



**PENGARUH PEMBERIAN DIET BERAS ANALOG
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI ORGAN HEPAR
TIKUS MODEL DM TIPE 2**

SKRIPSI

Oleh

**Fadiyah Ulfa Khairina
NIM 142010101050**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2018**



**PENGARUH PEMBERIAN DIET BERAS ANALOG
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI ORGAN HEPAR
TIKUS MODEL DM TIPE 2**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Pendidikan Dokter (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh

Fadiyah Ulfa Khairina
NIM 142010101050

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2018

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT atas segala rahmat, anugerah, takdir, dan skenario perjalanan yang sangat indah dalam kehidupan saya;
2. Nabi Muhammad SAW sebagai sebaik-baik teladan yang menjadi penuntun bagi saya dalam bertindak;
3. Bapak Zaini Hadie dan Ibu Suprapti yang senantiasa memberikan motivasi, doa, dan kasih sayang yang tidak akan pernah terbalas sepanjang masa;
4. Guru-guru saya yang telah mendidik dengan penuh kesabaran sejak Taman Kanak-Kanak hingga Perguruan Tinggi;
5. Keluarga besar angkatan 2014 Elixir Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
6. Almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

MOTO

Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan, sesungguhnya bersama
kesulitan ada kemudahan.

(terjemahan Surat Al-Insyirah ayat 5-6)^{*)}



^{*)} Departemen Agama Republik Indonesia. 2007. *Al-Qur'an Al-Karim dan Terjemahan Makna ke Dalam Bahasa Indonesia*. Bogor: Sygma.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Fadiah Ulfa Khairina

NIM : 142010101050

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah saya yang berjudul “Pengaruh Pemberian Diet Beras Analog terhadap Gambaran Histopatologi Organ Hepar Tikus Model DM Tipe 2” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 3 Januari 2018

Yang menyatakan,

Fadiah Ulfa Khairina
NIM 142010101050

SKRIPSI

**PENGARUH PEMBERIAN DIET BERAS ANALOG
TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI ORGAN HEPAR
TIKUS MODEL DM TIPE 2**

Oleh
Fadiyah Ulfa Khairina
NIM 142010101050

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : dr. Hairrudin, M.Kes

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Rena Normasari, M.Biomed

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Pengaruh Pemberian Diet Beras Analog terhadap Gambaran Histopatologi Organ Hepar Tikus Model DM Tipe 2” ini telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada:

Hari, Tanggal : Rabu, 3 Januari 2018

Tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Ketua,

Anggota I,

dr. Yuli Hermansyah, Sp.PD
NIP 196607111996011001

dr. Anciah Caesarina N. M, Ph.D
NIP 198203092008122002

Anggota II,

Anggota III,

dr. Hairrudin, M.Kes
NIP 197510112003121008

dr. Rena Normasari, M.Biomed
NIP 198305122008122002

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember

dr. Enny Suswati, M.Kes
NIP 197002141999032001

RINGKASAN

Pengaruh Pemberian Diet Beras Analog terhadap Gambaran Histopatologi Organ Hepar Tikus Model DM Tipe 2; Fadiah Ulfa Khairina, 142010101050; 91halaman; 2018; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah di atas nilai normal (hiperglikemia) akibat terganggunya sekresi insulin, kerja insulin itu sendiri, ataupun keduanya. Sebanyak 90-95% kasus DM merupakan DM tipe 2 akibat defisiensi insulin relatif dan resistensi insulin perifer (ADA, 2017). Pada keadaan DM, terjadi aktivasi enzim yang berperan dalam proses glukoneogenesis dan glikogenolisis di hepar yang berakhir pada resistensi insulin. Resistensi insulin mengakibatkan terjadinya kondisi hiperglikemia dan stres oksidatif yang dapat memperberat keadaan DM dengan merusak beberapa jaringan tubuh, salah satunya hepar. Kondisi yang sering berkaitan dengan gangguan hepar berupa *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). Mekanisme patogenesis dan progresivitas NAFLD dikenal dengan “*two-hit theory*”. Teori pertama adalah akumulasi lemak pada penderita obesitas atau resistensi insulin, sementara teori kedua adalah induksi sitokin inflamasi akibat stres oksidatif, peroksidasi lipid, dan endotoksin. Kedua teori ini menyebabkan kematian sel, infiltrasi sel inflamasi, dan fibrosis hepar. Kerusakan mitokondria juga terlibat pada stres oksidatif dan ROS diproduksi dalam jumlah besar (Manco, 2009).

Terapi Nutrisi Medis (TNM) merupakan bagian penting dari penatalaksanaan DM tipe 2 secara komprehensif. Sayangnya, masyarakat Indonesia memiliki budaya mengkonsumsi beras sebagai makanan pokok (Tarigan, 2003). Hal ini tentu dapat mengurangi optimalitas pengendalian kadar glukosa darah (KGD) bagi penderita DM tipe 2, sebab beras merupakan sumber karbohidrat dengan indeks glikemik (IG) tinggi yang dengan cepat dapat meningkatkan KGD setelah makan (Arif dkk., 2013).

Beras analog merupakan salah satu terobosan untuk diet penderita DM. Umumnya, beras analog memiliki kandungan serat yang lebih tinggi dan indeks glikemik yang lebih rendah dari beras biasa. Diet tinggi serat terbukti dapat mengendalikan kadar glukosa pada penderita DM tipe 2 (Chandalia dkk., 2000; Subagio dkk., 2012).

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian diet beras analog terhadap gambaran histopatologi organ hepar tikus model DM tipe 2. Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental murni secara *in vivo* dengan rancangan *post test only control group design*. Terdapat 24 sampel penelitian dengan satu kelompok kontrol dan tiga kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan terdiri dari kelompok PBA1, PBA2, dan PBB. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah beras analog dengan dua formula yang berbeda dan beras biasa. Variabel terikat pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi organ hepar tikus model DM tipe 2.

Tikus model DM tipe 2 diperoleh dengan cara diet tinggi lemak-tinggi protein dikombinasikan dengan induksi streptozotocin (STZ) dosis rendah secara intraperitoneal. Tikus diberi diet tinggi lemak-tinggi protein selama 40 hari. Pada hari ke-33 diinjeksi STZ intraperitoneal. Satu minggu pasca induksi dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa. Tikus yang memiliki kadar glukosa darah puasa >126 mg/dl dijadikan model tikus DM tipe 2 (Srinivasan dkk., 2005). Kemudian tikus diberi diet beras analog dan beras biasa selama 21 hari. Tikus dikorbankan pada akhir minggu ketiga pascaperlakuan. Tikus dibedah dan diambil heparnya lalu disimpan dalam larutan *Buffer Neutral Formalin* 10% pada pot organ. Hepar diproses menjadi preparat histopatologi menggunakan pengecatan *Hematoxilin Eosin*.

Data penelitian berupa gambaran histopatologi hepar tikus model DM tipe 2 serta rata-rata skor derajat kerusakan hepatosit. Hasil rata-rata skor hepatosit adalah kelompok K $1,58 \pm 0,22$; PBB $2,25 \pm 0,29$; PBA1 $1,93 \pm 0,26$; PBA2 $1,94 \pm 0,25$. Selanjutnya dilakukan uji normalitas data dengan uji *Saphiro-Wilk*, diuji homogenitasnya dengan uji *Levene*, kemudian dianalisis menggunakan uji *One-Way ANOVA* menunjukkan nilai $p=0,04$ yang menunjukkan bahwa ada

perbedaan signifikan secara statistik ($p < 0,05$) antara kelompok K, PBB, PBA1, dan PBA2. Untuk mengetahui perbedaan antar kelompok, dilakukan uji *Post Hoc* LSD. Pada hasil uji *Post Hoc*, didapatkan bahwa kelompok kontrol memiliki perbedaan yang signifikan terhadap kelompok PBB, PBA1, dan PBA2. Kesimpulan yang didapatkan adalah pemberian diet beras analog memiliki pengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar tikus model DM tipe 2 menuju morfologi normal, namun pengaruhnya belum optimal.



PRAKATA

Syukur Alhamdulillah penulis sampaikan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Diet Beras Analog terhadap Gambaran Histopatologi Organ Hepar Tikus Model DM Tipe 2”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. dr. Enny Suswati M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas segala fasilitas dan kesempatan yang diberikan selama menempuh pendidikan kedokteran di Universitas Jember;
3. dr. Dini Agustina, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing penulis selama menjadi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
4. dr. Hairrudin, M.Kes selaku Dosen Pembimbing Utama, dan dr. Rena Normasari, M.Biomed selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, serta perhatian untuk penulisan skripsi dan pelaksanaan penelitian ini;
5. dr. Yuli Hermansyah, Sp.PD selaku Dosen Penguji Utama dan dr. Aneah Caesarina Novi M., Ph.D selaku Dosen Penguji Anggota atas saran dan bimbingan dalam penulisan skripsi ini;
6. Dr. dr. Yunita Armiyanti, M.Kes selaku Koordinator Tugas Akhir/Skripsi, atas bimbingan selama penulisan skripsi ini;
7. seluruh staf Laboratorium Farmakologi, Laboratorium Biokimia, dan Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Jember; staf Laboratorium Analisis Terpadu FTP Universitas Jember; dan staf Laboratorium Patologi Anatomi RSD dr. Soebandi;

8. Bapak Zaini Hadie dan Ibu Suprapti, kedua orang tua tercinta yang telah memberikan dukungan baik material maupun moral, serta doa dan kasih sayang yang tidak terbatas kepada penulis;
9. adik-adikku, Kuni Istifadah dan Destriana Nur Fitri Masyithoh, terima kasih telah sama-sama belajar menjadi menjadi penopang bagi tali persaudaraan;
10. sahabat dan teman mainku, Monika Roosyidah, Annisa Sarfina Djuanedy, Nastiti Widoretno, Riza Suryandari, Ardine Waida Apri Ariadne, Sholahuddin Alayyubi, Rakhmat Hidayat, A. Maulana Habibie Yusuf yang telah memberi dorongan semangat selama ini;
11. rekan proyek penelitian, Septiarina Putri Dewantari, Khanif Muflikhatun, Prajesiaji Praba Kumara, dan Azka Darajat yang telah membantu serta memotivasi penulis selama pengerjaan penelitian dan penulisan skripsi;
12. teman-teman IMSAC, KKN Reguler 29, G14SMANSA, dan Remaja-Remaja Masjid atas segala dukungan dan doa yang diberikan;
13. sejawat seperjuangan Elixir 2014 tercinta, atas segala bantuan dan kerja sama selama menuntut ilmu dan berjuang meraih gelar sarjana kedokteran; serta
14. semua pihak yang telah banyak membantu dan memberi semangat dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Semoga Allah SWT selalu memberikan keberkahan kepada seluruh pihak yang telah dengan ikhlas membantu terselesaikannya skripsi ini. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat membangun penulis harapkan demi kesempurnaan skripsi ini. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembacanya.

Jember, 3 Januari 2018

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN BIMBINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	xi
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINAJUAN PUSTAKA	5
2.1 Beras Analog	5
2.1.1 Definisi dan Cara Pembuatan	5
2.1.2 Hubungan antara Kandungan Beras Analog dan DM	7
2.2 Diabetes Melitus (DM) Tipe 2	10
2.2.1 Definisi	10
2.2.2 Patofisiologi.....	10
2.2.3 Patogenesis	11
2.2.4 Gejala.....	12
2.2.5 Diagnosis	13
2.2.6 Penatalaksanaan.....	14
2.3 Hepar	15
2.3.1 Anatomi	15
2.2.2 Histologi	16
2.2.3 Fisiologi.....	19
2.2.4 Reaksi Hepar terhadap Jejas	20
2.4 Gangguan Hepar terkait Diabetes Melitus	22
2.5 Kerangka Konsep Penelitian	25
2.6 Hipotesis	25
BAB 3. METODE PENELITIAN	26
3.1 Jenis Penelitian	26
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	26
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	26

3.4	Variabel Penelitian	27
3.5	Definisi Operasional	28
	3.5.1 Beras Biasa.....	28
	3.5.2 Beras Analog.....	28
	3.5.3 Derajat Kerusakan Hepatosit.....	29
3.6	Rancangan Penelitian	29
3.7	Alat dan Bahan Penelitian	30
	3.7.1 Alat Penelitian.....	30
	3.7.2 Bahan Penelitian.....	30
3.8	Prosedur Penelitian	31
	3.8.1 Pemilihan Hewan Coba.....	31
	3.8.2 Adaptasi Hewan Coba.....	32
	3.8.3 Induksi Tikus DM dan Pengukuran GDP Pascainduksi.....	32
	3.8.4 Pembagian Kelompok Perlakuan	32
	3.8.5 Tahap Pembuatan Preparat Histopatologi Hepar	33
	3.8.6 Pengamatan Histopatologi Hepar.....	34
3.9	Analisis Data	35
3.10	Alur Penelitian	36
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	37
	4.1 Hasil Penelitian	37
	4.1.1 Kadar Gula Darah Puasa dan <i>Intake</i> Kalori Tikus...	37
	4.1.2 Gambaran Histopatologi Hepar Tikus	39
	4.1.3 Hasil Analisis Data Statistik	41
	4.2 Pembahasan	45
BAB 5.	KESIMPULAN DAN SARAN	53
	5.1 Kesimpulan	53
	5.2 Saran	53
	DAFTAR PUSTAKA	54
	LAMPIRAN	62

DAFTAR SINGKATAN

DM	: Diabetes Melitus
GLP-1	: <i>Glucagon-Like Peptide-1</i>
IG	: Indeks Glikemik
KGD	: Kadar Glukosa Darah
NAFLD	: <i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
TNM	: Terapi Nutrisi Medi
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>



DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1	Komposisi beras cerdas formula B..... 6
2.2	Kriteria diagnosis DM tipe 2 15
2.3	Kriteria diagnosis prediabetes 15
3.1	Derajat kerusakan hepatosit 34
4.1	Data pengukuran GDP tikus 37
4.2	Rata-rata dan standard deviasi GDP tikus..... 38
4.3	Data pengukuran <i>intake</i> makanan per hari 38
4.4	Rata-rata <i>intake</i> makanan dan <i>intake</i> kalori per hari..... 39
4.5	Hasil analisis kandungan beras analog analog dan beras biasa per 200 gram sampel 38
4.6	Hasil uji <i>Saphiro-Wilk</i> GDP tikus 41
4.7	Hasil uji <i>Levene</i> GDP tikus 41
4.8	Hasil uji <i>independent-sample t test</i> GDP tikus..... 42
4.9	Hasil uji <i>Mann Whitney intake</i> makanan tikus..... 42
4.10	Hasil uji <i>Mann Whitney intake</i> kalori tikus 42
4.11	Skor derajat kerusakan hepatosit..... 43
4.12	Rata-rata dan standard deviasi skor kerusakan hepatosit 43
4.13	Hasil uji <i>One-Way ANOVA</i> skor kerusakan hepatosit 45
4.14	Hasil uji <i>Post Hoc</i> LSD skor kerusakan hepatosit 45

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi hepar	16
2.2 Histologi hepar	17
2.3 Hepatosit dan lingkungan di sekitarnya	18
2.4 Asinus hepatic	18
2.5 Contoh gambaran histopatologi hepatosit menggunakan perbesaran 400 kali dengan pewarnaan HE.....	22
2.6 Kerangka konsep penelitian	25
3.1 Skema rancangan penelitian.....	29
3.2 Alur penelitian.....	36
4.1. Gambaran histopatologi hepar menggunakan perbesaran 400 kali dengan pewarnaan HE.....	40
4.2 Grafik batang rata-rata dan standard deviasi skor kerusakan hepatosit	44

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
3.1 Komposisi Pakan Standard Per 100 Gram	62
3.2 Susunam Diet Standard Formula ITB Per 10 Kg	62
3.3 Komposisi Bahan Beras Analog	62
3.4 Keterangan Persetujuan Etik	63
3.5 Penghitungan Dosis STZ.....	65
4.1 Penghitungan Jumlah <i>Intake</i> Kalori Pakan Tikus	65
4.2 Metode Analisis Kandungan Beras Analog dan Beras Biasa	66
4.3 Tabel Konversi Data Derajat Kerusakan dengan MSI.....	67
4.4 Data Hasil Penghitungan Rata-Rata Skor Kerusakan Hepatosit (<i>Double Blind</i>).....	68
4.5 Deskripsi Data <i>Explore</i> Kelompok	70
4.6 Hasil Analisis Uji Normalitas Rata-Rata Skor Kerusakan Hepatosit...	70
4.7 Hasil Analisis Uji Homogenitas Rata-Rata Skor Kerusakan Hepatosit	71
4.8 Hasil Analisis Uji <i>One-Way</i> ANOVA Rata-Rata Skor Kerusakan Hepatosit.....	71
4.9 Rata-Rata dan Standard Deviasi BB Tikus Pascainduksi DM.....	71
4.10 Dokumentasi Penelitian.....	72

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah di atas nilai normal (hiperglikemia) akibat terganggunya sekresi insulin, kerja insulin itu sendiri, ataupun keduanya. Diabetes Melitus merupakan penyakit degeneratif yang angka kejadiannya terus meningkat dari tahun ke tahun. Berdasarkan data terakhir IDF (2015), sekitar 415 juta orang di dunia hidup dengan DM. Pada tahun 2040, jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 642 juta orang. Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 menyatakan bahwa proporsi DM pada usia ≥ 15 tahun meningkat dua kali lipat dibandingkan tahun 2007, yaitu sekitar 5,7%. Jawa Timur menempati urutan ke-6 dengan persentase pernah didiagnosis DM oleh dokter sebanyak 2,1% (Kemenkes, 2014). Ada beberapa klasifikasi DM, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain. Sebanyak 90-95% kasus DM merupakan DM tipe 2 akibat defisiensi insulin relatif dan resistensi insulin perifer (ADA, 2017).

Pada keadaan DM, terjadi aktivasi enzim yang berperan dalam proses glukoneogenesis dan glikogenolisis di hepar. Hal ini dapat meningkatkan produksi glukosa endogen sehingga berkontribusi dalam peningkatan glukosa darah yang dapat memperberat keadaan DM. Selain itu, lipolisis juga meningkat sehingga *uptake* asam lemak bebas oleh hepar juga meningkat dan terjadi penumpukan trigliserida di hepar (Sundaram dkk., 2013). Resistensi insulin dan stres oksidatif merupakan kondisi yang sering berkaitan dengan gangguan hepar berupa *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). Ada dua spektrum NAFLD, yaitu *Nonalcoholic Fatty Liver* (NAFL) dan *Nonalcoholic Steatohepatitis* (NASH). Prevalensi NAFLD semakin meningkat seiring dengan meningkatnya prevalensi DM tipe 2, obesitas, dan dislipidemia. Di Indonesia, penelitian mengenai NAFLD masih belum banyak. Lesmana (2007) melaporkan 17 pasien NASH di Indonesia, rata-rata berumur 42 tahun dengan 29% gambaran histologi hati menunjukkan steatohepatitis disertai fibrosis. Dalam keadaan kronis, hal tersebut dapat

mengakibatkan fibrosis, infiltrasi, nekroinflamasi, hingga penyakit hepar akut (Marchesini dkk., 2001).

Tujuan dari penatalaksanaan DM, baik tipe 1 maupun tipe 2 adalah menghilangkan gejala terkait hiperglikemia, mengurangi atau menghilangkan komplikasi, dan memberikan gaya hidup senormal mungkin bagi penderitanya (Powers, 2015). Penatalaksanaan DM dimulai dengan menerapkan pola hidup sehat (terapi nutrisi medis dan aktivitas fisik) bersamaan dengan intervensi farmakologis. Terapi Nutrisi Medis (TNM) merupakan bagian penting dari penatalaksanaan DM tipe 2 secara komprehensif melalui pengaturan kebutuhan kalori dan komposisi makanan yang meliputi karbohidrat, lemak, protein, natrium, serat, dan pemanis alternatif (PERKENI, 2015). Terapi Nutri Medis bertujuan untuk menjaga berat badan, kadar glukosa darah, tekanan darah, kadar lemak darah, dan mencegah komplikasi (ADA, 2017).

Masyarakat Indonesia memiliki budaya mengonsumsi beras sebagai makanan pokok (Tarigan, 2003). Subagio dan Windrati (2012) juga menyatakan bahwa sebagian besar masyarakat beranggapan bahwa belum bisa dikatakan makan jika belum makan nasi. Maka tidak heran jika tingkat konsumsi beras di Indonesia mencapai angka 139 kg/kapita/tahun, lebih tinggi dari rata-rata konsumsi di Asia Tenggara (Budi, dkk. 2013). Hal ini tentu dapat mengurangi optimalitas pengendalian kadar glukosa darah (KGD) bagi penderita DM tipe 2, sebab beras merupakan sumber karbohidrat dengan indeks glikemik (IG) tinggi yang dengan cepat dapat meningkatkan KGD setelah makan (Arif dkk., 2013).

Fakta tersebut menuntut perlunya makanan pengganti bagi penderita DM tipe 2 dengan kriteria kaya serat, dicerna dan diabsorpsi secara lambat, rendah kalori, namun mempunyai kadar gizi baik sebab diet tinggi serat terbukti dapat memperbaiki pengendalian KGD dan menurunkan hiperinsulinemia pada penderita DM tipe 2 dengan merangsang sekresi *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) yang berfungsi memulihkan sensitivitas sel β pankreas (Chandalia dkk., 2000). Salah satu makanan yang memenuhi kriteria tersebut adalah beras analog.

Beras analog adalah beras tiruan dengan komposisi yang dapat diatur sesuai kebutuhan. Beras analog perlu dipertimbangkan sebagai alternatif solusi

diet bagi penderita DM tipe 2 yang mengalami resistensi insulin untuk menurunkan angka komplikasi pada hepar. Hal tersebut memerlukan pembuktian secara ilmiah sehingga penulis tertarik untuk meneliti pengaruh pemberian diet beras analog terhadap gambaran histopatologi organ hepar tikus wistar yang sebelumnya telah diberi diet tinggi lemak-tinggi protein dan diinduksi streptozotocin (STZ) dosis rendah intraperitoneal sehingga terbentuk hewan coba model DM tipe 2 (Srinivasan dkk., 2005).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana pengaruh pemberian diet beras analog terhadap gambaran histopatologi organ hepar tikus model DM tipe 2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian diet beras analog terhadap gambaran histopatologi organ hepar tikus model DM tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kandungan serat dan indeks glikemik pada beras analog.
- b. Mengetahui gambaran kadar gula darah puasa *intake* kalori tikus model DM tipe 2.

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Bagi institusi pendidikan, dapat menjadi sumber informasi/data acuan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian diet beras analog terhadap gambaran histopatologi hepar tikus model DM tipe 2.
- b. Bagi peneliti, dapat menambah wawasan tentang pengaruh pemberian diet beras analog terhadap gambaran histopatologi hepar tikus model DM tipe 2

serta meningkatkan wawasan dan keterampilan ilmiah peneliti dalam hal DM dan TNM.

- c. Bagi masyarakat, dapat memberi informasi tentang manfaat diet beras analog sebagai TNM pengganti beras bagi penderita DM tipe 2 umumnya dan bagi penderita DM tipe 2 dengan komplikasi hepar khususnya.



BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Beras Analog

2.1.1 Definisi dan Cara Pembuatan

Beras analog adalah produk olahan yang dapat dibuat dari sebagian atau seluruhnya bahan nonberas (Mishra dkk., 2012). Pemanfaatan pangan lokal sebagai sumber karbohidrat dapat menghasilkan beras analog dengan kandungan gizi yang lebih baik, tidak kalah dengan beras yang biasa dikonsumsi masyarakat. Beberapa bahan baku nonberas yang telah dimanfaatkan dalam pembuatan beras analog adalah singkong (Kharisma, 2013) serta jagung dan kedelai (Kurniawati, 2013). *Modified Cassava Flour* (MOCAF), olahan produk tepung dari singkong (*Manihot esculenta* Crantz) yang diproses menggunakan prinsip memodifikasi sel singkong secara fermentasi, juga dapat menjadi bahan utama pembuatan beras analog. Beberapa keunggulannya antara lain kandungan karbohidrat yang rendah (69-70%), kandungan gula sederhananya berkisar 2,7-6,2%, kandungan seratnya 4%, serta memiliki IG sedang. Konsumsi beras analog berbahan baku MOCAF tersebut selama tiga minggu oleh penderita DM terbukti mengakibatkan penurunan KGD sebesar 24,2% (Subagio dkk., 2012).

Ada dua metode pembuatan beras analog, yaitu metode granulasi dan ekstrusi. Perbedaan keduanya terletak pada tahap gelatinisasi adonan dan tahap pencetakan. Tahap gelatinisasi adonan pada metode ekstrusi melalui proses penyangraian untuk gelatinisasi sebagian adonan (semigelatinisasi) atau pengondisian adonan sebelum diekstrusi. Hasil cetakan metode ekstrusi berbentuk bulat lonjong dan sudah lebih menyerupai beras, sedangkan metode granulasi berupa butiran (Budi dkk., 2013). Secara keseluruhan, tahap pencetakan pada metode ekstrusi meliputi proses pencampuran, penyangraian (gelatinisasi), dan pencetakan melalui semacam cetakan yang disebut *die*. Tahap selanjutnya adalah pengeringan ekstrudat menggunakan *oven dryer* pada suhu 60°C selama 4 jam (Subagio, 2011).

Pembuatan beras analog dengan metode granulasi dilakukan pertama kali oleh Kurachi pada tahun 1995. Proses pembuatannya diawali dengan

mencampurkan tepung, air, dan hidrokoloid sebagai bahan pengikat. Proses pencampuran dilakukan pada suhu 30-80°C sehingga sebagian adonan telah mengalami gelatinisasi (semigelatinisasi). Adonan ini kemudian dicetak menggunakan granulator, dikukus (gelatinisasi), lalu dikeringkan.

Pada tahun 2011, Subagio pernah membuat beras analog dengan metode ekstrusi. Beras analog tersebut dibuat dengan mencampurkan MOCAF sebagai bahan dasar dengan isolat protein dan bahan tambahan lainnya untuk meningkatkan kandungan protein dan sifat fungsionalnya. Pembuatan beras analog tersebut dimulai dengan mencampur bahan MOCAF dan tepung beras. Perbandingan komposisi MOCAF dan tepung beras dapat dibuat bervariasi, antara lain:

- a. Formula A → MOCAF : tepung beras = 1 : 2
- b. Formula B → MOCAF : tepung beras = 4 : 5
- c. Formula C → MOCAF : tepung beras = 5 : 4
- d. Formula D → MOCAF : tepung beras = 2 : 1
- e. Formula E → MOCAF : tepung beras = 7 : 2

Berdasarkan uji kesukaan yang telah dilakukan, Formula B lebih berpotensi diterima oleh masyarakat. Uji kesukaan tersebut didasarkan pada aroma, rasa, warna, dan penampakan (Subagio dan Windrati, 2012). Komposisi beras analog berbahan dasar MOCAF dengan Formula B dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Komposisi beras cerdas formula B

Bahan-Bahan	Formula B (gram)
MOCAF	80
Tepung Beras	100
Soy Protein Isolate	12
Minyak Sawit	5,5
Sodium Alginate	1
TOTAL	198,5

Sumber: Subagio dan Windrati (2012)

Campuran yang dihasilkan selanjutnya ditambah air sebanyak 30% dari berat total (59,55 ml), sehingga mempermudah proses pragelatinisasi. Setelah itu pembentukan adonan dengan menambahkan air panas agar terjadi gelatinisasi, serta ditambahkan bahan-bahan yang lain sesuai kebutuhan (Subagio dan

Windarti, 2012). Selanjutnya adonan dicetak dan dipotong membentuk butiran beras menggunakan mesin *hot extruder* dengan *twin screw* (Subagio dkk., 2012). Setelah itu butiran beras dikukus selama 5 menit agar terjadi gelatinisasi yang optimal, kemudian dilakukan *tempering* selama 1 menit agar terjadi retrogradasi sehingga mempermudah proses pengeringan. Selanjutnya dikeringkan pada suhu 50°C selama 24 jam (Subagio dan Windarti, 2012).

Keunggulan beras analog berbahan dasar MOCAF antara lain:

- a. Beras analog ini menggunakan bahan baku lokal yang mudah diperoleh yaitu bahan baku utama tepung MOCAF dan bahan baku tambahan yang dapat disesuaikan dengan kebutuhan dan target konsumen.
- b. Proses produksi beras analog ini menggunakan teknologi yang mudah dan murah, sehingga dapat diproduksi dengan peralatan yang bisa dibuat sendiri tanpa mengimpor dari luar negeri.
- c. Beras analog ini dapat dimasak dengan cara sederhana sesuai kebiasaan masyarakat Indonesia dalam mengolah beras. Cukup menggunakan *rice cooker* atau panci masak.
- d. Dapat dimanfaatkan untuk tujuan kesehatan tertentu. Pemilihan bahan baku tambahan yang tepat dapat menghasilkan beras analog yang dapat disesuaikan dengan kebutuhan spesifik kesehatan, misalnya beras cerdas untuk anak kurang gizi, autis, ibu hamil, penderita DM, dan sebagainya.
- e. Cocok untuk pembangunan nutrisi, ekonomi, dan kesejahteraan masyarakat (Subagio dkk., 2012).

2.1.2 Hubungan antara Kandungan Beras Analog dan Diabetes Melitus

Indeks glikemik (IG) adalah angka yang menunjukkan potensi peningkatan kadar glukosa darah dari karbohidrat yang terkandung dalam suatu bahan makanan atau tingkatan bahan pangan menurut efeknya terhadap kadar glukosa darah. Nilai IG dikelompokkan menjadi IG rendah (<55), sedang (55-70), dan tinggi (>70) (Widowati dkk., 2009).

Proses pencernaan yang cepat terhadap karbohidrat mengakibatkan bahan pangan memiliki IG yang tinggi, begitu juga sebaliknya. Bahan pangan dengan IG

tinggi dapat menaikkan kadar glukosa darah dengan cepat, begitu juga sebaliknya (Siagian dkk., 2006). Bahan pangan dengan IG rendah dapat mencegah hiperglikemi sehingga dapat menurunkan rangsangan sintesis trigliserida di hepar sehingga cocok bagi penderita DM (Purwani dkk., 2007), termasuk DM dengan komplikasi pada hepar.

Perlambatan proses penyerapan makanan juga dipengaruhi oleh kadar serat pangan. *Food Standards Australia-New Zealand* (FSANZ) pada tahun 2002 mendefinisikan serat pangan (*dietary fiber*) sebagai fraksi dari bagian tumbuhan yang dapat dimakan namun resisten terhadap proses pencernaan manusia, biasanya harus melalui proses fermentasi komplit atau sebagian di usus besar manusia. Perlambatan pencernaan ini dapat mengakibatkan kadar glukosa darah lebih terkontrol (Brockman dkk., 2012). Maka dari itu, kandungan serat pada beras analog bermanfaat bagi penatalaksanaan DM tipe 2, terutama pada aspek TNM. Makanan dapat disebut sebagai sumber serat apabila mengandung serat pangan minimal 3%, sedangkan makanan dapat disebut tinggi serat apabila mengandung serat pangan minimal 6% (Noviasari dkk., 2015; Budi dkk., 2013).

Brockman dkk. (2012) juga menyatakan bahwa kadar serat pangan juga berperan penting dalam menentukan nilai IG dan KGD. Semakin tinggi kandungan serat suatu bahan pangan, semakin rendah nilai indeks glikemiknya.

Karbohidrat akan mengalami proses pencernaan di dalam saluran cerna menjadi disakarida, karbohidrat yang lebih sederhana. Selanjutnya disakarida akan dimetabolisme lebih lanjut oleh disakaridase yang banyak terdapat di *brush border* usus halus (Murray dkk., 2007). Sebagian hasil pencernaan akan difermentasi oleh mikroba di sekum dan kolon proksimal serta menghasilkan asam lemak rantai pendek (*Short Chain Fatty Acid* = SCFA). Asetat, propionat, dan butirrat adalah SCFA yang paling melimpah di usus besar. *Short Chain Fatty Acid* mampu meningkatkan GLP-1.

Serat makanan memperbaiki hiperglikemia pascamakan dengan memperlama proses pencernaan, penyerapan karbohidrat, dan menambah rasa kenyang. Selain itu, ekspresi gen proglukagon pada ileum tikus meningkat sebanding dengan serat yang dikonsumsi. Hal ini akan meningkatkan rangsangan

terhadap sel L endokrin di saluran cerna untuk menghasilkan *Glucagon-like Peptide-1* (GLP-1) sebagai produk transkripsi gen proglukagon, dan digolongkan sebagai inkretin yang berperan penting pada metabolisme glukosa.

Penderita DM tipe 2 seringkali mengalami penurunan sekresi GLP-1. *Glucagon-like Peptide-1* berperan dalam memulihkan sensitivitas sel β pankreas melalui mekanisme yang diduga dapat meningkatkan ekspresi GLUT 2 dan enzim glukokinase. Hal ini menyebabkan GLP-1 menjadi hormon antihiperqlikemia yang kuat sebagai pengendali kadar gula darah (KGD) dan jarang menimbulkan efek samping hipoglikemia (D'Alessio, 2007). Ada dua bentuk GLP-1, yaitu GLP-1 (7-36) dan GLP-1 (9-36). *Glucagon-like Peptide-1* (9-36) memiliki efek menurunkan produksi gula hepatik pada pasien yang mengalami resistensi insulin. *Glucagon-like Peptide-1* (9-36) mampu menurunkan tingkat resistensi insulin pada tikus obesitas yang diberi makan tinggi lemak (Tomas dkk., 2011).

Beras analog memiliki kandungan karbohidrat yang lebih rendah dibandingkan beras biasa sehingga dapat menekan stres oksidatif. Diet tinggi karbohidrat terbukti memicu stres oksidatif dan inflamasi. Pemberian diet tinggi karbohidrat dan tinggi lemak dapat mengganggu transduksi sinyal dari insulin dan diduga berperan penting dalam memicu resistensi insulin melalui mekanisme stres oksidatif dan inflamasi. Diet tinggi karbohidrat dan tinggi lemak memicu peningkatan transport elektron (rantai respirasi) melalui mitokondria (Lim dkk., 2011). Oksigen berperan sebagai penangkap elektron terakhir. Apabila oksigen menangkap 4 elektron akan dihasilkan air, sedangkan apabila elektron yang ditangkap kurang dari 4 akan dihasilkan *reactive oxygen species* (ROS) (Murray dkk., 2007). Semakin aktif transport elektron, ROS yang dihasilkan akan semakin banyak dan dapat mengakibatkan stres oksidatif. Stres oksidatif inilah yang berpotensi menimbulkan kerusakan pada beberapa organ tubuh, termasuk hepar.

Tikus yang diinduksi STZ dapat menginduksi sitokin proinflamasi melalui peningkatan kadar *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), Interleukin-1 (IL-1), dan Interleukin 6 (IL-6) yang menyebabkan peradangan sehingga dapat meningkatkan kerusakan hepar tikus model DM tipe 2 (Chen dkk., 2016).

2.2 Diabetes Melitus (DM) Tipe 2

2.2.1 Definisi

DM tipe 2 merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan kenaikan kadar glukosa darah lebih tinggi dari normal (hiperglikemia) dan disebabkan oleh kombinasi antara resistensi insulin, sekresi insulin yang inadekuat, serta sekresi glukagon yang berlebihan (Khardori, 2017). Selain itu, DM tipe 2 juga ditandai dengan beberapa gejala klasik seperti poliuri, polidipsi, polifagi, dan penurunan berat badan. Pada kasus tanpa gejala klasik tersebut, pada pemeriksaan dapat ditemukan peningkatan tekanan darah $>135/80$ mmHg, kelebihan berat badan, dan memiliki satu atau lebih faktor risiko DM tipe 2 seperti TD $>140/90$ mmHg, HDL <35 mg/dl dan/atau level trigliserida >250 mg/dl (ADA, 2017).

2.2.2 Patofisiologi

Pada DM tipe 2, terdapat dua keadaan abnormal yang berperan yaitu resistensi insulin perifer dan sekresi insulin yang tidak adekuat oleh sel β pankreas. Resistensi insulin, yang dikaitkan dengan peningkatan kadar asam lemak bebas dan sitokin proinflamasi dalam plasma, menyebabkan penurunan transport glukosa ke sel otot, peningkatan produksi glukosa hati, dan peningkatan pemecahan lemak (lipolisis). Peran glukagon yang berlebih tidak dapat diremehkan. Pada DM tipe 2 hubungan timbal balik antara sel α yang mensekresi glukagon dan sel β yang mensekresi insulin tidak berjalan normal, menyebabkan kondisi hiperglukagonemia dan akibatnya terjadilah hiperglikemi.

Agar terjadi DM tipe 2, harus ada kondisi resistensi insulin dan sekresi insulin yang inadekuat. Sebagai contoh, semua penderita obesitas, memiliki resistensi insulin. Namun, DM hanya muncul pada penderita yang tidak dapat meningkatkan sekresi insulin yang cukup untuk mengkompensasi resistensi insulinnya. Pada DM yang berkepanjangan, mungkin saja terjadi atrofi pankreas. Dalam perkembangan dari toleransi glukosa normal ke abnormal, KGD *postprandial* akan meningkat terlebih dahulu. Akhirnya, hiperglikemia puasa berkembang karena kegagalan supresi glukoneogenesis hati (Khardori, 2017).

2.2.3 Patogenesis

Selain otot, hepar, dan sel β pankreas, organ lain seperti jaringan lemak, gastrointestinal, sel α pankreas, ginjal, dan otak juga ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe 2. Secara garis besar, delapan organ yang berperan tersebut (*ominous octet*) menurut DeFronzo (2009) antara lain:

- a. Kegagalan sel β pankreas; saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi sel β sudah sangat berkurang.
- b. Hepar; pada penderita DM tipe 2, terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi gula basal oleh hepar (HGP=*Hepatic Glucose Production*) meningkat.
- c. Otot; pada penderita DM tipe 2, terdapat gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.
- d. Sel lemak; sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin menyebabkan peningkatan lipolisis dan kadar asam lemak bebas (FFA=*Free Fatty Acid*) dalam plasma. Peningkatan FFA merangsang proses glukoneogenesis dan mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot. Sekresi insulin juga akan terganggu oleh FFA. Gangguan oleh FFA ini disebut lipotoksitas.
- e. Usus; glukosa yang ditelan memicu respon insulin yang jauh lebih besar daripada secara intravena, Hal ini dikenal dengan efek inkretin, yang diperankan oleh dua hormon yaitu GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) dan GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* atau disebut juga *Gastric Inhibitory Polypeptide*). Pada penderita DM tipe 2, didapatkan defisiensi GLP-1 dan resistensi terhadap GIP. Selain itu, inkretin cepat dipecah oleh enzim DPP-4 sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Saluran pencernaan juga berperan dalam pencernaan karbohidrat melalui kinerja enzim α -gukosidase yang memecah polisakarida menjadi

monosakarida yang selanjutnya diserap usus dan menyebabkan peningkatan glukosa darah setelah makan

- f. Sel α pankreas; sel α pankreas berfungsi dalam sintesis glukagon yang kadarnya dalam plasma akan meningkat pada keadaan puasa. Hal ini menyebabkan HGP basal meningkat signifikan dibandingkan individu normal.
- g. Ginjal; ginjal menyaring sekitar 163 gram per hari. 90% dari glukosa yang tersaring akan diserap kembali melalui SGLT-2 (*Sodium Glucose co-Transporter*) pada tubulus kontortus proksima. 10% sisanya diserap melalui SGLT-1 pada lengkung Henle asenden dan desenden sehingga tidak ada glukosa dalam urin. Pada penderita DM, terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2.
- h. Otak; merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada penderita obesitas, baik dengan DM maupun tanpa DM, didapatkan hiperinsulinemia sebagai kompensasi dari resistensi insulin.

2.2.4 Gejala

Banyak penderita DM tipe 2 yang asimtomatik. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2015) membagi manifestasi klinis DM tipe 2 menjadi gejala khas/klasik (poliuri, polidipsi, polifagi, penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas) dan gejala tidak khas (penglihatan kabur, lemas, parestesis, luka yang sulit sembuh, gatal, disfungsi ereksi pada pria, dan pruritus vagina pada wanita).

2.2.5 Diagnosis

Kriteria diagnosis DM tipe 2 dijelaskan pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Kriteria diagnosis DM tipe 2

1.	Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak adanya asupan kalori selama minimal 8 jam. ATAU:
2.	Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah TTGO. Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) adalah pemeriksaan glukosa setelah meminum 75 g glukosa anhydrous yang dilarutkan dalam air. ATAU:
3.	Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klinik. ATAU:
4.	Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ menggunakan metode HPLC yang terstandarisasi NGSP.

Sumber: Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2, (PERKENI, 2015)

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan pemeriksaan KGD. Untuk menentukan diagnosis DM, pemeriksaan KGD yang dianjurkan adalah pemeriksaan secara enzimatik menggunakan plasma darah vena. Penggunaan bahan darah utuh (*whole blood*) baik vena maupun kapiler, tetap dapat digunakan dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnosis sesuai standard WHO.

Jika hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau DM, dapat digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau Gula Darah Puasa Terganggu (GDPT) dengan kriteria yang ditampilkan pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Kriteria diagnosis prediabetes

TGT	Pada pemeriksaan TTGO, kadar glukosa plasma selama 2 jam pascapembebanan antara 140-199 mg/dl dan pemeriksaan glukosa plasma puasa < 100 mg/dl.
GDPT	Bila hasil pemeriksaan glukosa darah puasa, kadar glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan 2 jam <i>post</i> TTGO < 140 mg/dl. Bila hasil pemeriksaan HbA1c 5,7-6,4%

Sumber: Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 (PERKENI, 2015)

2.2.6 Penatalaksanaan

Berdasarkan PERKENI (2015), penatalaksanaan DM dimulai dengan menerapkan pola hidup sehat (Terapi Nutrisi Medis/TNM dan aktivitas fisik) bersamaan dengan intervensi farmakologis dengan obat antihiperqlikemia oral sebagai terapi tunggal atau kombinasi dan/atau suntikan insulin. Empat pilar utama penatalaksanaan DM adalah:

a. Edukasi

Edukasi diberikan kepada pasien dan keluarga pasien dengan tujuan promosi hidup sehat sebagai upaya pencegahan dan sangat penting dari pengelolaan DM secara holistik.

b. Latihan jasmani

Latihan jasmani dilakukan apabila tidak ada kontraindikasi seperti osteoarthritis, hipertensi tidak terkontrol, retinopati, atau nefropati. Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani secara teratur (3-5 hari seminggu selama sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit per minggu, serta jeda antarlatihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut). Dianjurkan melakukan pemeriksaan KGD sebelum latihan dimulai. Latihan jasmani yang dianjurkan bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50%-70% denyut jantung maksimal), misalnya jalan cepat, bersepeda santai, *jogging*, dan berenang. Denyut jantung maksimal dihitung dengan rumus $220 - \text{usia pasien}$. Manfaat latihan jasmani yang teratur selain untuk menjaga kebugaran juga dapat membantu menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga pengendalian KGD dapat optimal.

c. Perencanaan Pola Makan dan TNM

Selain edukasi dan latihan jasmani, perencanaan pola makan dan merupakan kunci utama pengelolaan DM. Perencanaan pola makan bagi penderita DM yang tidak berpuasa umumnya tiga kali makan utama dan dua kali makan selingan. Sedangkan bagi penderita DM yang berpuasa umumnya dua kali makan utama dan dua kali makan selingan. Prinsip pengaturan makan pada penderita DM hampir sama dengan masyarakat umum yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi tiap individu.

Sebagai salah satu pilar pengelolaan DM, sampai saat ini belum ada satu pun perencanaan makan yang sesuai untuk semua pasien. Akan tetapi, ada standard yang dianjurkan yaitu makan dengan komposisi seimbang antara karbohidrat, protein, dan lemak sesuai kebutuhan gizi (45%-65% karbohidrat, 10%-20% protein, dan 20-25% lemak). Pengaturan konsumsi natrium, serat, dan pemanis alternatif, dan kebutuhan kalori juga dibutuhkan.

d. Intervensi Farmakologis

Intervensi farmakologis ditambahkan apabila target kadar glukosa darah belum tercapai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani. Intervensi farmakologis dilakukan dengan pemberian OHO dan/atau suntikan insulin. Secara garis besar, rekomendasi terapi farmakologis menurut ADA (2017) adalah:

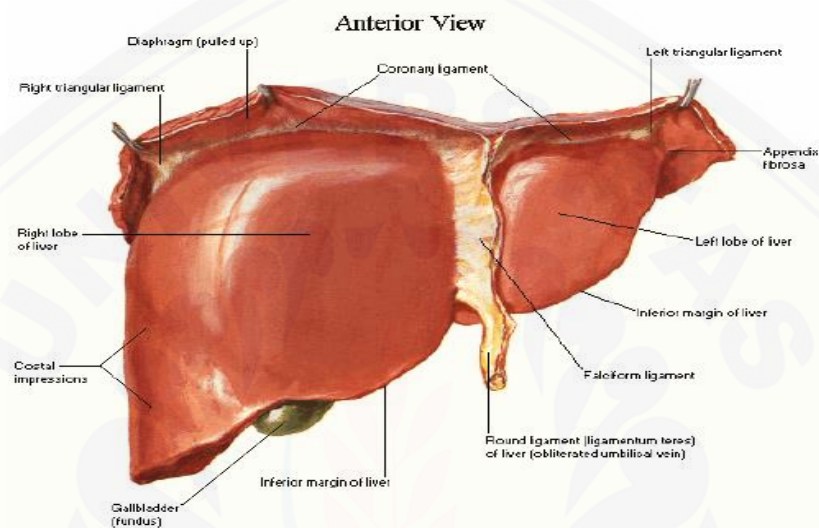
- 1) Metformin, merupakan pilihan terapi farmakologis awal untuk pasien DM tipe 2 selama tidak ada kontraindikasi. Defisiensi vitamin B12 dapat menyebabkan efek jangka panjang dari penggunaan metformin sehingga perlu dipertimbangkan perhitungan kadar vitamin B12 pada pasien pengguna metformin, terutama pasien dengan anemia dan neuropati perifer.
- 2) Jika monoterapi noninsulin dengan dosis maksimal tidak dapat menurunkan kadar glukosa atau kadar HbA1c sesuai target lebih dari 3 bulan, tambahkan *second oral agent, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist*, atau *basal insulin*.
- 3) Peran pasien diperlukan dalam menentukan terapi pilihan yang sesuai, dengan mempertimbangkan efektivitas obat, harga, efek samping, kenaikan berat badan, komorbiditas, risiko hipoglikemi, dan pilihan pasien.

2.3 Hepar

2.3.1 Anatomi

Hepar merupakan organ viseral terbesar dalam tubuh. Hepar terletak di regio hipokondrium kanan dan epigastrium, serta memanjang ke hipokondrium

kiri. Hepar terbagi menjadi lobus kanan dan kiri. Lobus kanan berukuran lebih besar daripada lobus kiri (Drake dkk., 2012) kedua lobus tersebut dipisahkan oleh ligamentum falsiformis di bagian anterior, ligamentum venosus di bagian posterior, dan ligamentum teres di bagian inferior (Sherlock dan Dooley, 2008). Anatomi hepar tampak anterior dapat dilihat pada Gambar 2.1.

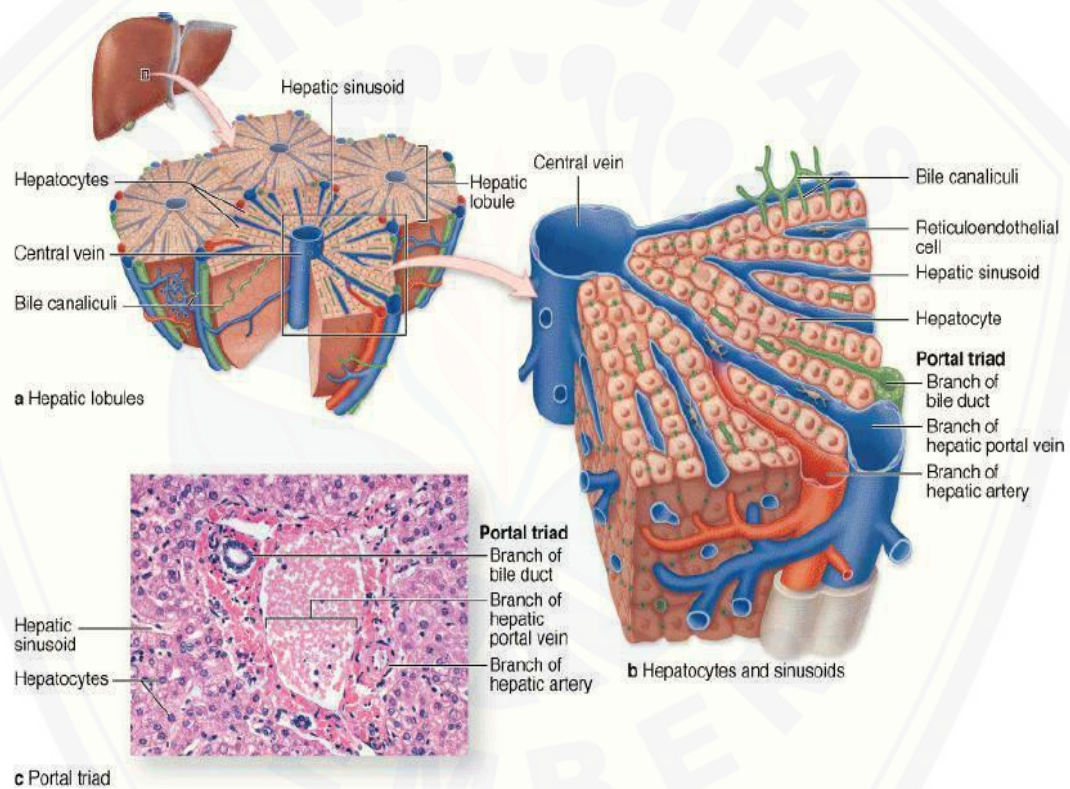


Gambar 2.1 Anatomi hepar (Sumber: <http://www.netterimages.com/>)

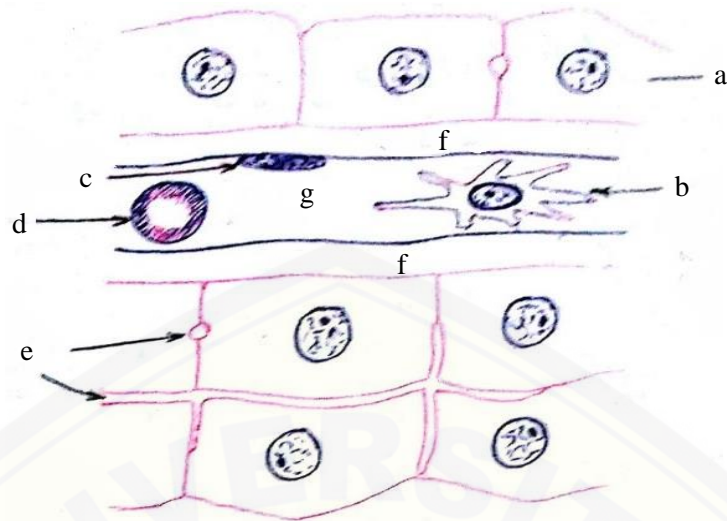
2.3.2 Histologi

Hepar tersusun atas lobus hepar. Lobus hepar tersusun atas unit-unit fungsional terkecil yang disebut lobulus. Lobulus merupakan susunan jaringan berbentuk heksagonal yang mengelilingi suatu vena sentralis dan dibatasi oleh vaskular dan saluran empedu (lihat Gambar 2.2). Di setiap enam sudut luar lobulus terdapat segitiga Kiernan atau triad porta yang terdiri dari cabang vena porta, cabang arteri hepatic, dan duktus biliaris. Setiap lobulus pada manusia, biasanya ditemukan tiga sampai enam daerah porta (Lumongga, 2008). Darah dari triad porta mengalir dari perifer lobulus ke ruang kapiler luas yang disebut sinusoid. Sinusoid berjalan di antar deretan hepatosit menuju vena sentralis seperti jari-jari roda sepeda. Di bagian dalam sinusoid terdapat sel Kupffer yang berperan sebagai makrofag. Dalam keadaan nonaktif, hanya tampak intinya saja sehingga sulit dibedakan dengan inti sel endotel. Di antara endotel dan hepatosit, terdapat

celah Disse. Hepatosit-hepatosit dalam lobulus tersusun atas lempeng yang tebalnya dua sel. Lempeng bagian lateral menghadap ke sinusoid, sedangkan bagian medialnya menghadap ke kanalikulus biliaris. Gambaran mengenai hepatosit dan lingkungan di sekitarnya secara lebih jelas dapat dilihat pada Gambar 2.3. Vena sentralis dari semua lobulus hepar menyatu membentuk vena hepatica yang mengalirkan darah keluar dari hepar. Duktus biliaris dari berbagai lobulus menyatu dan akhirnya membentuk duktus biliaris komunis yang mengangkut empedu dari hati ke duodenum (Sherwood, 2014; Halim, 2014).



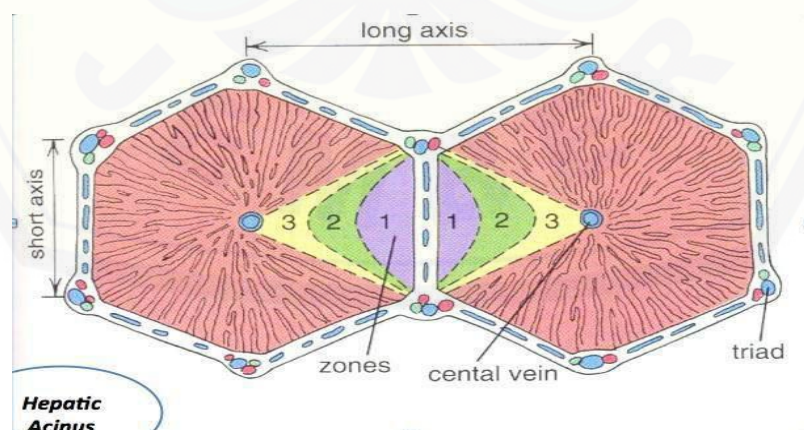
Gambar 2.2 Histologi hepar (Sumber: Mescher, 2010)



- (a) hepatosit;
- (b) sel Kupffer
- (c) inti sel endotel
- (d) eritrosit
- (e) kanalikulus empedu
- (f) celah Disse
- (g) lumen sinusoid

Gambar 2.3 Hepatosit dan lingkungan sekitarnya (Sumber: Halim, 2014)

Konsep terbaru dan dianggap akurat bahwa aliran darah dan fungsi hepar dihasilkan oleh struktur yang disebut asinus hepatis. Asinus hepatis berbentuk kasar yang merupakan unit pada parenkim hepar pada bagian tengah triad porta, terletak di antara dua buah atau lebih vena sentralis. Gambaran asinus hepatis dapat dilihat pada Gambar 2.4 di bawah ini.



Gambar 2.4 Asinus hepatis (Sumber: Kirstin, 2014)

Secara histologis asinus hepatik terbagi menjadi tiga zona dan hepatosit yang terletak pada zona ini mempunyai fungsi metabolik yang berbeda (Lumongga, 2008). Zona 1 paling dekat ke triad porta dan menerima darah yang mengandung oksigen paling banyak. Akibatnya, zona ini akan mengalami perubahan pertama kali apabila ada perubahan pada darah yang masuk. Sel dalam zona 2 merupakan sel yang memberikan respon kedua terhadap darah. Zona 3 letaknya paling jauh dari triad porta dan menerima darah yang sedikit mengandung oksigen. Oleh karena itu, zona 3 ini paling rentan terhadap perubahan yang diakibatkan oleh perubahan darah yang terjadi (Lumongga, 2008).

2.3.3 Fisiologi

Hepar memiliki berbagai macam fungsi yang kompleks dan vital bagi tubuh manusia. Berikut merupakan beberapa fungsi fisiologis dari hepar.

a. Fungsi metabolisme karbohidrat

Menurut Guyton dan Hall (2011), dalam metabolisme karbohidrat, hepar berfungsi menyimpan glikogen dalam jumlah yang besar, konversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis, serta pembentukan senyawa kimia dari produk antara metabolisme karbohidrat. Penyimpanan glikogen memungkinkan hepar mengambil kelebihan glukosa dari darah, menyimpannya dan kemudian mengembalikannya ke darah bila terjadi penurunan kadar glukosa dalam darah. Glukoneogenesis dalam hepar juga penting untuk mempertahankan konsentrasi normal glukosa darah, karena glukoneogenesis hanya terjadi secara bermakna apabila konsentrasi glukosa dalam darah menurun di bawah normal.

b. Metabolisme lemak

Fungsi hepar dalam melakukan metabolisme lemak antara lain oksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain; sintesis kolesterol, fosfolipid, dan sebagian besar lipoprotein; serta sebagai sintesis lemak dari protein dan karbohidrat. Sekitar 80% kolesterol yang disintesis oleh hepar akan diubah menjadi garam empedu yang kemudian disekresikan

kembali ke kantong empedu, sisanya akan diangkut dalam lipoprotein dan dibawa oleh darah ke semua sel jaringan tubuh (Guyton dan Hall, 2011).

c. Metabolisme protein

Tubuh tidak mampu menggantikan kontribusi hepar pada metabolisme protein lebih dari beberapa hari tanpa terjadi kematian. Fungsi hepar yang paling penting dalam metabolisme protein antara lain deaminasi asam amino, pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma, interkonversi beragam asam amino dan sintesis senyawa lain dari asam amino. Deaminasi asam amino dibutuhkan sebelum asam amino dapat digunakan sebagai energi atau diubah menjadi karbohidrat atau lemak. Pembentukan ureum dalam hepar mengeluarkan amonia dari cairan tubuh. Sejumlah besar amonia dibentuk melalui proses deaminasi dan jumlahnya masih ditambah oleh pembentukan bakteri di dalam usus secara berkelanjutan dan kemudian diabsorpsi ke dalam darah. Oleh karena itu, bila hepar tidak membentuk ureum, konsentrasi amonia plasma meningkat dengan cepat dan menimbulkan koma hepatic dan kematian (Guyton dan Hall, 2011).

2.3.4 Reaksi Hepar terhadap Jejas

Respon umum hepar terhadap jejas dapat diamati secara mikroskopis dan terdiri atas lima tahapan (Kumar dkk., 2012), yaitu:

a. Peradangan

Peradangan merupakan reaksi pertahanan tubuh terhadap jejas. Peradangan dapat terbatas di saluran porta atau bisa meluas ke parenkim hepar. Apabila hepatosit mengalami kerusakan, makrofag akan dengan cepat menyapu dan menelan sel-sel yang mati kemudian membentuk gumpalan sel radang di parenkim yang normal sehingga akan tampak sel-sel fagosit berupa monosit dan polimorfonuklear.

b. Degenerasi

Kerusakan akibat toksik dapat menyebabkan hepatosit membengkak sehingga tampak edem (degenerasi balon) dengan sitoplasma ireguler menggumpal dan rongga-rongga jernih yang lebar. Bahan empedu yang

tertahan menyebabkan hepatosit tampak membengkak seperti busa (degenerasi busa). Degenerasi dapat terjadi baik pada sitoplasma (perlemakan, degenerasi hidrofik, degenerasi hialin, dan degenerasi amiloid) maupun inti (vakuolisasi atau pembentukan badan inklusi).

c. Nekrosis

Hampir semua jejas yang terjadi di hepar menyebabkan destruksi hepatosit. Apabila terjadi nekrosis, tersisa hepatosit yang mengalami mumifikasi dan kurang terwarnai. Hal ini terjadi karena adanya iskemia. Kematian sel yang bersifat toksik terjadi melalui apoptosis di mana inti sel atau hepatositnya menjadi mengecil/hancur bersegmen-segmen (karioreksis), sangat eosinofilik (kariolisis), dan lebih padat (piknotik).

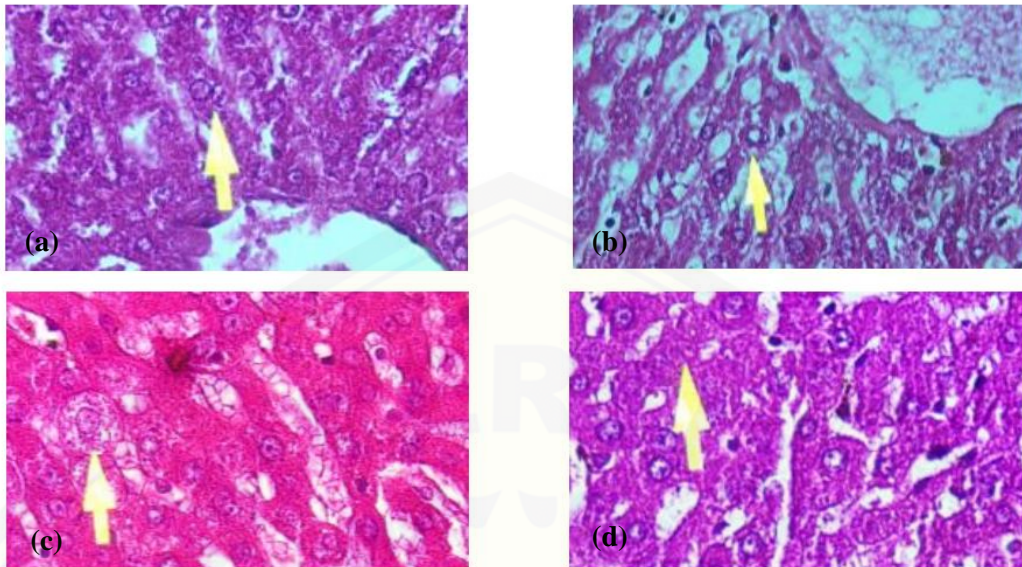
d. Fibrosis

Jaringan fibrosis terbentuk akibat respon terhadap reaksi inflamasi atau agen toksik. Fibrosis adalah kerusakan irreversibel yang terjadi karena kerusakan hepatosit tidak disertai dengan proses regenerasi yang memadai. Pembentukan jaringan fibrosis ini dapat mengganggu aliran darah dan perfusi hepatosit.

e. Sirosis

Pada stadium lanjut, dapat terjadi sirosis, yaitu fibrosis membagi hepar menjadi nodul-nodul yang dikelilingi jaringan parut.

Contoh gambaran histopatologi hepatosit normal dan hepatosit yang mengalami kerusakan seperti degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidrofik, dan nekrosis dapat dilihat pada Gambar 2.5



(a) gambaran normal

(b) gambaran degenerasi parenkimatososa

(c) gambaran degenerasi hidropik

(d) gambaran nekrosis

Gambar 2.5. Contoh gambaran histopatologi hepatosit menggunakan perbesaran 400x dengan pewarnaan HE (Arifuddin dkk., 2016)

2.4 Gangguan Hepar Terkait Diabetes Melitus

Hepar berfungsi untuk menjaga glukosa darah dalam konsentrasi normal. Penyimpanan glikogen dalam hepar untuk mengurangi glukosa dalam plasma darah dan akan kembali ke dalam plasma darah jika dalam keadaan konsentrasi glukosa darah yang rendah. Pada keadaan gangguan fungsi hepar, konsentrasi glukosa darah setelah makan akan meningkat dua hingga tiga kali dibandingkan dengan hepar dalam keadaan normal sehingga mudah terjadi hiperglikemia (Eipel dkk., 2010).

Menurut Carlton (1995), hepar merupakan organ yang paling sering mengalami kerusakan karena:

- a. Hepar menerima 80% suplai darah dari vena porta yang mengalirkan darah dari sistem gastrointestinal. Substansi zat toksik termasuk fungi, bakteri, logam, mineral, dan zat kimia lain yang diserap ke darah portal ditransportasikan ke hepar.

- b. Hepar menghasilkan enzim-enzim yang mempunyai kemampuan biotransformasi pada berbagai macam zat eksogen dan endogen untuk dieliminasi oleh tubuh.

Proses tersebut juga dapat mengaktifkan beberapa zat menjadi bentuk yang lebih toksik dan dapat menyebabkan terjadinya perlukaan hepar. Bahan toksik dapat menyebabkan beberapa kerusakan hepar seperti degenerasi sel, perlemakan hepar (steatosis), nekrosis hepar, dan sirosis hepar (Lu, 1995).

Pada keadaan normal, 50% glukosa mengalami metabolisme sempurna menjadi karbondioksida dan air, 5% diubah menjadi glikogen, dan 30-40% menjadi lemak. Penderita DM mengalami gangguan pada semua proses metabolisme karena glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel sehingga tidak dapat dimetabolisme, akibatnya energi terutama diperoleh dari metabolisme protein dan lemak (Barret dkk., 2008). Hiperglikemia dan resistensi insulin dapat menyebabkan hepatosit mengalami hipoksia. Hipoksia terjadi karena adanya defisiensi faktor-faktor penting untuk kelangsungan hidup sel seperti zat makanan dan oksigen yang akhirnya dapat menyebabkan nekrosis hepatosit.

Diabetes melitus berpengaruh secara signifikan dan dapat menyebabkan penyakit kronis hepar seperti *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) dan karsinoma hepatoselular. Penyakit tersebut disebabkan oleh peningkatan konsentrasi transaminase hepar secara signifikan yang berhubungan dengan obesitas, tingginya kadar trigliserida, kolesterol, dan resistensi insulin (ADA, 2017). Secara histologis, NAFLD dikelompokkan menjadi NAFL dan NASH. Didefinisikan sebagai NAFL apabila ditemukan adanya steatosis hepatik tanpa adanya bukti kerusakan hepatoseluler dalam bentuk ballooning hepatocyte atau disebut juga simple steatosis. Sedangkan NASH didefinisikan sebagai adanya steatohepatik dan peradangan dengan adanya kerusakan hepatoselular (misalnya ballooning) dengan atau tanpa fibrosis (Schwenger, 2014).

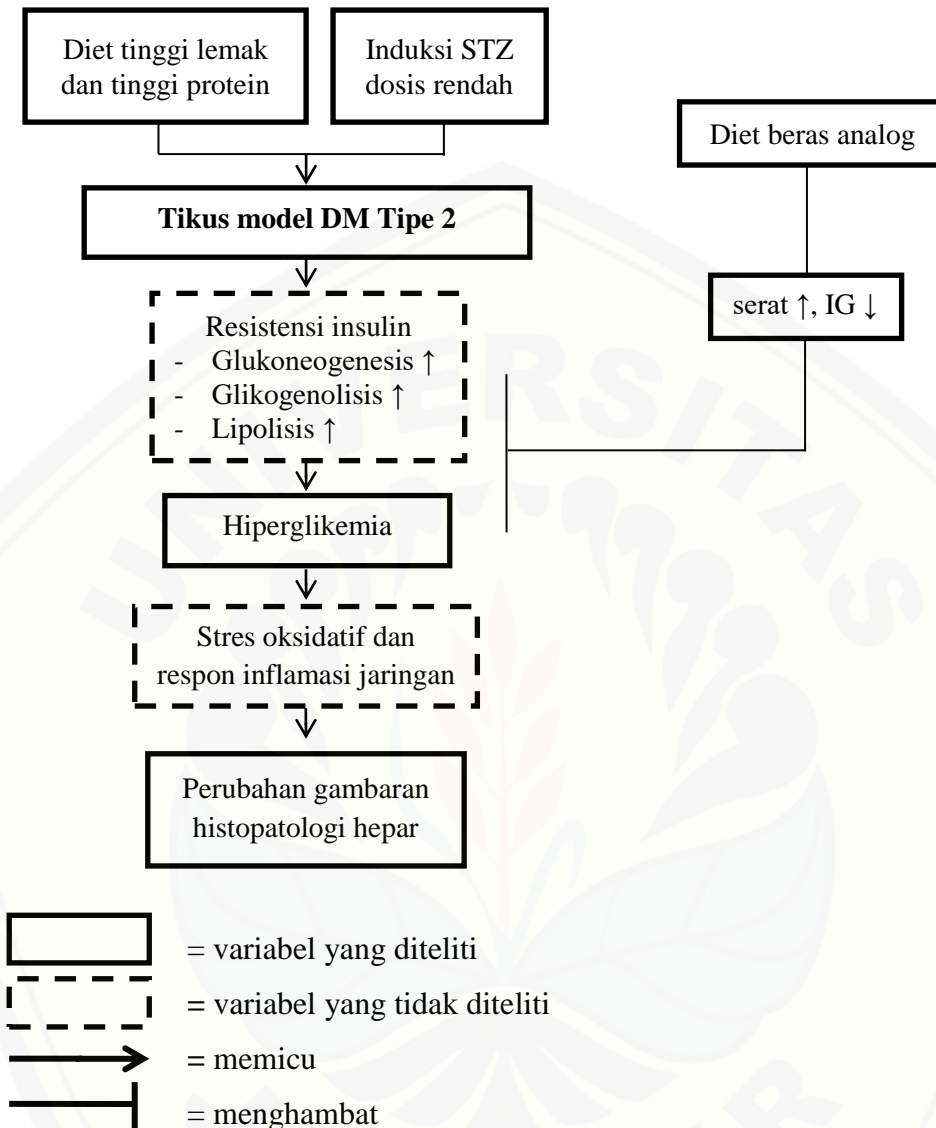
Patogenesis NAFLD masih belum jelas sejak awal penyakit ini ditemukan. Perbedaan distribusi lemak atau sistem antioksidan merupakan dua hal mendasar yang menjelaskan patogenesis NAFLD. Terdapat “*two-hit theory*” yang mengawali mekanisme patogenesis dan progresivitas NAFLD. Teori pertama

adalah akumulasi lemak pada penderita obesitas atau resistensi insulin, sementara teori kedua adalah induksi sitokin inflamasi akibat stres oksidatif, peroksidasi lipid, dan endotoksin. Kedua teori ini menyebabkan kematian sel, infiltrasi sel inflamasi, dan fibrosis hepar. Kerusakan mitokondria juga terlibat pada stres oksidatif dan ROS diproduksi dalam jumlah besar (Manco, 2009).

Patogenesis molekuler dari resistensi insulin bersifat multifaktorial dan beberapa target molekuler terlibat dalam menghambat kerja insulin. Resistensi insulin disebabkan ketidakmampuan jaringan adiposa untuk mengatasi kelebihan lemak. Ketidakmampuan ini yang menyebabkan adipositokin dilepas secara berlebihan dan memperberat resistensi insulin sehingga terjadi lingkaran setan.

Insulin bekerja melalui perantara protein substrat reseptor insulin. Fosforilasi tirosin pada substrat reseptor insulin akan mengaktifasi jalur PI3K-Akt yang terlibat dalam metabolisme glukosa, lemak, dan protein. Aktivasi jalur PI3K-Akt di hepar menyebabkan abnormalitas supresi lipolisis serta meningkatkan glukoneogenesis dan lipogenesis. Jalur kompensasi akibat penumpukan lemak berlebih di hepar adalah aktivasi beta oksidasi asam lemak mitokondria karena desentisisasi dari carnitine palmytoyltransferase (CPT-I) yang merupakan gerbang pengatur masuknya asam lemak rantai panjang ke dalam mitokondria. Sebagian besar elektron berperan dalam rantai respirasi dan bermigrasi sepanjang rantai respirasi ke sitokrom c oksidase. Ketidakseimbangan antara input elektron yang tinggi dan pembatasan aliran elektron menyebabkan reduksi berlebihan pada kompleks I dan III rantai respirasi. Hal inilah yang mendasari kompleks-kompleks yang tereduksi akan bereaksi dengan oksigen membentuk ROS. Beberapa sinyal lain yang berasal dari jaringan adiposa seperti leptin dan TNF- α memperberat proses inflamasi hepatik (Jurnal dkk., 2014).

2.5 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.6 Kerangka konsep penelitian

2.6 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah pemberian diet beras analog memiliki pengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar tikus model DM tipe 2.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah *true experimental laboratories*, sebuah studi eksperimental di laboratorium dengan menggunakan randomisasi. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *post test only with control group design*.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga untuk membuat pelet, Laboratorium Analisis Terpadu Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Jember untuk menganalisis kandungan beras analog dan beras biasa; Laboratorium Fisiologi dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember untuk memelihara (adaptasi), memberi perlakuan, dan pengambilan organ hepar tikus; Laboratorium Patologi Anatomi RSD. dr. Soebandi untuk membuat preparat histologi hepar; dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember untuk mengamati histopatologi hepar. Penelitian ini berlangsung pada bulan Oktober-Desember 2017.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar, yang diperoleh dari Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Terdapat kriteria inklusi dan eksklusi yang bertujuan untuk menentukan dapat tidaknya suatu sampel digunakan. Kriteria inklusi sampel penelitian meliputi: tikus jantan, sehat (mata jernih, bergerak aktif, bulu mengkilat, feses baik, berat badan tidak turun selama proses adaptasi, dan memiliki kadar glukosa darah puasa normal sebelum induksi STZ), usia dewasa (sekitar 3 bulan), dan berat badan rata-rata 120-180 gram. Sedangkan kriteria eksklusi meliputi tikus yang sakit (lemas, mual, muntah, asites, ikterus, bulu rontok dan kusam, serta tidak mau makan) dan mati sebelum proses randomisasi.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini diambil dengan teknik acak sederhana (*simple random sampling*) dari populasi tikus yang kemudian dibagi menjadi 4 kelompok. Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini dihitung menggunakan rumus Federer, yaitu:

$$(t-1)(r-1) \geq 15$$

$$(4-1)(r-1) \geq 15$$

$$3(r-1) \geq 15$$

$$r-1 \geq 5$$

$$r \geq 6$$

Pada rumus tersebut, t adalah jumlah perlakuan dan r adalah banyaknya replikasi (pengulangan) setiap kelompok perlakuan. Jadi, sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 6 ekor tikus untuk 4 kelompok, sehingga jumlah sampel yang digunakan adalah 24 ekor tikus.

Dari 24 ekor tikus, diambil 6 ekor dengan teknik random sederhana (*simple random sampling*) untuk dijadikan kelompok kontrol (K) yang diberi pakan standard selama perlakuan (komposisi pakan standard dapat dilihat di Lampiran 3.1). Semua tikus yang tersisa diberi pakan diet tinggi lemak-tinggi protein selama 40 hari dan diinduksi STZ dosis rendah 35 mg/kgBB pada ke-33, kemudian 1 minggu pascainduksi STZ dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa. Tikus dikatakan menderita DM jika memiliki kadar glukosa darah puasa >135 mg/dl. Tikus yang sudah DM dibagi dalam tiga kelompok secara *simple random sampling*, yaitu:

- a. PBB : kelompok tikus DM yang diberi beras biasa *ad libitum*
- b. PBA1 : kelompok tikus DM yang diberi beras analog 1 *ad libitum*
- c. PBA2: kelompok tikus DM yang diberi beras analog 2 *ad libitum*

Masing-masing tikus diberikan pakan sesuai kelompoknya selama 3 minggu.

3.4 Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kandungan beras analog, khususnya terkait indeks glikemik berdasarkan kadar serat dan rasio amilosa/amilopektinnya. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah gambaran

histopatologi organ hepar tikus model DM tipe 2. Variabel terkendali dalam penelitian ini adalah galur, jenis kelamin, berat badan, usia, perawatan dan perlakuan, sanitasi kandang hewan coba, cara pembuatan pelet, jumlah pelet, dan jumlah kalori beras analog.

3.5 Definisi Operasional

3.5.1 Beras Biasa

Beras biasa yang digunakan dalam penelitian ini adalah beras IR64 yang diperoleh dari pedagang beras di Pasar Tanjung, Jember. Beras dijadikan pelet dengan cara disubstitusi pada pelet formula ITB seperti pada Lampiran 3.2 dengan perbandingan 60% beras dan 40% pelet formula ITB. Pelet yang dihasilkan diberi tanda Diet BB dan diberikan kepada tikus kelompok PBB *ad libitum* dengan cara diletakkan di wadah dalam kandang selama 3 minggu. Pakan diberikan setiap pagi dan sore sebanyak 20 gram per hari.

3.5.2 Beras Analog

Beras analog pada penelitian ini adalah beras buatan dengan bahan baku utama MOCAF, beras, dan jagung dengan komposisi yang berbeda berdasarkan penelitian pendahuluan oleh Hairrudin dkk. yang dapat dilihat pada Lampiran 3.3. Selanjutnya, dilakukan analisis kandungan beras analog tersebut di Laboratorium Analisis Terpadu Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Jember dengan metode uji yang mengacu pada buku panduan Cara Uji Makanan dan Minuman yang diterbitkan Pusat Standardisasi Industri Departemen Perindustrian. Metode pengukuran kadar serat serta amilosa-amilopektin untuk menentukan indeks glikemik beras analog.

Beras analog dalam penelitian ini dibuat menggunakan teknik Subagio dkk. (2012) dengan mereduksi komponen lemak hingga kandungan kalornya sama dengan beras biasa. Beras analog dijadikan pelet dengan cara disubstitusi pada pelet formula ITB dengan perbandingan 60% beras analog dan 40% pelet formula ITB. Pelet yang dihasilkan diberi tanda Diet BA1 dan BA2 dan diberikan masing-masing kepada tikus kelompok PBA1 dan PBA2 *ad libitum* dengan cara

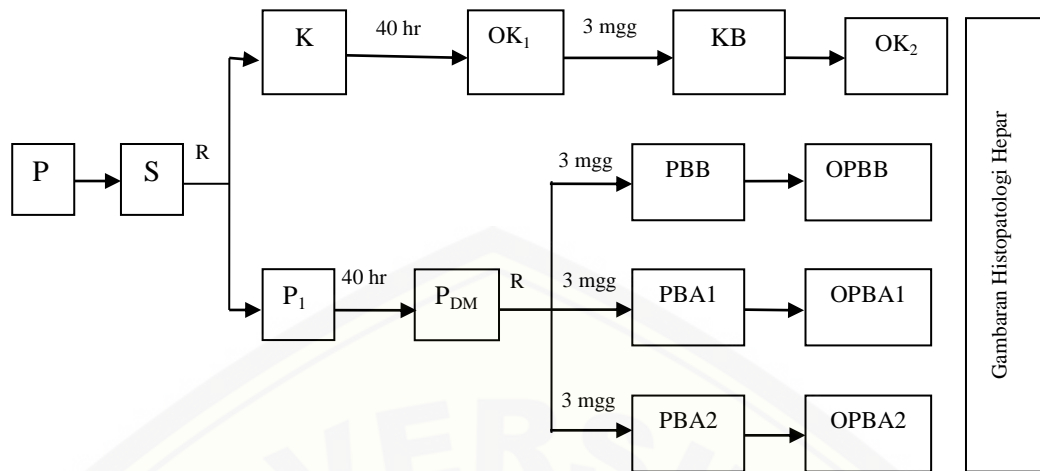
diletakkan di wadah dalam kandang selama 3 minggu. Pakan diganti setiap pagi dan sore sebanyak 20 gram per hari.

3.5.3 Derajat Kerusakan Hepatosit

Derajat kerusakan hepatosit yang dimaksud dalam penelitian ini yaitu tingkat perubahan struktur hepatosit dibandingkan struktur normalnya. Derajat kerusakan hepatosit ditentukan dengan menggolongkan hepatosit ke dalam kategori normal, degenerasi parenkimatososa, degenerasi hidrofik, atau nekrosis. Hepatosit dikategorikan normal jika tampak berbentuk poligonal dan sitoplasma berwarna merah homogen. Hepatosit dikategorikan mengalami degenerasi parenkimatososa jika sitoplasmanya tampak keruh serta batas antara inti sel dan sitoplasma kurang jelas. Hepatosit dikategorikan mengalami degenerasi hidrofik jika tampak vakuola baik pada sitoplasma sel maupun di sekeliling inti sel. Hepatosit dikategorikan mengalami nekrosis jika inti sel tampak piknotik (bulat, ukuran lebih kecil, gelap), karioreksis (inti sel hancur membentuk fragmen kromatin yang menyebar), ataupun kariolisis (kromatin dalam inti sel larut sehingga tidak tampak). Derajat kerusakan hepatosit merupakan jenis data ordinal. Data tersebut ditransformasikan oleh peneliti menjadi data interval sehingga diperoleh skor yang dapat digunakan untuk mencari rata-ratanya.

3.6 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *post test only control group design* dengan tiga kelompok perlakuan dan satu kelompok kontrol. Penilaian hanya dilakukan saat *post test*, yaitu setelah dilakukan intervensi berupa pemberian diet beras analog selama 3 minggu. Hasil penilaian dibandingkan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik yang dapat dilihat pada Lampiran 3.4. Skema rancangan penelitian dapat dilihat pada Gambar 3.1.



- P : Populasi
 S : Sampel
 R : Randomisasi
 K : Kelompok kontrol yang tidak diinduksi DM
 P₁ : Kelompok yang diinduksi DM dengan diberi diet tinggi lemak-tinggi protein selama 40 hari dan injeksi STZ dosis rendah intraperitoneal pada hari ke-33.
 OK₁ : Pemeriksaan GDP kelompok kontrol setelah diberi pakan standard selama 3 minggu
 P_{DM} : Kelompok tikus DM, yaitu kelompok P₁ yang memiliki GDP >135mg/dl, GDP diukur 1 minggu setelah induksi
 KB : Kelompok kontrol yang diberi pakan standard selama 3 minggu
 PBB : Kelompok tikus DM yang diberi beras biasa selama 3 minggu
 PBA1 : Kelompok tikus DM yang diberi beras analog 1 selama 3 minggu
 PBA2 : Kelompok tikus DM yang diberi beras analog 2 selama 3 minggu
 OK₂ : Data kelompok kontrol
 OPBB : Data kelompok perlakuan PBB
 OPBA1 : Data kelompok perlakuan PBA1
 OPBA2 : Data kelompok perlakuan PBA2

Gambar 3.1 Skema rancangan penelitian

3.7 Alat dan Bahan Penelitian

3.7.1 Alat Penelitian

- Alat untuk pemeliharaan tikus adalah kandang tikus dari bak plastik ukuran 30 x 40 x 40 cm dengan penutup terbuat dari anyaman kawat, tempat makanan (pelet), botol minum, anjang, dan label.
- Alat untuk pembuatan tikus model DM tipe 2 adalah timbangan (Camry), *handscoon*, dan spuit 1 ml.

- c. Alat untuk pengambilan darah adalah kotak atau toples pembiusan, *minor set*, spuit 5 ml, tabung reaksi, mikropipet, *handscoon*, dan *blue tip*.
- d. Alat untuk pengukuran kadar gula darah puasa tikus adalah alat *glucotest* dan *glucostrip*.
- e. Alat pembuatan sediaan histologis adalah *object* dan *cover glass*, botol kecil berisi larutan fiksasi, *water bath*, mikrotom, timbangan elektronik, dan serangkaian tabung pengecatan.
- f. Peralatan pengukuran derajat perlemakan hati adalah mikroskop.

3.7.2 Bahan Penelitian

- a. Bahan untuk pembuatan tikus DM adalah streptozotocin (sigma), diet tinggi lemak (pakan dengan kadar lemak 22,8%), dan diet tinggi protein (pakan ayam aduan Hi-Pro-Vite Medicated)
- b. Bahan untuk pakan perlakuan adalah beras IR 64, MOCAF, jagung, serta pakan ternak dan air untuk minum yang diberikan secara *ad libitum*.
- c. Bahan untuk mengorbankan tikus adalah dapar sitrat, kapas, dan eter.
- d. Bahan untuk menyimpan hepar tikus sementara adalah formalin 10% dan NaCl 0,9%.
- e. Pengecatan preparat histopatologi hepar menggunakan pengecatan HE, yaitu alkohol dengan konsentrasi 70%, 80%, 95%, alkohol absolut, xylol, canada balsam, eosin, lithium karbonat 0,5%, HCl 0,6%, dan hematoxilin.

3.8 Prosedur Penelitian

3.8.1 Pemilihan Hewan Coba

Jumlah hewan coba adalah 24 ekor tikus (*Rattus norvegicus*) dibagi menjadi 4 kelompok secara randomisasi dengan kriteria *Rattus norvegicus* jantan, sehat, berat badan rata-rata 120-180 gram, dan usia sekitar 3 bulan. Tikus sehat ditandai dengan mata jernih, bulu mengkilat, dan bergerak aktif.

3.8.2 Adaptasi Hewan Coba

Sebelum penelitian dimulai, seluruh hewan coba diadaptasikan terlebih dahulu selama 7 hari di Laboratorium Fisiologi dan Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember untuk menyesuaikan dengan lingkungan baru. Alas kandang, tempat pakan dan minum, sisa pakan, dan kotoran tikus dibersihkan rutin berkala untuk menghindari timbulnya penyakit dan stres pada hewan coba. Makanan pelet dan minuman berupa air diberikan secara *ad libitum* pada semua kandang.

3.8.3 Induksi STZ dan Pengukuran GDP Pascainduksi STZ

Tikus DM Tipe 2 didapatkan dengan cara diet tinggi lemak-tinggi protein dan dikombinasikan dengan induksi STZ secara intraperitoneal. Dosis STZ yang digunakan adalah dosis rendah, yaitu 35 mg/kgBB yang dilarutkan dalam dapar sitrat dengan konsentrasi 0,05 M dan pH 4,3-4,5. Penghitungan dosis STZ selengkapnya dapat dilihat pada Lampiran 3.5. Diet tinggi lemak menggunakan pakan dengan kadar lemak 22,8% yang berasal dari lemak babi (Srinivasan dkk., 2005), sedangkan diet tinggi protein menggunakan pakan ayam aduan Hi-Pro-Vite Medicated. Tikus diberikan diet tinggi lemak-tinggi protein selama 40 hari pascaadaptasi. Pada hari ke-33, tikus diinjeksi STZ intraperitoneal. Seminggu pascainduksi dilakukan pengukuran GDP melalui cuplikan darah vena ekor tikus dengan cara memotong sedikit ujung ekor tikus (sekitar 0,5 cm dari ujung). Ekor tikus yang terluka diberi iodine untuk menghindari infeksi pada tikus. Tikus yang memiliki kadar GDP ≥ 135 mg/dl dijadikan model tikus DM tipe 2.

3.8.4 Pembagian Kelompok Perlakuan

Kelompok hewan coba dibagi menjadi:

- a. K : kelompok kontrol yang diberi pakan standard
- b. P₁: kelompok perlakuan yang diberi diet tinggi lemak-tinggi protein selama 40 hari, lalu diinjeksi STZ pada hari ke-33. Satu minggu pascainduksi, dilakukan pengukuran GDP. Tikus yang memiliki GDP ≥ 135 mg/dl dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu:

- 1) PBB : Tikus DM yang diberikan pakan beras biasa selama 3 minggu *ad libitum*
- 2) PBA1 : Tikus DM yang diberikan pakan beras analog formula 1 selama 3 minggu *ad libitum*
- 3) PBA2 : Tikus DM yang diberikan pakan beras analog formula 2 selama 3 minggu *ad libitum*

Pakan diganti setiap pagi dan sore. Setelah 3 minggu, tikus dikorbankan. Sebelum dikorbankan dilakukan anestesi menggunakan eter, kemudian tikus dibedah, dan diambil organ heparnya.

3.8.5 Tahap Pembuatan Preparat

Jaringan hepar diambil secepat mungkin setelah tikus dianestesi menggunakan eter, kemudian dikorbankan dengan cara dekapitasi. Selanjutnya dilakukan laparotomi untuk mengambil organ hepar. Kemudian segera lakukan tahap fiksasi dengan memasukkan jaringan ke dalam larutan *Buffer Neutral Formalin* (BNF) 10%. Gunakan BNF 10% dengan pH 6,5-7,5 (pH ideal adalah 7,0). Agar fiksasi jaringan dengan larutan sempurna, perbandingan antara organ dan larutan yaitu 1:10, sedangkan lamanya fiksasi minimal 2 hari.

Selanjutnya jaringan ditiriskan pada saringan kemudian dipotong menggunakan skalpel dengan ketebalan 0,3-0,5 mm dan disusun ke dalam *tissue cassette*. Selanjutnya dilakukan tahap dehidrasi yang bertujuan untuk penarikan molekul air dalam jaringan. Laboratorium Patologi Anatomi RSD. dr. Soebandi menggunakan alat yang bernama *Tissue Processor* untuk melakukan tahap dehidrasi secara otomatis. Dalam alat ini terdapat alkohol dengan kadar 50%, 70%, 80%, 90%, 95% dan 100% untuk proses dehidrasi, 2 tabung xylol untuk proses *clearing*, dan 2 tabung histoplas untuk memadatkan rongga pada organ.

Selanjutnya dilakukan pembenaman (*embedding*) dengan parafin cair menggunakan alat *Tissue Embedding Center*. Ambil *base mold* kemudian isi sebagian dengan parafin cair, ambil dan keluarkan bahan jaringan dari dalam *tissue cassette*. Kemudian tanam jaringan dengan cara menekan jaringan untuk

memastikan semua jaringan terendam dalam parafin. Tutup dengan *cassette* blok, beri nomor sediaan, dan tunggu hingga parafin mengering.

Setelah kering, lepaskan blok parafin dari *base mold* dan blok parafin siap dipotong. Proses pemotongan blok preparat dengan menggunakan mikrotom dengan ketebalan 3-4 μm . Jaringan yang terpotong dikembangkan di atas air dalam *waterbath* bersuhu 46°C, kemudian ditangkap dengan kaca objek. Kemudian dimasukkan ke dalam inkubator bersuhu 60°C sampai preparat siap diwarnai dengan HE.

3.8.6 Pengamatan Histopatologi Hepar

Pengamatan histopatologi hepar dilakukan oleh peneliti sendiri dan pengamat lain secara *double blind* serta dikonfirmasi oleh Dosen Pembimbing Anggota yang juga dosen pengampu mata kuliah Patologi Anatomi di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Jember menggunakan mikroskop cahaya. Pengamatan histopatologi hepar berupa pengelompokan hepatosit berdasarkan derajat kerusakan hepatosit pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1 Derajat kerusakan hepatosit

Derajat	Tingkat Kerusakan
1	Normal
2	Degenerasi parenkimatosa
3	Degenerasi hidrofik
4	Nekrosis

Sumber: Nursheha dan Febrianti (2015)

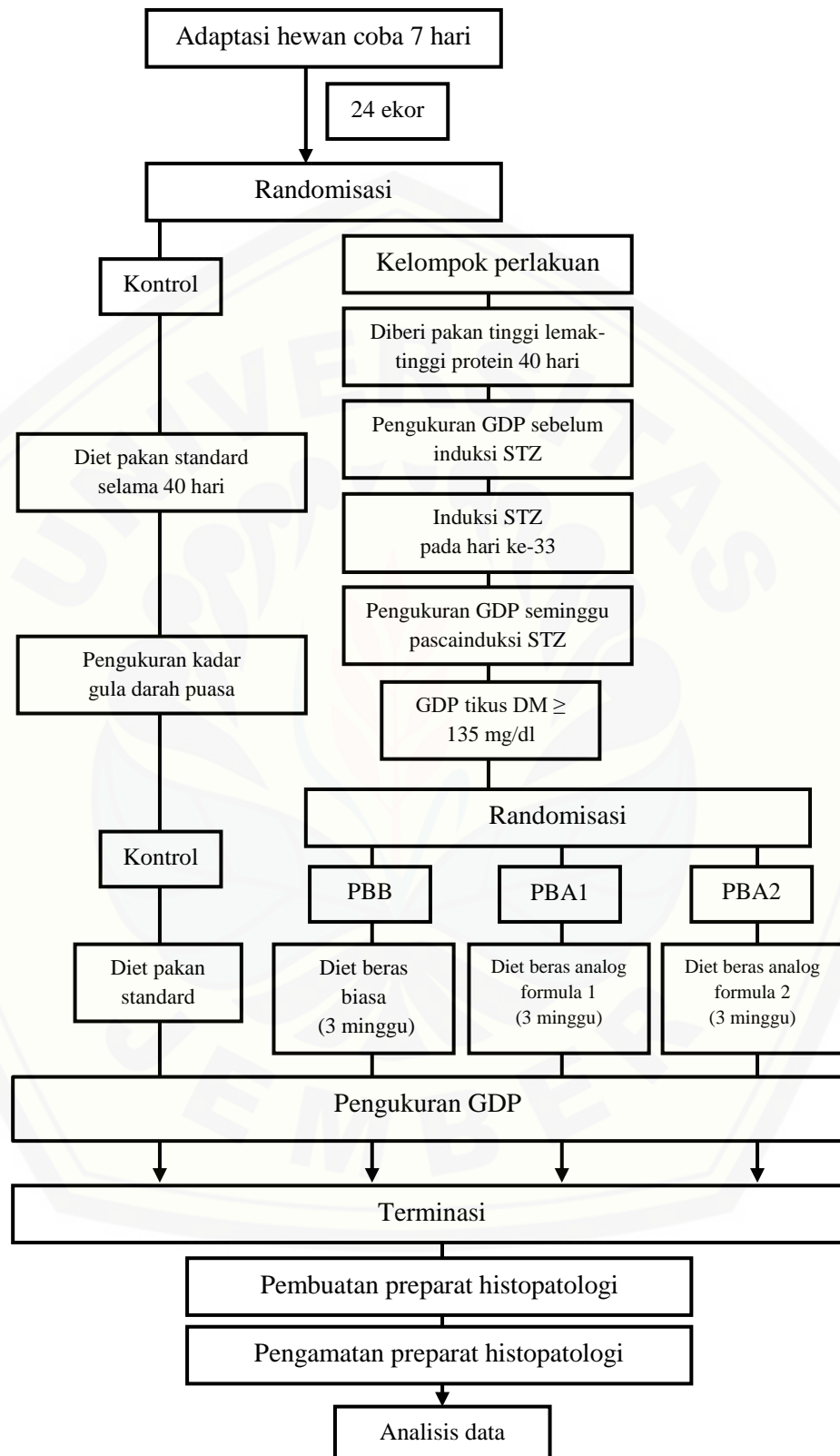
Masing-masing preparat histopatologi hepar kemudian diamati di bawah mikroskop cahaya dalam lima lapang pandang berbeda dengan perbesaran 400 kali. Setiap pelaku *double blind* mengidentifikasi 20 hepatosit secara acak berdasarkan tingkat kerusakannya pada masing-masing lapang pandang (Rohmani dan Rakhmawatie, 2015). Hepatosit dikategorikan normal jika tampak berbentuk poligonal dan sitoplasma berwarna merah homogen. Hepatosit dikategorikan mengalami degenerasi parenkimatosa jika sitoplasmanya tampak keruh serta batas antara inti sel dan sitoplasma kurang jelas. Hepatosit

dikategorikan mengalami degenerasi hidrofik jika tampak vakuola baik pada sitoplasma sel maupun di sekeliling inti sel. Hepatosit dikategorikan mengalami nekrosis jika inti sel tampak piknotik (bulat, ukuran lebih kecil, gelap), karioreksis (inti sel hancur membentuk fragmen kromatin yang menyebar), ataupun kariolisis (kromatin dalam inti sel larut sehingga tidak tampak).

3.9 Analisis Data

Data penelitian ini dianalisis menggunakan program SPSS versi 24. Data yang dianalisis berupa rata-rata skor derajat kerusakan hepatosit. Skor yang digunakan merupakan hasil proses transformasi data ordinal berupa derajat kerusakan hepatosit menjadi data interval menggunakan *Method of Successive Interval* (MSI). Data ordinal dapat dikonversi menjadi data interval sehingga dapat dilakukan penghitungan lebih lanjut (Asdar dan Badrullah, 2016). Masing-masing hepatosit diberi skor sesuai dengan hasil transformasi data dengan MSI. Selanjutnya, peneliti mencari rata-rata skor hepatosit masing-masing tikus antarpelaku *double blind*. Data berupa rata-rata akhir skor kerusakan hepatosit diuji normalitas dan homogenitasnya. Apabila diperoleh data yang terdistribusi normal dan memiliki varian yang sama, analisis dilanjutkan dengan uji *One-Way ANOVA* untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan bermakna antarkelompok. Apabila terdapat perbedaan bermakna antarkelompok ($p < 0,05$), analisis dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* metode LSD (*Least Significance Different*).

3.10 Alur Penelitian



Gambar 3.2 Alur penelitian

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Pemberian diet beras analog memiliki pengaruh terhadap gambaran histopatologi hepar tikus model DM tipe 2 menuju morfologi normal, namun pengaruhnya belum optimal.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian, peneliti memberikan saran sebagai berikut:

- a. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian diet beras analog terhadap hepar tikus model DM tipe 2 menggunakan indikator alanin aminotransferase hepar atau spesifik menghitung jumlah sel hepar yang mengalami perlemakan untuk lebih menguatkan dugaan adanya komplikasi NAFLD.
- b. Pengukuran GDP dilakukan setiap minggu untuk memastikan tikus masih dalam kondisi hiperglikemia dan ditambahkan kelompok kontrol positif, yaitu tikus model DM tipe 2 yang diberi pakan standard sebagai pembanding
- c. Pasien DM tipe 2 disarankan mengonsumsi beras analog dengan serat yang tinggi dan IG yang rendah sebagai upaya pencegahan komplikasi terhadap hepar.

DAFTAR PUSTAKA

- Almatsier, S. 2003. *Prinsip Dasar Ilmu Gizi*. Jakarta: PT. Gramedia Pustaka Utama.
- American Diabetes Association. 2017. *Standards of Medical Care in Diabetes-2017*. Diabetes Care Volume 40 Supplement 1. USA: ADA.
- Arif, A. B., A. Budiyanto, dan Hoerudin. 2013. Nilai indeks glikemik produk pangan dan faktor-faktor yang memengaruhinya. *Jurnal Litbang Pertanian*. 32(3): 91-99.
- Arifuddin, A. Asri, Elmatris. 2016. Efek pemberian vitamin c terhadap gambaran histopatologi hati hati tikus wistar yang terpapar timbal asetat. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 5(1): 215-220.
- Asdar dan Badrullah. 2016. Method of successive interval in community research (ordinal transformation data to interval data in mathematic education studies). *International Journal of Social Science and Humanities Research*, 4(2): 356-363.
- Barret, K. E., S. Boitano, S. M. Barman, dan H. L. Brooks. 2008. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 22nd Edition. New York: McGraw Hill Medical. Terjemahan oleh M. J. Widjajakusumah. 2009. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi ke-22. Jakarta: EGC.
- Brockman, D. A., X. Chen, dan D. D. Gallaher. 2012. Hydroxypropyl methylcellulose, a viscous soluble fiber, reduces insulin resistance and decreases fatty liver in Zucker Diabetic Fatty rats. *Nutrition & Metabolism*. 100(9): 1-12.
- Brown, J. E. 2005. *Nutrition Through the Life Cycle*. 2nd Edition. USA: Thomson Wadsworth.
- Budi, F. S., P. Hariyadi, S. Budijanto, dan D. Syah. 2013. Teknologi Proses Ekstrusi untuk Membuat Beras Analog. Jakarta: PANGAN Media Komunikasi dan Informasi. 3 September. Halaman 263-274.
- Carlton, W. W. Dan M. D. Gavin. 1995. *Special Veterinary Pathology*. 2nd Edition. Missouri: Mosby-Year Book Inc.
- Chen, I., C. Liu, J. Chiu, dan C. Hsu. 2016. Therapeutic effect of high-dose green tea extract on weight reduction: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*. 35: 592-599.

- Chandalia, M., A. Garg, D. Lutjohann, K. V. Bergmann, S. M. Grundy, L. J. Brinkley. 2000. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*. 342 (19): 1393-1398.
- D'Alessio, D., W. Lu, W. Sun, S. Zheng, Q. Yang, R. Seeley, S. C. Woods, dan P. Tso. 2007. Fasting and postprandial concentration of GLP-1 in intestinal lymph and portal plasma: evidence for selective release of GLP-1 in the lymph system. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative, and Comparative Physiology*. 293: R2163-R2169.
- DeFronzo, R. A. 2009. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 58: 773-795.
- Departemen Kesehatan RI (Depkes RI). 1996. *Daftar Komposisi Bahan Makanan*. Jakarta: Bhratara Karya Aksara.
- Dipnaik, K. dan P. Kokare. 2017. Ratio of Amylose and Amylopectin as indicators of glycaemic index and in vitro enzymatic hydrolysis of starches of long, medium and short grain rice. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 5(10): 4502-4505.
- Drake, R. L., A. W. Vogl, dan A. W. M. Mitchell. 2012. *Gray's Anatomy*. New York: Elsevier Inc.
- Eipel, C., K. Abshagen, dan B. Vollmar. 2010. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World Journal of Gastroenterology*. 16(48) 6046-6057.
- Foster-Powell, K., S. H. A. Holt, dan J. C. Brand-Miller. 2002. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 76: 5-56.
- Fitriani, A. A. N. dan N. Astuti. 2013. Pengaruh proporsi tepung jagung dan MOCAF terhadap kualitas “jamof rice” instan ditinjau dari sifat organoleptik. *E-Jurnal Boga dan Gizi*. 2(3): 34-43.
- Guyton, A. C. dan J. E. Hall. 2011. *Textbook of Medical Physiology*. 11th Edition. New York: Elsevier Inc. Terjemahan oleh Irawati S. 2012. *Buku Jar Fisiologi Kedokteran*. Edisi ke-11. Jakarta: EGC.
- Hermanianto, J., B. Nurtama, P. Hariyadi, S. Widowati, dan L. Sukarno. 1997. Proses ekstrusi untuk pengolahan dan pengawetan hasil samping industri penggilingan padi. *Laporan Hasil Penelitian*. Lembaga Penelitian Institut Pertanian Bogor.

- Halim, J. 2014. *Atlas Praktikum Histologi*. Jakarta: EGC.
- Han, S., J. Jiao, W. Zhang, J. Xu, Z. Wan, W. Zhang, X. Gao, dan L. Qin. 2015. Dietary fiber prevents obesity-related liver lipotoxicity by modulating sterol-regulatory element binding protein pathway in C57BL/6J mice fed a high-fat/cholesterol diet. *Scientific Report*. 5: 1-10.
- International Diabetes Federation. 2015. *IDF Diabetes Atlas*. Seventh Edition. Brussels: IDF.
- Jassim, J. M. 2010. Effect of using local fish meal (*Liza abu*) as protein concentration in broiler diets. *The Journal of Poultry Science*. 9(12). 1097-1099.
- Jeszka-Skowron, M., E. Flaczyk, J. Jeszka, Z. Krejpcio, E. Król, M. S. Buchowski. 2014. Mulberry leaf extract intake reduces hyperglycaemia in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats fed high-fat diet. *Journal of Functional Foods*. 8C. 9– 17.
- Jurnalis, Y. D., Y. Sayoeti, dan Elfitrimelly. 2014. Peran antioksidan pada non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Jurnal Kesehatan Andalas*. 3(1): 15-20.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *InfoDATIN Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Situasi dan Analisis Diabetes (Waspada Diabetes: Eat Well Live Well)*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI.
- Khadori, Romesh. 2017. Type 2 Diabetes Mellitus. <http://emedicine.medscape.com/article/117853-overview>. [Diakses pada 21 September 2017].
- Kharisma, T. 2013. Formulasi beras analog putih berbasis pati sagu (*Metroxylon sagu R.*), singkong (*Manihot esculenta Crantz*), dan ampas kelapa (*Cocos nucifera L.*) *Skripsi*. Bogor: Program Sarjana Fakultas Teknologi Pertanian Institut Pertanian Bogor.
- Kirstin, H. 2014. Dr/. Das: Liver 1. [Serial on Line] <https://www.studyblue.com/notes/n/dr-das-liver1/deck/11036210> [Diakses pada 27 September 2017].
- Koswara. 1992. *Daftar Komposisi Bahan Makanan*. Jakarta: Bharata Karya Aksara.

- Kumar, V., R. S. Cotran, dan S. L. Robbins. 2012. *Robbins Basic Pathology*. 7th. New York: Elsevier Inch. Terjemahan oleh M. Asrorudin. 2013. *Buku Ajar Patologi Robbins*. Edisi ke-7. Jakarta: EGC.
- Kurniawati, M. 2013. Stabilisasi bekatul dan penerapannya pada beras analog. *Tesis*. Bogor: Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor.
- Lesmana, L. A. 2007. *Penyakit Perlemakan Hati Nonalkoholik (Nonalcoholic Fatty Liver Disease)*. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Hati. Editor Sulaiman A., Akbar N., Lesmana L. A., dan Noer H. M. S. Jakarta: Jaya Abadi.
- Lim S., H. Won, Y. Kim, dan M. Jang. 2011. Antioxidant enzymes induced by repeated intake of excess energy in the form of high-fat, high-carbohydrate meals are not sufficient to block oxidative stress in healthy lean individuals. *British Journals of Nutrition*. 106(10): 1544-1551.
- Lu, F.C. 1995. Toksikologi Dasar: Asas Organ Sasaran dan Penilaian Risiko. Edisi Kedua. Jakarta: Penerbit UI.
- Lumongga, F. 2008. Interpretasi Mikroskopis Jaringan dari Biopsi Hati. Medan: USU Repository.
- Manco, M. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children*. *Journal European Endocrinology*. 2009. Halaman 60-63.
- Marchesini, G., M. Brizi, G. Bianchi, S. Tomassetti, E. Bugianesi, M. Lenzi, A. J. McCullough, S. Natale., G. Forlani, dan N. Melchionda. 2001. Nonalcoholic fatty liver disease: A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 50: 1844-1850.
- Marzano, C., D. Cazals-hatem, P. Rautou, dan D. Valla. 2015. The significance of nonobstructive sinusoidal. *American Association for the Study of Liver Disease*. 62(3): 956-963.
- Mescher, A. L. 2010. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. 12th Edition. New York: McGraw-Hill Companies. Terjemahan oleh Frans Dany. 2012. *Histologi Dasar Junquiera: Teks dan Atlas*. Edisi ke-12. Jakarta: EGC.
- Mishra, A., H. N. Mishra, dan P. S. Rao. 2012. Preparation of rice analogues using extrusion technology. *International Journal of Food Science and Technology*. 47: 1789-1797.
- Mitchell, R.N. dan Cotran. 2007. *Jejas, Adaptasi, dan Kematian Sel* Buku Ajar *Patologi Robbins Vol 1*. Jakarta: EGC.

- Mohamed, J., N. Nafizah, Zariyantey, dan Budin. 2016. Mechanisms of diabetes-induced liver damage: the role of oxidative stress and inflammation. *SQU Medical Journal*. 16(2): 132-141.
- Mohora, M., M. Greabu, C. Muscurel, C. Duță, dan A. Totan. The sources and the targets of oxidative stress in the etiology of diabetic complications. *Romanian J. Biophys.* 17(2): 63–84.
- Murray, R. K., D. A. Bender, K. M. Botham, P. J. Kennelly, V. W. Rodwell, dan P. A. Weil. 2007. *Harper Biochemistry*. 29th Edition. New York: McGraw Hill Companie.
- Netter, F. H. 2006. *Surfaces of Liver*. <https://www.netterimages.com/images/vpv/000/000/003/3514-0550x0475.jpg> [Diakses pada 27 September 2017].
- Noviasari, S., F. Kusnandar, A. Setiyono, dan S. Budijanto. 2015. Beras analog sebagai pangan fungsional dengan indeks glikemik rendah. *Jurnal Gizi Pangan*. 10(3): 225-232.
- Nursheha, A., dan N. Febrianti. 2015. Pengaruh ekstrak daun cincau hijau (*Cyclea Barbata* Miers.) terhadap gambaran histopatologik hepar mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi MSG. *Jurnal Penelitian Mahasiswa Pendidikan Biologi FKIP UAD*. 1(2): 198-203.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2015. *Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015*. Jakarta: PB PERKENI.
- Post R. E., A. G. Mainous, D. E. King dan K. N. Simpson. 2012. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *The Journal of The American Board of Family Medicine*. 25: 16-23.
- Powers, A.C. 2015. *Diabetes Mellitus: Management and Therapies*. Dalam Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition. Editor Jameson J. L. USA: McGraw-Hill Companies.
- Purwani, E.Y., S. Yuliyani, S.D. Indrasari, S. Nugraha, dan R. Thahir . 2007. Sifat fisiko-kimia beras dan indeks glikemiknya. *Jurnal Teknol dan Industri Pangan* 18(1): 59-66.
- Robertson M. D., J. W. Wright, E. Loizon, C. Debard, H. Vidal, F. Shojaee-Moradie, D. Russell-Jones, dan A. M. Umpleby. 2012. Insulin-sensitizing effects on muscle and adipose tissue after dietary fiber intake in men and women with metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 97(9): 3326–3332.

- Rohmani, A. dan M. D. Rakhmawatie. 2015. Efek ekstrak kulit manggis terhadap gambaran histopatologi hepar tikus wistar yang diinduksi formalin. *Jurnal Berkala Ilmia Kedokteran dan Kesehatan*. 1(2): 88-95.
- Schwenger, K. J. P. dan J. P. Allard. 2014. Clinical approaches to nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 20(7): 1712-1723.
- Setiyaningsih P. 2008. Karakterisasi sifat fisiko kimia dan indeks glikemik berasberkadar amilosa sedang. *Skripsi*. Fakultas Teknologi Pertanian, Institut Pertanian Bogor.
- Shaw, J. E., R. A. Sicree, dan P. Z. Zimmet. 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 87(1): 4-14.
- Sherlock, S. dan J. D. Dooley. 2008. *Disease of Liver and Biliary System*. London: Blackwell Scientific Publication.
- Sherwood, L. 2014. *Fisiologi Manusia; Dari Sel ke Sistem*. Edisi Kedelapan. Diterjemahkan oleh: Brahm U. Pendit. Jakarta: EGC.
- Siagian, A., Rimbawan, H. Syarief, dan D. Dalimunthe. 2006. Pengaruh indeks glikemik, komposisi, dan cara pemberian pangan terhadap respons glikemik pada subyek obes dan normal. *Jurnal Penelitian Ilmiah*. Halaman 101-112.
- Silva, F. M., C. K. Kramer, J. C. de Almeida, T. Steemburgo, J. L. Gross, dan M. J. Azevedo. 2013. Fiber intake and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systemic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Review*. 71(12): 790-801.
- Srinivasan, K., B. Viswanad, L. Asrat, C. L. Kaul, dan P. Ramarao. 2005. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological Research*. 52: 313-320.
- Subagio, A. 2011. Beras cerdas: alternatif makanan pokok nonberas. Laporan Program Intensif Riset Terapan.
- Subagio, A dan W. S. Windrati. 2012. Pengaruh Komposisi MOCAF (*Modified Cassava Flour*) dan Tepung Beras pada Karakteristik Beras Cerdas. Jakarta: Majalah PANGAN Vol 20 No. 1. Halaman 29-38.

- Subagio, A., Y. Witono, D. Hermanuadi, A. Nafi', dan W. S. Windrati. 2012. Pengembangan "beras cerdas" sebagai pangan pokok alternatif berbahan baku MOCAF. *Prosiding InSINas*. 29-30 November 2012: 157-160.
- Sundaram, R., R. Naresh, P. Shanthi, dan P. Sachdanandam. 2013. Modulatory effect of green tea extract on hepatic key enzymes of glucose metabolism in streptozotocin and high fat diet induced diabetic rats. *Phytomedicine*. 20(7): 577-584.
- Supriyanto. 2006. Pengaruh Pemberian Ekstrak Kedelai terhadap Kolesterol Total, LDL, HDL, dan Rasio LDL/HDL Darah Tikus Putih Jantan (*rattus novergicus*) yang Mengalami Hiperkolesterolemia. *Tesis*. Surabaya: Program Pascasarjana Universitas Airlangga.
- Tarigan, H. 2003. Dilema Pangan Beras Indonesia. Jakarta: Tabloid Sinar Tani. 23 April.
- Tomas, E., J. A. Wood, V. Stanojevic, dan J. F. Habener. 2011. Glucagon-Like Peptide-1(9-36) Amide Metabolite Inhibits Weight Gain and Attenuates Diabetes and Hepatic Steatosis in Diet-Induced Obese Mice. *Diabetes, Obesity, and Metabolism*. 13(1): 1-31.
- United States Department of Agriculture (USDA). 2016. National Nutrient Database for Standard Reference Release 28: Basic Report: 20014, Corn grain, yellow. <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods/show/6485?fgcd=Cereal+Grains+and+Pasta&manu=&lfacet=&format=&count=&max=50&offset=&sort=default&order=asc&qlookup=corn&ds=Standard+Reference&qt=&qp=&qq=&qn=&q=&ing=>. [Diakses pada 10 Januari 2018].
- Widowati, S., B. A. S. Santosa, A. Made, dan Akhyar. 2009. Penurunan indeks glikemik berbagai varietas beras melalui proses pratanak. *Jurnal Pasca Panen*. 6(1): 1-9.
- Yavorska, N. 2012. Sodium alginate-a potential tool for weight management: effect on subjective appetite, food intake, and glycemic and insulin regulation. *Journal of Undergraduate Life Sciences*. 6(1): 66-69.
- Zhang, M., X. Yan, J. Li, Z. Xu, dan L. Chen. 2008. The Characterization of High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model. *Exp Diabetes Res*. 2008; 2008: 704045.
- Zheng, X., L. Zhang, W. Wang, Y. Wu, Q. Zhang, W. Feng. 2011. Anti-diabetic activity and potential mechanism of total flavonoids of *Selaginella*

tamariscina (Beauv.) Spring in rats induced by high fat diet and low dose STZ. *Journal of Ethnopharmacology*. 137. 662–668.



LAMPIRAN

Lampiran 3.1 Komposisi Pakan Standard Per 100 Gram (Normal)

No	Komponen	Jumlah (g)
1.	Tepung ikan	23
2.	Kedelai	6
3.	Dedak padi	4
4.	Beras	35
5.	Jagung	20
6.	Tepung terigu	5
7.	Mineral	2
8.	Lemak	0
9.	Tetes	2
10.	Multivitamin	0,5
11.	Garam	0,5
Total		100

Sumber: penelitian pendahuluan oleh Hairrudin dkk.

Lampiran 3.2 Susunan Diet Standard Formula ITB Per 10 Kg* (Supriyanto, 2006)

Bahan Makanan	Jumlah (kg)
Tepung jagung	2,5
Tepung terigu	3,4
Tepung kacang hijau	1,4
Tepung ikan	1,6
Lemak babi	0,8
Vitamin B1	0,48
Vitamin B2	1,2
Nikotinamid	12
Kalsium pentatonat	2,4
Vitamin B6	0,4
Kolin bitartat	45,6
Multivitamin (Ultravita)**	50

*Makanan dibuat dalam bentuk pelet

**Tiap gram multivitamin mengandung 100.000 UI vitamin A, 1000 UI vitamin D, 50 mg vitamin B2, dan 80 UI vitamin E

Lampiran 3.3 Komposisi Bahan Beras Analog

Bahan (gram)	Kebutuhan Bahan (10 kg/kelompok)	
	BA1	BA2
MOCAF	2700	4050
Tebung beras	3600	2250
Tepung jagung	2700	2700
Minyak sawit	374	420
Sodium alginat	350	400
Soy protein	310	180

Sumber: penelitian pendahuluan oleh Hairrudin dkk.

Lampiran 3.4 Keterangan Persetujuan Etik

KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER

KOMISI ETIK PENELITIAN

Jl. Kalimantan 37 Kampus Bumi Tegal Boto Telp/Fax (0331) 337877 Jember 68121 – Email :
fk_unej@telkom.net

KETERANGAN PERSETUJUAN ETIK

ETHICAL APPROVA

Nomor : 1 174 /H25.1.11/KE/2017

Komisi Etik, Fakultas Kedokteran Universitas Jember dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Jember University, With regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

PENGARUH PEMBERIAN DIET BERAS ANALOG TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI ORGAN HEPAR TIKUS MODEL DM TIPE 2

Nama Peneliti Utama : Fadiah Ulfa Khairina
Name of the principal investigator

NIM : 142010101050

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Name of institution

Dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
And approved the above mentioned proposal.

Jember, 20 October 2017
Ketua Komisi Etik Penelitian



Tanggapan Anggota Komisi Etik

(Diisi oleh Anggota Komisi Etik, berisi tanggapan sesuai dengan butir-butir isian diatas dan telaah terhadap Protokol maupun dokumen kelengkapan lainnya)

Review Proposal :

- Pemilihan, perawatan, perlakuan, pengorbanan dan pemusnahan hewan coba mengacu pada buku pedoman etik penelitian kesehatan (Penggunaan hewan coba dengan prinsip 3R : *Reduced, Reused, Redefined*)
- Mohon diperhatikan kontrol kualitas pembuatan dan pembacaan preparat histopatologi hati agar didapat sediaan yang memenuhi syarat pembacaan.
- Pembacaan preparat histopatologi hati dilakukan oleh orang yang kompeten, minimal oleh 2 orang serta menggunakan metode blinding.
- Mohon diperhatikan pembuangan limbah medis dan limbah B3 agar tidak mencemari lingkungan.



Mengetahui
Ketua Komisi Etik Penelitian

dr. Riji Riyanti, Sp.PK

Jember, 10 Oktober 2017

Reviewer

dr. Desie Dwi Wisudanti, M.Biomed

Lampiran 3.5 Penghitungan Dosis STZ

1. Dosis STZ = 35 mg/kgBB
2. Kebutuhan STZ untuk 1 ekor tikus BB 180 gr
 $180 \times 35 : 1000 = 6,3 \text{ mg/ekor}$
3. Kebutuhan STZ untuk 18 ekor tikus BB 180 gr
 $6,3 \times 18 = 113,4 \text{ mg}$
4. Konsentrasi STZ dalam *buffer* sitrat adalah 22,5 mg/mL. Jumlah yang diinjeksikan ke setiap tikus secara intraperitoneal adalah sebagai berikut
 $6,3 \times 1 : 22,5 = 0,28 \text{ ml}$

Lampiran 4.1 Penghitungan Jumlah Intake Kalori Pakan Tikus

a. Kalori Pakan Standard

Komponen	Jumlah (g)	Karbohidrat (%)	Protein (%)	Lemak (%)	Kalori (kkal/100g)*
Tepung ikan ⁽¹⁾	23	33,76	60	2,54	91,517
Kedelai ⁽²⁾	6	34,8	34,9	18,1	26,502
Dedak padi ⁽³⁾	4	67,15	9,29	10,28	15,9312
Beras ⁽⁴⁾	35	88	10,9	0,6	140,35
Jagung ⁽⁵⁾	20	74,26	9,45	4,74	75,5
Tepung terigu ⁽⁶⁾	5	77,3	8,9	1,3	17,825
Mineral	2	-	-	-	-
Lemak	0	-	-	-	-
Tetes	2	-	-	-	-
Multivitamin	0,5	-	-	-	-
Garam	0,5	-	-	-	-
Total	100	-	-	-	367,6525

*Penghitungan kalori berdasarkan faktor konversi Atwater (1 gram karbohidrat = 4 kkal, 1 gram protein = 4 kkal, 1 gram lemak = 9 kkal) menurut Almatsier (2003).

- Sumber: (1) = Jassim (2010)
 (2) = Koswara (1992)
 (3) = Hermanianto dkk. (1997)
 (4) = Setyaningsih (2008)
 (5) = USDA (2016)
 (6) = Departemen Kesehatan RI (1996)

b. Kalori Beras Analog dan Beras Biasa

Pakan	Karbohidrat (%)	Protein (%)	Lemak(%)	Kalori (kkal/100g)*
BB	77,6475	9,4481	0,5209	353,0705
BA1	78,3942	8,4844	2,1400	366,7744
BA2	81,6924	6,4180	2,8919	378,4687

*Penghitungan kalori berdasarkan faktor konversi Atwater (1 gram karbohidrat = 4 kkal, 1 gram protein = 4 kkal, 1 gram lemak = 9 kkal) menurut Almatsier (2003).

Lampiran 4.2 Metode Pengukuran Kandungan Beras Analog dan Beras Biasa

a. Serat (Metode Uji SNI-01-02891-1992)

Sampel kering sebanyak 2 gram diekstraksi lemaknya dengan *soxhlet*, dipindahkan ke dalam Erlenmeyer 600 ml, dan jika ada ditambahkan 0,5 gram asbes yang telah dipijarkan serta 3 tetes anti buih. Kemudian ditambahkan 200 ml larutan H₂SO₄ mendidih (1,25 g H₂SO₄ pekat/100 ml = 0,225 N H₂SO₄) dan ditutup pendingin balik, didihkan selama 30 menit dan digoyang-goyang. Suspensi kemudian disaring dengan kertas saring dan residu yang tertinggal dalam Erlenmeyer dicuci dengan akuades mendidih. Residu dalam kertas saring dicuci sampai air cucian tidak bersifat asam lagi (uji dengan kertas lakmus). Residu dalam kertas saring dipindahkan secara kuantitatif ke dalam Erlenmeyer kembali dengan spatula dan sisanya dicuci dengan larutan NaOH mendidih (1,25 g NaOH/100 ml = 0,313 N NaOH) sebanyak 200 ml sampai semua residu masuk ke dalam Erlenmeyer. Cairan kemudian didihkan dengan pendingin balik selama 30 menit sambil digoyang-goyangkan. Residu kemudian disaring dengan kertas saring yang diketahui beratnya sambil dicuci dengan larutan K₂SO₄ 10%. Residu kemudian dicuci dengan akuades mendidih dan dicuci dengan kurang lebih 15 ml alkohol 95%. Kertas saring dengan isinya kemudian dikeringkan pada suhu 110°C sampai berat konstan (1-2 jam), didinginkan dalam eksikator dan ditimbang.

$$\text{Kadar serat (\%)} = \frac{\text{berat serat kasar (g)}}{\text{berat serat sampel (g)}} \times 100\%$$

b. Amilosa dan Amilopektin (Metode Uji SNI-01-02891-1992)

Kadar amilosaditentukan menggunakan metode spektrofotometri dengan prinsip pewarnaan menggunakan iodine dan dihitung sebagai *blue value*. Sampel sebanyak 100 mg ditempatkan dalam tabung reaksi, kemudian ditambahkan dengan 1 ml etanol 95% dan 9 ml NaOH 1 N. Campuran dipanaskan dalam air mendidih hingga terbentuk gel dan selanjutnya seluruh gel dipindahkan ke dalam labu takar 100 ml. Gel ditambahkan dengan air dan dikocok, kemudian ditepatkan hingga 100 ml air. Sebanyak 5 ml larutan dimasukkan ke dalam labu takar 100 ml

dan ditambahkan dengan 1 ml asam asetat 1 N dan 2 ml larutan iodin. Larutan ditepatkan hingga 100 ml, kemudian dikocok dan dibiarkan selama 20 menit. Intensitas warna biru diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 625 nm. Kadar amilosa dihitung berdasarkan persamaan kurva standard amilosa. Kadar amilopektin dihitung berdasarkan selisih antara kadar pati dan amilosa. Rasio amilosa/amilopektin dapat digunakan untuk mengetahui indeks glikemik suatu bahan makanan. Semakin tinggi nilai rasio amilosa/amilopektin, nilai IG semakin rendah

Lampiran 4.3 Tabel Konversi Data Derajat Kerusakan dengan MSI

Kategori	Frekuensi	Proporsi	Kumulatif	Nilai Z	Densitas f(z)	Nilai Skala	Hasil Penskalaan
1	2029	0,423	0,423	-0,195	0,391	-0,926	1,000
2	918	0,191	0,614	0,289	0,383	0,046	1,972
3	1040	0,217	0,830	0,956	0,253	0,600	2,526
4	814	0,170	1,000			1,490	3,416

Lampiran 4.4 Data Hasil Penghitungan Rata-Rata Skor Kerusakan Hepatosit (*Double Blind*)a. *Double Blind I*

Kelompok	Normal		Degenerasi Parenkimatososa		Degenerasi Hidrofik		Nekrosis		Total		Rata-Rata
	Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	
K-44	58	58	25	49,3	7	17,682	10	34,16	100	159,142	1,59142
K-45	77	77	21	41,412	0	0	2	6,832	100	125,244	1,25244
K-46	65	65	11	21,692	18	45,468	6	20,496	100	152,656	1,52656
K-47	88	88	11	21,692	0	0	1	3,416	100	113,108	1,13108
K-49	81	81	10	19,72	7	17,682	2	6,832	100	125,234	1,25234
K-50	94	94	6	11,832	0	0	0	0	100	105,832	1,05832
PBB-6	19	19	26	51,272	31	78,306	24	81,984	100	230,562	2,30562
PBB-16	17	17	29	57,188	37	93,462	17	58,072	100	225,722	2,25722
PBB-23	0	0	30	59,16	41	103,57	29	99,064	100	261,79	2,6179
PBB-28	13	13	46	90,712	26	65,676	15	51,24	100	220,628	2,20628
PBB-38	33	33	42	82,824	12	30,312	13	44,408	100	190,544	1,90544
PBB-40	78	78	16	31,552	1	2,526	4	13,664	100	125,742	1,25742
PBA1-2	44	44	18	35,496	33	83,358	5	17,08	100	179,934	1,79934
PBA1-3	67	67	29	57,188	3	7,578	1	3,416	100	135,182	1,35182
PBA1-7	86	86	3	5,916	9	22,734	2	6,832	100	121,482	1,21482
PBA1-13	61	61	18	35,496	8	20,208	13	44,408	100	161,112	1,61112
PBA1-22	39	39	19	37,468	33	83,358	9	30,744	100	190,57	1,9057
PBA1-36	68	68	20	39,44	10	25,26	2	6,832	100	139,532	1,39532
PBA2-5	24	24	34	67,048	27	68,202	15	51,24	100	210,49	2,1049
PBA2-8	49	49	25	49,3	17	42,942	7	23,912	100	165,154	1,65154
PBA2-10	83	83	12	23,664	0	0	5	17,08	100	123,744	1,23744
PBA2-21	49	49	20	39,44	21	53,046	12	40,992	100	182,478	1,82478
PBA2-29	37	37	30	59,16	26	65,676	7	23,912	100	185,748	1,85748
PBA2-32	64	64	21	41,412	9	22,734	5	17,08	100	145,226	1,45226

b. Double Blind II

Kelompok	Normal		Degenerasi Parenkimatosa		Degenerasi Hidrofik		Nekrosis		Total		Rata-Rata
	Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	Jumlah	Skor	
K-44	41	41	17	33,524	17	42,942	26	88,816	100	206,282	2,06282
K-45	52	52	11	21,692	18	45,468	19	64,904	100	184,064	1,84064
K-46	32	32	16	31,552	30	75,78	21	71,736	100	211,068	2,11068
K-47	57	57	12	23,664	24	60,624	7	23,912	100	165,2	1,652
K-49	38	38	23	45,356	24	60,624	15	51,24	100	195,22	1,9522
K-50	74	74	4	7,888	8	20,208	14	47,824	100	149,92	1,4992
PBB-6	27	27	30	59,16	19	47,994	24	81,984	100	216,138	2,16138
PBB-16	8	8	13	25,636	51	128,83	28	95,648	100	258,11	2,5811
PBB-23	15	15	20	39,44	15	37,89	50	170,8	100	263,13	2,6313
PBB-28	23	23	14	27,608	21	53,046	45	153,72	100	257,374	2,57374
PBB-38	28	28	20	39,44	28	70,728	24	81,984	100	220,152	2,20152
PBB-40	30	30	13	25,636	20	50,52	37	126,39	100	232,548	2,32548
PBA1-2	24	24	16	31,552	37	93,462	23	78,568	100	227,582	2,27582
PBA1-3	33	33	11	21,692	39	98,514	17	58,072	100	211,278	2,11278
PBA1-7	54	54	9	17,748	15	37,89	22	75,152	100	184,79	1,8479
PBA1-13	18	18	15	29,58	34	85,884	33	112,73	100	246,192	2,46192
PBA1-22	10	10	22	43,384	29	73,254	39	133,22	100	259,862	2,59862
PBA1-36	2	2	16	31,552	60	151,56	22	75,152	100	260,264	2,60264
PBA2-5	16	16	33	65,076	29	73,254	24	81,984	100	224,22	2,36314
PBA2-8	45	45	15	29,58	19	47,994	19	64,904	100	224,22	1,87478
PBA2-10	36	36	19	37,468	32	80,832	13	44,408	100	224,22	1,98708
PBA2-21	33	33	11	21,692	28	70,728	28	95,648	100	224,22	2,21068
PBA2-29	9	9	16	31,552	49	123,77	26	88,816	100	224,22	2,53142
PBA2-32	30	30	20	39,44	18	45,468	32	109,31	100	224,22	2,2422

Lampiran 4.5 Deskripsi Data *Explore* Kelompok

Case Processing Summary							
	Kelompok	Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Rata-Rata Derajat Kerusakan Hepatosit	1	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	2	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	3	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%
	4	6	100.0%	0	.0%	6	100.0%

Descriptives								
Rata-Rata Derajat Kerusakan Hepatosit								
N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean				
				Lower Bound	Upper Bound	Minimum	Maximum	
1	6	1.5771	.22190	.09059	1.3442	1.8100	1.28	1.83
2	6	1.9438	.24577	.10034	1.6859	2.2018	1.61	2.23
3	6	1.9310	.25667	.10478	1.6616	2.2004	1.53	2.25
4	6	1.9445	.24671	.10072	1.6856	2.2034	1.61	2.23
Total	24	1.8491	.27776	.05670	1.7318	1.9664	1.28	2.25

Lampiran 4.6 Hasil Analisis Uji Normalitas Rata-Rata Skor Kerusakan Hepatosit

Tests of Normality							
	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
Rata-Rata Derajat Kerusakan Hepatosit	1	.195	6	.200*	.927	6	.560
	2	.179	6	.200*	.942	6	.674
	3	.270	6	.197	.927	6	.556
	4	.177	6	.200*	.944	6	.690

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Lampiran 4.7 Hasil Analisis Uji Homogenitas Rata-Rata Skor Kerusakan Hepatosit

Test of Homogeneity of Variances			
Rata-Rata Derajat Kerusakan Hepatosit			
Levene Statistic	df1	df2	Sig.
.104	3	20	.957

Lampiran 4.8 Hasil Uji *Post Hoc* LSD Rata-Rata Skor Kerusakan Hepatosit

Multiple Comparisons						
Rata-Rata Derajat Kerusakan Hepatosit						
LSD						
(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-.36672*	.14035	.017	-.6595	-.0740
	3	-.35389*	.14035	.020	-.6467	-.0611
	4	-.36739*	.14035	.016	-.6602	-.0746
2	1	.36672*	.14035	.017	.0740	.6595
	3	.01283	.14035	.928	-.2799	.3056
	4	-.00067	.14035	.996	-.2934	.2921
3	1	.35389*	.14035	.020	.0611	.6467
	2	-.01283	.14035	.928	-.3056	.2799
	4	-.01350	.14035	.924	-.3063	.2793
4	1	.36739*	.14035	.016	.0746	.6602
	2	.00067	.14035	.996	-.2921	.2934
	3	.01350	.14035	.924	-.2793	.3063

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 4.9 Rata-Rata dan Standard Deviasi BB Tikus Pascainduksi DM

Kelompok	$\bar{X} \pm$ Standar Deviasi
K	149 \pm 23,42
PBB	209 \pm 14,79
PBA1	204 \pm 20,96
PBA2	191 \pm 26,37

*tidak diberikan diet tinggi lemak-tinggi protein dan tidak diinduksi STZ

Lampiran 4.10 Dokumentasi Penelitian



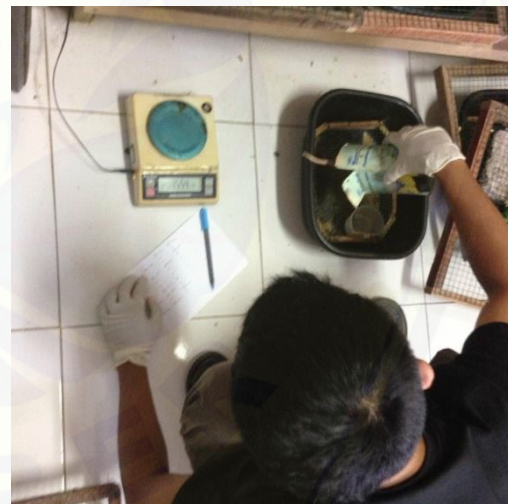
Beras analog sebelum diproses menjadi pelet



Pelet beras analog pakan hewan coba



Adaptasi hewan coba



Proses penimbangan BB hewan coba



Persiapan terminasi hewan coba



Proses terminasi hewan coba



Penyimpanan organ ke dalam pot organ`