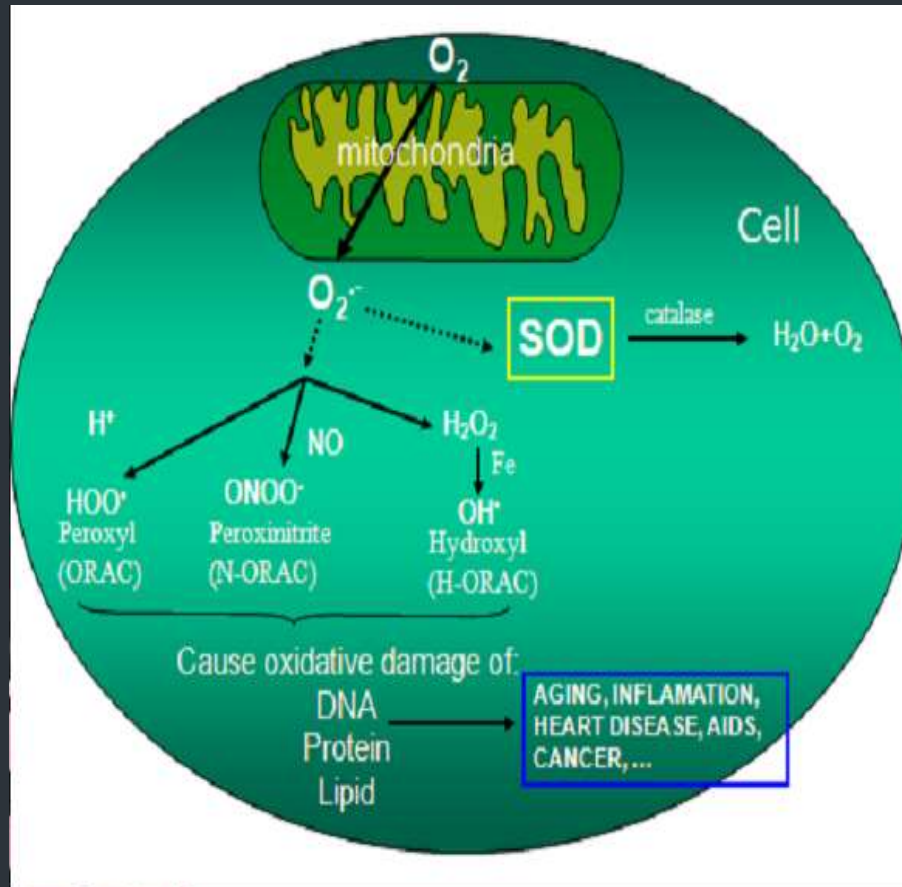
# Anti Oksidan



► Berdasarkan strukturnya :

- Enzimatis yaitu SOD, katalase, *Glutathione peroxidase* (GPx) → Semua anti oksidan ini adalah mencegah terjadinya penumpukan radikal superoxide O<sub>2</sub><sup>-</sup> dan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> radikal.
- Non enzimatis radikal yaitu *glutathione*, *ubiquinone*, asam urat, dan protein yang mentransfer besi yaitu *transferrin* dan *ceruloplasmin* serta beta karoten, vitamin C dan vitamin E.

# Prinsip anti oksidan menetralkan oksidan.



## Berry Young Juice Superoxide Dismutase (SOD)

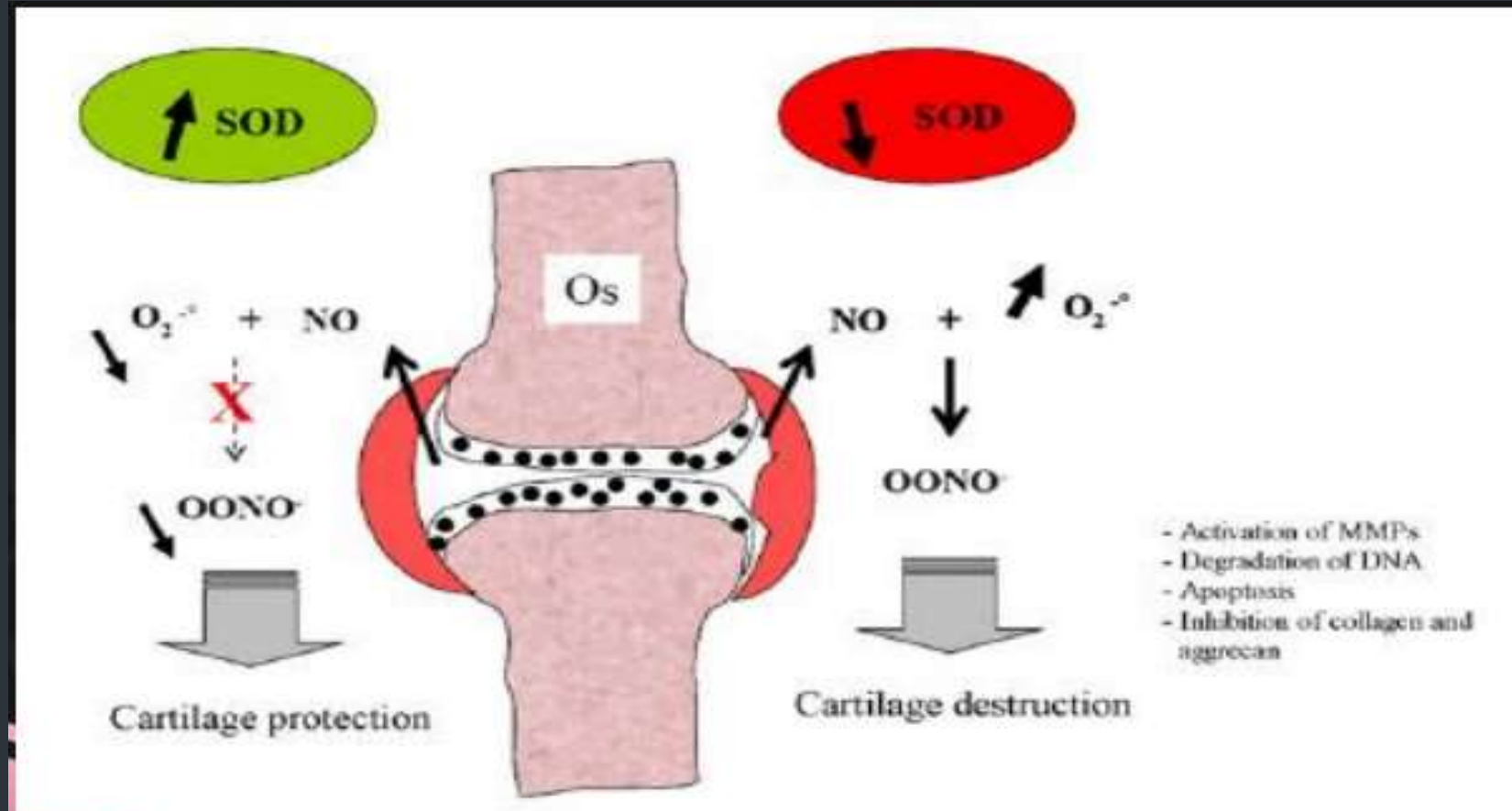
- Found in all cells of the body and most living organisms
- The most important enzyme and most effective antioxidant in our body for control of free radicals
- SOD removes superoxide by the following process

$$O_2^{\cdot -} \xrightarrow{SOD} H_2O_2 \xrightarrow{Catalase} H_2O + O_2$$

Health • Energy • Life

YOUNG LIVING  
ESSENTIAL LIFE

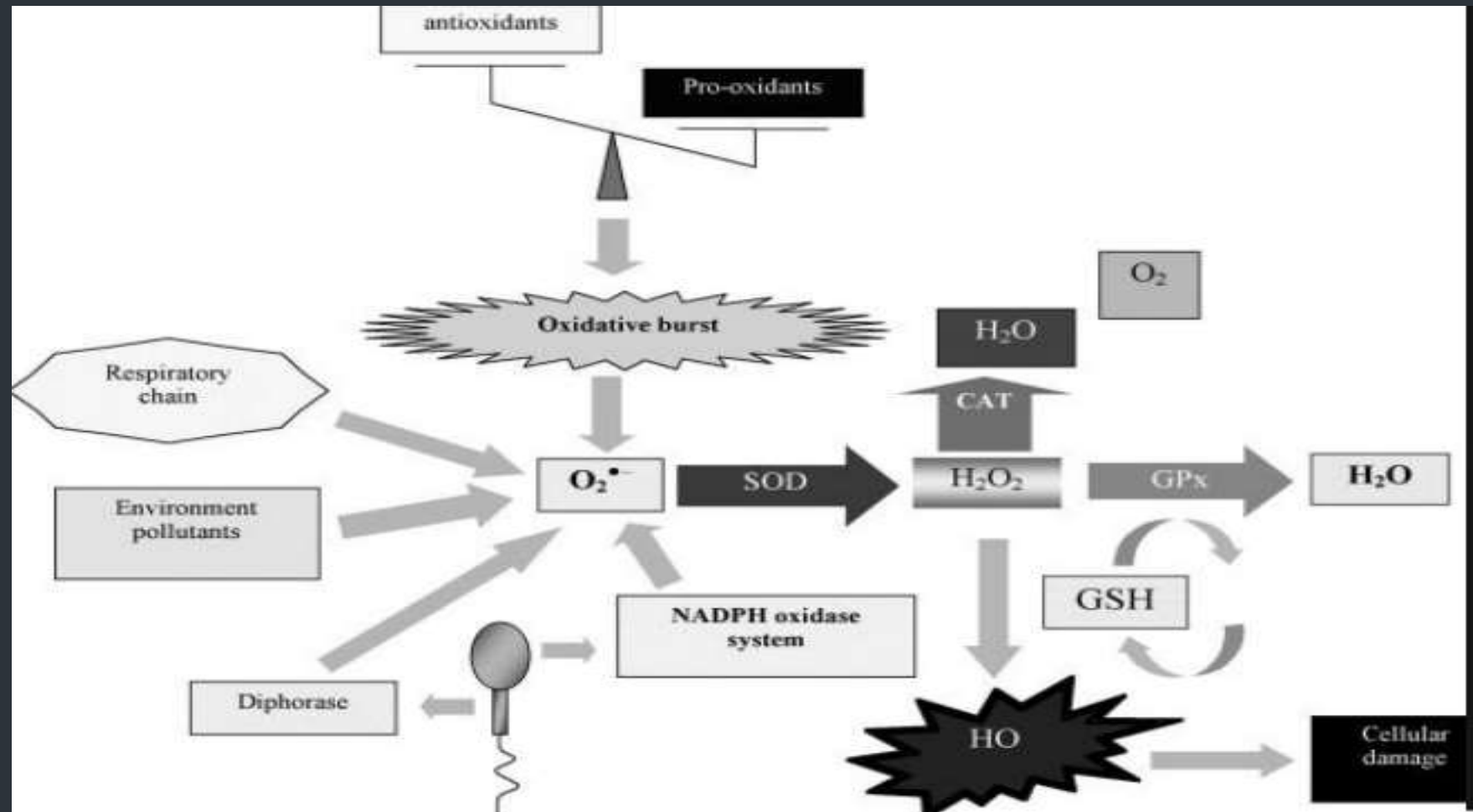
# PROTECTIVE EFFECTS OF SOD ON CARTILAGE



# Beberapa contoh makanan sumber antioksidan antara lain :

- ▶ Vitamin A : Wortel, brokoli, sayur hijau, bayam, labu, hati, kentang, telur, aprikot, mangga, susu dan ikan.
- ▶ Vitamin C : Lada/merica, cabe, peterseli, jambu biji, kiwi, brokoli, taoge, kesemek, pepaya, stroberi, jeruk, lemon, bunga kol, bawang putih, anggur, raspberri, jeruk kepruk, bayam, tomat dan nanas.
- ▶ Vitamin E : Asparagus, alpukat, buah zaitun, bayam, kacang kacangan, biji bijian, minyak sayur, sereal.
- ▶ Karotin : Beta karoten, lutein, likopen, wortel, labu, sayur sayuran hijau, buah buah berwarna merah, tomat, rumput laut.
- ▶ Polipenol : Buah beri, teh, bir, anggur, minyak zaitun, coklat, kopi, buah kenari, kacang, kulit buah, buah delima dan minuman anggur.

# Enzymatic neutralization of ROS



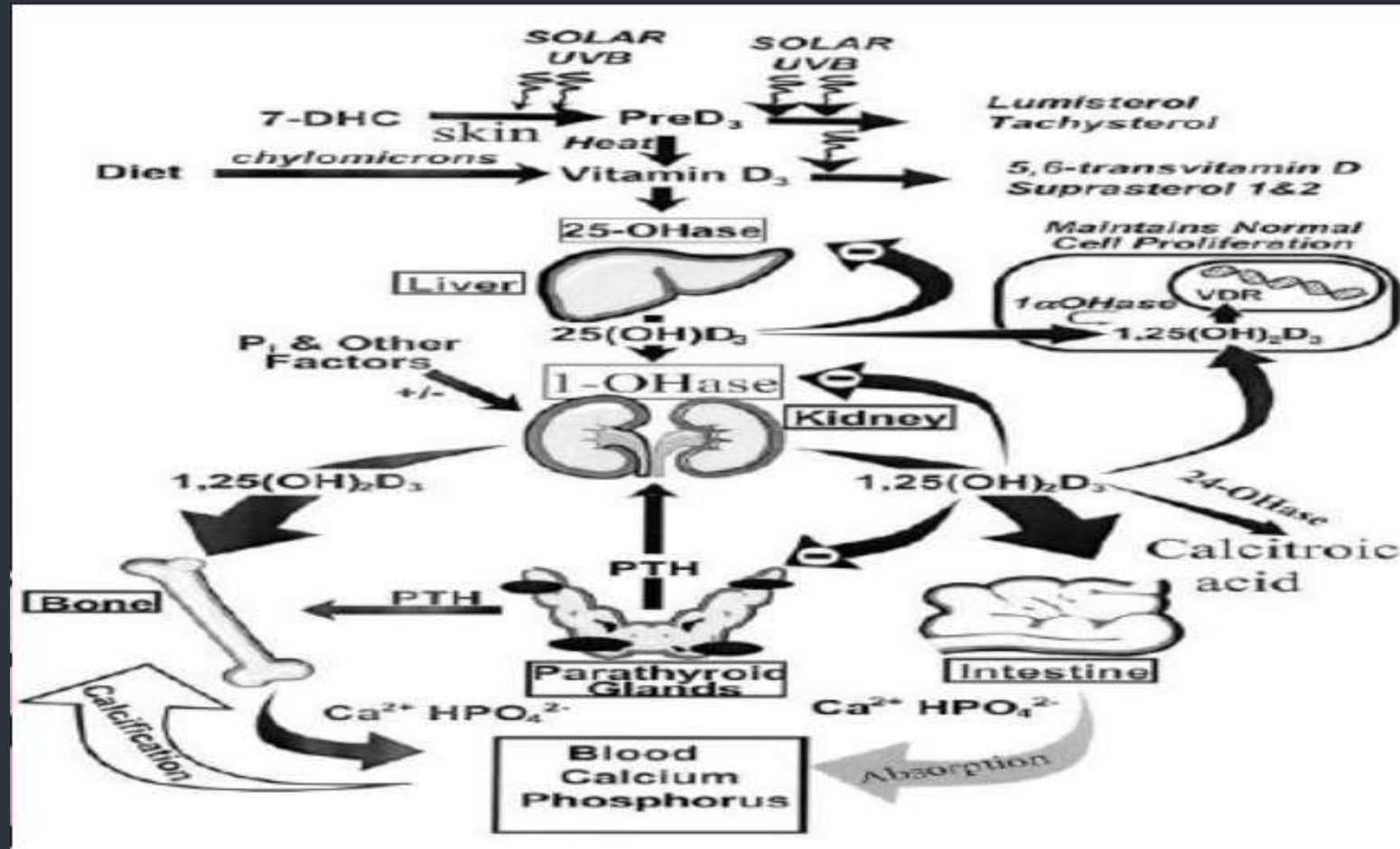


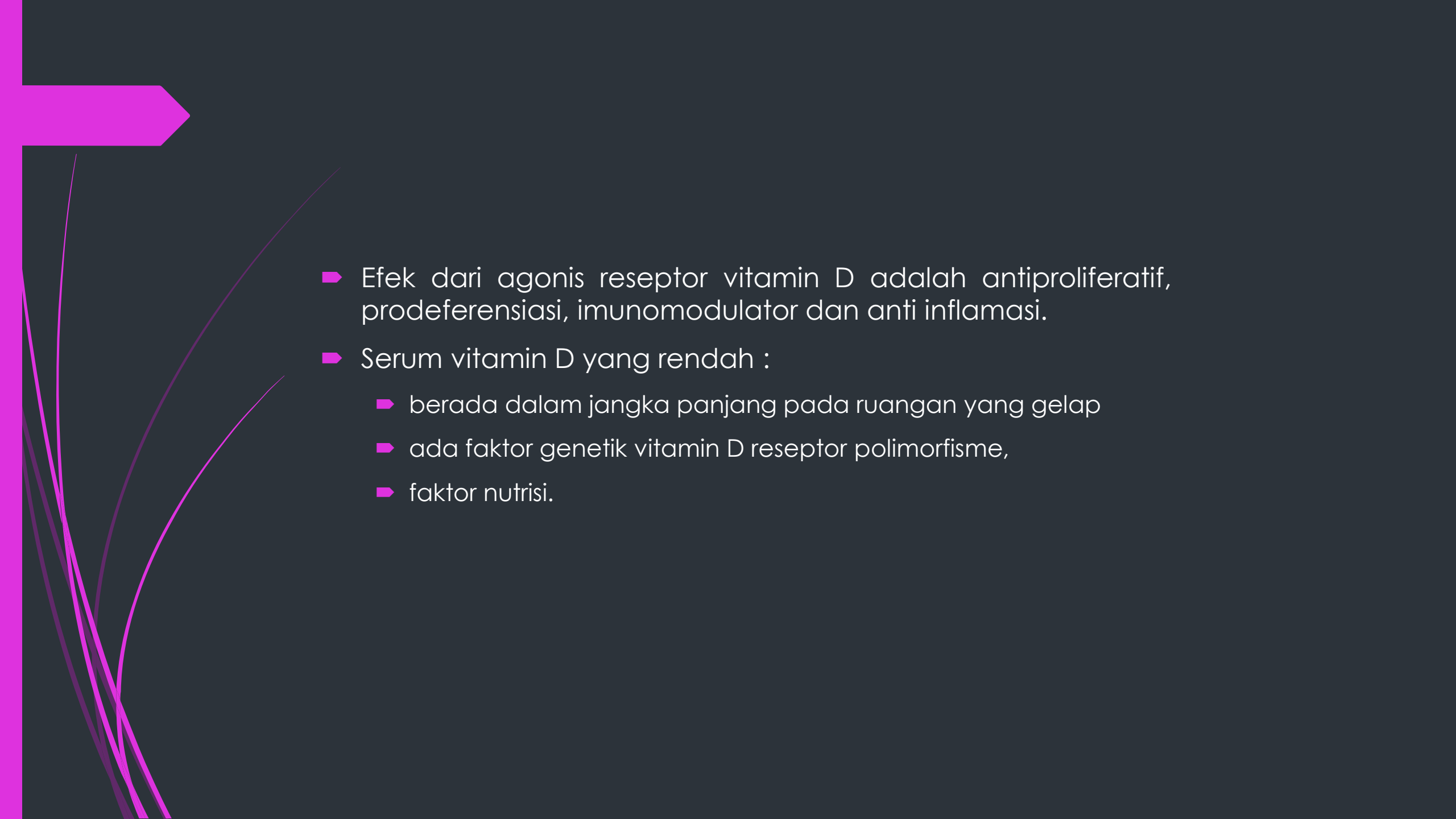



# PERAN VITAMIN D DAN PENYAKIT AUTOIMUN INFLAMATORI ARTRITIS

- ▶ Vitamin D merupakan sistem endokrin pada imun respon yang merubah fungsi sistem innate dan secara tidak langsung menghambat sistem adaptif.
- ▶ Bukti-bukti epidemiologi menunjukkan hubungan antara defisiensi vitamin D dan meningkatnya insiden penyakit autoimun.
- ▶ Hal ini juga dibuktikan dengan penghambatan pemberian agonis reseptor vitamin D dapat meregulasi penyakit autoimun.

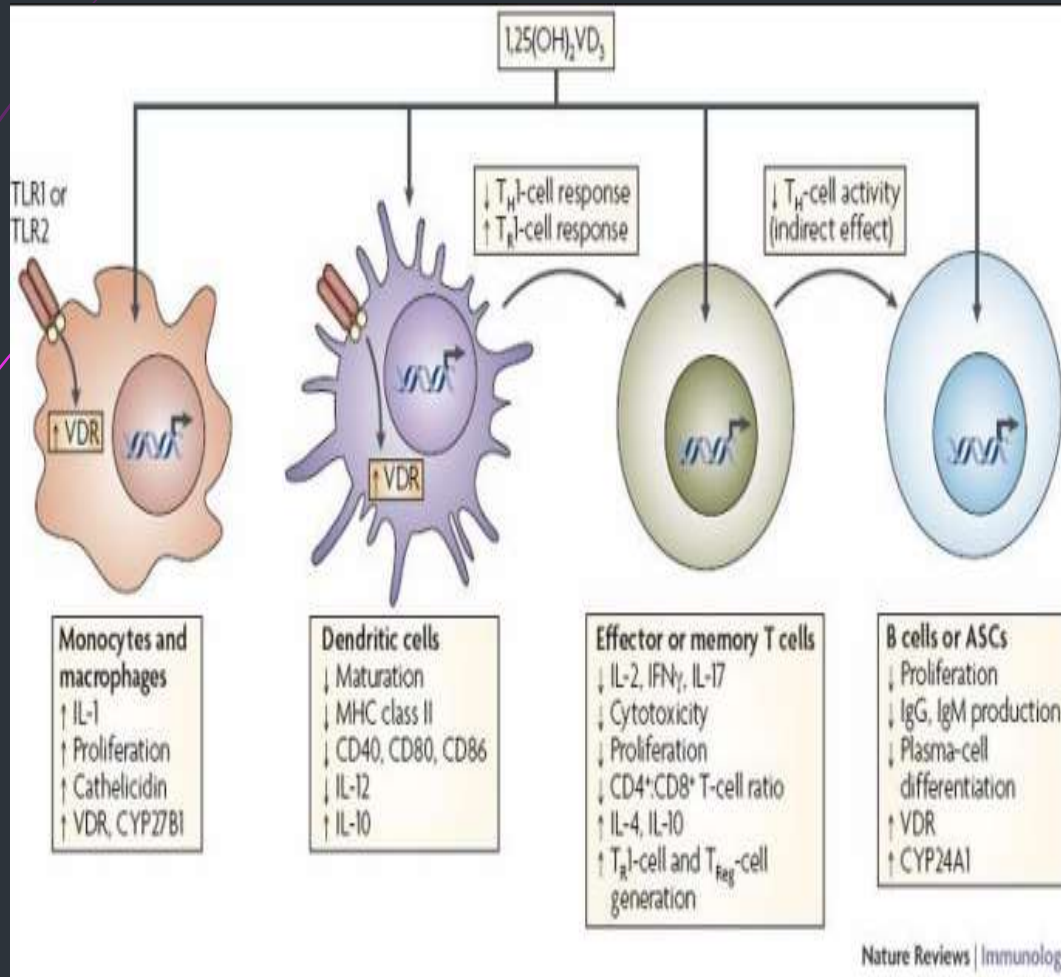
# Normal production of vitamin D



- 
- ▶ Efek dari agonis reseptor vitamin D adalah antiproliferatif, prodeferensiasi, imunomodulator dan anti inflamasi.
  - ▶ Serum vitamin D yang rendah :
    - ▶ berada dalam jangka panjang pada ruangan yang gelap
    - ▶ ada faktor genetik vitamin D reseptor polimorfisme,
    - ▶ faktor nutrisi.

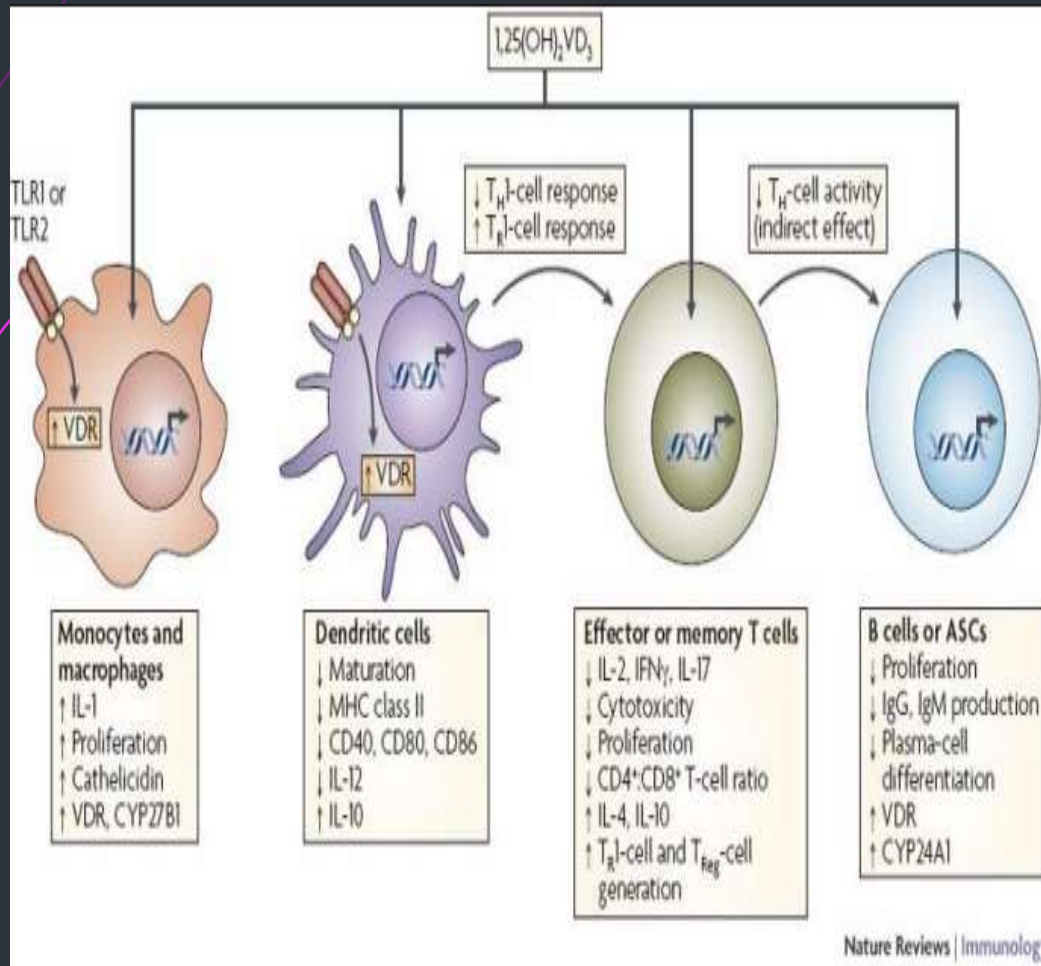
- 
- ▶ Vitamin D diklasifikasikan sebagai secosteroid yang sumber utamanya berasal dari kulit.
  - ▶ Meskipun vitamin D dikonsumsi yang berasal dari makanan, tetapi sebenarnya hanya mensuplai 20% dari kebutuhan tubuh.
  - ▶ Pada beberapa tahun terakhir ditemukan reseptor vitamin D pada sel imun sistem yang menunjukkan peran bahwa sel-sel ini menghasilkan vitamin D.
  - ▶ Diduga vitamin D merupakan imun regulator.
  - ▶ Defisiensi vitamin D secara epidemiology dihubungkan dengan kepekaan individu terhadap penyakit autoimun dan derajat beratnya penyakit.

# Vitamin D and immune response



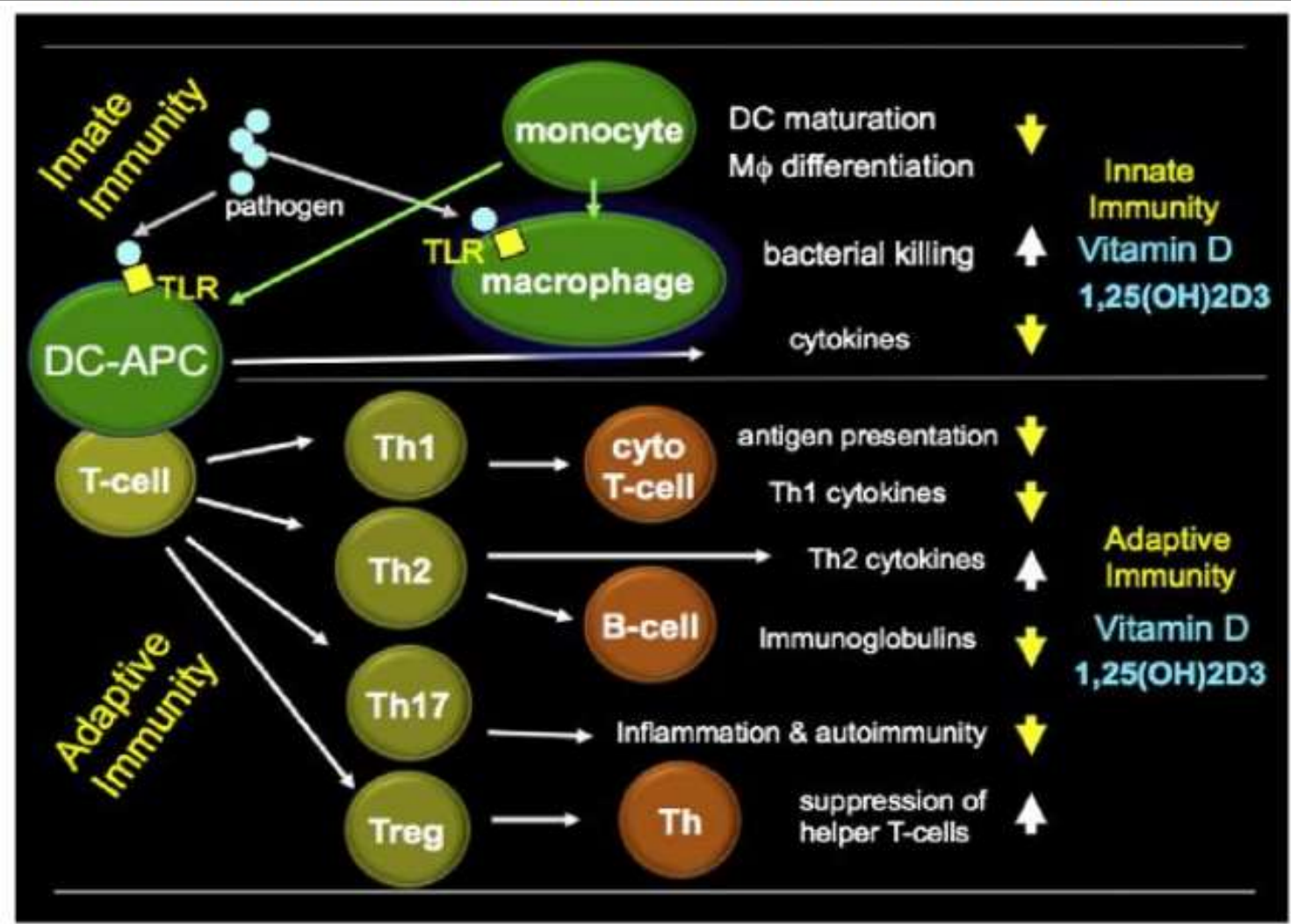
- ▶ Dalam bentuk aktif, vitamin D adalah 1,25 dihidroxy vitamin D3.
- ▶ Vitamin ini secara biologis mempunyai aktivitas mengatur pematangan tulang dan metabolisme kalsium, serta berperan sebagai imunomodulator melalui reseptor vitamin D yang ada pada sel APC dan sel T dan sel B yang teraktivasi.
- ▶ Peran vitamin D dalam imunomodulasi adalah meregulasi faktor transkripsi NFAT dan NF $\kappa$ B atau secara langsung mengaktifasi respon elemen pada regio promoter gen sitokin.

# Mekanisme vitamin D sebagai imunomodulasi

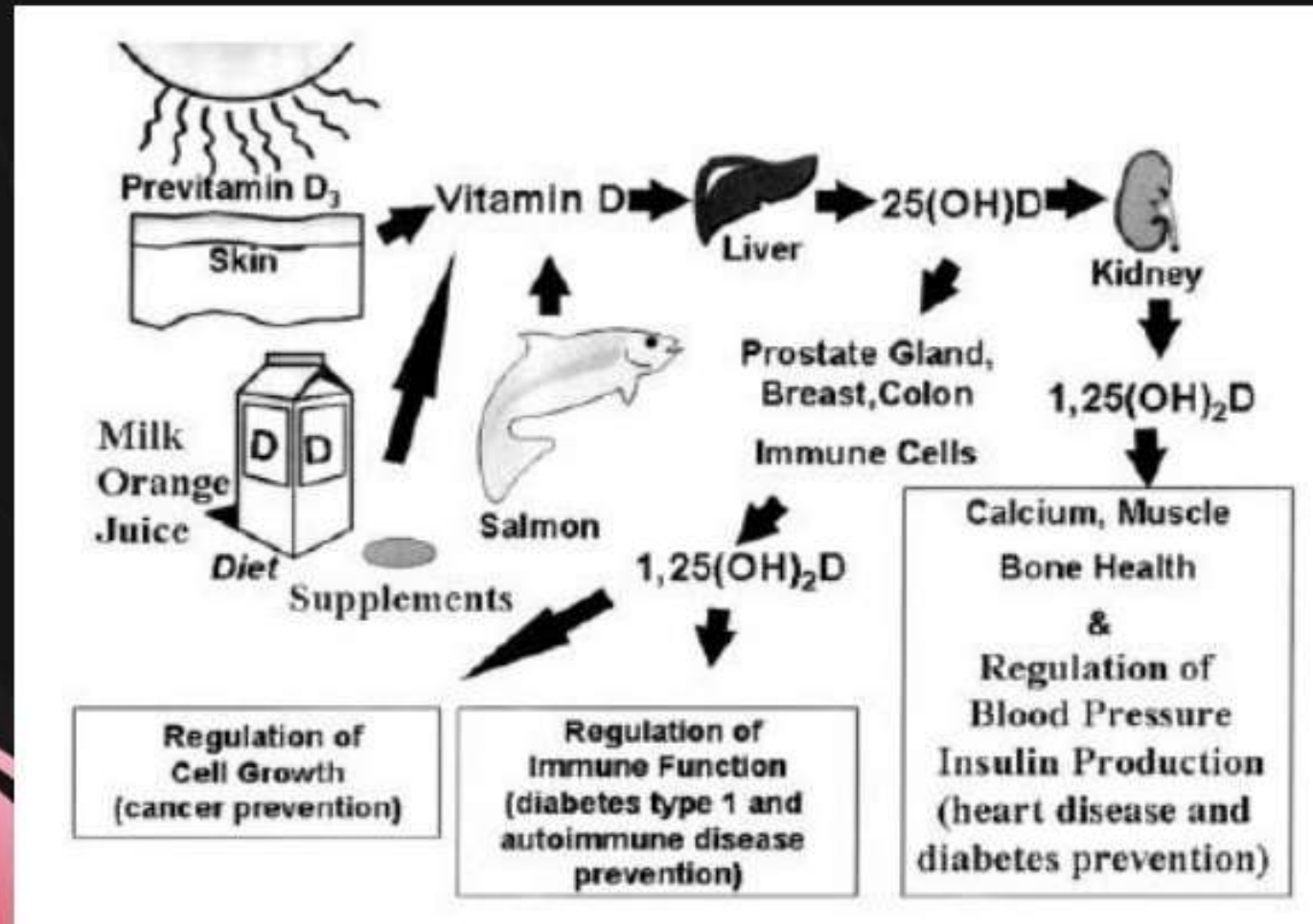


- Sel dendrit merupakan target primer untuk imunomodulator target dari vitamin D.
- Diduga vitamin D menghambat sel dendrit berdeferensiasi dan maturasi sehingga menurunkan ekspresi MHC kelas II, kostimulator molekul, CD40, CD80 dan CD86 dan menurunkannya produksi IL-12.
- Vitamin D juga meningkatkan produksi IL-10 yang menyebabkan sel dendrit mengalami apoptosis.
- Selain itu vitamin D menghambat aktivasi sel T yang diaktifkan oleh sel dendrit.
- Terapi vitamin D menghambat progenitor, sel limfoid, sel T dan sel B.

# Mechanism of Vitamin D induced Autoimmune

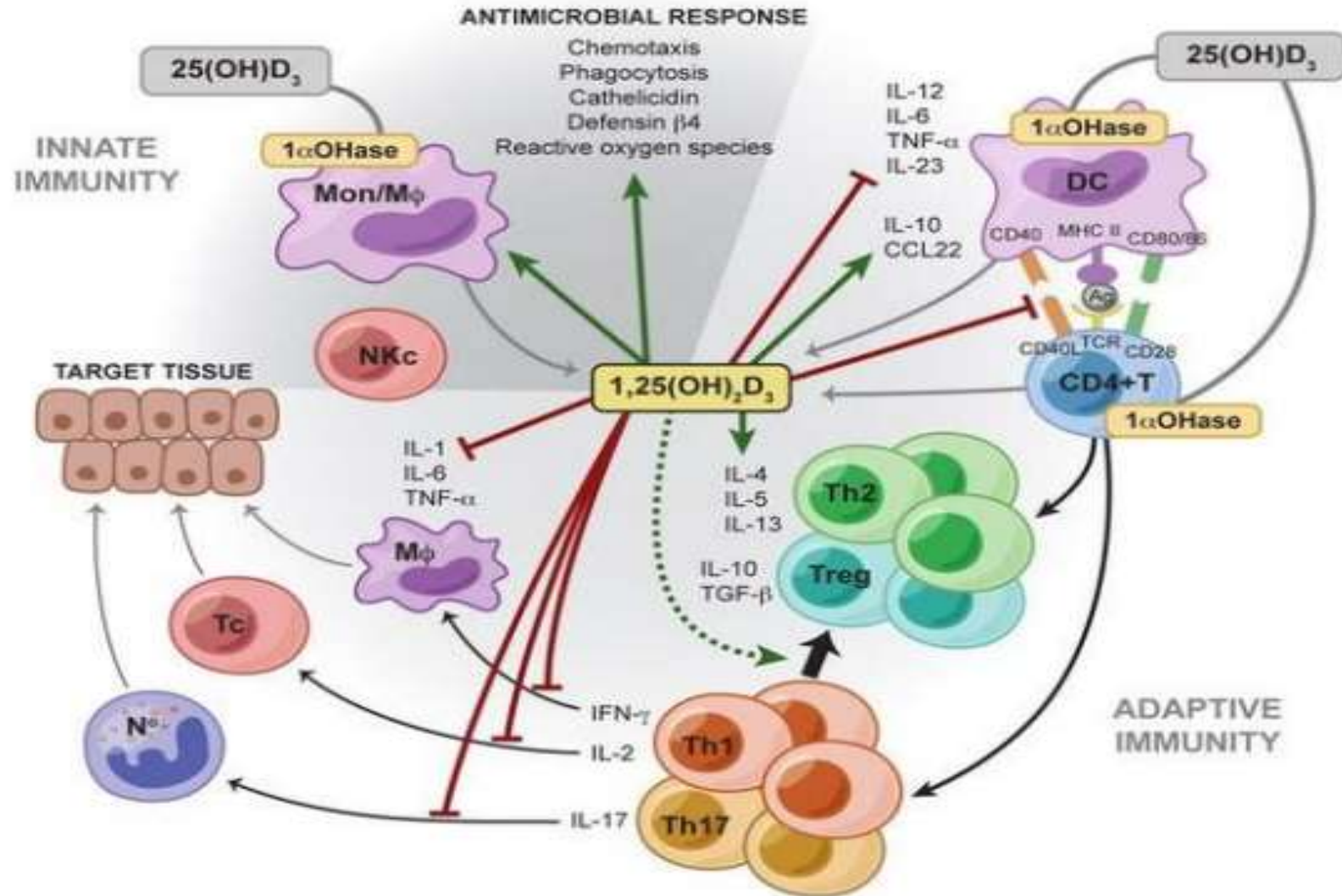


# Effect Vitamin D in Autoimmune





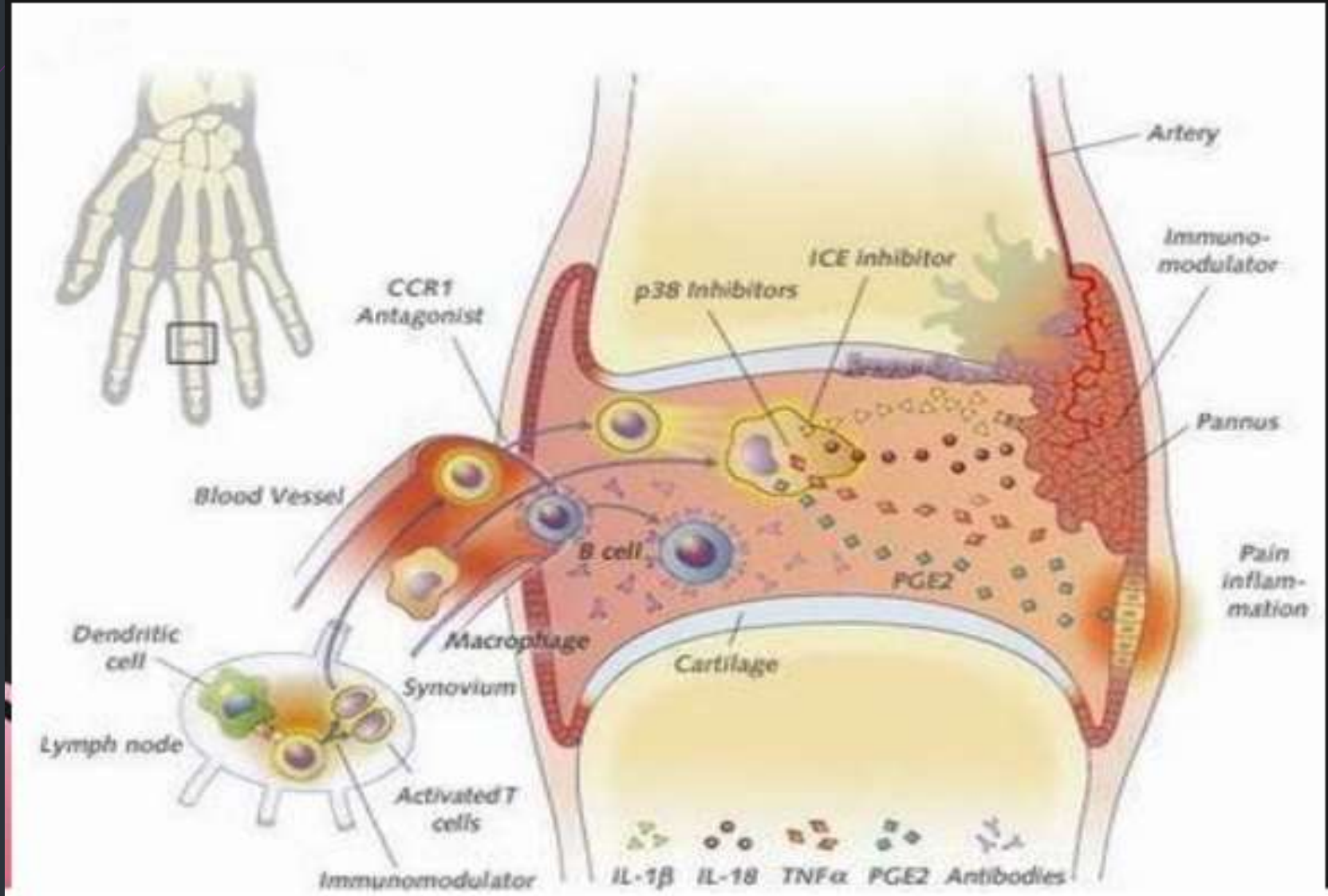
# Cytokines and Vitamin D

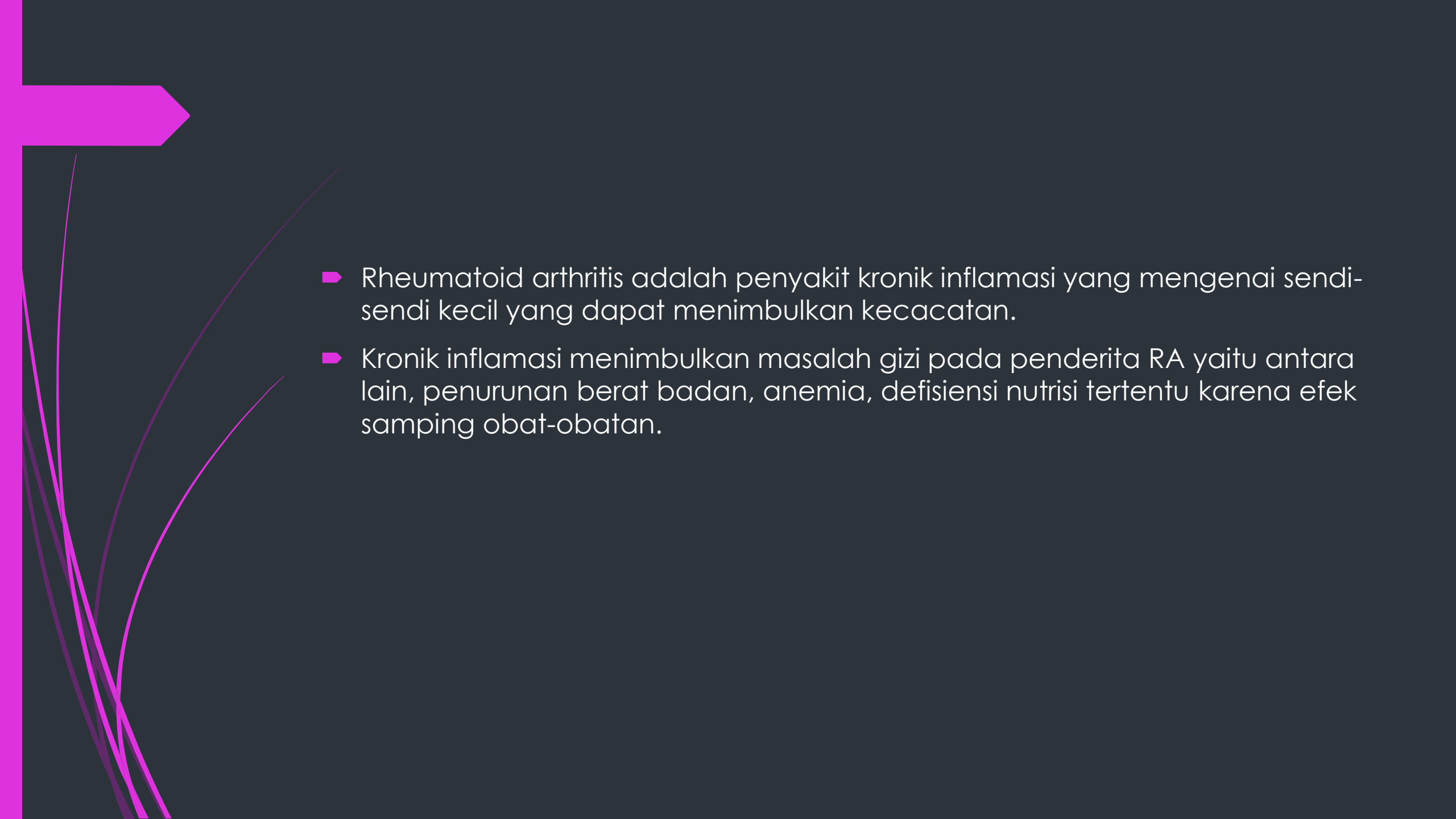


# Vitamin D pada RA

- ▶ Pada RA studi akhir-akhir ini yang mengevaluasi hubungan suplemen vitamin D pada insiden RA.
- ▶ Selama 11 tahun 152 kasus RA dibandingkan antara yang mendapat vitamin D dosis tinggi dan yang mendapat vitamin D dosis rendah.
- ▶ Disimpulkan bahwa yang mendapat vitamin D dosis tinggi mempunyai risiko RA yang rendah.
- ▶ Laporan terakhir dikatakan bahwa vitamin D juga berdampak pada aktivitas penyakit RA.
- ▶ Dengan meningkatkan kadar vitamin D sebanyak 10 ng/ml dapat menurunkan skor DASH 28 sebesar 0,3 dan menurunkan CRP sebesar 25%.

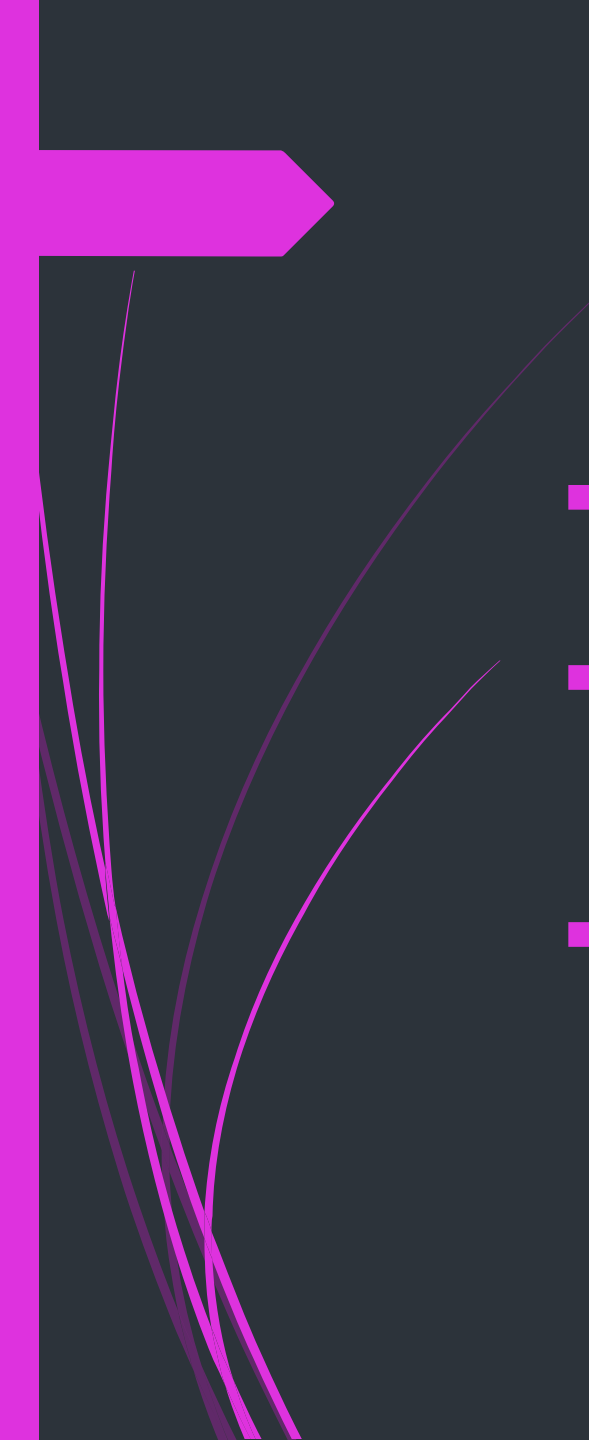
# Rheumatoid Arthritis and Diet

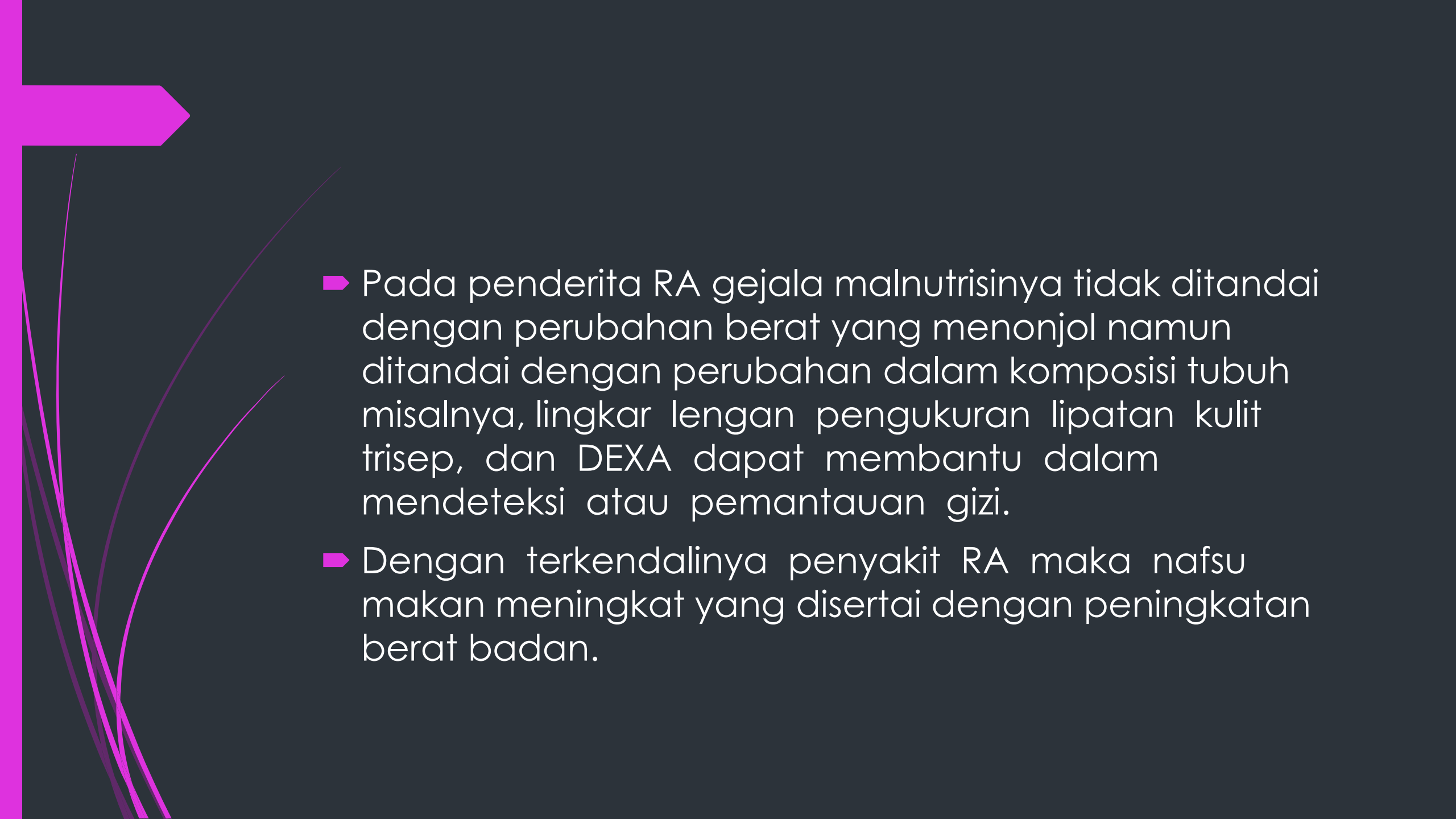


- 
- ▶ Rheumatoid arthritis adalah penyakit kronik inflamasi yang mengenai sendi-sendi kecil yang dapat menimbulkan kecacatan.
  - ▶ Kronik inflamasi menimbulkan masalah gizi pada penderita RA yaitu antara lain, penurunan berat badan, anemia, defisiensi nutrisi tertentu karena efek samping obat-obatan.

# Malnutrisi pada RA

- ▶ Penderita dengan RA sering kurus dan kekurangan gizi.
- ▶ Mediator inflamasi terutama sitokin IL-6, IL-1 dan TNF- $\alpha$  diketahui berperan penting dalam menginduksi anoreksia, mual muntah, katabolisme energi yang berat yang terjadi pada pasien penyakit kronik yang menyebabkan penurunan berat badan.
- ▶ Indikator gizi buruk juga termasuk cachexia arthritis, yang melibatkan pengecilan otot.


- 
- Roubenoff *et al*, menemukan bahwa sebagian besar pasien RA menunjukkan *cachexia arthritis*.
  - Penilaian kalori dan asupan protein ini penting karena asupan yang tidak memadai akan lebih mempercepat hilangnya otot.
  - Pengecilan otot juga mempengaruhi status fungsional dan mobilitas, yang dapat mengganggu kualitas hidup penderita RA.


- 
- Pada penderita RA gejala malnutrisinya tidak ditandai dengan perubahan berat yang menonjol namun ditandai dengan perubahan dalam komposisi tubuh misalnya, lingkar lengan pengukuran lipatan kulit trisep, dan DEXA dapat membantu dalam mendeteksi atau pemantauan gizi.
  - Dengan terkendalinya penyakit RA maka nafsu makan meningkat yang disertai dengan peningkatan berat badan.


# Anemia pada RA

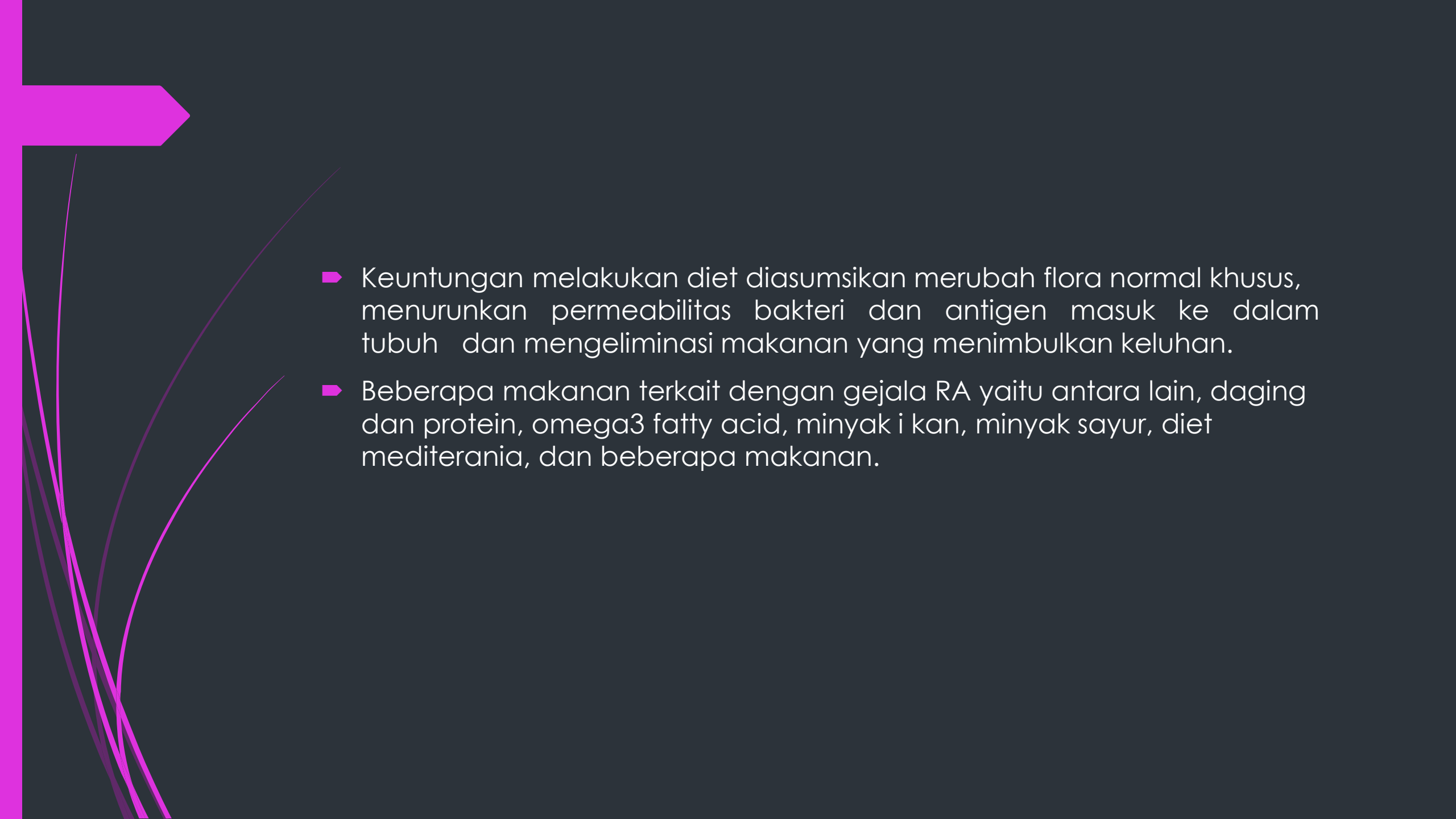
- Anemia penyakit kronik disebabkan *immune driven*, dimana sitokin dan sel- sel retikuloendotelial menginduksi perubahan homeostasis besi, proliferasi sel progenitor eritroid, produksi eritropoietin oleh ginjal, berkurangnya umur eritrosit, yang semuanya berkontribusi pada patogenesis terjadinya anemia penyakit kronik.
- Tiga faktor yang menyebabkan anemia pada penyakit kronik yaitu distribusi besi yang banyak disimpan dalam jaringan retikuloendothelial, penekanan sistem hematopoetic oleh TNFa dan Interferon- $\gamma$  dan penekanan sintesa eritropoetin di ginjal oleh IL-1.



- 
- Anemia penyakit kronik ditandai dengan gangguan keseimbangan besi dimana terdapat peningkatan absorpsi besi dan retensi besi didalam sel oleh sistem retikuloendotelial, sehingga menimbulkan kekacauan besi pada sirkulasi.
  - Besi pada sirkulasi banyak disimpan didalam sel retikuloendothelial.
  - Hal ini menyebabkan gangguan penyediaan besi pada eritroid sel progenitor dan menyebabkan kadar besi menurun di perifer sehingga mengganggu eritropoisis.

- 
- Tata laksana penyakit reumatik pada umumnya difokuskan untuk menurunkan aktivitas penyakit dengan memberikan obat-obatan antara lain NSAID, kortikosteroid dan DMARDs.
  - Tata laksana diet seringkali tidak menjadi fokus terapi karena belum banyak bukti bahwa dengan diet akan memperbaiki atau menurunkan aktivitas penyakit.

- 
- ▶ Pada awalnya RA dikaitkan dengan makanan tertentu, sehingga terapi diet sudah dilakukan sejak tahun 1920 oleh Ralph Pemberton.
  - ▶ Dengan berjalannya waktu dan perkembangan teori patogenesis RA mulai berkembang, maka terapi diet dipandang tidak bermanfaat oleh sebagian besar klinisi.
  - ▶ Namun, pada dua dekade ini banyak studi yang meneliti efek diet pada RA terutama diet yang mengandung *Eicosanoids*, karena menurut beberapa studi dengan diet yang banyak mengandung omega3 fatty acid dapat menurunkan gejala RA.

- 
- ▶ Keuntungan melakukan diet diasumsikan merubah flora normal khusus, menurunkan permeabilitas bakteri dan antigen masuk ke dalam tubuh dan mengeliminasi makanan yang menimbulkan keluhan.
  - ▶ Beberapa makanan terkait dengan gejala RA yaitu antara lain, daging dan protein, omega3 fatty acid, minyak ikan, minyak sayur, diet mediterania, dan beberapa makanan.

## An Rheumatoid Arthritis diet


- Rich in vitamins and minerals (to promote healthy and muscle movement thus relief of symptoms of arthritis)
- Low-fat and balanced
- Rich in omega-3 fatty acids that are found in canola oil, salmon oil, soybean oil, soybeans, walnut oil and walnuts, avocado oil and fresh avocado (omega-3 fatty acids have an essential role in the inflammatory pathway of our body)
- Increased intake of raw or steamed foods such as fruits, chicken, fish, whole grains and vegetables
- High intake of fruits, vegetables, grains and other foods high in phytonutrients

# 1. Diet Daging dan Protein Hewani

- ▶ Daging yang masih berwarna merah mengandung proinflamatori karena banyak mengandung *arachidonic acid* dan mengandung fatty acid yang dapat memproduksi *Eicosanoids* proinflamatori.
- ▶ Dari studi dilaporkan bahwa individu yang mengonsumsi daging yang masih merah mempunyai risiko RA lebih tinggi.
- ▶ Hubungan ini makin meningkat untuk penderita perokok dan konsumsi buah-buahan.
- ▶ Meskipun total konsumsi daging dan protein masih berhubungan dengan risiko terjadinya poliarthritis inflamasi.
- ▶ Akan tetapi bila diberlakukan pada pasien RA ternyata tidak banyak perubahan yang bermakna dari gejalanya.
- ▶ Hal ini dilakukan penelitian dengan populasi yang lebih besar lagi.

## 2. Minyak Sayur Dan Diet Mediterania


- Diet mediterania sedikit mengandung daging yang masih merah dan lebih banyak mengandung ikan dan sumber lemak didapat dari minyak sayur serta mengandung sayuran, buah-buahan, sereal, kacang-kacangan dan biji-bijian, olive oil.
- Skoldstam dkk melakukan uji random clinical pada 56 pasien selama 12 minggu dibandingkan diet normal, menunjukkan setelah 12 minggu terdapat perubahan nyeri yang diukur dengan VAS.
- McKellar *et al* tahun 2007 yang melakukan penelitian pada 130 pasien yang diberikan diet mediterania selama 12 minggu menunjukkan perbaikan skor HAQ.

- 
- ▶ Minyak sayur kaya akan omega-3 dimana bila dimetabolisme banyak mengandung *eicosatetraenoic acid* yang bersifat antiinflamatori.
  - ▶ Kondisi ini sama dengan  $n-3$  *polyunsaturated fatty acid* yang berasal dari minyak ikan.
  - ▶ Pada *case control* studi yang meneliti tentang potensi anti oksidan pada inflamatori arthritis disimpulkan bahwa konsumsi buah, sayuran dan vitamin C yang rendah meningkatkan risiko inflamatori arthritis.

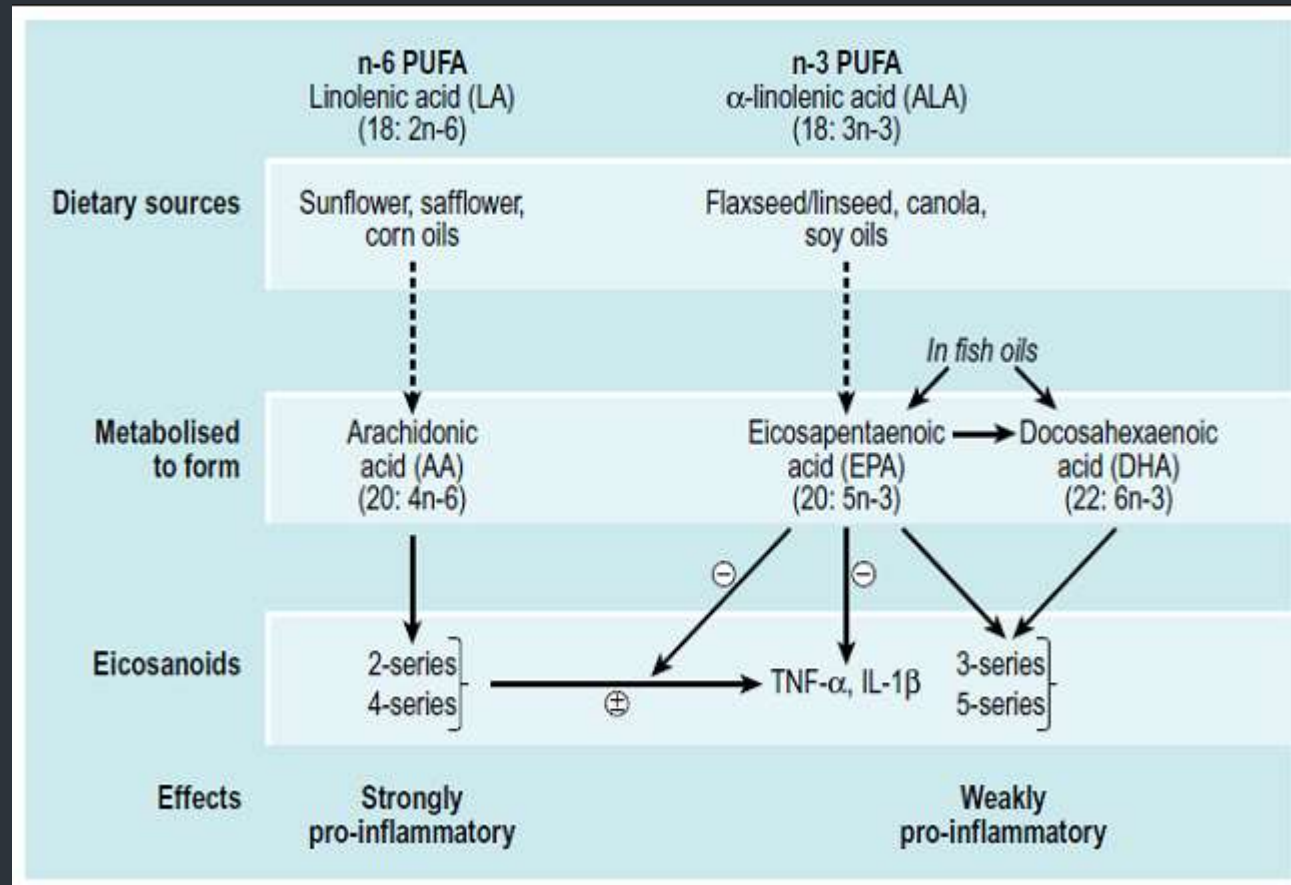


### 3. Diet *polyunsaturated fatty acid* (PUFA)

- ▶ PUFA diklasifikasikan sebagai n-3, n-6, n-9 yang dibedakan berdasarkan posisi rantai asam lemak yang paling akhir.
- ▶ PUFA dimetabolisme oleh COX dan LOX dalam beberapa *Eicosanoids*.
- ▶ Bila diet utama PUFA yang kelompok n-3 artinya dietnya banyak mengandung derivat *Eicosanoids* yang merupakan protein proinflamatori, sedangkan PUFA kelompok n-6 hasil akhir metabolismenya lebih banyak mengandung antiinflamatori.

- 
- ▶ Diet modern di Negara barat saat ini mengandung n-3 PUFA yang rendah dan tinggi n-6 PUFA.
  - ▶ Makanan yang mengandung n-3 PUFA antara lain kacang kedelai, flaxseed, kenari, ikan, minyak kanola.
  - ▶ Makanan yang mengandung n-6 PUFA yaitu minyak dari bunga matahari, jagung dan daging.
  - ▶ Diet tinggi n-3 PUFA berkorelasi dengan penurunan insiden kardiovaskuler, peran anti inflamasi dari asam lemak belum banyak dilaporkan.


# Diet PUFA






## Diet *polyunsaturated fatty acid* menurunkan aktivitas penyakit RA (Minyak ikan)

- ▶ *Polyunsaturated* mengandung *eicosapentaenoid*, *docosahexaenoic*, *omega3 acid of linolenic*.
- ▶ Metabolisme oksidatif dari *arachidonic* yaitu *eicosapentaenoid acid*, *docosahexaenoic* oleh enzim 5 lipooxygenase menghasilkan lipoksid hidrolase dan glutathion s-transferase yang akhirnya menghasilkan leukotrin.
- ▶ Leukotrin mempunyai efek *chemotatic agent*, meningkatkan inflamatori activator dengan meningkatkan permeabilitas vaskuler, meningkatkan mikrotrombus melalui jalur PAF, edema mukosa, nyeri, hangat, kemerahan yang merupakan bagian tanda inflamasi.

- 
- ▶ Terapi dengan minyak ikan yang merupakan fatty acid yaitu  $\alpha$ -linolenic acid yang berasal dari ikan diubah menjadi prostaglandin, dimana lemak jenuh banyak dikonsumsi pada *western diet*.
  - ▶ *Linolenic acid* akan diubah oleh *arachidonic acid* ke dalam prostaglandin. Prostaglandin berperan dalam RA.
  - ▶ Pada tahun 1985, Lee et al melakukan diet kaya minyak ikan yang mempunyai anti inflamatori dengan menghambat *5-lipoxygenase* pathway di dalam neutrofil dan monosit sehingga terjadi penghambatan fungsi neutrofil.
  - ▶ Pada tahun 1978 Mead and Myrtle meneliti berbagai macam fatty acid yang efeknya mempengaruhi sistem imun.

- 
- ▶ Kramer tahun 1985 menjelaskan pasien-pasien RA yang menggunakan diet fat polyunsaturated seperti diet orang Eskimo yang mengandung *eicosapentaenoid acid*.
  - ▶ Pada tahun 1986 McCall membuktikan diet yang kaya akan omega3 fatty acid menurunkan derajat inflamasi pada tikus.
  - ▶ Contohnya omega3 fatty acid mengandung efek antiinflamatori, sehingga secara signifikan menurunkan sitokin inflamatori.
  - ▶ Studi observasional yang mengevaluasi diet pada RA dan beberapa studi double blind, studi ini melaporkan bahwa omega3 fatty acid, suplemen mempunyai efek antiinflamatori, memperbaiki kaku sendi, nyeri sendi dan penurunan penggunaan NSAID.

## 4. Diet Vegetarian

- ▶ Diet vegetarian pada RA saat ini banyak dipublikasi.
- ▶ Tujuan daripada diet vegetarian adalah menjaga berat badan.
- ▶ Kandungan diet vegetarian adalah buah-buahan dan lemak jenuh dengan jumlah yang rendah.
- ▶ Dengan diet vegetarian diharapkan kadar mediator inflamasi tubuh menurun karena *arachidonic acid* rendah, adanya anti oksidan mengurangi ROS yang dapat menimbulkan stres oksidatif yang berperan dalam kerusakan sel.
- ▶ Tujuan diet vegetarian antara lain juga menurunkan antigen yang berasal dari makanan.

# Vitamin D pada SLE

- ▶ Akhir-akhir ini banyak studi mengenai vitamin D defisiensi dihubungkan dengan aktivitas penyakit SLE.
- ▶ Suatu penelitian cohort sebanyak 123 pasien SLE yang dibandingkan dengan 240 kontrol, dilaporkan bahwa pasien SLE cenderung defisiensi vitamin D dibanding kontrol khususnya pada populasi kaukasian.
- ▶ Kadar terendah pada populasi adalah  $< 10$  ng/ml.
- ▶ Dengan aktifnya penyakit SLE makin rendah kadar vitamin D dan pada studi yang terakhir menunjukkan pada pasien SLE pada umumnya terdapat defisiensi vitamin D dan dikaitkan dengan larangan paparan matahari.
- ▶ Vitamin D defisiensi terkait dengan gejala kelemahan, tetapi tidak signifikan dengan aktivitas penyakit.





## Beberapa suplemen dan fungsinya :


- ▶ Ekstrak minyak alpukat dan kacang kedelai, dapat mengurangi peradangan.
- ▶ Nanas yang mengandung bromelain dapat meningkatkan perbaikan tulang rawan.
- ▶ Jahe memiliki efek anti-inflamasi.
- ▶ Kunyit (curcuma) dapat menghilangkan rasa sakit dan kekakuan.

# High Purine Nutrition and Gout




# Gout and Diet





- 
- ▶ Gout adalah penyakit heterogen yang diakibatkan oleh penumpukan monosodium urat atau kristal monosodium urat akibat supersaturasi asam urat, karena hiperurisemi yang termasuk penyakit metabolik sindrom.
  - ▶ Gout sangat terkait dengan hiperurisemia tetapi, tidak semua penderita hiperurisemia menderita gout, hanya 5% penderita hiperurisemia asimtomatik
  - ▶ Hiperurisemia terjadi bila kadar asam urat melebihi daya larutnya di dalam plasma, batas kelarutannya 6,7 mg/dl pada suhu 37°C.
  - ▶ Hiperurisemia didefinisikan bila kadar asam urat > 7,0 mg/dl (420 µmol/L). Asam urat merupakan metabolisme dari purin.

# Hyperuricemia


Produksi asam urat berlebihan	Ekskresi asam urat yg turun
Hiperurisemia Primer : <ul style="list-style-type: none"><li>• Idiopathic,</li><li>• HGRT deficiency,</li><li>• PRPP synthetase super activity</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gagal ginjal</li><li>• Dehidrasi</li><li>• Diuretik</li><li>• Ketoasidosis, laktoasidosis</li><li>• Obat : dosis rendah aspirin</li><li>• Hipertensi</li><li>• hiperparatiroid</li></ul>
Hiperurisemia Sekunder : <ul style="list-style-type: none"><li>• Diet tinggi purin</li><li>• Nucleotide turn over yang meningkat ( mieloproliferatif, kanker, psoriasis, anemia hemolitik)</li><li>• Alkohol</li><li>• Kegemukan , hipertrigliserida, Diabetes Mellitus</li><li>• <i>Glycogen storage diseases</i></li></ul>	

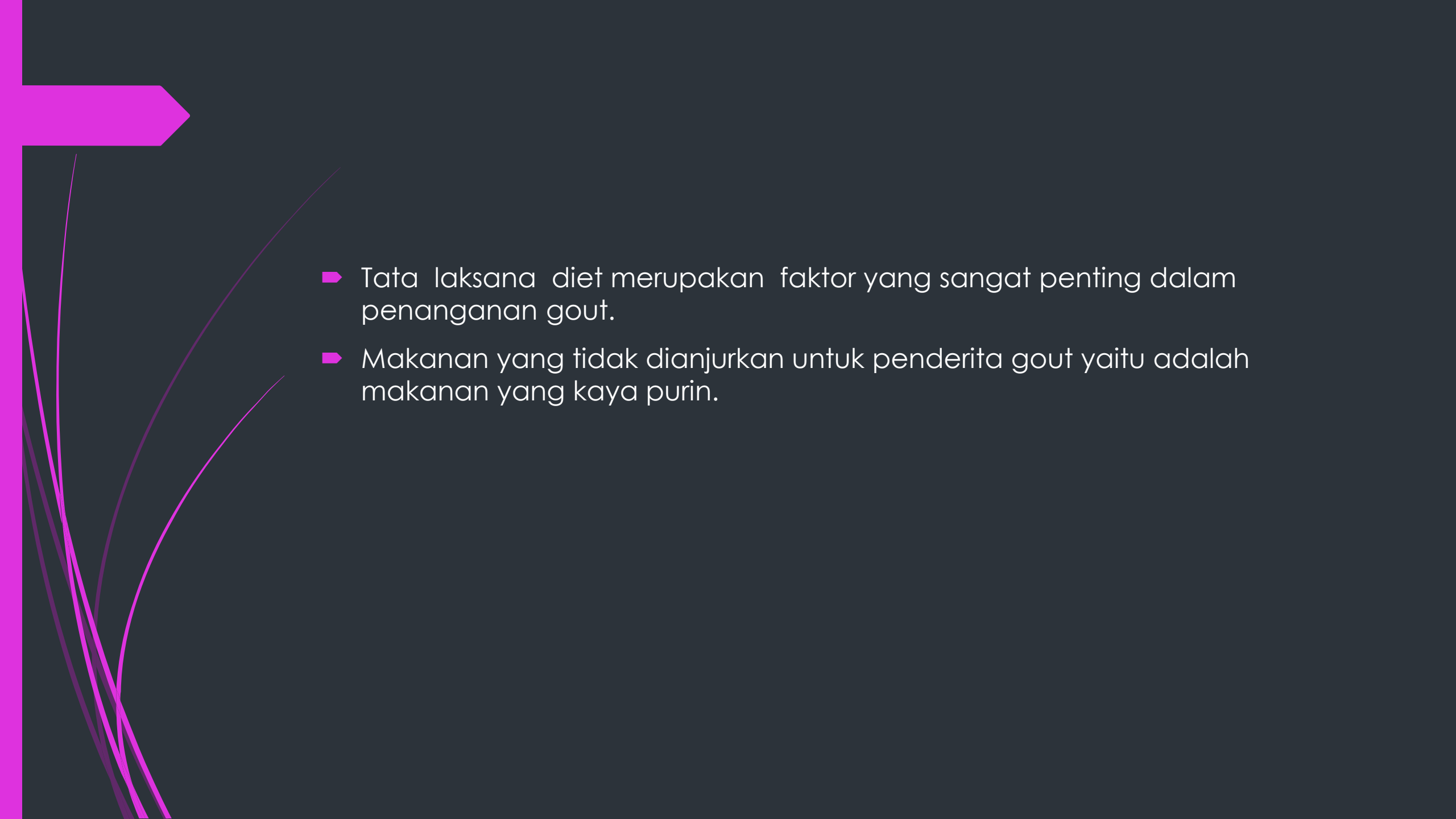
- 
- Gout terkait dengan hipertensi, hiperglikemi, obesitas dan dislipidemi yang merupakan penyakit metabolik sindrom.
  - Dari 168 penderita gout 43,6% merupakan kelompok metabolik sindrom.
  - Metabolik studi menunjukkan bahwa meningkatnya purin di dalam tubuh, maka dapat meningkatkan kadar asam urat di dalam darah.
  - Oleh karena itu pasien gout seringkali dilakukan diet terhadap purin. Dengan diet rendah purin dapat menurunkan serum urat sampai sekitar 1 mg/dL.

- 
- ▶ Prevalensi gout sekitar 3% pada populasi sering pada laki-laki dengan umur rerata sekitar 40 tahun.
  - ▶ Wanita akan mempunyai risiko gout setelah menopause karena estrogen meningkatkan ekskresi asam urat.
  - ▶ Gout merupakan penyakit metabolisme purin yang ditandai dengan kadar asam urat yang tinggi yang disertai pengendapan kristal monosodium urat pada sendi dan sekitar sendi dan ditandai dengan deposit kristal di bawah kulit yang berbentuk topi.
  - ▶ Bila terjadi serangan akut gout, terjadi tanda-tanda inflamasi pada sendi.
  - ▶ Sendi yang sering terserang adalah ibu jari kaki, pergelangan kaki, lutut, pergelangan tangan, jari-jari dan siku.

- 
- ▶ Berat badan dan Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah prediktor dari kadar asam urat.
  - ▶ Kegemukan dan obesitas meningkatkan risiko terkena gout dan serangan asam urat.
  - ▶ Distribusi lemak pusat dapat diukur dengan menggunakan lingkar pinggang dan risiko meningkatnya gout bila lingkar pinggang lebih dari 100 cm untuk pria 88 cm untuk wanita.



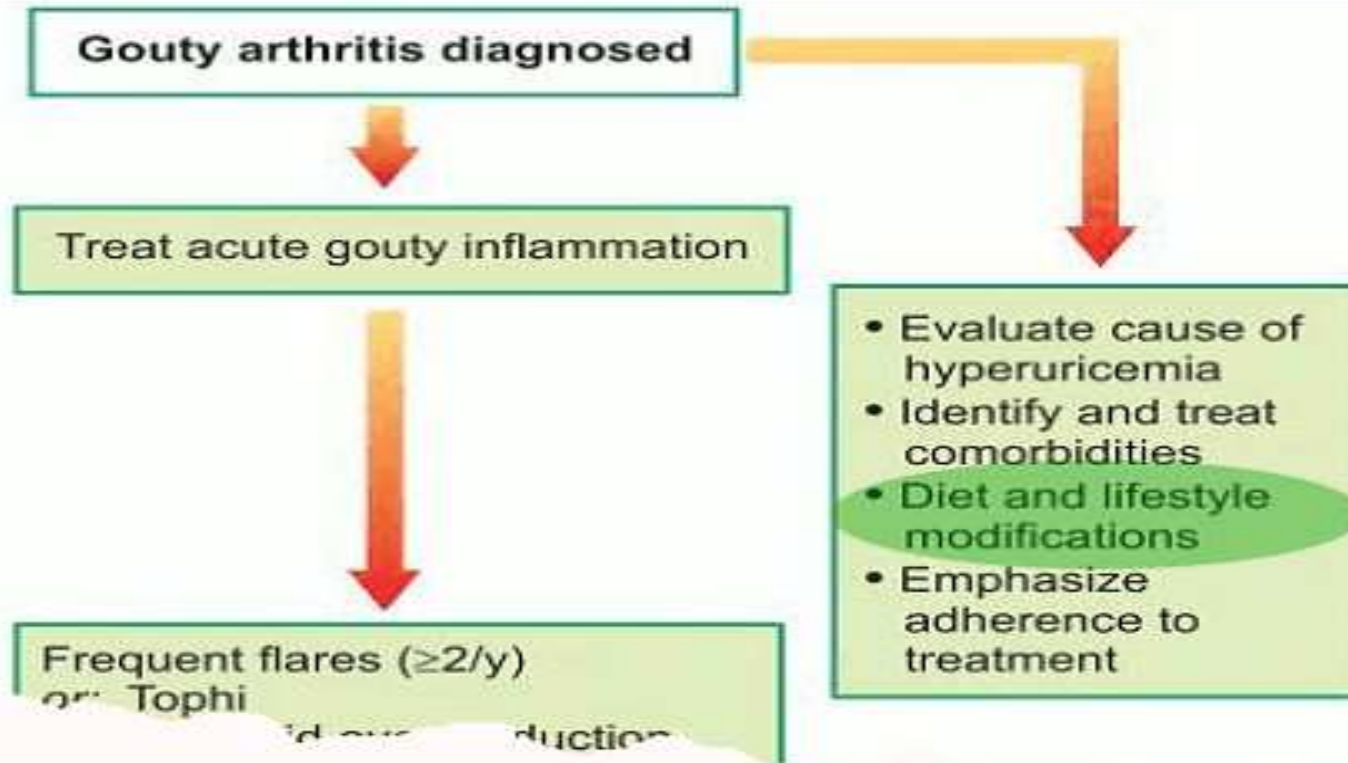
- 
- ▶ Obat yang mempengaruhi sintesis asam urat atau ekskresi antara lain proben esid, *sulfinpyrazone*, dan allopurinol.
  - ▶ NSAID digunakan untuk mengendalikan inflamasi.
  - ▶ Komplikasi NSAID antara lain kekurangan asam folat dan zat besi karena perdarahan lambung.
  - ▶ Obat untuk menekan aktivitas neutrofil yaitu *colchicine*.
  - ▶ Efek samping *colchicine* yaitu mual, muntah, dan diare.


- 
- ▶ Tata laksana diet merupakan faktor yang sangat penting dalam penanganan gout.
  - ▶ Makanan yang tidak dianjurkan untuk penderita gout yaitu adalah makanan yang kaya purin.

# Management of Gout

## Diet In A Gout Management Plan

**FIGURE 10.2 — Comprehensive Gout Treatment Plan After Diagnosis**



- 
- ▶ Pada individu sehat, telah menunjukkan bahwa diet bebas purin dapat mengurangi kadar asam urat dalam darah, dan dalam studi yang menempatkan peserta di kedua diet rendah purin, obat sering diresepkan untuk orang dengan gout, atau kombinasi keduanya, diet menyebabkan pengurangan serupa di tingkat asam urat sebagai obat.
  - ▶ Karena faktor ini, diperkirakan bahwa diet rendah purin dapat membantu meringankan gejala dan menghentikan perkembangan asam urat. Organisasi termasuk Institut Nasional Arthritis dan Musculoskeletal dan Penyakit Kulit merekomendasikan menghindari makanan yang memiliki kandungan purin tinggi, bersama dengan bir.
  - ▶ Penting untuk dicatat bahwa menggunakan diet sebagai alat untuk membantu pengendalian hyperuricemia dan asam urat hanya boleh dilakukan setelah berkonsultasi dengan profesional medis.

## Low Purine DIET GUIDE

### Group I: Select from these Foods

Cheese	Fruits (except those in group III)
Eggs	Gelatine
Cereals/ cereal products	Milk
Bread	Coffee and tea
Butter/ margarine	Vegetables
Beverages	Syrups

### Group II: Use in Moderation

Fish (except those in group III)	Chicken (poultry products)
Legumes (beans)	Seafoods (crabs, shrimps, oysters)
Meat (meat soup and broth)	Vegetables (spinach, mushrooms, asparagus, cauliflowers)
Oatmeal	


### Group III: Avoid these Foods


Gravies	Nuts-Peanuts, cashew nuts . . .
Mackerel/Sardines	Fruits (avocado)
Mussels	Sweet beans
Meat Extracts	Fish (Tuna)
Internal organs	

# Makanan tinggi purin


## Kadar Purin Dalam Makanan

50 – 800 mg	50 – 150 mg	0 - 15
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Sardin</li><li>➤ Hati</li><li>➤ Ginjal</li><li>➤ Ekstrak Daging</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Daging</li><li>➤ Ikan</li><li>➤ Kerang-kerangan</li><li>➤ Asparagus</li><li>➤ Kembang kol</li><li>➤ Bayam</li><li>➤ Jamur</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Sayuran</li><li>➤ Buah-buahan</li><li>➤ Susu</li><li>➤ Keju</li><li>➤ Telur</li><li>➤ Sereal</li></ul>

- 
- ▶ Seafood:
  - ▶ Meskipun dianjurkan bahwa diet yang sehat mencakup banyak ikan, orang yang memiliki asam urat harus menyadari bahwa sebagian makanan laut bisa meningkatkan kadar asam urat dalam darah, dan dapat membuat gout lebih buruk.
  - ▶ o Kandungan purin tinggi : Ikan teri, ikan kod, haddock, herring, mackerel, kerang, sarden, kerang, ikan trout
  - ▶ o Kandungan purin sedang: Kepiting, lobster, tiram, udang.

- 
- ▶ Daging:
  - ▶ Meskipun tidak lagi menjadi bagian dari diet yang umum, daging organ, seperti hati, roti manis, dan otak, yang paling membahayakan bagi orang dengan gout.
  - ▶ o Kandungan purin tinggi: Bacon, kalkun, daging sapi muda, daging rusa
  - ▶ o Kandungan purin sedang: Daging sapi, ayam, bebek, ham, daging babi

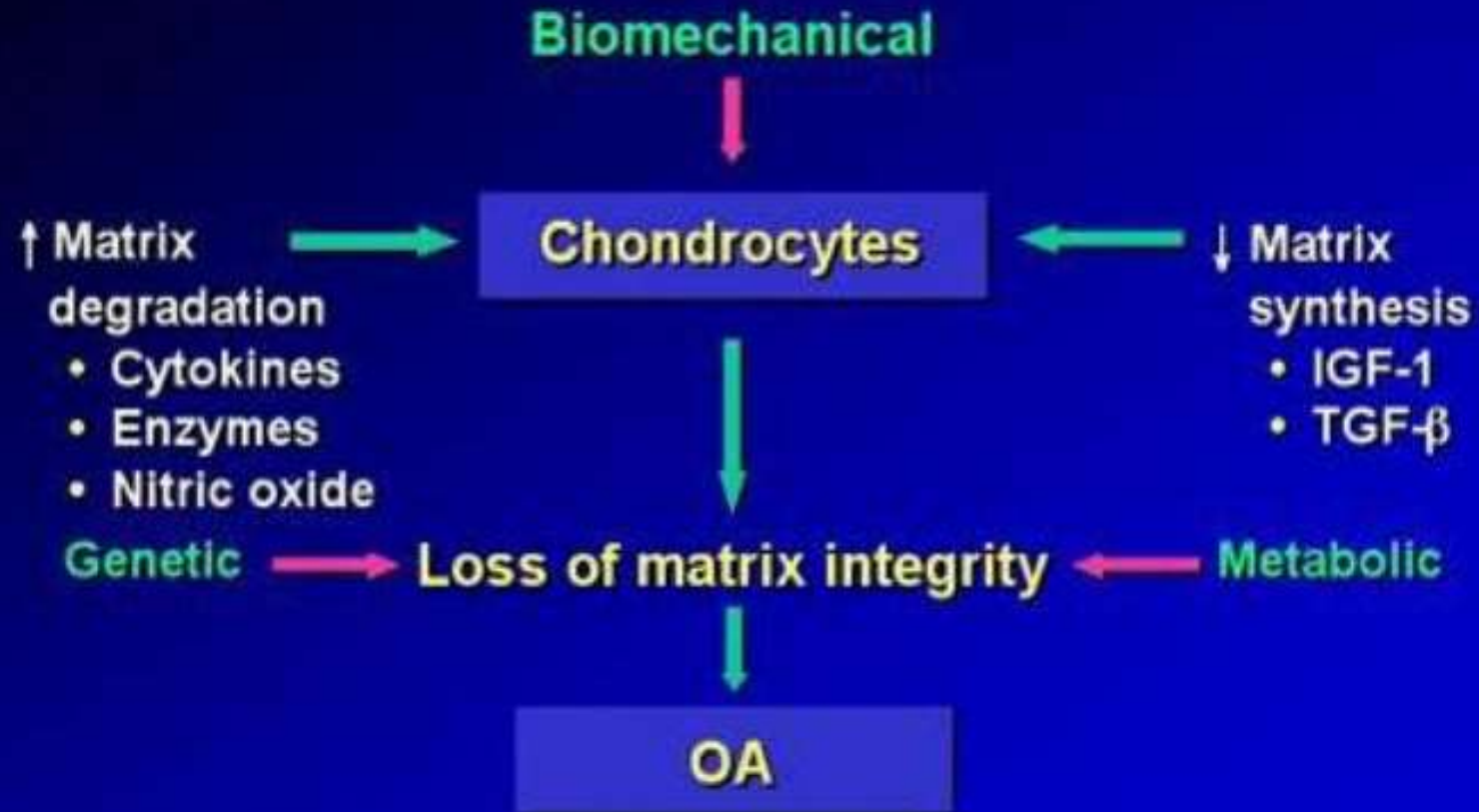


- 
- ▶ Sayuran:
  - ▶ Studi tidak menunjukkan hubungan antara tinggi purin sayuran dan asam urat ke tingkat yang sama seperti dengan hewan berbasis purin, menunjukkan faktor lain selain konten purin juga berperan.
  - ▶ Namun, ada beberapa biji yang sangat tinggi purin, sehingga orang dengan gout parah mungkin ingin menghindari mereka.
  - ▶ o Sayuran yang kaya purin: Asparagus, kacang kering, jamur, kacang polong, bayam

# OA: A global joint disease




# Pathogenesis of OA





IGF = Insulin-like growth factor; TGF = transforming growth factor


# OSTEOARTRITIS DAN DIET

- ▶ Osteoarthritis adalah arthritis yang paling sering ditemukan yang menyerang lebih dari 20 juta individu di Amerika.
- ▶ Dijumpai pada orang tua, wanita, obesitas, riwayat trauma, overuse sendi, kelemahan otot, kelenturan sendi.
- ▶ Obesitas masih merupakan salah satu faktor yang penting yang dapat dimodifikasi secara non farmakologi dengan cara penurunan berat badan dan melakukan exercise.


- 
- ▶ Osteoarthritis merupakan salah satu penyakit reumatik yang banyak dijumpai di masyarakat dan masih menimbulkan problema yang cukup besar dalam mempengaruhi kualitas hidup penderita.
  - ▶ Osteoarthritis menimbulkan kecacatan pada penderita lansia khususnya.
  - ▶ Osteoarthritis merupakan penyakit multi faktorial yang dicetuskan oleh faktor mekanik yang berlebihan saat aktivitas, instabilitas sendi, trauma yang berulang, kelainan metabolik yang terkait dengan faktor usia, obesitas dan faktor herediter.

- 
- ▶ Osteoarthritis merupakan *slow progresif disease* yang ditandai dengan perubahan metabolik, biokemis, struktur rawan sendi dan jaringan sekitarnya yang menyebabkan kehilangan fungsi sendi secara progresif, nyeri, kerusakan tulang rawan, remodeling tulang subchondral, penebalan kapsul sendi dan peningkatan sekresi jaringan sinovial.

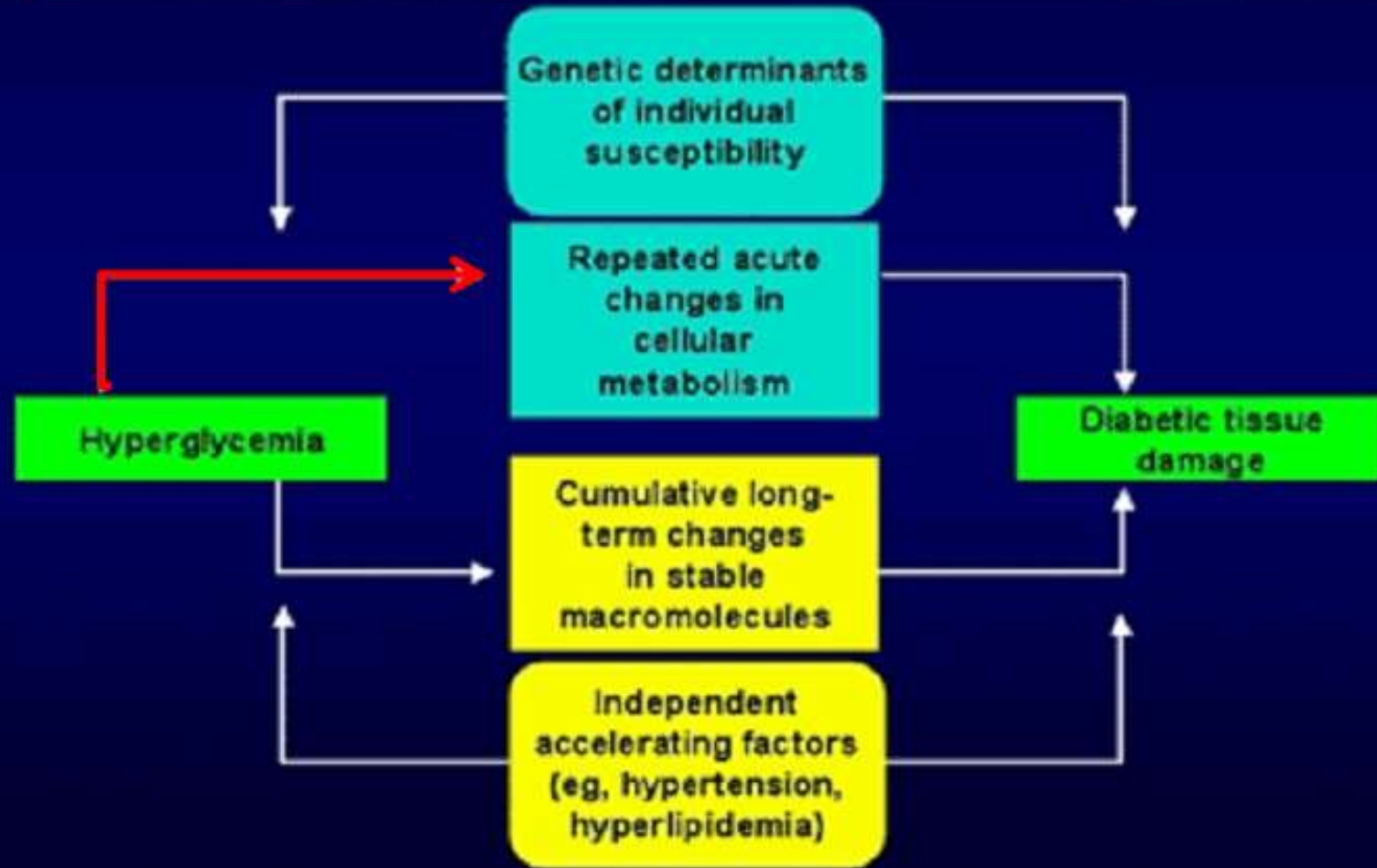
- 
- ▶ Karakteristik osteoarthritis adalah terjadinya penurunan sintesa matrik rawan sendi dan peningkatan degradasi rawan sendi yang ditandai dengan hilangnya perlahan - lahan proteoglikan dan kolagen tipe II, fibrilasi dan pembentukan fibrocartilage serta osteofit.
  - ▶ Hasil akhir osteoarthritis adalah kehilangan homeostasis rawan sendi yang menimbulkan kerusakan sendi yang permanen. Sampai saat ini tidak ada terapi yang kuratif.
  - ▶ Saat ini tujuan terapi osteoarthritis hanya mengontrol nyeri sendi dan memperbaiki fungsi sendi.

- 
- ▶ Risiko penyakit OA yang terkait dengan diet adalah obesitas dan diabetes mellitus, dimana kedua keadaan ini merupakan penyakit metabolik sindrom.
  - ▶ Adanya kecenderungan alami dari penderita diabetes untuk menderita osteoarthritis diduga timbul sebagai akibat dari lebih cepatnya proses degenerasi sendi/discus i ntervertebra pada diabetes.
  - ▶ Perubahan aktivitas enzim pada diabetes yang mengakibatkan perubahan sintesis dan degradasi glikosaminoglikan.
  - ▶ Proses degradasi melebihi sintesis sehingga mengakibatkan penurunan glikosaminoglikan. Penurunan glikosaminoglikan ini telah dibuktikan pada jaringan nonskeletal diabetik seperti kulit, mata dan aorta.



- 
- ▶ Glikosaminoglikan pada diabetes juga menurun karena berkurangnya pembentukan galaktosamine dan glukoronik dan penurunan metabolisme kondrosit karena kekurangan insulin.
  - ▶ Kolagen, yang merupakan protein usia panjang mengalami perubahan yang nyata pada diabetes melitus sebagai akibat peningkatan glikosilasi nonenzimatis, aktivitas oksidase lisil, peningkatan aktivitas poliol dan perubahan-perubahan biokimiawi lain.
  - ▶ Karena proses-proses tersebut kolagen diabetik menjadi lebih kaku, lebih sulit larut dan lebih sulit dicerna oleh enzim.
  - ▶ Perubahan ini diduga berperan pada timbulnya beberapa komplikasi menahun diabetes melitus, seperti hambatan gerak sendi, kontraktur dupuytren, penebalan kulit, aterosklerosis dan nefropati.
  - ▶ Pembentukan kolagen pada jaringan-jaringan diabetik terbukti berkurang pada binatang percobaan akan tetapi belum jelas apakah penurunan terjadi karena sintesis yang berkurang atau degradasi yang meningkat.

# General Features of Hyperglycemia-Induced Pathogenic Mechanisms





# Mechanisms of Hyperglycemia-Induced Tissue Damage

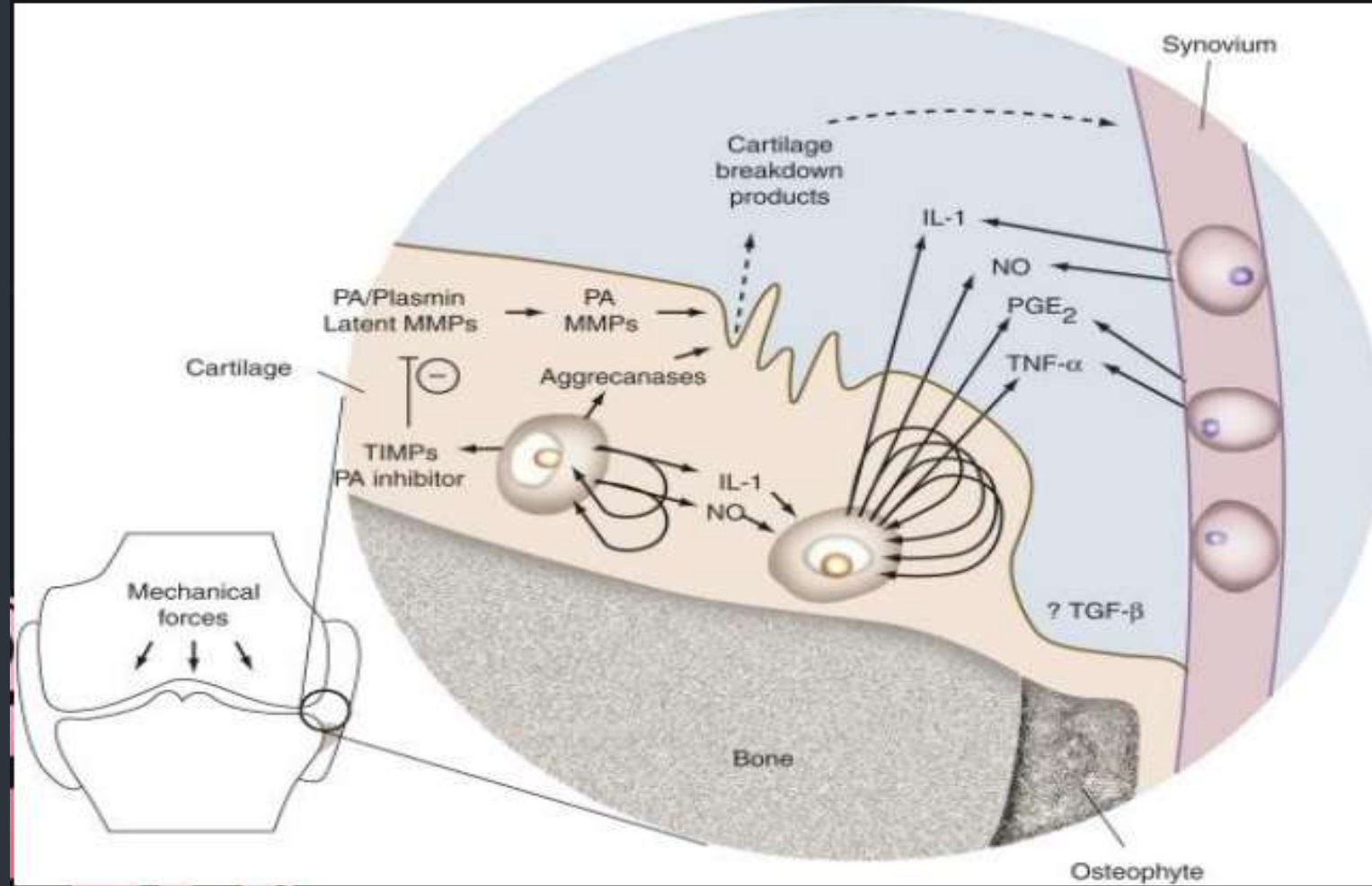
---

- Diacylglycerol-protein kinase C activation
- Advanced glycation end product formation
- Aldose reductase activity/redox changes
- Increased hexosamine pathway flux
- Oxidative stress

# Obese and Osteoarthritis





# OA and Obesity




## Balance Diet to Reduce Metabolic Syndrome




- 
- ▶ Obesitas menimbulkan stres mekanik pada sendi yang menyebabkan kerusakan rawan sendi yang tidak bersamaan, awalnya terlokalisir pada satu tempat, bila kerusakan ini tidak diperbaiki maka area kerusakan rawan sendi makin meluas yang selanjutnya meningkatkan stres pada sendi.
  - ▶ Stres pada sendi mengakibatkan kehilangan rawan sendi lebih lanjut, dan bila sejumlah besar area kehilangan rawan sendi tanpa disertai remodeling rawan sendi menimbulkan mal alignment.
  - ▶ Mal alignment akan meningkatkan beban lokal sendi yang tidak merata, semua ini menimbulkan proses lingkaran yang tidak terputus.

- 
- Stres mekanik pada daerah subkondral menimbulkan microtrauma, remodeling, penebalan, osteochondral.
  - Perubahan ini menurunkan elastisitas dan energi, rawan sendi selama pergerakan.
  - Instabilitas sendi menyebabkan *laxity* (kelemahan) dari ligamen yang menyebabkan kelemahan otot-otot penyangga sendi.
  - Kelemahan instabilitas sendi menyebabkan ketegangan daripada sinovitis meningkat yang menimbulkan produksi cairan sendi meningkat.
  - Bila tekanan intra artikuler meningkat akan langsung menyebabkan timbulnya stres mekanik pada rawan sendi.
  - Seperti juga peningkatan mekanikal stres pada tulang subkondral juga merangsang terjadinya sinovitis.




- 
- ▶ Terjadinya *overloading* stres signal sitokin inflamasi yang disebabkan perubahan jaringan sekitarnya merangsang aktivasi NFκB, akhirnya menimbulkan sekresi sitokin pro-inflamasi meningkat.
  - ▶ Sitokin pro-inflamasi meningkat ini akan menimbulkan enzim degradasi, selain meningkatkan enzim degradasi menyebabkan apoptosis dan kalsifikasi kondrosit serta pembentukan osteofit.
  - ▶ Rawan sendi dapat rusak karena proses trauma, beban sendi yang berlebihan, ataupun merupakan proses penuaan sehingga terjadi perubahan komposisi, struktur serta matrik rawan sendi.
  - ▶ Perubahan ini sebenarnya untuk mempertahankan fungsi rawan sendi. Trauma yang berulang pada sendi akan mengakibatkan kondrosit mengalami perubahan struktur dan sintesa matriks rawan sendi.
  - ▶ Pada fase awal setelah trauma, kondrosit merespon trauma dengan melakukan hidrasi matriks akibat kerusakan jaringan kolagen, yang diikuti dengan hilangnya kelenturan dari lapisan *superficial zone*.

- 
- ▶ Pada osteoarthritis terdapat peningkatan enzim-enzim ini yaitu antara lain *stromelysin 1* (MMP3), *gelatinase A* (MMP2), *gelatinase B* (MMP-9), *kolagenase 1* (MMP-1), *kolagenase 2* (MMP-2), *kolagenase 3* (MMP-13), MT1-MMP, plasminogen aktivator dan kaptasin B.
  - ▶ Pada osteoarthritis kondrosit gagal merespon degradasi matrik yang berlebihan.
  - ▶ Dengan demikian faktor yang memegang peranan penting dalam patogenesis osteoarthritis adalah stres pada sendi yang memicu diproduksinya sintesa enzim proteolitik dan sitokin proinflamasi.

# Diet penderita OA

- ▶ Pada populasi umum, diet yang membatasi sejumlah energi akan menurunkan berat badan, membantu mengurangi keluhan.
- ▶ Akan tetapi pembatasan energi untuk menurunkan berat badan seringkali angka kegagalannya tinggi dan kembali ke berat badan semula.
- ▶ Diet rendah lemak dilaporkan memberikan hasil yang sangat kecil untuk menurunkan berat badan, tetapi menurunkan kadar lemak darah.
- ▶ Diet tinggi protein rendah karbohidrat sangat efektif untuk menurunkan berat badan meskipun tidak ada studi pembandingan.

- 
- ▶ Studi dari Christenson et al melaporkan efektivitas diet yang dapat menurunkan berat badan pada penderita overweight dengan OA.
  - ▶ Diet dengan energi rendah dibanding kontrol memberikan hasil terdapat penurunan berat badan dan lemak tubuh dibanding kontrol.