

**Beras Analog dapat Mencegah Kerusakan Ginjal
pada Tikus Induksi Kombinasi HFD dan STZ**

**Indonesian Journal of Human Nutrition
Vol. 8 No. 1 : 8-20
Juli 2021**

**Oleh:
Prajesiaji Praba Kumara
Dr. dr. Hairrudin, M.Kes
dr. Rena Normasari, M.Biomed**



**KEMENTERIAN PENDIDIKAN , KEBUDAYAAN, RISET
DAN TEKNOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER**



Indonesian Journal of Human Nutrition

Diterbitkan oleh:



Universitas Brawijaya

Bekerjasama dengan



Persatuan Ahli Gizi Indonesia
(PERSAGI)



- [Home](#)
- [About](#)
- [Login](#)
- [Register](#)
- [Search](#)
- [Current](#)
- [Archives](#)
- [Announcements](#)

Home > Vol 8, No 1 (2021)

Indonesian Journal of Human Nutrition

Indonesian Journal of Human Nutrition (IJHN) merupakan jurnal ilmiah yang memuat artikel penelitian di bidang gizi manusia dan diterbitkan oleh Jurusan Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dan terbit dua kali dalam setahun (bulan Juli dan November). IJHN sudah teregistrasi dengan Nomor ISSN 2442-6636 (cetak) dan 2355-3987 (online)

Announcements

Announcement: IJHN Accreditation



Posted: 2019-11-13

[More Announcements...](#)

Vol 8, No 1 (2021)

Vol 8, No 1 (2021)

Table of Contents

Articles

Efektivitas Senam Jantung Sehat dalam Menurunkan Tekanan Darah pada Lansia Hipertensi

Dyah Annisa Angraini, Nadiyah Nadiyah, Idrus Jus'at, Rachmanida Nuzrina, Nazhif Gifari

IJHN, Vol 8, No 1 (2021), pp. 1-7

[Abstract](#) | [References](#) | [Current](#) | [PDF](#) | [Cover Page](#)

Viewed : 43 times

Beras Analog dapat Mencegah Kerusakan Ginjal pada Tikus Induksi Kombinasi HFD dan STZ

Hairrudin Hairrudin, Prajesiaji Praba Kumara, Rena Normasari

IJHN, Vol 8, No 1 (2021), pp. 8-20

[Abstract](#) | [References](#) | [Current](#) | [PDF](#) | [Cover Page](#)

Viewed : 25 times

Kadar High Sensitivity C-Reactive Protein Berkaitan dengan Lingkar Pinggang pada Lansia

About IJHN

[Editorial Board](#)

[Peer Reviewer](#)

[Aim and Scope](#)

[Publication Ethics](#)

[Visitor Statistics](#)

User

Username

Password

Remember me

Certificate



Information for Author

[Author Guidelines](#)

[Author Guidelines \(pdf version\)](#)

[Online Submission Guidelines](#)

[Author Fees](#)

[Download Template](#)

Information for Reviewer

[Online Review Guidelines](#)

Indexed in





Deny Yudi Fitranti, Bunga Syifarahmi, Martha Ardiana, Nurmasari Widyastuti

IJHN, Vol 8, No 1 (2021), pp. 21-32

[Abstract](#) | [References](#) | [Current](#) | [PDF](#) | [Cover Page](#)

Viewed : 19 times

Faktor Risiko Anemia pada Anak Sekolah Dasar di Temanggung

Netta Meridianti Putri, Dodik Briawan, Yayuk Farida Baliwati

IJHN, Vol 8, No 1 (2021), pp. 33-45

[Abstract](#) | [References](#) | [Current](#) | [PDF](#) | [Cover Page](#)

Viewed : 43 times

Perbandingan Faktor Pertumbuhan dan Sitokin Air Susu Ibu (ASI) Neonatus Prematur dengan Neonatus Aterm

Anik Puryatni, Prasetya Ismail Permadi

IJHN, Vol 8, No 1 (2021), pp. 46-54

[Abstract](#) | [References](#) | [Current](#) | [PDF](#) | [Cover Page](#)

Viewed : 20 times

Hubungan Konsumsi Makanan Cepat Saji, Tingkat Stres dan Kualitas Tidur terhadap Status Gizi pada Remaja Putra SMA DKI Jakarta

Laras Sitoayu, Ismi Aminatyas, Dudung Angkasa, Nazhif Gifari, Yulia Wahyuni

IJHN, Vol 8, No 1 (2021), pp. 55-64

[Abstract](#) | [References](#) | [Current](#) | [PDF](#) | [Cover Page](#)

Viewed : 97 times

Nutrition Knowledge Determinants among Undergraduate Students in Selected University in Jakarta

Dian Luthfiana Sufyan, Yuri Nurdiantami, Utami Wahyuningsih, Ade Fatma Krisdiani

IJHN, Vol 8, No 1 (2021), pp. 65-75

[Abstract](#) | [References](#) | [Current](#) | [PDF](#) | [Cover Page](#)

Viewed : 42 times

Uji Deteksi Adulterasi Daging Babi (*Sus scrofa domestica*) pada Bakso Metode Loop-Mediated Isothermal Amplification

Rahma Micho Widyanto, Cleonara Yanuar Dini, Irma Sarita Rahmawati, Sekar Ramadhanti Putri, Amelia Nurdini Rozana, Sakinah Hilya Abida, Yunimar Yunimar

IJHN, Vol 8, No 1 (2021), pp. 76-87

[Abstract](#) | [References](#) | [Current](#) | [PDF](#) | [Cover Page](#)

Viewed : 78 times

Potensi Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu sebagai Inhibitor Angiotensin Converting Enzyme pada Tikus Hipertensi

Irma Sarita Rahmawati, Soetjipto Soetjipto, Annis Catur Adi, Aulanni'am Aulanni'am, Annisa Rizky Maulidiana

IJHN, Vol 8, No 1 (2021), pp. 88-96

[Abstract](#) | [References](#) | [Current](#) | [PDF](#) | [Cover Page](#)

Viewed : 44 times

Tools



- Getting Started Guide

Notifications

- View
- Subscribe

Journal Content

Search

Search Scope All

Browse

- By Issue
- By Author
- By Title

Keywords

BAZ Indonesia Kebugaran Jasmani Key words: nutrients intake Sarapan albumin anak sekolah body mass index galohgor glycemic index hemoglobin ibu in vitro pedesaan pendidikan rice sputum conversion status gizi stunting trajectory tuberculosis

Current Issue

[ATOM](#) 1.0

[RSS](#) 2.0

[RSS](#) 1.0

IJHN

Indonesian Journal of Human Nutrition
Universitas Brawijaya Online Journal - © 2016
Powered by [Open Journal System 2.4.7.1](#)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](#)



Beras Analog dapat Mencegah Kerusakan Ginjal pada Tikus Induksi Kombinasi HFD dan STZ

Prajesiaji Praba Kumara¹, Hairrudin^{2*}, Rena Normasari³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

² Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

³ Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jember

* Alamat korespondensi: hairrudin.fk@unej.ac.id

Diterima: Juni 2020

Direview: Maret 2021

Dimuat: Juli 2021

Abstrak

Pengaturan diet pada diabetes mellitus (DM) dibutuhkan untuk mengendalikan kadar glukosa darah dan mencegah terjadinya komplikasi pada ginjal. Beras analog merupakan beras tiruan yang dibuat dari bahan pangan nonberas atau campuran dengan beras melalui teknik tertentu sehingga menyerupai beras. Beras analog diperkirakan dapat memperbaiki pengendalian kadar glukosa dan mencegah kerusakan ginjal karena memiliki kandungan serat dan *resistant starch* (RS) yang tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek beras analog dalam mencegah kerusakan ginjal pada tikus DM. Penelitian eksperimental ini menggunakan sampel ginjal tikus Wistar. Tikus dikelompokkan menjadi 4 kelompok (n=24), yaitu: kelompok kontrol (K0) dan tiga kelompok perlakuan (P). Kelompok K0 diberi pelet standar selama penelitian. Kelompok perlakuan diberi diet tinggi lemak selama 40 hari dan diinduksi streptozotocin (STZ) dosis 35 mg/kgBB pada hari ke-33. Hari ke-40 kelompok perlakuan dibagi menjadi 3 kelompok masing-masing diberi diet beras (PB), diet beras analog 1 (PBA1), dan diet beras analog 2 (PBA2) selama 3 minggu. Kerusakan ginjal diamati melalui gambaran histopatologi ginjal dan dinilai menggunakan sistem skoring berdasarkan tingkat glomerulosklerosis dan kerusakan tubulus. Hasil penelitian menunjukkan median skor glomerulosklerosis dan kerusakan tubulus pada K0=0,5 dan 1,0; PB=3,0 dan 4,0; PBA1=1,0 dan 2,5; PBA2=2,0 dan 3,0. Terdapat perbedaan signifikan ($p<0,05$) antara kelompok PB dengan PBA1 dan PBA2. Kesimpulannya adalah beras analog dapat mencegah kerusakan ginjal pada tikus DM.

Kata kunci: diabetes mellitus, streptozotocin, glomerulosklerosis, tubulus, beras analog

Abstract

Dietary management of diabetes mellitus (DM) is needed to control blood glucose levels and prevent complications in the kidneys. Analog rice is artificial rice made from non-rice food ingredients or a mixture with rice through certain techniques to resemble rice. Analog rice is thought to improve blood glucose levels and prevent kidney damage because of its high fiber and resistant starch (RS) content. This research aims to determine the effect of analog rice in preventing kidney damage in diabetic rats. This research used samples of Wistar rat kidney. Rats were grouped into four (n=24), namely control group (K0) and three treatment groups (P). The K0 group was given standard pellets during the research. The treatment groups were given a high-fat

diet (HFD) for 40 days and streptozotocin (STZ) dose of 35 mg/kg BW on the 33rd day. On the 40th day, the P group was divided into three groups given rice diet (PB), analog rice-1 diet (PBA1), or analog rice-2 diet (PBA2) for three weeks, respectively. Kidney damage was observed through renal histopathology and assessed based on glomerulosclerosis and tubular damage. The results showed a median glomerulosclerosis and tubular damage score at K0=0.5 and 1.0; PB=3.0 and 4.0; PBA1=1.0 and 2.5; PBA2=2.0 and 3.0. In short, analog rice can prevent kidney damage in diabetic rats.

Keywords: analog rice, diabetes mellitus, glomerulosclerosis, streptozotocin, tubulosis

PENDAHULUAN

Data epidemiologi menunjukkan suatu fakta terjadinya peningkatan insidensi diabetes melitus (DM) di berbagai tempat di dunia. Penderita DM di seluruh dunia sudah mencapai 463 juta orang pada tahun 2019 [1]. Angka tersebut berarti 5 tahun lebih cepat dari prediksi sebelumnya bahkan lebih banyak sebesar 25 juta. Jumlah penderita DM di dunia sebelumnya diprediksi akan mencapai 438 juta pada tahun 2025. Sepuluh tahun sebelumnya, pada tahun 2009, penderita DM berjumlah 285 juta. Data tersebut menunjukkan penderita DM meningkat 61,6% dalam periode satu dekade [1]. Prevalensi DM di Indonesia pada tahun 2013 mencapai 6,9% (± 12 juta). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menyatakan telah terjadi peningkatan prevalensi pasien DM menjadi 8,5% [2].

Diabetes mellitus disebut juga *silent killer* karena sering tidak disadari oleh penyandanginya dan saat diketahui sudah terjadi komplikasi yang cukup berat. Salah satu komplikasi yang sering terjadi pada penderita DM adalah nefropati diabetik [3]. Pada kondisi DM, semua jenis sel ginjal termasuk sel endotel, sel tubulointerstitial, mesangial [4] dan sel-sel podosit [5] dapat mengalami kerusakan. Pada tahap selanjutnya kerusakan pada sel ginjal tersebut akan bermanifestasi sebagai nefropati diabetik (ND) yang ditandai dengan albuminuria [5,6] dan dapat berlanjut menjadi gagal ginjal [7,8]. Hiperinsulinemia yang terjadi Pada DM

tipe 2 memicu degradasi reseptor insulin di sel ginjal yang bisa berlanjut menjadi ND [3,5]. Selain itu, ND merupakan penyebab paling sering dari gagal ginjal stadium akhir [3]. Komplikasi yang terjadi pada pasien DM, baik tipe 1 maupun tipe 2 berbanding lurus dengan lama menderita DM dan tingkat pengendalian kadar glukosa darah (KGD) [1,3].

Pengelolaan terapi pada pasien DM membutuhkan integrasi pengaturan makanan [9], latihan jasmani/olahraga [10], dan terapi obat hipoglikemik dan atau injeksi insulin [3,11]. Penelitian-penelitian tentang pengaturan makanan atau diet telah membuktikan adanya korelasi positif antara pengaturan diet dengan pengendalian KGD [9] dan memperlambat terjadinya ND [7,12].

Komponen dalam makanan yang diyakini berkontribusi penting dalam pengendalian KGD misalnya serat dan *resistant starch* (RS). Diet tinggi serat yang diberikan pada penderita DM dapat memperbaiki pengendalian KGD dan menurunkan hiperinsulinemia serta menurunkan angka resistensi terhadap insulin [11,13] sehingga memperlambat perkembangan ND [5]. Makanan tinggi serat diabsorpsi lebih lambat oleh saluran pencernaan [11] sehingga tidak menimbulkan peningkatan glukosa darah secara drastis [13]. Makanan tinggi serat juga cenderung memiliki indeks glikemik (IG) yang rendah. Konsumsi diet dengan IG rendah terbukti dapat mengoptimalkan pengendalian KGD [14].

Resistant starch (RS) juga berkontribusi penting dalam mengendalikn KGD. *Resistant starch* tidak dapat dicerna, kemudian akan difermentasi oleh mikrobiota dan menghasilkan *short chain fatty acid (SCFA)* [15,16]. *Short chain fatty acid* memiliki efek stimulasi terhadap sel L di usus untuk meningkatkan sekresi *Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)* [15]. GLP-1 memicu proliferasi sel β pankreas dan peningkatan jumlah reseptor insulin [17].

Kadar glukosa darah yang terkendali dapat mencegah terjadinya kerusakan ginjal. Salah satu makanan yang berpeluang dikembangkan untuk mencegah kerusakan ginjal akibat DM adalah beras analog. Beras analog sudah terbukti memperbaiki regulasi KGD [18,19] karena dapat meningkatkan kadar GLP-1 [18] dan ekspresi *Glucose Transporter type 4 (GLUT 4)* [19]. Beras analog dapat direayasa agar memiliki kadar serat [20] dan RS yang tinggi [18], misalnya dengan menggunakan bahan baku yang kaya serat dan RS. Jagung memiliki kandungan serat yang tinggi sedangkan *modified cassava flour (MOCAF)* memiliki kandungan RS yang tinggi. Beras analog yang menggunakan bahan baku dari MOCAF dan jagung terbukti memiliki kandungan serat dan RS yang tinggi [18].

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian beras analog berbasis MOCAF dan jagung dalam mencegah kerusakan ginjal pada tikus DM. Tikus DM dihasilkan dengan memberikan diet tinggi lemak yang dikombinasi dengan induksi menggunakan *Streptozotocin (STZ)*.

METODE PENELITIAN

Rancangan/Desain Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah eksperimental sungguhan (*true experimental*) dengan menggunakan hewan coba tikus Wistar.

Rancangan/desain penelitian yang digunakan adalah rancangan acak lengkap dengan teknik sampling acak berstrata proporsional [21]. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember dengan No: 1.171/H25.1.11/KE/2017.

Sumber Data

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data primer. Penelitian dilakukan pada bulan Februari-Oktober 2017 di Laboratorium Farmakologi dan Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jember, sedangkan pengamatan histopatologi ginjal dilakukan di laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Sasaran Penelitian

(Populasi/Sampel/Subjek Penelitian)

Sampel pada penelitian ini adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain Wistar. Sampel diseleksi menurut kriteria inklusi agar didapatkan sampel yang homogen, yaitu: jenis kelamin jantan, umur ± 3 bulan, mata jernih, feses baik, bergerak aktif selama penelitian berlangsung, berat badan 150-200 g, kadar glukosa darah puasa normal selama proses adaptasi. Kriteria eksklusi pada sampel penelitian adalah tikus wistar yang tidak mau makan, diare dan mati selama penelitian berlangsung. Jumlah sampel ditentukan berdasarkan rumus Federer dan didapatkan masing-masing 6 ekor untuk tiap kelompok. Total sampel yang digunakan sebanyak 24 ekor yang dibagi dalam 4 kelompok [21].

Pembuatan/persiapan Tikus DM

Tikus yang terpilih untuk menjadi sampel diadaptasikan selama 7 hari sebelum perlakuan dan diberi pakan pelet standar serta minum secara *ad libitum*. Setelah masa adaptasi, tikus dibagi secara acak sederhana [21]

menjadi kelompok kontrol (K0), berjumlah 6 ekor dan sisanya kelompok perlakuan (P). Kelompok K0 diberikan pakan pelet standar selama perlakuan. Pelet standar merupakan pakan yang biasa digunakan untuk pemeliharaan tikus yang dibuat di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga [18]. Semua tikus pada kelompok perlakuan (P) diberikan pelet tinggi lemak (mengandung 22,8% lemak babi) selama 40 hari. Pada hari ke-33 dalam rentang waktu pemberian pelet tinggi lemak, tikus diinduksi STZ dosis rendah, yaitu 35 mg/kgBB. Kemudian tepat pada hari ke-40 atau satu minggu setelah injeksi STZ dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa melalui ujung ekor tikus menggunakan glukometer [19,22]. Tikus yang memiliki kadar glukosa darah puasa (GDP) >250 mg/dl dipilih sebagai tikus DM untuk diberikan perlakuan selanjutnya [22,23].

Pemberian Pelet Beras dan Beras Analog

Semua tikus yang diinduksi (n=18) memenuhi kriteria sebagai tikus DM (GDP>250 mg/dl), selanjutnya dibagi dalam 3 kelompok secara acak berstrata proporsional [21]. Stratifikasi dilakukan berdasarkan KGD. Ketiga kelompok tersebut yaitu: kelompok tikus DM yang diberi pelet beras biasa (PB), kelompok tikus DM yang diberi pelet beras analog 1 (PBA1), dan kelompok tikus DM yang diberi pelet beras analog 2 (PBA2). Masing-masing tikus diberikan pakan sesuai kelompoknya selama tiga minggu secara *ad libitum*.

Semua pelet diproduksi di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga. Pelet beras biasa dibuat dengan cara mencampur beras (IR64) dan pakan standar dengan perbandingan 3:2. Campuran tersebut selanjutnya dijadikan pelet dan diberikan pada kelompok PB. Beras analog pada penelitian ini merupakan beras buatan dengan bahan

baku utama beras IR64, MOCAF dan jagung dengan 2 jenis variasi perbandingan seperti pada Tabel 1. Jagung yang digunakan dalam penelitian ini merupakan jagung biji kuning yang didapatkan di pasar tanjung Jember dengan ciri semua biji dalam tongkolnya berwarna kuning merata. Beras analog tersebut dibuat dengan teknik Subagio menggunakan metode *hot extrusion* dengan *twin screw* [24]. Pada penelitian ini komponen lemak dari beras analog direduksi sehingga kandungan kalori dalam 100 gram beras analog hampir sama dengan kalori 100 gram beras biasa (Tabel 1). Selanjutnya, beras analog tersebut dijadikan pelet dengan cara yang sama seperti membuat pelet beras biasa. Pelet yang dihasilkan masing-masing diberi tanda diet BA1 dan BA2 selanjutnya diberikan kepada tikus kelompok PBA1 dan PBA2. Kandungan serat dan RS pada beras, BA1, dan BA2 dapat dilihat pada Tabel 1.

Setelah tiga minggu pemberian diet, tikus dikorbankan. Sebelum tikus dikorbankan, dilakukan anestesi menggunakan eter, kemudian tikus dibedah dan diambil organ ginjalnya. Organ ginjal diproses menjadi preparat histopatologi menggunakan pengecatan *Hematoxilin Eosin* (HE) dan dinilai tingkat kerusakannya menggunakan sistem skoring yang terdiri dari skoring kerusakan glomerulus atau glomerulosklerosis dan kerusakan tubulus ginjal. Penilaian dilakukan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x. Pembacaan histopatologi ginjal dilakukan secara *double blinding*.

Glomerulosklerosis dinilai berdasarkan derajat sklerosis yang terjadi pada glomerulus. Sklerosis adalah kolaps dan/atau hilangnya gelung glomerulus diikuti dengan terdapatnya materi hialin dan atau penambahan dari matriks. Glomerulosklerosis didapatkan dengan menghitung persentase dari kerusakan glomerulus kemudian tingkat keparahan

sklerosisnya diklasifikasikan berdasarkan skoring seperti pada Tabel 2 [25].

Kerusakan tubulus ginjal dinilai berdasarkan dilatasi tubulus, atrofi tubulus, *tubular cast formation*, vakuolisasi, degenerasi, dan pelepasan sel epitel tubulus, atau penebalan membran basal tubulus [12,26]. Kerusakan tubulus ginjal didapatkan dengan menghitung persentase dari kerusakan tubulus kemudian diklasifikasikan berdasarkan kriteria skoring dengan rentang skor 1-5 (Tabel 1) [26].

HASIL PENELITIAN

Pengamatan Histopatologi Ginjal

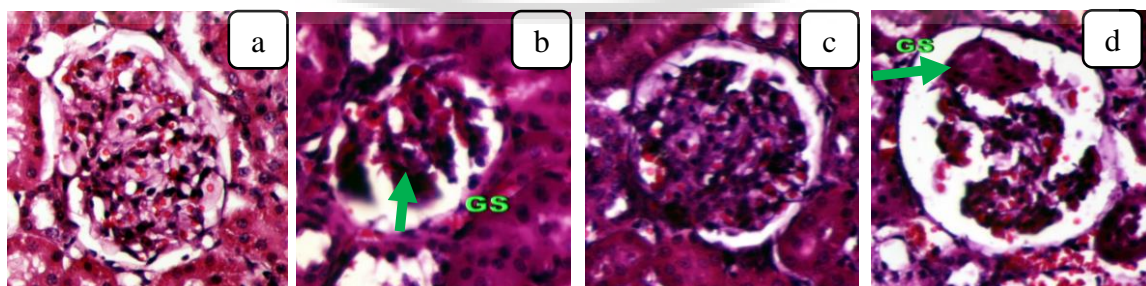
Pada penelitian ini didapatkan data gambaran kerusakan mikroskopis ginjal melalui pengamatan histopatologi ginjal berupa glomerulosklerosis dan kerusakan tubulus. Hasil gambaran histopatologis glomerulosklerosis dan kerusakan tubulus masing-masing dapat dilihat pada Gambar 1 dan Gambar 2.

Tabel 1. Komposisi dan Kandungan Gizi Beras, BA1, dan BA2 per 100 g

Komposisi (g)	Jenis Pakan		
	Beras	BA1	BA2
MOCAF	0	27	18
Beras	100	36	45
Jagung	0	27	27
Lain-lain	0	10	10
Total	100	100	100
Kandungan gizi			
Serat	0,4	1,8	1,1
RS	0,0	16,8	13,6
Kalori	398,4	382,7	386,4

Tabel 2. Skoring Kerusakan Ginjal

Skala	Kerusakan Ginjal	
	Kerusakan Tubulus [26]	Glomerulosklerosis [25]
0	Tidak ada kerusakan	Tidak ada kerusakan
1	Kerusakan <10%	Sklerosis <25%
2	Kerusakan 10–25%	Sklerosis 25%-50%
3	Kerusakan 26–50%	Sklerosis >50%-75%
4	Kerusakan 51–75%	Sklerosis >75%
5	Kerusakan \geq 75%	

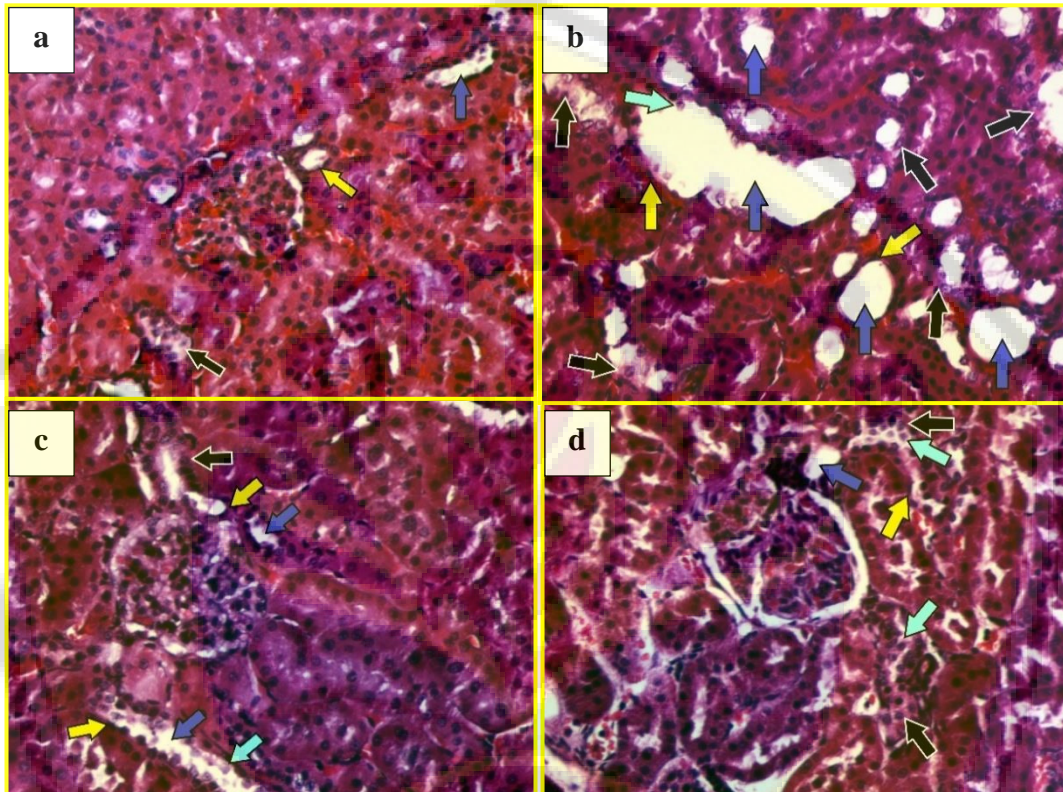


Keterangan a=K0; b=PB; c=PBA1 dan; d=PBA 2. GS=Glomerulosklerosis (ujung anak panah)

Gambar 1. Gambaran Glomerulosklerosis pada Tiap Kelompok

Gambar 1a, kelompok kontrol (K0) memperlihatkan gambaran glomerulus normal yang ditandai dengan kondisi gelung glomerulus yang utuh dan tidak terdapat ekspansi matrik. Gambar 1b (PB) menunjukkan terjadi glomerulosklerosis pada hampir sebagian besar segmen. Tampak terjadi kolaps pada gelung glomerulus dan penambahan

matrik. Gambar 1c (PBA1) memiliki gambaran yang sama dengan K0. Gambar 1d (PBA2) memperlihatkan glomerulosklerosis yang terjadi pada salah satu segmen glomerulus. Gambaran kondisi tubulus pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada Gambar 2 berikut ini.



Keterangan : a=K0; b=PB; c=PBA1 dan; d=PBA2; Panah biru tua, dilatasi tubulus; panah kuning, atrofi tubulus; Panah biru muda, pengelupasan epitel tubulus; Panah hitam, degenerasi vakuolar;

Gambar 2. Gambaran Kerusakan Tubulus Pada Tiap Kelompok

Gambar 2 di atas menunjukkan kondisi tubulus pada keempat kelompok. Kondisi tubulus yang dinilai meliputi dilatasi (diameter), atrofi dan pengelupasan epitel tubulus serta degenerasi vakuolar. Gambar 2a memperlihatkan gambaran tubulus ginjal pada tikus normal atau kelompok kontrol (K0). Gambar 2b merupakan kelompok tikus DM yang diberi pelet beras (PB). Pada kelompok PB tersebut terjadi kerusakan tubulus yang paling berat dibandingkan dengan ketiga kelompok

lainnya. Tampak tubulus mengalami dilatasi yang paling lebar (memiliki diameter tubulus paling besar), ditemukan gambaran atrofi tubulus dan pengelupasan epitel tubulus serta degenerasi vakuolar yang lebih banyak. Gambar 2c merupakan kelompok tikus DM yang diberi pelet beras analog 1 (PBA1). Tampak gambaran kerusakan tubulus yang minimal ditandai dengan gambaran tubulus mirip dengan K0. Perbedaan dengan K0 adalah pada PBA1 terlihat pengelupasan epitel tubulus,

sedangkan pada K0 tidak ditemukan. Gambar 2d merupakan kelompok tikus DM yang diberi pelet beras analog 2 (PBA2). Pada kelompok PBA2 tersebut tubulus mengalami dilatasi yang lebih kecil dari kelompok PB tapi lebih besar dibandingkan dengan PBA1. Pengelupasan epitel dan denegenerasi vakuolar lebih banyak dari PBA1 tetapi lebih sedikit dari PB. Hasil tersebut menunjukkan gambaran kerusakan

tubulus pada PBA2 lebih berat dibandingkan dengan PBA1 tetapi lebih ringan dibandingkan PB.

Kerusakan ginjal ditentukan derajatnya dengan menghitung persentase glomerulosklerosis dan kerusakan tubulus ginjal yang terjadi selanjutnya diskoring dan dianalisis sehingga dapat diketahui tingkat keparahan kerusakan untuk tiap kelompok. Hasil skoring tersebut dapat dilihat pada Tabel 3 berikut ini.

Tabel 3. Nilai Skoring Kerusakan Ginjal

No. Sampel	Kerusakan Ginjal							
	Glomerulosklerosis				Kerusakan Tubulus			
	K0	PB	PBA1	PBA2	K0	PB	PBA1	PBA2
1	1	2	1	3	1	4	3	3
2	0	4	1	1	2	4	3	3
3	1	3	2	2	1	4	2	3
4	0	4	1	3	1	5	2	3
5	0	3	1	1	1	4	2	3
6	1	3	1	2	1	4	3	3
Median	0,5	3	1	2	1	4	2,5	3

Berdasarkan data pada Tabel 3 dapat diketahui nilai median glomerulosklerosis dengan skor terbesar sampai yang terkecil berturut-turut adalah kelompok PB, PBA2, PBA1, dan K0. Selain itu, dapat dilihat bahwa pemberian beras analog 1 memberikan nilai median yang lebih kecil daripada pemberian beras analog 2. Nilai median kerusakan tubulus menunjukkan hasil tingkatan kerusakan yang sama dengan nilai glomerulosklerosis dimana nilai median dengan skor terbesar sampai terkecil berturut-turut yaitu kelompok PB, PBA2, PBA1, dan K0. Data pada Tabel 3 tersebut kemudian dianalisis menggunakan uji *Kruskal Wallis*. Hasil uji *Kruskal Wallis* pada kerusakan tubulus diperoleh nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) sedangkan pada glomerulosklerosis diperoleh nilai signifikansi 0,001 ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan gambaran histopatologi yang signifikan pada kelompok yang diamati. Analisis statistik

lebih lanjut dibutuhkan untuk membedakan kelompok mana saja yang memiliki perbedaan signifikan. Data setiap kelompok dibandingkan satu sama lain dengan uji *Mann Whitney*. Hasil uji *Mann Whitney* menunjukkan hasil yang signifikan apabila mempunyai nilai $p < 0,05$ (Tabel 4).

Hasil uji *Mann Whitney* yang dilakukan untuk glomerulosklerosis dan kerusakan tubulus menunjukkan bahwa antara kedua parameter tersebut memberikan kesimpulan yang sama. Hasil pengukuran kerusakan ginjal (baik glomerulosklerosis maupun kerusakan tubulus) pada kelompok kontrol (K0) memiliki perbedaan yang signifikan terhadap ketiga kelompok yang lain. Kerusakan ginjal yang terjadi (glomerulosklerosis maupun kerusakan tubulus) pada kelompok PBA1 memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok kontrol (K0) dan kelompok PB. Kerusakan pada kelompok PBA1 memberikan hasil yang tidak signifikan

terhadap PBA2. Kerusakan ginjal pada kelompok PB memberikan hasil yang

signifikan terhadap semua kelompok.

Tabel 4. Hasil Uji Mann Whitney Kerusakan Ginjal

Kelompok	Kelompok	Nilai Glomerulosklerosis	Nilai Kerusakan Tubulus
K0	PBA1	0,043*	0,005*
	PBA2	0,012*	0,001*
	PB	0,003*	0,002*
PBA1	K0	0,043*	0,005*
	PBA2	0,071	0,056
	PB	0,003*	0,002*
PBA2	K0	0,012*	0,001*
	PBA1	0,071	0,056
	PB	0,044*	0,001*
PB	K0	0,003*	0,002*
	PBA1	0,003*	0,002*
	PBA2	0,044*	0,001*

Keterangan: *Mann Whitney, $\alpha < 0,05$

PEMBAHASAN

Induksi DM

Induksi DM yang dilakukan pada penelitian ini merupakan induksi kombinasi, yaitu induksi yang dilakukan dengan cara pemberian diet tinggi lemak selama 40 hari dan dikombinasi dengan injeksi STZ dosis rendah yang dilakukan pada hari ke-33. Metode kombinasi tersebut terbukti dapat menghasilkan model tikus DM berdasarkan dari hasil penelitian-penelitian sebelumnya [18,19,22]. Perbedaan utama metode induksi kombinasi yang digunakan pada induksi kombinasi terletak pada dosis STZ yang digunakan dan/ atau lama pemberian HFD. Dosis STZ yang digunakan bervariasi tetapi pada umumnya menggunakan dosis rendah, misalnya 30 mg/KgBB [27], 35 mg/KgBB [18,19], dan 40 mg/KgBB [22,28]. Pemilihan dosis rendah tersebut agar kerusakan sel β pankreas yang terjadi tidak terlalu berat sehingga tikus diabetes yang dihasilkan bisa bertahan hidup lebih lama dan dapat digunakan sebagai model tikus diabetes yang digunakan untuk penelitian jangka

panjang. Model tikus diabetes yang dihasilkan melalui induksi kombinasi dapat bertahan lebih dari 4 minggu [22] bahkan sampai 7 minggu [27]. Lama pemberian HFD juga bervariasi, misalnya 14 hari [22], 21 hari [18], dan 35 hari [28]. Pada penelitian ini HFD diberikan selama 40 hari. Pemilihan hari yang lebih lama ini dimaksudkan agar lebih mendekati patogenesis terjadinya DM yang berhubungan dengan kebiasaan mengonsumsi diet yang mengandung kalori tinggi jangka panjang.

Metode induksi kombinasi yang digunakan pada penelitian ini terbukti menghasilkan tikus DM. Hasil pengukuran terhadap GDP tersebut sudah dipublikasikan melalui artikel sebelumnya [19]. Keberhasilan model induksi kombinasi ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Arumugam dan Natesan [22]. Tikus yang memiliki GDP >250 mg/dl dipilih untuk diberi perlakuan lebih lanjut [22,23] dan dibagi menjadi tiga kelompok: yaitu PB, PBA1, dan PBA2. Masing-masing kelompok diberi diet yang berbeda selama tiga minggu,

berturut-turut yaitu beras, BA1 dan BA2, selanjutnya dilakukan pemeriksaan histopatologi ginjal.

Hasil pengamatan kerusakan ginjal terdapat perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok K0 dengan semua kelompok perlakuan. Fakta ini menunjukkan metode induksi yang digunakan menghasilkan model tikus DM yang disertai dengan kerusakan ginjal. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan tikus hasil induksi kombinasi tersebut menunjukkan gangguan fungsi ginjal yang ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin dan urea serum [22]. Kerusakan ginjal tersebut diduga terjadi melalui mekanisme stres oksidatif dan inflamasi yang terjadi akibat hiperglikemia [23].

Perbandingan kerusakan ginjal antara kelompok perlakuan (tikus DM) menunjukkan kerusakan ginjal terberat terlihat pada kelompok PB. Kelompok PB menunjukkan perbedaan kerusakan ginjal yang signifikan dengan PBA1 maupun PBA2, dimana kelompok PBA1 dan PBA2 memberikan kerusakan yang lebih kecil. Hasil ini membuktikan bahwa pemberian beras analog memberikan efek yang lebih baik dalam mencegah terjadinya kerusakan ginjal pada tikus DM dibandingkan dengan beras biasa. Kondisi ini mungkin disebabkan oleh kandungan zat gizi yang berbeda antara beras analog dan beras biasa seperti kandungan serat dan RS.

Kandungan serat dan RS dari beras analog lebih tinggi dibandingkan dengan beras biasa. Bahan baku utama pembuatan beras analog ini adalah MOCAF dan jagung (Tabel 1). MOCAF memiliki kandungan RS yang tinggi [15], sedangkan jagung memiliki kandungan serat yang tinggi [29]. Hal ini mengakibatkan beras analog yang dihasilkan memiliki kandungan serat dan RS yang tinggi, terutama jika dibandingkan dengan beras biasa. Kandungan serat [13] dan RS [18] yang

tinggi mengakibatkan bahan pangan memiliki indeks glikemik (IG) yang cenderung lebih rendah [29]. Hal ini terjadi karena serat dan RS menghambat pencernaan dan absorpsi makanan. Konsumsi makanan yang memiliki IG rendah dapat menyebabkan pengendalian KGD lebih optimal. Makanan dengan IG rendah menghasilkan puncak glukosa darah *postprandial* yang lebih rendah dan respon glukosa darah keseluruhan yang lebih kecil dibandingkan dengan setelah mengonsumsi makanan dengan IG yang tinggi. Hal ini mengakibatkan konsumsi makanan yang memiliki IG rendah dapat mengoptimalkan pengendalian KGD dibandingkan dengan diet yang memiliki IG tinggi [25]. KGD yang tidak terkontrol akan mengaktifkan proteasom. Aktivasi proteasom akan meningkatkan degradasi *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2* (Nrf2) dan protein inhibitor *Nuclear Factor kappa B* (NF- κ B). Nrf2 merupakan faktor transkripsi dari berbagai antioksidan endogen sehingga peningkatan degradasi Nrf2 akan memicu stres oksidatif. Inhibitor NF- κ B (I κ B) dapat mengikat NF- κ B sehingga menghambat proses inflamasi. Peningkatan degradasi I κ B akan mengakibatkan peningkatan inflamasi. Stres oksidatif dan inflamasi memiliki peran vital pada patogenesis ND [23].

Kerusakan ginjal yang terjadi pada kelompok yang diberi beras analog lebih ringan karena kebutuhan seratnya terpenuhi. Kebutuhan serat minimal harian adalah 0,5 dikalikan berat badan dalam Kg [30]. Rata-rata berat badan tikus setelah induksi STZ adalah 179,81 g. Sehingga kebutuhan serat minimal tikus perhari adalah 0,0899 g. *Intake* makanan yang dikonsumsi tikus perharinya berturut-turut pada kelompok PBA1, PBA2, dan PB adalah 18,14 g, 18,39 g, dan 18,51 g, sehingga serat yang dikonsumsi kelompok PBA1, PBA2 dan PB berturut-turut adalah 0,322 g, 0,196 g, dan 0,075 g. Dari data tersebut dapat

diketahui bahwa konsumsi serat pada kelompok PB masih dibawah kebutuhan minimal dan konsumsi serat pada kelompok beras analog sudah melebihi anjuran serat minimal harian. Hal ini mungkin berhubungan dengan tingkat keparahan kerusakan ginjal pada tikus DM.

Kandungan RS pada beras analog juga berperan dalam mencegah ND. RS tidak dapat dicerna dan sebagiannya akan difermentasi oleh mikrobiota yang ada di usus sehingga menghasilkan produk misalnya SCFA [15,31]. SCFA yang dihasilkan memperbaiki resistensi insulin [32] dan KGD [15] melalui induksi metabolisme glukosa dan stimulasi terhadap sel L di usus untuk meningkatkan sekresi GLP-1 [32]. Kadar glukosa darah yang terkendali akan mengurangi stres oksidatif dan mencegah kerusakan ginjal [23].

Pada kelompok yang diberi beras analog (kelompok PBA1 dan PBA2), hasil perbandingan kerusakan ginjal baik pada glomerulus dan tubulus memperoleh hasil yang tidak signifikan. Meskipun begitu, berdasarkan hasil pemeriksaan dapat diketahui bahwa kelompok PBA1 memberikan kerusakan yang lebih kecil daripada kelompok PBA2. Fakta ini disebabkan karena komponen MOCAF pada BA1 sedikit lebih tinggi sehingga memiliki kadar serat dan RS yang lebih tinggi dari BA2. MOCAF memberikan efek meningkatkan serat pada beras analog yang dihasilkan [34].

Kerusakan ginjal pada DM dipicu oleh stres oksidatif [23]. Selain efek KGD yang terkendali, penurunan stres oksidatif pada tikus DM yang diberi beras analog, mungkin disebabkan oleh kandungan antioksidan dari beras analog. Pada penelitian ini tidak dilakukan uji aktivitas antioksidan dari beras analog, tetapi bahan baku yang digunakan diketahui mengandung antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan beras. Jagung banyak mengandung senyawa

antioksidan, yaitu β karoten, Vitamin E dan antosianin [29]. Ekstrak jagung dengan berbagai pelarut menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat. Makin tinggi konsentrasi fraksi biji jagung makin tinggi juga aktivitas antioksidannya. Senyawa yang berkontribusi memberikan efek antioksidan tersebut adalah senyawa fenolik dan karotenoid [35].

MOCAF kemungkinan tidak memberikan kontribusi efek antioksidan pada beras analog. Beberapa penelitian sebelumnya yang menguji aktivitas antioksidan beras analog yang berbasis MOCAF menunjukkan bahwa penambahan MOCAF tidak meningkatkan aktivitas antioksidan sehingga dibutuhkan bahan lain untuk meningkatkan aktivitas beras analog yang dihasilkan. Bahan lain yang dimaksud misalnya ubi jalar ungu [34] dan Angkak [36]. Peran antioksidan penting dalam mencegah kerusakan ginjal akibat DM. Antioksidan meminimalisir pembentukan *Advanced Glycation End Products* (AGEs) baik secara intraseluler maupun ekstraseluler. Antioksidan juga memiliki efek mencegah oksidasi LDL. Di glomerulus, oksidasi LDL dapat memicu terjadinya glomerulosklerosis. Glomerulosklerosis dapat terjadi akibat terbentuknya bahan-bahan yang toksik terhadap glomerulus. Kondisi seperti itu bisa terjadi pada hiperglikemia yang menyebabkan terbentuknya AGEs yang bersifat toksik, termasuk toksik terhadap glomerulus [3,23].

Aktivitas antioksidan beras analog pada penelitian ini hanya berasal dari komponen jagung yang jumlahnya sedikit sehingga aktivitas antioksidannya menjadi lemah. Hal ini berpengaruh terhadap optimalisasi pencegahan terhadap kerusakan ginjal. Pada PBA1 dan PBA2 menunjukkan efek pencegahan terhadap kerusakan ginjal. Kerusakan ginjal berat seperti yang terjadi pada PB tidak terjadi pada PBA1 maupun PBA2. Hasil pengamatan mikroskopis

menunjukkan, baik pada PBA1 maupun PBA2 ada kerusakan ginjal yang minimal dibandingkan dengan K0 (tikus normal). Hal ini menunjukkan efek pencegahan dari beras analog terhadap kerusakan ginjal akibat DM tidak sempurna. Penelitian ini membuktikan pemberian beras analog dapat mencegah kerusakan ginjal sedang sampai berat tetapi kerusakan ginjal yang ringan tetap terjadi. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk merekayasa beras analog yang menghasilkan efek pencegahan lebih baik terhadap kerusakan ginjal, misalnya meningkatkan proporsi jagung atau diberi bahan tambahan antioksidan yang bisa meningkatkan efek proteksinya terhadap kerusakan ginjal. Hasil ini juga mengindikasikan bahwa penatalaksanaan DM yang hanya memberikan intervensi diet menggunakan beras analog tidak cukup untuk memberikan hasil yang optimal dalam melindungi ginjal pada DM sehingga harus diintegrasikan dengan bentuk terapi yang lain, yaitu obat dan olahraga [10].

Keterbatasan penelitian ini adalah hanya melihat histopatologi kerusakan ginjal sebagai indikator komplikasi DM. Penilaian terhadap fungsionalitas ginjal seperti GFR, albuminuria, dan kreatinin perlu dilakukan untuk dapat memberi gambaran yang lebih jelas terhadap nefropati diabetik sebagai komplikasi DM.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian beras analog dapat mencegah terjadinya kerusakan ginjal pada tikus yang diinduksi kombinasi HFD dan STZ.

DAFTAR RUJUKAN

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2019 [Internet]. International Diabetes Federation. 2019; 32–51. Available from: <http://www.idf.org/about-diabetes/facts-figures>
2. Kemenkes. Hasil Utama Riskesdas 2018. Jakarta, Indonesia; 2018.
3. ADA. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care. 2018; 41 (S1): S13S-27.
4. Maezawa Y, Takemoto M, Yokote K. Cell Biology of Diabetic Nephropathy: Roles of Endothelial Cells, Tubulointerstitial Cells and Podocytes. J Diabetes Investig. 2015; 6 (1): 3–15.
5. Lay AC, Hurcombe JA, Betin VMS, Barrington F, Rollason R, Ni L, et al. Prolonged Exposure of Mouse and Human Podocytes to Insulin Induces Insulin Resistance through Lysosomal and Proteasomal Degradation of the Insulin Receptor. Diabetologia. 2017; 60: 2299–311.
6. Klisic A, Kocic G, Kavarić N, Jovanovic M, Stanisic V, Ninic A. Xanthine Oxidase and Uric Acid as Independent Predictors of Albuminuria in Patients with Diabetes Mellitus type 2. Clin Exp Med [Internet]. 2018; 18 (2): 283–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10238-017-0483-0>
7. Yan S, Liu J, Tian H, Li J, Shao Y-H, Shi H-Y, et al. Clinical and Pathological Analysis of Renal Damage in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Clin Exp Med. 2016; 16 (3): 437–42.
8. Jafarnejad S, Mirzaei H, Clark CCT, Taghizadeh M, Ebrahimzadeh A. The Hypotensive Effect of Salt Substitutes in Stage 2 Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2020; 20 (98): 1–15.
9. Ahola AJ, Forsblom C, Groop PH. Adherence to Special Diets and Its Association with Meeting the Nutrient Recommendations in

- Individuals with Type 1 Diabetes. *Acta Diabetol* [Internet]. 2018; 55 (8): 843–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1159-2>
10. Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Why Should People with Type 1 Diabetes Exercise Regularly?. *Acta Diabetol*. 2017; 54 (7): 615–30.
 11. Bendich A, Deckelbaum R. Preventive Nutrition the Comprehensive Guide for Health Professionals. Fifth ed. Humana Press. 2015; 371–98.
 12. Hamzawy M, Gouda SAA, Ashid L, Attia M, Heba M, Nivin S, et al. The Cellular Selection between Apoptosis and Autophagy: Roles of Vitamin D, Glucose and Immune Response in Diabetic Nephropathy. *Endocrine*. 2017; 58: 66–80.
 13. Fujii H, Iwase M, Ohkuma T, Ogata-kaizu S, Ide H, Kikuchi Y, et al. Impact of Dietary Fiber Intake on Glycemic Control, Cardiovascular Risk Factors and Chronic Kidney Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. *Nutr J*. 2013; 12 (159): 1–8.
 14. Soong YY, Quek RYC, Henry CJ. Glycemic Potency of Muffins Made with Wheat, Rice, Corn, Oat and Barley Flours: A Comparative Study between in Vivo and in Vitro. *Eur J Nutr*. 2015; 54: 1281–5.
 15. Firdaus J, Sulistyarningsih E, Subagio A. Resistant Starch Modified Cassava Flour (MOCAF) Improves Insulin Resistance. *Asian J Clin Nutr*. 2018; 10 (1): 32–6.
 16. Mahmudah S, Maryusman T, Arini FA, Malkan I. Hubungan Gaya Hidup dan Pola Makan dengan Kejadian Hipertensi pada Lansia di Kelurahan Sawangan Baru Kota Depok Tahun 2015. *Biomedika*. 2015; 7 (2): 43–51.
 17. Bhat GA, Khan HA, Alhomida AS, Sharma P, Singh R, Paray BA. GLP-I Secretion in Healthy and Diabetic Wistar Rats in Response to Aqueous Extract of *Momordica charantia*. *BMC Complement Altern Med*. 2018; 18 (162): 1–8.
 18. Hairrudin, Soetjipto, Handajani R. Hypoglycemic Effect of High-Resistant Starch Analog Rice through GLP-1 and Insulin or High-Resistant Starch Analog Rice Attenuates Blood Glucose Level through Enhancement of GLP-1 and Insulin. *Asian J Pharm Clin Res*. 2019; 12 (8): 172–5.
 19. Darajat A, Sakinah E, Hairrudin. Efek Kandungan Serat Beras Analog terhadap Ekspresi GLUT4 Otot Rangka Tikus Diabetes. *J Gizi Klin Indones*. 2019; 16 (1): 14–21.
 20. Sadek NF, Yuliana ND, Prangdimurt E, Priyosoeryanto BP, Budijanto S. Potensi Beras Analog sebagai Alternatif Makanan Pokok untuk Mencegah Penyakit Degeneratif. *Pangan*. 2016; 1: 61–70.
 21. Sarmanu. Dasar Metodologi Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan Statistika. 3rd ed. Surabaya: Airlangga University Press. 2019; 44–56.
 22. Arumugam S, Natesan S. Hypoglycemic Effects of *Barleria Noctiflora* Fractions on High Fat Fed with Low Dose Streptozotocin Induced Type-2 Diabetes in Rats. *Int J Pharm Sci*. 2016; 8 (2): 193–200.
 23. Kong L, Wang Y, Luo M, Tan Y, Cui W, Miao L. Prevention of Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy by MG132: Possible Roles of Nrf2 and IκB. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 3: 1–12.
 24. Diniyah N, Puspitasari A, Nafi' A, Subagio A. Karakteristik Beras Analog Menggunakan Hot Extruder Twin Screw. *Penelit Pascapanen Pertan*. 2016; 13(1): 36–42.
 25. Ma LJ, Nakamura S, Aldigier JC,

- Rossini M, Yang H, Liang X, et al. Regression of Glomerulosclerosis with High-Dose Angiotensin Inhibition is Linked to Decreased Plasminogen Activator Inhibitor-1. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (4): 966–76.
26. Kang D, Kim Y, Andoh TF, Gordon KL, Suga S, Mazzali M, et al. Post-Cyclosporine-Mediated Hypertension and Nephropathy: Amelioration by Vascular Endothelial Growth Factor. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2001; 280: F727–F736.
27. Dwinovan J, Colella AD, Chegeni N, Chataway TK, Sokoya E. Proteomic Analysis Reveals Downregulation of Housekeeping Proteins in The Diabetic Vascular Proteome. *Acta Diabetol*. 2017; 54 (2): 171–90.
28. Lu Y, Liu Y, Li H, Wang X, Wu W, Gao L. Effect and Mechanisms of Zinc Supplementation in Protecting against Diabetic Cardiomyopathy in a Rat Model of Type 2 Diabetes. *Bosn J basic Madical Sci*. 2015; 15 (1): 14–21.
29. Suarni, Yasin M. Jagung sebagai Sumber Pangan Fungsional. *Iptek Tanam Pangan*. 2011; 6 (1): 41–56.
30. Diniyah N, Firdaus L, Wiwik SW, Nafi' A, Prasetyo A, Subagio A. Indeks Glikemik Beras Analog dari Mocaf dengan Substitusi Jagung, Ubi Jalar Ungu dan Wortel. *War IHP*. 2016; 33 (2): 66–73.
31. Brown JE. *Nutrition through the Life Cycle*, 4th ed. [Internet]. Wadsworth Cengage learning. 2011; 1–22. Available from: www.nap.edu.%0Awww.cengage.com/wadsworth
32. Mokkala K, Houttu N, Vahlberg T, Munukka E, Rönnemaa T, Laitinen K. Gut Microbiota Aberrations Precede Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Acta Diabetol*. 2017; 54 (12): 1147–9.
33. Kassaian N, Feizi A, Aminorroaya A, Jafari P, Ebrahimi MT, Amini M. The Effects of Probiotics And Synbiotic Supplementation on Glucose and Insulin Metabolism in Adults with Prediabetes: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Acta Diabetol* [Internet]. 2018; 55 (10): 1019–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-018-1175-2>
34. Irmawati, Ansharullah, Baco AR. Pengaruh Formulasi Roti Tawar Berbasis Mocaf dan Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas. L*) terhadap Nilai Proksimat dan Aktivitas Antioksidan. *J Sains dan Teknol Pangan*. 2018; 3 (2): 1163–75.
35. Sembiring E, Sangi MS, Suryanto E. Aktivitas Antioksidan Ekstrak dan Fraksi dari Biji Jagung (*Zea mays L.*). *Chem Prog*. 2016; 9 (1): 14–20.
36. Winarti S, Djajati S, Hidayat R, Jilian L. Karakteristik dan Aktivitas Antioksidan Beras Analog Dari Tepung Komposit (Gadung, Jagung, Mocaf) dengan Penambahan Pewarna Angkak. *J Reka Pangan* [Internet]. 2018; 12 (1): 27–40. Available from: <http://ejournal.upnjatim.ac.id/index.php/teknologi-pangan/article/view/1098/941>