

DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| JUDUL | i |
| PERNYATAAN..... | iv |
| DAFTAR ISI..... | viii |
| DAFTAR TABEL..... | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xii |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xiii |
| DAFTAR SINGKATAN | xiv |
| ABSTRAK..... | xvi |
| ABSTRACT..... | xvii |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| A. Latar Belakang..... | 1 |
| B. Permasalahan :..... | 3 |
| C. Pertanyaan Penelitian | 4 |
| D. Tujuan Penelitian..... | 4 |
| 1. Tujuan Umum:..... | 4 |
| 2. Tujuan Khusus :..... | 5 |
| E. Manfaat Penelitian :..... | 5 |
| F. Keaslian Penelitian : | 5 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 8 |
| A. Diabetes Melitus | 8 |
| 1. Klasifikasi Diabetes Melitus..... | 8 |
| 2. Etiologi dan Faktor Risiko Diabetes Melitus tipe 2 | 9 |
| a. Etnis | 10 |
| b. Asupan Makanan, Obesitas dan Aktivitas Fisik..... | 10 |
| 3. Diagnosis Diabetes Melitus | 11 |
| 4. Patogenesis Diabetes Melitus tipe 2 | 13 |
| 5. Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2..... | 14 |
| a. Komplikasi Akut | 15 |
| b. Komplikasi Menahun | 17 |
| 6. Tatalaksana Diabetes Melitus..... | 20 |
| a. Non Farmakologi..... | 20 |
| b. Terapi Farmakologi | 21 |
| B. Komponen Bioaktif dan Manfaat Lain <i>Dioscorea esculenta</i> , <i>Maranta arundinacea</i> , <i>Manihot utilissima</i> , <i>Cucurbita moschata</i> | 23 |
| C. Serat Pangan | 24 |
| B.1. Definisi Serat Pangan..... | 24 |
| B.2. Klasifikasi Serat Pangan | 24 |
| a. Tipe I | 25 |
| b. Tipe II | 25 |
| c. Tipe III..... | 25 |
| d. Tipe IV..... | 26 |
| e. Tipe V | 26 |
| B.3. Manfaat Serat | 29 |

| | |
|--|----|
| B.4. Kandungan Serat pada Ubi kayu (<i>Manihot esculenta</i>), Gembili (<i>Dioscorea esculenta</i>), Garut (<i>Maranta arundinacea</i>) dan Labu Kuning (<i>Cucurbita moschata</i>)..... | 29 |
| B.5. Serat Pangan dan Mikrobiota..... | 30 |
| D. Asam Lemak Rantai Pendek (SCFA, <i>Short Chain Fatty Acid</i>)..... | 30 |
| 1. Reseptor Asam Lemak Rantai Pendek | 34 |
| 2. Pengaturan Epigenetik..... | 36 |
| a. Metilasi DNA (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)..... | 36 |
| b. Modifikasi Histon..... | 37 |
| c. Peran Asam Lemak Rantai Pendek Dalam Modifikasi Asam Deoksiribonukleat dan Histon Pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2 | 37 |
| E. <i>Methylation Specific Polymerase Chain Reaction</i> (MSP)..... | 39 |
| F. Peptida YY | 40 |
| 1. Fungsi Peptida YY | 41 |
| 2. Gen Peptida YY..... | 42 |
| 3. Peptida YY Pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2 | 43 |
| 4. Asam Lemak Rantai Pendek dan Peptida YY | 43 |
| G. Ghrelin..... | 44 |
| 1. Gen dan Prekursor Ghrelin | 45 |
| 2. Reseptor Ghrelin..... | 46 |
| 3. Fungsi Ghrelin | 47 |
| 1. Menstimulasi Pengeluaran Hormon Pertumbuhan..... | 47 |
| 2. Mengatur Nafsu Makan | 47 |
| 4. Ghrelin Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 | 48 |
| 5. Serat pangan, Asam Lemak Rantai Pendek, dan Ghrelin..... | 49 |
| H. Leptin..... | 49 |
| 1. Gen Leptin | 50 |
| 2. Reseptor Leptin | 50 |
| 3. Fungsi Leptin..... | 50 |
| 4. Leptin Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 | 52 |
| 5. Asam Lemak Rantai Pendek dan Leptin | 52 |
| G. Landasan Teori | 53 |
| H. Kerangka Teori | 54 |
| I. Kerangka Konsep | 55 |
| J. Hipotesis : | 56 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 57 |
| A. Jenis dan Rancangan Penelitian..... | 57 |
| B. Subjek Penelitian | 57 |
| C. Besar sampel..... | 58 |
| D. Pemberian Intervensi | 58 |
| E. Pembuatan Makanan Ringan dari Umbi-umbian | 59 |
| F. Definisi konseptual dan Variabel Operasional | 60 |
| G. Bahan Penelitian | 62 |
| 1. Isolasi DNA Menggunakan <i>FavorPrep™ Blood / Cultured Cell Genomic DNA Extraction Mini Kit.</i> | 62 |

| | |
|---|-----|
| 2. Konversi DNA bisulfit protokol <i>EZ DNA Methylation-Lightning™</i> kit | 62 |
| 3. Uji kualitatif DNA | 63 |
| 4. Pemeriksaan Kadar Leptin | 63 |
| 5. Pemeriksaan Kadar Ghrelin | 63 |
| 6. Pemeriksaan Kadar Peptida YY | 63 |
| H. Alat Penelitian | 64 |
| 1. Pengambilan Darah dan Isolasi DNA | 64 |
| 2. Konversi DNA Bisulfit Menggunakan <i>EZ DNA Methylation-Lightning™</i> kit | 64 |
| 3. Pengukuran Kadar Leptin | 64 |
| 4. Pengukuran Kadar Ghrelin | 65 |
| 5. Pengukuran Kadar Peptida YY | 65 |
| I. Alur Penelitian | 65 |
| J. Prosedur Pemeriksaan Laboratorium | 67 |
| 1. Isolasi DNA Darah | 67 |
| 2. <i>Methylation Specific</i> PCR (MS PCR) | 68 |
| a. Prosedur Konversi DNA Bisulfit | 68 |
| b. Prosedur Metilasi Promoter Gen Leptin | 70 |
| 1. Uji Kualitatif | 71 |
| 2. Prosedur Pengukuran Kadar Peptida YY | 71 |
| 3. Prosedur Pengukuran Kadar Ghrelin | 74 |
| 4. Prosedur Pengukuran Kadar Leptin | 76 |
| K. Analisis Data | 77 |
| L. Kesulitan Penelitian | 78 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 79 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | 102 |
| DAFTAR PUSTAKA | 104 |
| RINGKASAN | 119 |
| SUMMARY | 127 |
| DAFTAR RIWAYAT HIDUP | 134 |
| LAMPIRAN | 137 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|-----|
| Tabel 1. Perbandingan keaslian penelitian dengan penelitian sebelumnya | 6 |
| Tabel 2. Klasifikasi Diabetes Melitus | 9 |
| Tabel 3. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus Menurut <i>American Diabetic Association</i> | 12 |
| Tabel 4. Perbandingan Obat Hipoglikemia Oral | 22 |
| Tabel 5. Klasifikasi Serat | 27 |
| Tabel 6. Karakteristik Subjek Penelitian | 80 |
| Tabel 7. Rerata Asupan Makanan dengan Metode <i>Food Record</i> | 81 |
| Tabel 8. Indeks Massa Tubuh Subjek Penelitian | 83 |
| Tabel 9. Kadar glukosa puasa (mg/dL) | 86 |
| Tabel 10. Distribusi Status Metilasi | 88 |
| Tabel 11. Perbandingan Kadar Leptin dalam Darah pada Keadaan Promoter Gen Leptin Termetilasi dan Tidak Termetilasi | 90 |
| Tabel 12. Hasil Uji Korelasi antara Status Metilasi Promoter Gen Leptin dengan Umur, Leptin, Ghrelin, Glukosa, Asupan Makanan Ringan, IMT dan PYY | 95 |
| Tabel 13. Kadar Peptida YY (pg/mL) | 97 |
| Tabel 14. Kadar ghrelin (pg/mL) | 99 |
| Tabel 15. Korelasi Antara Variabel Umur, Leptin, Ghrelin, Glukosa, IMT dan PYY | 100 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| Gambar 1. Patogenesis Diabeter Melitus Tipe 2..... | 14 |
| Gambar 2. Struktur Kimia Asam Asetat, Asam Propionat dan Asam Butirat | 31 |
| Gambar 3. Pembentukan SCFA asetat dan propionat oleh mikrobiota <i>propionibacteria</i> | 32 |
| Gambar 4. Fermentasi Karbohidrat dalam Kolon. | 33 |
| Gambar 5. Peranan FFA2 dan FFA3 dalam absorpsi SCFA | 35 |
| Gambar 6. Susunan Asam Amino PYY..... | 41 |
| Gambar 7. Susunan Asam Amino PYY ₁₋₃₆ dan PYY ₃₋₃₆ | 42 |
| Gambar 8. Pembentukan SCFA dari pati resisten oleh Mikrobiota..... | 44 |
| Gambar 9. Hormon Ghrelin | 45 |
| Gambar 10. Hormon Saluran Pencernaan sebagai Molekul Sinyal pada Nukleus Arkuata dalam Hipotalamus..... | 51 |
| Gambar 11. Perbandingan indeks massa tubuh subjek penelitian sebelum dilakukan intervensi, setelah 4 minggu diberikan <i>snack</i> , setelah 4 minggu berhenti makan <i>snack</i> dan setelah 8 minggu berhenti makan <i>snack</i> | 83 |
| Gambar 12. Perbandingan kadar glukosa darah puasa subjek penelitian sebelum dilakukan intervensi, setelah 4 minggu diberikan <i>snack</i> , setelah 4 minggu berhenti makan <i>snack</i> dan setelah 8 minggu berhenti makan <i>snack</i> | 86 |
| Gambar 13. Visualisasi status metilasi promotor gen Leptin..... | 87 |
| Gambar 14. Perbandingan kadar leptin pada keadaan promotor gen leptin termetilasi dan tidak termetilasi | 90 |
| Gambar 15. Perbandingan kadar leptin pada laki-laki dan perempuan sebelum intervensi, setelah 4 minggu mengonsumsi <i>snack</i> , setelah 4 minggu dan 8 minggu berhenti mengonsumsi <i>snack</i> | 93 |
| Gambar 16. Perbandingan kadar PYY sebelum dilakukan intervensi, setelah 4 minggu diberikan <i>snack</i> , setelah 4 minggu berhenti makan <i>snack</i> dan setelah 8 minggu berhenti makan <i>snack</i> | 97 |
| Gambar 17. Perbandingan kadar ghrelin sebelum intervensi, setelah 4 minggu makan <i>snack</i> , setelah 4 minggu berhenti makan <i>snack</i> , setelah 8 minggu berhenti makan <i>snack</i> | 99 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|-----|
| Lampiran 1. Persetujuan Komite Etik (<i>Ethics Committee Approval</i>)..... | 137 |
| Lampiran 2. Lembar Penjelasan Kepada Calon Partisipan..... | 138 |
| Lampiran 3. Surat Persetujuan Calon Responden (<i>Informed Consent</i>) | 141 |
| Lampiran 4. Kuisioner Penelitian | 142 |
| Lampiran 5. Formulir asupan gizi (<i>Food Record</i>) | 144 |
| Lampiran 6. Lembar Kontrol Asupan Makanan Ringan/Selingan | 145 |
| Lampiran 7. Letak primer pada promotor gen Leptin manusia..... | 146 |
| Lampiran 8. Letak primer pada promotor gen leptin manusia..... | 147 |
| Lampiran 9. Hasil Perhitungan Statistik Data Karakteristik Subjek Penelitian.. | 148 |
| Lampiran 10. Hasil Perhitungan Statistik Rata-Rata Asupan Makanan | 149 |
| Lampiran 11. Hasil Perhitungan Statistik Rata-Rata Asupan Makanan Ringan. | 151 |
| Lampiran 12. Hasil Perhitungan Statistik Indeks Massa Tubuh Subjek Penelitian | 152 |
| Lampiran 13. Hasil Perhitungan Statistik Kadar Glukosa Puasa Subjek Penelitian | 154 |
| Lampiran 14. Hasil Perhitungan Statistik Distribusi Status Metilasi..... | 157 |
| Lampiran 15. Hasil Perhitungan Statistik Kadar Leptin Pada Keadaan Promoter Gen Leptin Termetilasi Subjek Penelitian..... | 159 |
| Lampiran 16. Hasil Perhitungan Statistik Kadar Leptin Pada Keadaan Promoter Gen Leptin Tidak Termetilasi Subjek Penelitian | 164 |
| Lampiran 17. Hasil Perhitungan Statistik Kadar Leptin Pada Keadaan Promoter Gen Leptin Tidak Termetilasi Subjek Penelitian | 166 |
| Lampiran 18. Hasil Perhitungan Statistik Kadar Leptin Pada Subjek Penelitian Laki-Laki | 169 |
| Lampiran 19. Hasil Perhitungan Statistik Kadar Leptin Pada Subjek Penelitian Perempuan | 171 |
| Lampiran 20. Hasil Perhitungan Statistik Kadar Leptin Pada Subjek Penelitian Laki-laki dan Perempuan..... | 176 |
| Lampiran 21. Hasil Perhitungan Statistik Kadar Leptin Subjek Penelitian | 179 |
| Lampiran 22. Hasil Perhitungan Statistik Kadar PYY Subjek Penelitian | 182 |
| Lampiran 23. Hasil Perhitungan Statistik Kadar Ghrelin Subjek Penelitian | 185 |
| Lampiran 24. Alur penelitian | 188 |
| Lampiran 25. Protokol Pengumpulan Sampel Penelitian | 189 |
| Lampiran 26. SOP Pengambilan Sampel Darah Penelitian | 192 |
| Lampiran 27. SOP Penanganan Sampel Darah Penelitian..... | 193 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|--------------|---|
| <i>ACTH</i> | <i>Adreno-Cortico Tropic Hormone</i> |
| <i>ADA</i> | <i>American Diabetes Association</i> |
| <i>ADP</i> | <i>Adenine Di –Phosphate</i> |
| <i>AgRP</i> | <i>Agouti Related Protein</i> |
| <i>AIDS</i> | <i>Acquired Immuno Deficiency Syndrome</i> |
| <i>AUC</i> | <i>Area Under Curve</i> |
| <i>BMI</i> | <i>Body Mass Index</i> |
| <i>CART</i> | <i>Cocaine and Amphetamine Related Transcript</i> |
| <i>CpG</i> | <i>Cytosine-phosphate-Guanine</i> |
| <i>CRF</i> | <i>Corticotrophin Releasing Factor</i> |
| <i>CRH</i> | <i>Corticotrophin Releasing Hormone</i> |
| <i>DNA</i> | <i>Deoxyribose Nucleic Acid</i> |
| <i>DM</i> | <i>Diabetes Melitus</i> |
| <i>Dnmt</i> | <i>DNA-metiltransferase</i> |
| <i>EDTA</i> | <i>Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid</i> |
| <i>EFSA</i> | <i>European Food Safety Agency</i> |
| <i>ELISA</i> | <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> |
| <i>FFAR</i> | <i>Free Fatty Acid Receptor</i> |
| <i>GABA</i> | <i>Gamma Amino Butyric Acid</i> |
| <i>GHRH</i> | <i>Growth Hormone Releasing Hormone</i> |
| <i>GHSs</i> | <i>Growth Hormone Secregogue</i> |
| <i>GLP-1</i> | <i>Glucagon-Like Peptide-1</i> |
| <i>GOAT</i> | <i>Ghrelin O-Asil Transferase</i> |
| <i>HATs</i> | <i>Histone Acetyl Transferase</i> |
| <i>HDACs</i> | <i>Histone Deacetylase</i> |
| <i>HMTs</i> | <i>Histone Methyl Transferase</i> |
| <i>IDF</i> | <i>International Diabetes Federation</i> |
| <i>IGF-1</i> | <i>Insulin-like Growth Factor-1</i> |
| <i>IGT</i> | <i>Intoleransi Glukosa Terganggu</i> |
| <i>IP3</i> | <i>Inositol tri- Phosphate</i> |
| <i>LIPI</i> | <i>Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia</i> |
| <i>LPS</i> | <i>Lipopolysaccharide</i> |
| <i>MSP</i> | <i>Methylation Spesific PCR</i> |
| <i>MSH</i> | <i>Melanocyte Stimulating Hormone</i> |
| <i>NPY</i> | <i>Neuro Peptide Y</i> |
| <i>PBMC</i> | <i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i> |
| <i>PBS</i> | <i>Phosphate Buffered Saline</i> |
| <i>PCR</i> | <i>Polymerase Chain Reaction</i> |

| | |
|-------------|---------------------------------------|
| <i>PDX1</i> | <i>duodenal homeobox 1</i> |
| <i>POMC</i> | <i>Pro-Opio Melano Cortin</i> |
| <i>PYY</i> | Peptida YY |
| <i>RSUP</i> | Rumah Sakit Umum Pusat |
| <i>SAM</i> | <i>S-Adenosil Metionin</i> |
| <i>SCFA</i> | <i>Short Chain Fatty Acid</i> |
| <i>SHH</i> | Status Hiperglikemia Hiperosmolar |
| <i>TBE</i> | <i>Tris Borate EDTA</i> |
| <i>TRH</i> | <i>Thyrotrophin Releasing Hormone</i> |
| <i>TTGO</i> | Tes Toleransi Glukosa Oral |