

**PENGARUH PEMBERIAN TEMPE TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI
MENCIT (*Mus musculus* L.) OBES**

(Skripsi)

**Oleh
HUZAIMAH**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
2016**

ABSTRACT

THE EFFECT OF TEMPE AGAINST LIVER HISTOPATHOLOGICAL APPEARANCE OF OBESE MICE (*Mus musculus* L.)

By

Huzaimah

Background: Obesity still becomes health problem in the world, including Indonesia. Obesity is one of the risk factor of *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). One of the efforts to solve obesity is by giving tempe because it contains, *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) functioning as decreasing blood cholesterol.

The objective: Was to know the effect of tempe against liver histopathological appearance of obese mice (*Mus musculus* L.).

Methods: This research was carried out using laboratory experiment. There were 4 groups of treatment, they were K , K+, P1, and P2 with the period of treatment for 28 days. Non parametric statistic with *Kruskal Wallis test* was applied to test the effect of tempe against liver histopathological appearance of obese mice (*Mus musculus* L.) continued with *Mann Whitney test* was applied to know the difference of liver histopathological appearance of mice (*Mus musculus* L.) on the group's treatment.

Results: The result of *Kruskal Wallis test* gained $p=0,000$ so there was no fatty liver on K while all the mice had fatty liver on K+ ($p=0,001$) and there were improvement of fatty liver degree on P1 and P2 ($p=0,027$ and $p=0,004$).

Conclusion: There was the effect of tempe against liver histopathological appearance of obese mice (*Mus musculus* L.).

Keywords: liver histopathological appearance, obesity, tempe

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN TEMPE TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI MENCIT (*Mus musculus L.*) OBES

Oleh

Huzaimah

Latar belakang: Obesitas masih menjadi masalah kesehatan di dunia, termasuk di Indonesia. Obesitas merupakan salah satu faktor risiko penyakit *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). Salah satu upaya untuk mengatasi obesitas adalah dengan pemberian tempe.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian tempe terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus L.*) obes.

Metode: Penelitian ini dilakukan menggunakan eksperimental laboratorium. Terdapat 4 kelompok perlakuan, yaitu K, K+, P1, dan P2 dengan lama percobaan selama 28 hari. Uji statistik yang digunakan adalah uji non parametrik, yaitu uji *Kruskal Wallis* untuk menguji pengaruh pemberian tempe terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus L.*) obes dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk mengetahui perbedaan gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus L.*) antar kelompok perlakuan.

Hasil: Hasil dari uji *Kruskal Wallis* didapatkan $p=0,000$ sehingga pada K tidak terlihat perlemakan hati, sedangkan pada K+ terlihat perlemakan hati ($p=0,001$), dan pada P1 serta P2 terlihat perbaikan derajat perlemakan hati ($p=0,027$ dan $p=0,004$).

Simpulan: Terdapat pengaruh pemberian tempe terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus L.*) obes.

Kata kunci: gambaran histopatologi hati, obesitas, tempe

**PENGARUH PEMBERIAN TEMPE TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI
MENCIT (*Mus musculus L.*) OBES**

Skripsi

**Oleh
HUZAIMAH**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
2016**

Judul Skripsi : PENGARUH PEMBERIAN TEMPE TERHADAP
GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI MENCIT
(*Mus musculus L.*) OBES

Nama Mahasiswa : **Huzaimah**


Nomor Pokok Mahasiswa : 1218011072


Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

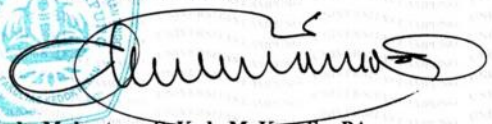
MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing


dr. Evi Kurniawaty, M. Sc.
NIP. 19760120 200312 2001


dr. Susianti, M. Sc.
NIP. 19780805 200501 2003

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Muhartono, S. Ked., M. Kes., Sp. PA.
NIP. 19701208 200112 1001

MENGESAHKAN

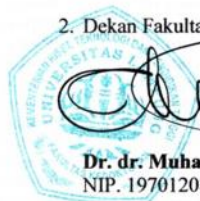
1. Tim Penguji

Ketua : **dr. Evi Kurniawaty, M. Sc.**

Sekretaris : **dr. Susianti, M. Sc.**

Penguji Bukan Pembimbing : **Dr. dr. Muhartono, S. Ked., M. Kes., Sp. PA.**

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Muhartono, S. Ked., M. Kes., Sp. PA.
NIP. 19701208 200112 1001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 19 Februari 2016

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi dengan judul "PENGARUH PEMBERIAN TEMPE TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI HATI MENCIT (*Mus musculus L.*) OBES" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 23 Februari 2016

METERAI
TEMPEL
7756ADF927185744
6000
RUPIAH
Pembuat pernyataan,

Huzaimah

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan pada tanggal 31 Oktober 1994 di Bandar Lampung, Lampung. Penulis adalah anak keempat dari enam bersaudara pasangan Bapak Drs. Sudirman, M. Pd. dan Ibu Ir. Nining Purwaningsih.

Pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) di TQT Qurrota A'yun tahun 1999-2000, Sekolah Dasar (SD) di SD Al-Kautsar Bandar Lampung tahun 2000-2003 dan SDSIT Permata Bunda Bandar Lampung tahun 2003-2006, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 19 Bandar Lampung tahun 2006-2009, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMA Al-Kautsar Bandar Lampung tahun 2009-2012.

Tahun 2012, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur tulis Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif dalam Lembaga Kemahasiswaan Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina FK Unila sebagai Kardiak pada Tahun Ajaran 2012/2013 dan sebagai Sekretaris Biro Bina Baca Quran (BBQ) pada Tahun Ajaran 2013/2014.

*“Niscaya Allah akan Mengangkat (derajat)
orang orang yang beriman di antaramu dan
orang orang yang diberi ilmu beberapa derajat. Dan
Allah Maha Teliti apa yang kamu kerjakan.”*

(QS. Al Muj dalah:11)

*“Barang siapa yang menempuh jalan untuk mencari
suatu ilmu, niscaya Allah memudahkannya ke jalan
menuju surga”*

(HR. Tirmidzi)

PERSEMBAHAN

Segala puji kehadiran Allah SWT yang telah memberikan Karunia, Rahmat, dan Ampunan Nya kepada penulis. Shalawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Rasulullah SAW beserta keluarga dan para sahabat beliau.

Dengan penuh syukur kupersembahkan lembaran lembaran sederhana ini untuk

Ayah dan Ibuku tersayang

Yang selalu menasihatiku, mendoakanku, memberikan kebahagiaan dalam hidupku, dan mengajarkan ilmu yang bermanfaat kepadaku.

Kakak-kakak dan adik adikku tercinta

Yang selalu membantuku, mengajarkanku arti persaudaraan, dan memberikan perhatian kepadaku.

SANWACANA

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang senantiasa memberikan Rahmat dan Karunia Nya serta shalawat dan salam yang selalu tercurah kepada Rasulullah SAW sehingga skripsi ini dapat diselesaikan tepat waktu. Skripsi dengan judul “*Pengaruh Pemberian Tempe terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit (Mus musculus L.) Obes*” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Dr. dr. Muhartono, S. Ked., M. Kes., Sp. PA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan Penguji Utama atas kesediannya untuk memberikan nasihat, saran, dan kritik yang bermanfaat kepada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
3. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc., selaku Pembimbing Utama atas kesediaannya untuk memberikan nasihat, saran, dan kritik yang bermanfaat kepada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
4. dr. Susianti, M. Sc., selaku Pembimbing Kedua atas kesediaannya memberikan nasihat, saran, dan kritik yang bermanfaat kepada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
5. dr. Risal Wintoko, selaku Pembimbing Akademik atas waktu, saran, dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis.

6. dr. Oktadoni Saputra, MMedEd., selaku Pembimbing Akademik atas waktu, saran, dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
7. Seluruh Staf Dosen FK Unila atas ilmu dan pengalaman yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan dan menjadi bekal bagi proses pendidikan selanjutnya.
8. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Unila atas waktu dan ilmu yang telah diberikan selama proses perkuliahan.
9. Seluruh staf TU, Administrasi, dan Akademik FK Unila yang turut membantu dalam proses penelitian dan penyusunan skripsi ini.
10. Mba Nuriah, Mba Romiani, dan Mas Bayu yang telah membantu penulis selama proses penelitian skripsi ini.
11. Ayah dan ibu atas waktu, tenaga, doa, kasih sayang, dan nasihat yang selalu diberikan kepada penulis.
12. Mas Huda, Mas Habib, Mas Rasyid, Muthmainnah, dan Mujahid atas doa, nasihat, dan bantuan yang selalu diberikan kepada penulis.
13. Teman teman satu tim penelitian dr. Tiwuk Susantiningsih, M. Biomed, yaitu Eduard, Tri Suhandi, Kharisma, Kurnia, Lana, dan Nindriya atas bantuan, kerja sama, dan nasihat yang diberikan kepada penulis dari awal penelitian hingga skripsi ini selesai.
14. Teman teman yang selalu memberikan doa, nasihat, dan motivasi kepada penulis hingga sekarang, Hilma, Nadira, Dini, Femi.
15. Teman teman yang selalu mendukung dan memberikan nasihat kepada penulis dari awal perkuliahan, Dyah, Kharisma, Idzni, Rania, Mba Hani, Mba

Nindri, Sheba, Zsa zsa, Tika, Ina, Ria Janita, Risa, Delvi, Siti Aminah, Aulia Sari.

16. Teman teman yang bersedia meluangkan waktu untuk membantu penulis selama penyusunan skripsi, Iyen, Silvi, Siti Alvina, Suci, Noviana, Tiur, Imel Puspita, Imel Herman, Thasia.
17. Teman teman satu kelompok tutorial dari semester 1 sampai 7 yang telah membantu penulis dalam belajar, memberikan keceriaan dan kebersamaan selama proses perkuliahan.
18. Teman teman KKN yang membantu dan mendukung penulis saat perkuliahan, Mahesa, Kak Badhini, Roly, Mia, Evi, Lia, Ika.
19. Kakak kakak BBQ yang selalu memotivasi penulis selama perkuliahan, Mba Wika, Mba Nora, Mba Meta, Mba Nyimas, Mba Laili, Mba Megan, Mba Nida, Mba Zelvi.
20. Keluarga besar FSI Ibnu Sina FK Unila yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengemban suatu amanah dan atas saran, motivasi, kerja sama, serta doa yang telah diberikan.
21. Keluarga liqo yang selalu membantu dan memberikan nasihat serta motivasi kepada penulis, ummi Ety, Rania, Idzni, Mba Hani, Mba Nindri, Mba Lian, Mba Melly, Mba Karimah, Mba Anggia, Mba Ratna, Mba Devi, Jeje, Laras, Eka, Devi, Marlia, Ekapri.
22. Teman teman angkatan 2012 yang selalu memberikan keceriaan, kekompakan, dan kebersamaan selama perkuliahan.

23. Kakak kakak 2009, 2010, dan 2011 serta adik adik tingkat 2013, 2014, dan 2015 yang selalu memberikan motivasi dan semangat selama penulis kuliah di FK Unila.
24. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah memberikan bantuan kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan. Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat dan pengetahuan baru kepada para pembaca.

Bandar Lampung, 23 Februari 2016

Penulis,

Huzaimah

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR.....	v
I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan.....	5
1.4. Manfaat.....	5
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Obesitas.....	7
2.1.1. Definisi.....	7
2.1.2. Faktor Risiko.....	8
2.1.3. Konsekuensi Patologik.....	10
2.2. Hati.....	13
2.2.1. Anatomi.....	13
2.2.2. Histologi.....	16
2.2.3. Fisiologi.....	18
2.3. Tempe.....	19

2.3.1. Kandungan Tempe.....	20
2.3.2. Manfaat Tempe.....	22
2.4. Kerangka Teori.....	23
2.5. Kerangka Konsep.....	25
2.6. Hipotesis.....	25
III. METODOLOGI PENELITIAN.....	26
3.1. Desain Penelitian.....	26
3.2. Tempat dan Waktu.....	26
3.2.1. Tempat.....	26
3.2.2. Waktu.....	26
3.3. Populasi dan Sampel.....	27
3.3.1. Populasi.....	27
3.3.2. Sampel.....	27
3.4. Alat dan Bahan.....	29
3.4.1. Alat.....	29
3.4.2. Bahan.....	30
3.5. Identifikasi Variabel dan Definisi Operaional Variabel.....	31
3.5.1. Identifikasi Variabel.....	31
3.5.2. Definisi Operasional Variabel.	31
3.6. Prosedur Penelitian.....	33
3.6.1. Alur Penelitian.....	33
3.6.2. Prosedur Pemberian Tempe.....	34
3.6.3. Prosedur Pembuatan Preparat.....	35
3.7. Analisis Data.....	39

3.7.1. Uji Normalitas Data.....	39
3.7.2. Uji Homogenitas Data.....	39
3.7.3. Uji Parametrik (<i>One way Anova</i>)	39
3.8. Etika Penelitian.....	40
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	41
4.1. Hasil Penelitian.....	41
4.1.1. Pengaruh Obesitas terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit (<i>Mus musculus L.</i>)	41
4.1.2. Pengaruh Pemberian Tempe terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit (<i>Mus musculus L.</i>) Obes.....	42
4.2. Pembahasan.....	46
4.2.1. Pengaruh Obesitas terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit (<i>Mus musculus L.</i>)	46
4.2.2. Pengaruh Pemberian Tempe terhadap Gambaran Histopatologi Hati Mencit (<i>Mus musculus L.</i>) Obes.....	47
V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	50
5.1. Kesimpulan.....	50
5.2. Saran.....	50

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi IMT menurut WHO.....	7
2. Komposisi Zat Gizi di dalam Tempe.....	21
3. Derajat Perlemakan Hati Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	43
4. Hasil Uji Normalitas Derajat Perlemakan Hati Mencit (<i>Mus musculus</i> L.)	44
5. Perbedaan Derajat Perlemakan Hati Mencit (<i>Mus musculus</i> L.) antar Kelompok Perlakuan.....	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Gambaran Perlemakan Hati pada NAFLD.....	13
2. Anatomi Hati Manusia Arah Ventral.....	15
3. Anatomi Hati Manuisa Arah Dorso Kaudal.....	15
4. Lobus Hati Manusia dengan Pembesaran 150x.....	18
5. Tempe.....	20
6. Kerangka Teori.....	24
7. Kerangka Konsep.....	25
8. Alur Penelitian.....	38
9. Histologi Hati Mencit (<i>Mus musculus</i> L.) dengan Pembesaran 400x...	42

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Salah satu masalah yang hingga kini masih menjadi perhatian dunia adalah obesitas. Obesitas merupakan suatu keadaan terjadinya akumulasi lemak yang berlebihan di jaringan adiposa karena penambahan berat badan yang dikendalikan oleh berbagai faktor biologi spesifik (Sugondo, 2009). Menurut *World Health Organization* (WHO), seseorang dikatakan mengalami *overweight* bila Indeks Massa Tubuh (IMT) ≥ 25 , sedangkan dikatakan obesitas bila IMT ≥ 30 (WHO, 2015).

Berdasarkan data global WHO, pada tahun 2014 diketahui bahwa sebanyak >1,9 milyar orang mengalami *overweight* dan 600 juta orang mengalami obesitas pada orang dewasa berusia ≥ 18 tahun. Selain itu, diketahui pula pada tahun 2013 sebanyak 42 juta anak-anak berusia <5 tahun mengalami *overweight* ataupun obesitas. Secara keseluruhan, sekitar 39% penduduk berusia ≥ 18 tahun (38% pria dan 40% wanita) mengalami *overweight* dan 13% dari populasi penduduk dewasa (11% pria dan 15% wanita) mengalami obesitas. Prevalensi obesitas ini meningkat 2 kali lebih tinggi dari tahun 1980 hingga 2014 (WHO, 2015). Data ini didukung oleh

Sumber Euromonitor Internasional mengenai peningkatan obesitas yang pesat di kawasan Asia Pasifik dan sejumlah negara diprediksi memiliki tingkat pertumbuhan obesitas tercepat dari tahun 2010 hingga 2020, yaitu Vietnam 225%, Hong Kong 178%, India 100%, Korea Selatan 80,7%, Selandia Baru 52%, dan Indonesia 50% (Fadjar, 2014).

Adapun di Indonesia, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2013, secara nasional diketahui anak-anak berusia 5-12 tahun yang mengalami *overweight* sebesar 10,8% dan obesitas sebesar 8,8%, sedangkan remaja berusia 13-15 tahun yang mengalami *overweight* sebesar 8,3% dan obesitas sebesar 2,5% (Fadjar, 2014). Selain itu, berdasarkan studi yang dilakukan oleh *Global Burden of Disease*, Indonesia juga merupakan salah satu dari 10 negara dengan tingkat obesitas tertinggi, yaitu 11 juta orang dari jumlah penduduk dewasa (Febrida, 2014).

Menurut WHO, anak-anak yang mengalami *overweight* ataupun obesitas lebih terkait dengan kematian dibandingkan dengan yang mengalami *underweight* dan sebanyak 2,8 juta orang dewasa meninggal setiap tahun karena *overweight* maupun obesitas (Fadjar, 2014). Hal ini mendorong masyarakat untuk lebih mengetahui berbagai faktor yang dapat meningkatkan risiko obesitas, seperti jenis kelamin, usia, konsumsi zat gizi (energi, karbohidrat, lemak, serta protein), aktivitas fisik, dan stres (Widiantini & Tafal, 2014).

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit yang berkaitan dengan penambahan usia, seperti *Diabetes Mellitus* (DM) tipe 2, penyakit kardiovaskular, *osteoarthritis*, *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), dan beberapa jenis kanker (Horvath *et al.*, 2014). Salah satu penyakit tersebut, yaitu NAFLD, terjadi karena adanya akumulasi asam lemak dalam berbagai bentuk, terutama trigliserida, akibat pergeseran metabolisme asam lemak yang lebih berperan dalam mendukung lipogenesis daripada lipolisis (Arslan *et al.*, 2005).

Penyakit NAFLD dapat dikatakan sebagai penyakit yang menyertai obesitas karena prevalensinya meningkat pada orang-orang yang obesitas. Berdasarkan data yang didapatkan dari *Dionysos Nutrition and Liver Study*, diketahui sebanyak 20-30% penduduk di negara-negara Barat mengalami NAFLD dan jumlah tersebut juga terlihat pada penduduk di negara-negara Timur. Prevalensi penyakit ini meningkat sesuai penambahan usia dengan usia puncak antara 40-65 tahun, dan juga pada anak-anak yang diketahui mengalami obesitas (Bedogni *et al.*, 2014).

Berbagai upaya telah dilakukan untuk mengatasi obesitas, salah satunya dengan pemberian tempe. Tempe adalah produk yang diperoleh dari fermentasi biji kedelai dengan menggunakan kapang *Rhizopus sp.* yang berbentuk padatan kompak, berwarna putih keabu-abuan, dan berbau khas (Badan Standarisasi Nasional, 2009). Nilai gizi yang terkandung di dalam

tempe juga tinggi, terutama yang masih mentah dibandingkan dengan yang sudah matang. Hal ini dibuktikan dengan rata rata kadar protein di dalam 100 gram tempe tempe mentah dan matang berturut turut adalah 22,16 gram dan 17,62 gram. Nilai ini menunjukkan bahwa proses pengolahan tempe mempengaruhi kadar zat gizi yang terkandung di dalamnya (Astuti *et al.*, 2012).

Berbagai kandungan di dalam tempe merupakan zat gizi yang berguna bagi tubuh. Salah satu kandungan tersebut adalah *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang jumlahnya cukup tinggi karena proses fermentasi akan meningkatkan ketidakjenuhan terhadap lemak. Manfaat dari PUFA ini berupa efek penurunan kolesterol darah sehingga mampu menetralkan efek negatif sterol di dalam tubuh (Badan Standarisasi Nasional, 2012). Berdasarkan uraian tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian tempe terhadap gambaran histopatologi hati pada keadaan obesitas.

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, dapat dirumuskan:

1. Apakah terdapat pengaruh obesitas terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus* L.)?
2. Apakah terdapat pengaruh pemberian tempe terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus* L.) obes?

1.3. Tujuan

1. Mengetahui pengaruh obesitas terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus* L.).
2. Mengetahui pengaruh pemberian tempe terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus* L.) obes.

1.4. Manfaat

1.4.1. Bagi peneliti

- a. Mengaplikasikan ilmu pengetahuan yang sudah dipelajari, khususnya di bidang patologi anatomi.
- b. Mengembangkan minat dan kemampuan peneliti dalam bidang penelitian.

1.4.2. Bagi masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan mampu menambah pengetahuan masyarakat mengenai pengaruh pemberian tempe terhadap hati dan membantu masyarakat dalam menangani obesitas.

1.4.3. Bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Meningkatkan iklim penelitian pada disiplin ilmu patologi anatomi yang dapat menunjang kemajuan pengetahuan, khususnya bagi mahasiswa di fakultas.

1.4.4. Bagi peneliti lain

Dapat mengembangkan penelitian ini lebih lanjut ataupun melakukan penelitian yang serupa berkaitan dengan pengaruh pemberian tempe terhadap organ yang lain.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Obesitas

2.1.1. Definisi

Obesitas merupakan suatu keadaan kelebihan lemak di dalam tubuh (Guyton & Hall, 2007). Obesitas merupakan keadaan IMT anak yang berada di atas persentil ke 95 pada grafik tumbuh kembang anak sesuai jenis kelaminnya (Sartika, 2011). Menurut Kesehatan Republik Indonesia, berdasarkan pengalaman klinis dan hasil penelitian di beberapa negara berkembang, masyarakat Indonesia dikatakan gemuk atau kelebihan berat badan atau obesitas bila $IMT > 25,0$ (Widiantini & Tafal, 2014).

Tabel 1. Klasifikasi IMT menurut WHO

Kategori	IMT (Kg/m ²)
<i>Underweight</i> (berat badan kurang)	<18,5
Normal	18,5 24,9
<i>Overweight</i> (berat badan lebih)	25,0 29,9
Obese 1	30,0 34,9
Obese 2	35,0 39,9
Obese 3	40,0

(Chandra *et al.*, 2014)

2.1.2. Faktor Risiko

a. Faktor genetik

Jika obesitas terjadi pada anak sebelum usia 5-7 tahun, maka dapat berlanjut saat anak tumbuh dewasa. Selain itu, anak obes biasanya berasal dari keluarga yang juga obes (Sartika, 2011).

b. Jenis kelamin

Perempuan lebih rentan mengalami peningkatan simpanan lemak, yaitu rata-rata 26,9% dari total berat badan, sedangkan laki-laki memiliki simpanan lemak rata-rata 14,7% dari total berat badan. Berdasarkan penelitian, perempuan lebih sering mengonsumsi makanan yang banyak mengandung karbohidrat pada masa pubertas, sedangkan laki-laki lebih sering mengonsumsi makanan yang banyak mengandung protein (Humayrah, 2009).

c. Usia

Sejak tahun 1970 hingga sekarang, terjadi peningkatan obesitas pada anak usia 2-5 tahun dan 12-19 tahun, bahkan meningkat 3 kali lipat pada usia 6-11 tahun. Selain itu, obesitas lebih sering terjadi pada orang dewasa dan mencapai puncaknya pada usia 45 tahun untuk laki-laki dan 74 tahun untuk perempuan (Humayrah, 2009).

d. Konsumsi zat gizi

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa sekitar 90% anak berusia 5-15 tahun mengonsumsi sayur dan buah <3 porsi/hari, sedangkan porsi minimalnya adalah 3 porsi/hari (Sartika, 2011). Adapun fungsi sayuran dan buah adalah sebagai sumber serat makanan dan antioksidan sehingga dapat mencegah obesitas. Kekurangan zat-zat gizi tersebut dapat menyebabkan berbagai penyakit, antara lain Penyakit Jantung Koroner (PJK), DM, obesitas, dan aterosklerosis (Humayrah, 2009).

Selain itu, masyarakat pada era modern sekarang lebih banyak mengonsumsi makanan berlemak yang memiliki kandungan energi tinggi, tetapi tidak mengenyangkan. Makanan berlemak juga mengandung kalori 2 kali lebih banyak dibandingkan dengan protein sehingga akan memberikan sumbangan energi yang lebih besar (Humayrah, 2009).

e. Kebiasaan merokok dan minum alkohol

Merokok dapat meningkatkan resistensi insulin yang berhubungan dengan akumulasi lemak pusat sehingga perokok akan cenderung mudah gemuk atau memiliki risiko DM. Hal ini dibuktikan dengan penelitian yang dilakukan di Inggris terhadap 828 orang dewasa berumur 45-79 tahun, menunjukkan bahwa merokok mempengaruhi pola distribusi lemak. Kebiasaan lain yang sering

dilakukan masyarakat adalah mengonsumsi minuman beralkohol. Menurut Suter *et al.* (1992) dan Tremblay *et al.* (1995), minum alkohol secara berlebihan akan mengurangi pengeluaran lemak dari tubuh dan meningkatkan kadar kolesterol darah (Humayrah, 2009).

f. Aktivitas fisik

Menurut WHO, aktivitas fisik teratur dapat mengurangi risiko terjadinya obesitas hingga 50% (Nurzakiah *et al.*, 2010). Aktivitas fisik berperan dalam proses pembakaran energi di tubuh sehingga asupan kalori ke dalam tubuh yang berlebihan dan tidak diimbangi dengan aktivitas fisik yang seimbang menyebabkan terjadinya obesitas (Humayrah, 2009).

g. Stres

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Lee *et al.* (2005), terhadap 101 perempuan obes di Korea, menunjukkan bahwa stres berhubungan dengan *visceral fat*. Stres positif berhubungan dengan peningkatan level *cytokine*, seperti interleukin sebagai mediator PJK (Humayrah, 2009).

2.1.3. Konsekuensi Patologik

Derajat obesitas mempengaruhi sistem organ tertentu karena terdapat gen gen kerentanan yang bervariasi dalam populasi, salah satu konsekuensinya adalah NAFLD dan Steatohepatitis Non Alkoholik (Flier & Maratos, 2013). NAFLD merupakan penyakit yang

mencakup spektrum penyakit hati non kanker yang diawali dari steatosis hingga NASH (*Nonalcoholic Steatohepatitis*) dan merupakan manifestasi dari sindrom metabolik yang berkaitan erat dengan gangguan metabolisme, seperti DM dan obesitas (Pang *et al.*, 2015).

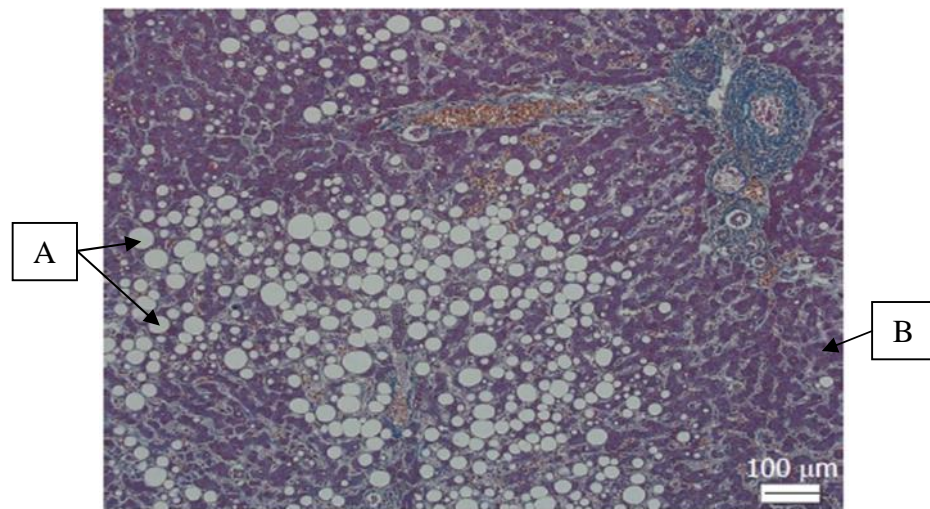
Seseorang dikatakan mengalami perlemakan hati jika kandungan lemak di hati orang tersebut (sebagian besar trigliserida) >5% dari keseluruhan berat hati. Akan tetapi, pengukuran berat hati termasuk hal yang sulit dilakukan dan tidak praktis sehingga diagnosis ditegakkan berdasarkan analisis spesimen biopsi jaringan hati, yaitu dengan ditemukannya minimal 5-10% sel lemak dari keseluruhan hepatosit (Hasan, 2009).

Dua kondisi yang sering dihubungkan dengan penyakit ini adalah obesitas dan DM, serta dua abnormalitas metabolik yang berkaitan adalah peningkatan suplai asam lemak ke hati dan resistensi insulin. Terdapat dua hipotesis yang berkaitan dengan penyakit ini, yaitu *the two hit theory* menurut Day dan James (Hasan, 2009):

- *Hit* pertama: adanya penumpukan lemak di hepatosit akibat berbagai keadaan (dislipidemia, DM, dan obesitas). Pada keadaan normal, asam lemak bebas masuk ke organ hati melewati sirkulasi darah arteri dan portal. Di dalam hati, asam lemak bebas mengalami metabolisme lanjut, seperti re esterifikasi menjadi trigliserida atau sebagai pembentuk lemak lainnya.

- *Hit* kedua: apabila terjadi peningkatan massa jaringan lemak tubuh, khususnya obesitas sentral, akan terjadi pelepasan asam lemak bebas kemudian menumpuk di hepatosit. Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan oksidasi dan esterifikasi lemak, terutama di mitokondria sel hati sehingga mitokondria mengalami kerusakan. Hal lain yang menyebabkan stres oksidatif adalah resistensi insulin, peningkatan konsentrasi endotoksin di hati, peningkatan cadangan besi, dan penurunan aktivitas antioksidan. Saat stres oksidatif yang terjadi di hati melebihi kemampuan antioksidan untuk melawan, akan terjadi aktivasi sel stelata dan sitokin pro inflamasi yang berlanjut menjadi inflamasi progresif, pembengkakan hepatosit serta kematian sel, pembentukan badan *Mallory*, dan fibrosis.

Gambaran histopatologi utama pada hati seseorang yang mengalami NAFLD, termasuk steatosis, adalah *macrovesicular*. Selain itu, tampak juga peradangan yang biasanya bersifat ringan dan derajat fibrosis. Cara yang tergolong *gold standard* untuk membantu penegakan diagnosis adalah biopsi hati. Pada biopsi hati, temuan yang tampak merupakan indikator yang efektif dalam menentukan prognostik penyakit, tetapi teknik ini bersifat invasif dan termasuk pemeriksaan yang mahal (Arslan *et al.*, 2005).



Gambar 1. Gambaran Perlemakan Hati pada NAFLD (Takahashi & Fukusato, 2014). Keterangan: A. Steatosis, B. Hepatosit

2.2. Hati

2.2.1. Anatomi

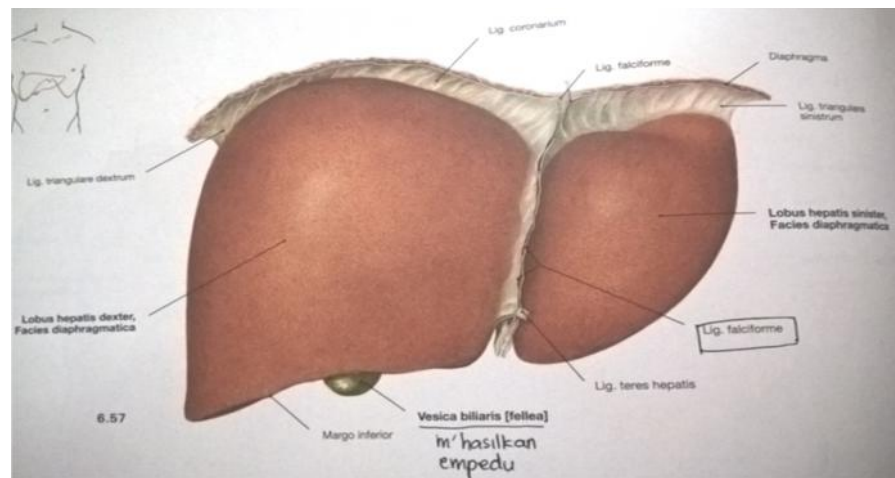
Hati merupakan organ terbesar di dalam tubuh dengan berat sekitar 1,5 kg (Mescher, 2011). Hati memiliki tekstur yang lunak serta lentur dan terletak di bagian atas cavitas abdominalis, tepatnya di bawah diaphragma. Hati terbagi menjadi dua lobus, yaitu lobus hepatis dextra yang berukuran besar dan lobus hepatis sinistra yang berukuran kecil, yang dibagi oleh perlekatan ligamentum peritoneal dan ligamentum falciform. Lobus hepatis dextra terbagi lagi menjadi dua, yaitu lobus quadratus dan lobus caudatus karena terdapat vesica biliaris, fissura ligamenti teretis, V. cava inferior, dan fissura ligamenti venosi (Snell, 2006).

Pada facies visceralis terdapat porta hepatis (hilus hepatis) yang terletak diantara lobus quadratus dan lobus caudatus. Pada ruangan diantara lobulus lobulus hepatis terdapat canalis hepatis yang berisi cabang cabang A. hepatica, V. porta hepatica, dan cabang duktus choledocus, yang disebut juga daerah *trias hepatica* (Snell, 2006). Facies visceralis tertutup oleh peritoneum, kecuali di bagian viscera biliaris (fellea) dan porta hepatis. Berikut adalah batas-batas facies visceralis (Moore & Agur, 2002):

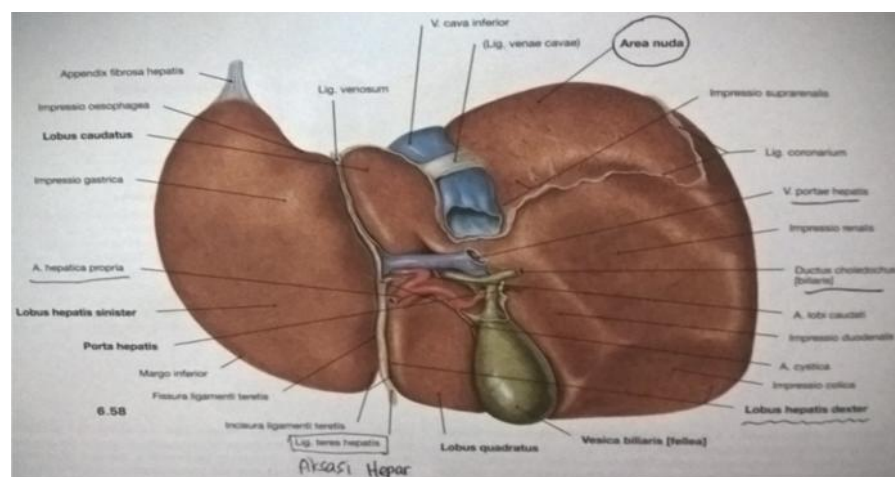
- a) Sisi kanan gaster (*impressio gastrica*)
- b) Bagian kranial duodenum (*impressio duodenalis*)
- c) Omentum minus
- d) Vesica biliaris (fellea)
- e) Flexura coli dextra (*impressio colica*)
- f) Ren dextra dan glandula suprarenalis dextra (*impressio renalis*)

Hati diperdarahi oleh A. hepatica propria dan cabang truncus coeliacus yang akan bercabang menjadi ramus dextra et sinistra dan akhirnya masuk ke dalam porta hepatis. Selain itu, hati juga diperdarahi oleh V. porta hepatica yang akan bercabang menjadi ramus dextra et sinistra kemudian masuk ke porta hepatis yang ada di belakang arteri. Selain itu, terdapat V. hepatica yang berasal dari pars posterior dan bermuara ke V. cava inferior (Snell, 2006).

Adapun persarafan di hati terdiri dari saraf simpatis dan parasimpatis yang membentuk *plexus coeliacus*. Selain itu, terdapat truncus vagalis anterior yang memiliki banyak cabang, rami hepatici, yang akan berjalan langsung menuju hati (Snell, 2006). Gambar anatomi hati dapat dilihat pada Gambar 2 dan 3.



Gambar 2. Anatomi Hati Manusia Arah Ventral (Paulsen & Waschke, 2012)



Gambar 3. Anatomi Hati Manusia Arah Dorso Kaudal (Paulsen & Waschke, 2012)

2.2.2. Histologi

a. Stroma

Hati dibungkus oleh suatu simpai tipis jaringan ikat yang menebal di hilus, yaitu tempat masuknya V. porta dan A. hepatica menuju organ tubuh serta keluarnya duktus hepatica dextra et sinistra dan pembuluh limf dari hati. Pembuluh pembuluh dan duktus ini dikelilingi oleh jaringan ikat di sepanjang perjalanannya ke bagian ujung di dalam celah portal di antara lobulus hati (Mescher, 2011).

b. Lobulus Hati

Hepatosit merupakan sekumpulan sel epitel yang membentuk lempeng lempeng yang berhubungan. Hepatosit tersusun dari ribuan lobulus hati polihedral yang berukuran kecil (-0,7 x 2 mm) serta merupakan unit fungsional dan struktural hati. Setiap lobulus memiliki 3-6 area portal di bagian perifer dan suatu vena di bagian pusatnya. Zona portal yang ada di sudut lobulus terdiri atas jaringan ikat dengan suatu vena, arteriol (cabang dari A. hepatica), dan duktus epitel kuboid (Mescher, 2011).

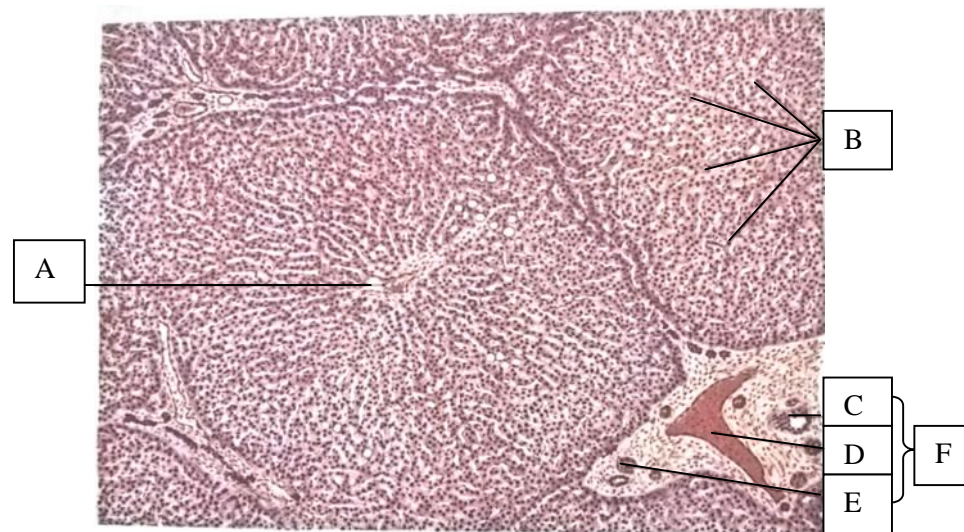
c. Hepatosit

Hepatosit memiliki inti sferis besar dengan nukleolus yang berjumlah 2 atau lebih dan sekitar 50% bersifat poliploid. Inti poliploid berukuran besar yang proporsional dengan sifat ploidy. Permukaan setiap hepatosit berkontak dengan dinding

sinusoid, melalui celah *Disse*, dan dengan permukaan hepatosit lainnya. Pada tempat terjadinya kontak antara dua hepatosit terbentuk suatu celah tubular, yaitu *kanalikulus biliaris* (Mescher, 2011).

d. Sinusoid Hati

Sinusoid hati adalah saluran darah yang melebar dan berliku liku, dilapisi oleh lapisan tidak utuh sel endotel berfenestra (*endotheliocytus fenestratum*) dengan lamina basalis yang berpori dan tidak utuh. Sinusoid hati dan hepatosit, yang terletak dibawahnya, dipisahkan oleh spatium perisinusoideum (*Disse*) subendotelial. Hal ini menyebabkan zat makanan yang mengalir di dalam sinusoid memiliki akses langsung melalui dinding endotel yang tidak utuh dengan hepatosit. Selain sel endotel, di dalam sinusoid juga terdapat makrofag, disebut sel Kupffer (*macrophagocytus stellatus*), yang terletak di sisi luminal sel endotel (Eroschenko, 2010). Gambaran histologi hati dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Histologi Lobus Hati Manusia dengan Pembesaran 150x (Paulsen & Waschke, 2012). Keterangan: A) V. sentralis, B) Hepatosit, C) Ductus bilifer interlobularis, D) V. interlobularis, E) A. interlobularis, F) Trias porta

2.2.3. Fisiologi

Hati merupakan organ yang terdiri dari sekumpulan sel reaktan kimia dengan laju metabolisme yang tinggi, saling memberi substrat dan energi dari satu sistem ke sistem lain dalam metabolisme, lalu mengolah serta menyintesis berbagai zat yang diangkut ke daerah tubuh, kemudian melakukan berbagai fungsi metabolisme. Fungsi metabolisme hati yang adalah (Guyton & Hall, 2007):

- a. Metabolisme karbohidrat
 - Menyimpan glikogen dalam jumlah besar
 - Konversi galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa
 - Glukoneogenesis

- Pembentukan banyak senyawa kimia dari produk antara metabolisme karbohidrat
- b. Metabolisme lemak
- Oksidasi asam lemak untuk menyuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain
 - Sintesis kolesterol, fosfolipid, dan sebagian besar lipoprotein
 - Sintesis lemak dari protein dan karbohidrat
- c. Metabolisme protein
- Deaminasi asam amino
 - Pembentukan ureum untuk mengeluarkan amonia dari dalam tubuh
 - Pembentukan protein plasma
 - Interkonversi beragam asam amino dan sintesis dari senyawa lain dari asam amino

2.3. Tempe

Tempe merupakan makanan yang terbuat dari biji kedelai atau beberapa bahan lain yang diproses melalui fermentasi yang secara umum dikenal sebagai ragi tempe. Melalui proses fermentasi ini, biji kedelai mengalami proses penguraian menjadi senyawa sederhana sehingga mudah dicerna (Badan Standarisasi Nasional, 2012). Selain itu, tempe juga merupakan

sumber protein karena kandungan protein yang ada di dalamnya cukup tinggi (Astuti *et al.*, 2012).



Gambar 5. Tempe (Badan Standarisasi Nasional, 2012)

2.3.1. Kandungan Tempe

Secara kimiawi, pada tempe terdapat peningkatan kadar padatan serta nitrogen terlarut dan asam amino serta asam lemak bebas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa zat gizi tempe lebih mudah dicerna, diserap, dan dimanfaatkan tubuh dibandingkan dengan yang ada dalam kedelai. Pengolahan kedelai menjadi tempe akan menurunkan kadar raffinosa dan stakoisia, yaitu suatu senyawa yang menyebabkan timbulnya gejala flatulensi. Mutu gizi tempe yang tinggi

memungkinkan penambahan tempe untuk meningkatkan mutu serelia dan umbi-umbian. Mutu gizi pada hidangan makanan sehari-hari yang terdiri dari nasi, jagung, atau tiwul akan meningkat jika ditambah tempe (Deliani, 2008). Kandungan zat gizi di dalam tempe dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Kandungan Zat Gizi di dalam Tempe

Zat Gizi	Satuan	Kandungan zat gizi 100 gram BDD	
		Kedelai	Tempe
Energi	(kal)	381	201
Protein	(gram)	40,4	20,8
Lemak	(gram)	16,7	8,8
Hidrat arang	(gram)	24,9	13,5
Serat	(gram)	3,2	1,4
Abu	(gram)	5,5	1,6
Kalsium	(mg)	222	155
Fosfor	(mg)	682	326
Besi	(mg)	10	4
Karotin	(mkg)	31	34
Vitamin B1	(mg)	0,52	0,19
Air	(gram)	12,7	55,3
BDD	(%)	100	100

(Badan Standarisasi Nasional, 2012)

Keterangan:

BDD = berat yang dapat dimakan

Kandungan zat gizi di dalam tempe yang pertama adalah *isoflavon*, yaitu suatu komponen non gizi pada tanaman dengan struktur kimia yang mirip estrogen dan memiliki efek hipokolesterolemia serta antioksidan yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kedelai (Utari *et al.*, 2010). *Isoflavon* terdiri dari 3 jenis, yaitu daidzein, glisitein dan genistein yang dihasilkan secara alami oleh kapang *Rhizopus sp* (Deliani, 2008).

Zat gizi lain yang terkandung di dalam tempe adalah *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang terdiri dari beberapa jenis, yaitu asam Linoleat, asam Oleat, asam Linolenat, dan asam Palmitat. Semua jenis asam lemak tersebut tergolong esensial, artinya tidak dapat disintesis di dalam tubuh sehingga harus diperoleh dari konsumsi makanan (Utari, 2010). Selain itu, zat gizi lainnya adalah protein yang kadarnya juga meningkat selama proses fermentasi karena enzim protease pada kapang *Rhizopus sp* memecah senyawa senyawa kompleks di dalam protein menjadi senyawa yang lebih sederhana (Ristia, 2014).

2.3.2. Manfaat Tempe

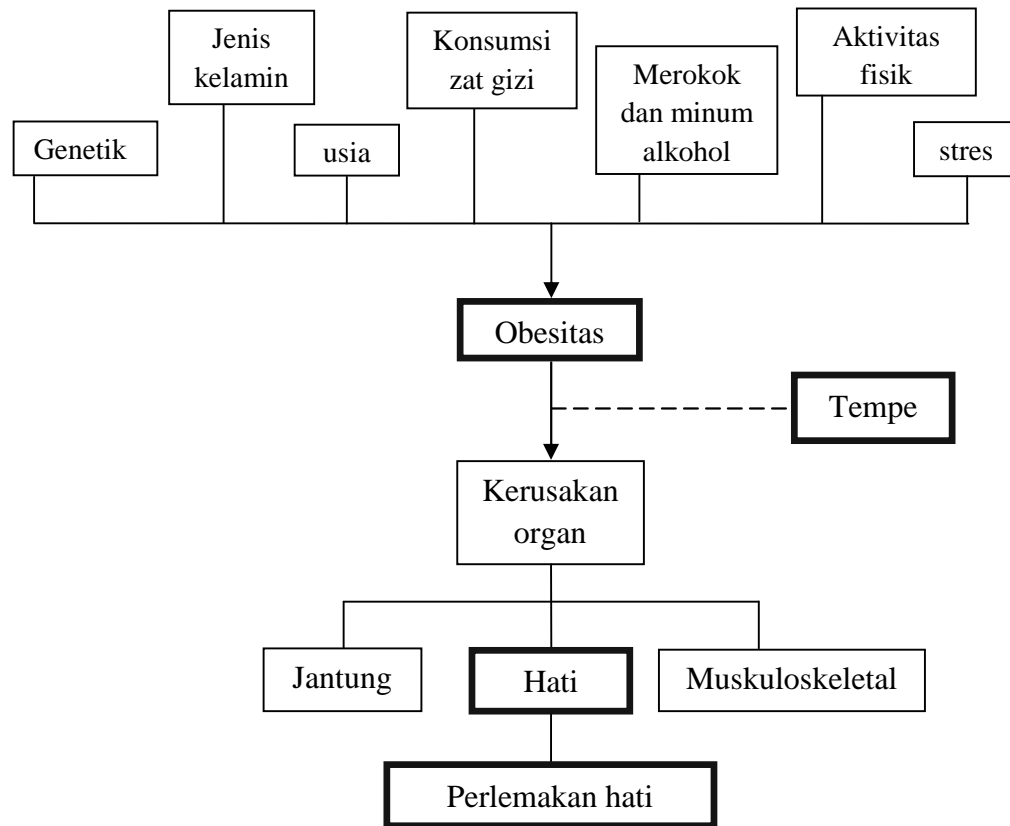
Sebagai makanan fermentasi, tempe memiliki banyak manfaat karena kadar kandungan zat gizi di dalamnya meningkat beberapa kali lipat dibandingkan dengan yang terkandung di dalam kedelai. Berikut beberapa manfaat mengonsumsi tempe:

- a. *Isoflavon* berfungsi sebagai antioksidan yang dibutuhkan tubuh untuk menghentikan reaksi pembentukan radikal bebas. Selain itu, ketiga jenis *isoflavon* juga berfungsi untuk membantu lemak yang ada di dalam tempe agar tahan terhadap ketengikan (Deliani, 2008).
- b. Protein berfungsi untuk menurunkan kadar trigliserida, kolesterol total, kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan meningkatkan kolesterol *High Density Lipoprotein* (HDL) sehingga dapat mencegah terjadinya PJK (Deliani, 2008).

- c. PUFA secara umum berfungsi untuk menurunkan kadar kolesterol darah. Akan tetapi, asam Linoleat dan asam Linolenat mempunyai fungsi lain, yaitu sebagai sumber kekuatan untuk membran sel sehingga dapat mencegah kerusakan jaringan kulit, mengatur produksi enzim yang dibutuhkan untuk menyintesis asam lemak non esensial di dalam hati, dan meningkatkan imunitas serta mencegah kerentanan terhadap infeksi (Utari, 2010).

2.4. Kerangka Teori

Beberapa hal yang menjadi faktor risiko obesitas adalah faktor genetik, jenis kelamin, usia, konsumsi zat gizi sehari hari, kebiasaan merokok serta minum alkohol, aktivitas fisik yang kurang, dan stres (Humayrah, 2009). Obesitas juga menjadi faktor risiko dari berbagai penyakit metabolik, seperti PJK, *osteoarthritis*, ataupun NAFLD (Horvarth *et al.*, 2014). Salah satu dari penyakit tersebut, yaitu NAFLD, disebut sebagai penyakit yang menyertai obesitas, artinya pada orang yang obes berisiko tinggi mengalami NAFLD. Adapun salah satu upaya dalam mengatasi obesitas adalah dengan pemberian tempe. Tempe merupakan hasil fermentasi kedelai yang memiliki berbagai zat gizi di dalamnya, salah satunya adalah PUFA yang kadarnya cukup tinggi dan berfungsi untuk mengurangi efek negatif sterol di dalam tubuh (Badan Standarisasi Nasional, 2012).

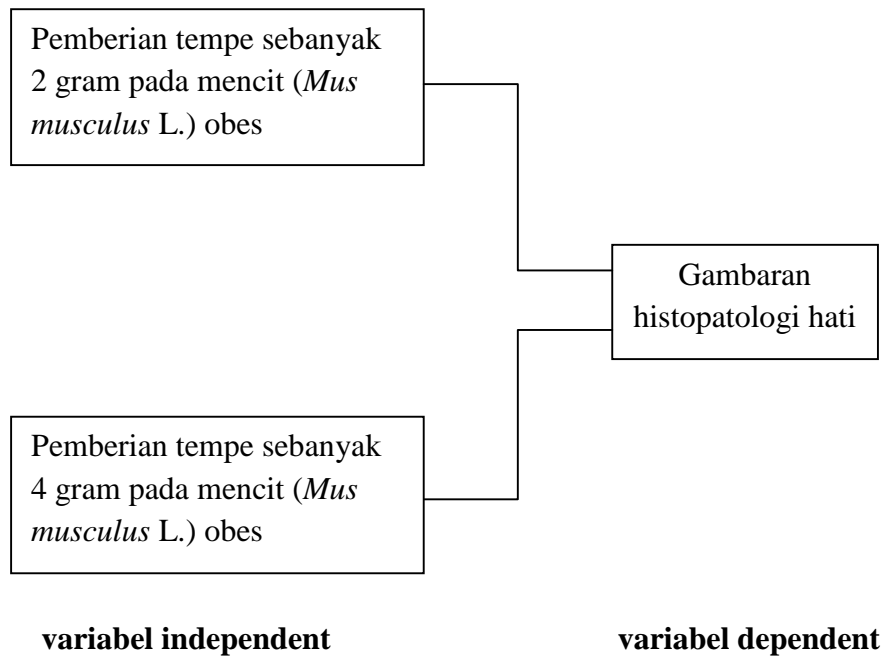


Keterangan:

- = komponen yang diteliti
 ↓ = yang menyebabkan
 - - - - = yang menghambat

Gambar 6. Pengaruh pemberian tempe terhadap kerusakan organ pada keadaan obesitas

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

1. Terdapat pengaruh obesitas terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus* L.).
2. Terdapat pengaruh pemberian tempe terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus* L.) obes.

III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental laboratorium dengan menggunakan *post test control design group only*. Penelitian menggunakan mencit jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu Kelompok Kontrol Negatif, Kelompok Kontrol Positif, Kelompok Perlakuan 1, dan Kelompok Perlakuan 2.

3.2. Tempat dan Waktu

3.2.1. Tempat

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi dan Mikrobiologi Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

3.2.2. Waktu

Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Agustus sampai bulan November 2015.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi dari penelitian ini adalah mencit jantan (*Mus musculus* L.) berusia 6-8 minggu dengan berat badan rata-rata 31-60 gram.

3.3.2. Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini ditentukan sesuai dengan rumus Federer (1967), yaitu rumus penentuan besar sampel untuk uji eksperimental dengan RAL (Rancangan Acak Lengkap).

$$t(n-1) = 15$$

$$4(n-1) = 15$$

$$4n - 4 = 15$$

$$4n = 19$$

$$n = 4,75$$

Keterangan:

t = jumlah kelompok percobaan

n = jumlah pengulangan atau jumlah sampel tiap kelompok

Dengan demikian, sampel yang akan digunakan pada tiap kelompok adalah 5 ekor mencit jantan ($n = 4,75$). Akan tetapi, untuk menghindari *drop out* atau mencit mati maka setiap kelompok diberi tambahan mencit dengan menggunakan rumus berikut.

$$N = \frac{n}{1-f}$$

$$N = \frac{5}{1-10\%}$$

$$N = \frac{5}{0,9}$$

$$N = 5,55$$

Keterangan:

N = besar sampel koreksi

n = besar sampel awal

f = perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10%

Dengan demikian, jumlah sampel yang diperlukan untuk setiap kelompok adalah 6 ekor mencit ($N=5,55$) dan jumlah kelompok yang digunakan adalah 4 kelompok sehingga pada penelitian ini menggunakan 24 ekor mencit jantan dari populasi yang ada.

Adapun kriteria sampel yang digunakan sebagai berikut.

a. Kriteria inklusi

1) Mencit tidak obesitas

- mencit (*Mus musculus* L.) jantan galur DDY
- berumur 6 8 minggu
- berat badan rata rata 20 30 gram
- diperoleh dari tempat pembiakan yang sama
- dipelihara pada tempat dan waktu yang sama

2) Mencit obesitas

- mencit (*Mus musculus* L.) jantan galur DDY
- berumur 6 8 minggu
- berat badan rata rata 31 60 gram
- diperoleh dari tempat pembiakan yang sama
- dipelihara pada tempat dan waktu yang sama

b. Kriteria eksklusi

- 1) Terjadi penurunan berat badan selama proses pemeliharaan >10%
- 2) Tampak sakit selama proses pemeliharaan (gerak terbatas, bulu terlihat kusam, terdapat luka gigitan, kotoran cair)
- 3) Mencit mati

3.4. Alat dan Bahan

3.4.1. Alat

- a. timbangan mencit, timbangan analitik
- b. alat tulis
- c. mikroskop cahaya
- d. *object glass*
- e. *cover glass*
- f. *tissue cassette*
- g. *rotatory microtome*

- h. oven
- i. *water bath*
- j. *platening table*
- k. *autochinom processor*
- l. *staining jar*
- m. *staining rak*
- n. kertas saring
- o. histoplast
- p. parafin dispenser

3.4.2. Bahan

- a. tempe
- b. pakan standar (BR 2)
- c. pakan tinggi lemak dan protein
- d. aquades
- e. larutan formalin 10% untuk fiksasi
- f. alkohol 70%
- g. alkohol 96%
- h. alkohol absolut
- i. etanol
- j. xilol
- k. pewarna *Hematoksilin* dan *Eosin*
- l. entelan

3.5. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel

3.5.1. Identifikasi Variabel

- a) Variabel independent adalah pemberian tempe sebanyak 2 dan 4 gram
- b) Variabel dependent adalah gambaran histopatologi hati mencit obes

3.5.2. Definisi Operasional Variabel

Definisi konsep dan operasional ditulis untuk memperlihatkan dan menjelaskan variabel variabel yang terlibat dalam penelitian ini, yaitu:

a. Tempe

1. Definisi: tempe kedelai kuning yang didapatkan dari rumah pak Ibrahim. Setelah itu, tempe dikukus kemudian ditimbang menggunakan timbangan.
2. Cara ukur: tempe yang sudah dikukus akan ditimbang sehingga didapatkan hasil 2 dan 4 gram tempe (konversi 150 gram/hari pada manusia).
3. Hasil ukur: gram
4. Skala ukur: numerik

b. Gambaran histopatologi hati

1. Definisi: gambaran derajat perlemakan hati yang terlihat secara mikroskopis menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 100x dan 400x pada seluruh lapang pandang.
2. Cara ukur: melihat gambaran derajat perlemakan hati menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 100x dan 400x pada seluruh lapang pandang kemudian melakukan interpretasi dari hasil yang didapat.
3. Hasil ukur:
 - derajat 0 = tidak terlihat adanya perlemakan hati
 - derajat 1 = steatosis >66%, *ballooning* dominan di zona 3, inflamasi intralobular (polimorfik ± limfosit), dan inflamasi portal (tidak ada atau ringan)
 - derajat 2 = steatosis, *ballooning* yang predominan di zona 3, inflamasi intralobular (polimorfik dan inflamasi kronik), dan inflamasi portal (ringan atau sedang)
 - derajat 3 = steatosis perlemakan, *ballooning* yang predominan di zona 3, inflamasi intralobular (polimorfik ± inflamasi kronik ringan), dan inflamasi portal (ringan atau sedang)
4. Skala ukur: ordinal

3.6. Prosedur Penelitian

3.6.1. Alur Penelitian

Penelitian ini merupakan uji eksperimental laboratorium dalam bidang ilmu Biologi Biokimia Molekuler dan Patologi Anatomi yang dilakukan untuk mengetahui pengaruh obesitas terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus* L.) dan pengaruh pemberian tempe terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus* L.) obes. Mencit dibagi menjadi 4 kelompok besar yang terdiri dari 6 mencit jantan tiap kelompok sehingga total keseluruhan adalah 24 ekor mencit jantan. Adapun pembagian kelompoknya, yaitu Kelompok Kontrol Negatif atau K adalah mencit jantan tidak obes, Kelompok Kontrol Positif atau K+ adalah mencit jantan obes, Kelompok Perlakuan 1 atau P1 adalah mencit jantan obes yang diberi tempe sebanyak 2 gram/hari selama 28 hari, dan Kelompok Perlakuan 2 atau P2 adalah mencit jantan obes yang diberi tempe sebanyak 4 gram/hari selama 28 hari.

Tahap selanjutnya, yaitu mencit diadaptasi di *Pet House* Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama 7 hari. Setelah itu, pada K diberi pakan standar BR 2 serta minum, K+ diberi pakan standar BR 2 dengan kombinasi makanan tinggi lemak dan protein serta minum, P1 diberi pakan standar BR 2 dengan kombinasi makanan tinggi lemak dan protein serta tempe sebanyak 2

gram/hari dan minum, P2 diberi pakan standar BR 2 dengan kombinasi makanan tinggi lemak dan protein serta tempe sebanyak 4 gram/hari dan minum.

Pada hari ke 28, mencit dianestesi lalu didekapitasi dan dilakukan laparotomi untuk pengambilan hati mencit. Setelah itu, sampel hati tersebut difiksasi menggunakan formalin 10% lalu dikirim ke Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk dibuat menjadi sediaan histologi. Selanjutnya, sampel dikirim ke Laboratorium Mikrobiologi Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung untuk diamati gambaran histologinya menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 100x dan 400x pada seluruh lapang pandang. Tahap terakhir, yaitu hasil yang didapat diinterpretasikan dalam bentuk data yang ditabulasi sehingga dapat diketahui pengaruh obesitas terhadap gambaran histopatologis hati mencit (*Mus musculus* L.) dan pengaruh pemberian tempe terhadap gambaran histopatologis hati mencit (*Mus musculus* L.) obes.

3.6.2. Prosedur Pemberian Tempe

Pada penelitian ini, tempe yang sudah didapatkan akan dikukus terlebih dahulu lalu ditimbang menggunakan timbangan sehingga didapatkan hasil sebanyak 2 dan 4 gram. Tahap selanjutnya, yaitu tempe 2 gram/hari dicampurkan ke dalam pakan mencit P1 dan

tempe 4 gram/hari dicampurkan ke dalam pakan mencit P2 yang diberikan selama 28 hari.

3.6.3. Prosedur Pembuatan Preparat

a. *Fixation*

1. Memfiksasi spesimen berupa potongan organ hati yang telah dipilih dengan larutan pengawet formalin 10%.
2. Mencuci dengan air mengalir.

b. *Trimming*

1. Mengecilkan organ ± 3 mm.
2. Memasukkan potongan organ hati tersebut ke dalam *embedding cassette*.

c. Dehidrasi

1. Menuntaskan air dengan meletakkan *embedding cassette* pada kertas tisu.
2. Berturut-turut melakukan perendaman organ hati dalam alkohol bertingkat 70%, 96%, alkohol absolut I, II, III masing-masing selama 1 jam.

3. *Clearing*

Untuk membersihkan sisa alkohol, dilakukan *clearing* dengan xilol I, II, III masing-masing selama 30 menit.

d. *Impregnasi*

Menggunakan paraffin I dan II masing masing selama 1 jam di dalam inkubator dengan suhu $65,1^{\circ}\text{C}$.

e. *Embedding*

1. Menuangkan paraffin cair dalam pan.
2. Memindahkan satu persatu dari *embedding cassette* ke dasar pan.
3. Melepaskan *paraffin* yang berisi potongan hati dari pan dengan memasukkan ke dalam suhu 46°C beberapa saat.
4. Memotong *paraffin* sesuai dengan letak jaringan yang ada dengan menggunakan scalpel/pisau hangat.
5. Meletakkan pada balok kayu, meratakan bagian pinggirnya, dan membuat bagian ujungnya sedikit meruncing.
6. Memblok *paraffin* siap dipotong dengan mikrotom.

f. *Cutting*

1. Sebelum memotong, mendinginkan blok terlebih dahulu.
2. Melakukan pemotongan kasar, dilanjutkan dengan pemotongan halus dengan ketebalan 4-5 mikron.
3. Memilih lembaran potongan yang paling baik, mengapungkan pada air dan menghilangkan kerutannya dengan cara menekan salah satu sisi lembaran jaringan

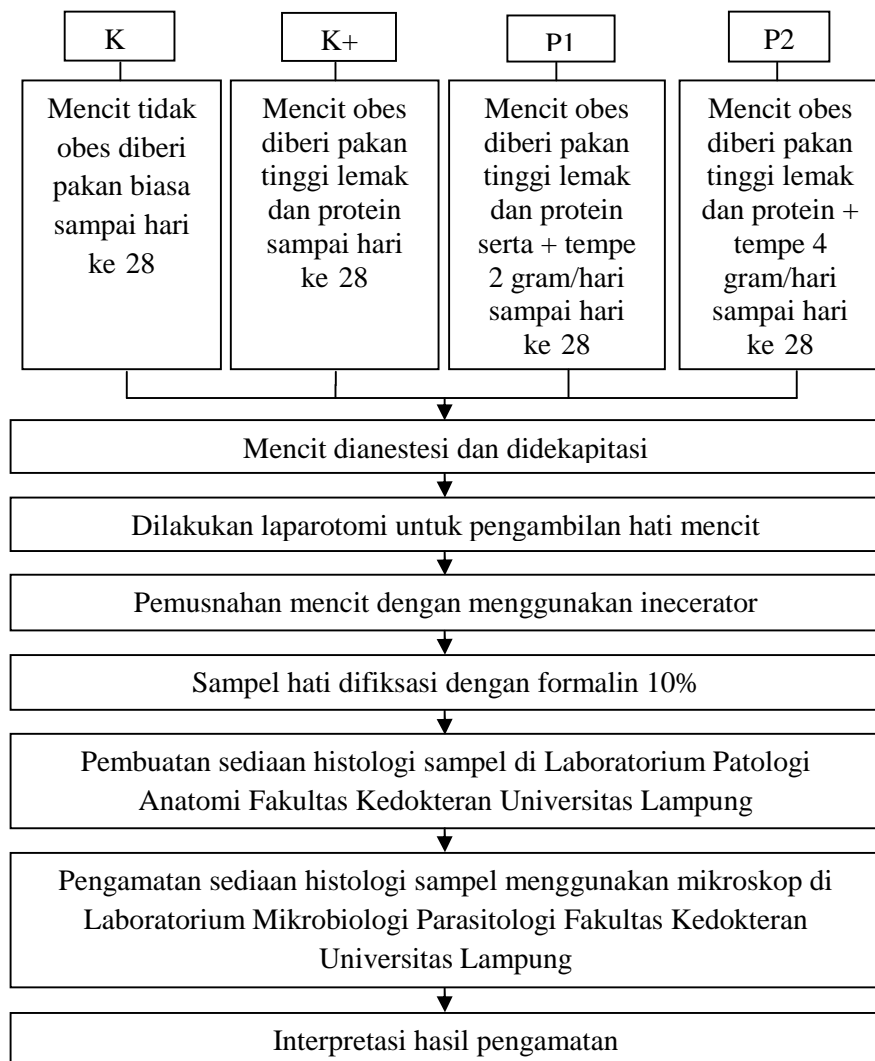
tersebut dengan ujung jarum dan sisi yang lain ditarik menggunakan kuas runcing.

4. Memindahkan lembaran jaringan ke dalam *water bath* selama beberapa detik sampai mengembang sempurna.
5. Mengambil lembaran jaringan tersebut menggunakan *slide* bersih seperti gerakan menyendok dan menempatkan di tengah atau sepertiga atas atau bawah, mencegah timbulnya gelembung udara di bawah jaringan.
6. Mengeringkan *slide*. Jika sudah kering, *slide* dipanaskan untuk merekatkan jaringan dan sisa paraffin mencair sebelum pewarnaan.
7. *Staining* (pewarnaan) dengan *Harris Hematoxylin Eosin*
Setelah jaringan melekat sempurna pada *slide*, memilih *slide* yang terbaik selanjutnya secara berurutan memasukkan ke dalam zat kimia di bawah ini dengan waktu sebagai berikut:
Untuk pewarnaan, zat kimia yang pertama digunakan xilol I, II, III masing masing selama 5 menit. Kedua, zat kimia yang digunakan Alkohol absolut I, II, III masing masing selama 5 menit. Ketiga, aquadest selama 1 menit. Keempat, potongan organ di masukkan dalam zat warna *Harris Hematoxylin* selama 20 menit lalu memasukkan potongan organ dalam *Eosin* selama 2 menit. Secara berurutan memasukkan potongan organ dalam alkohol 96% selama 2 menit, alkohol 96%, alkohol absolut III dan IV masing masing selama 3

menit. Terakhir, memasukkan dalam xilol IV dan V masing masing 5 menit.

g. *Mounting*

Setelah pewarnaan selesai, *slide* ditempatkan di atas kertas tisu pada tempat datar lalu ditetesi dengan bahan *mounting*, yaitu kanada balsam. Selanjutnya, tutup *slide* dengan *cover glass* dengan hati hati agar tidak terbentuk gelembung udara.



Gambar 8. Alur Penelitian

3.7. Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini diproses dengan program komputer dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$. Adapun prosedurnya sebagai berikut.

3.7.1. Uji Normalitas Data

Uji normalitas data yang digunakan adalah uji *Shapiro Wilk* karena jumlah sampel yang diteliti < 50 . Tujuan dari uji ini adalah untuk mengetahui data berdistribusi normal atau tidak. Jika pada hasil uji didapatkan nilai $p > 0,05$ maka data berdistribusi normal dan dilanjutkan dengan uji parametrik. Namun, jika data tidak berdistribusi normal akan dilanjutkan dengan uji non parametrik.

3.7.2. Uji Homogenitas Data ($p > 0,05$)

Uji homogenitas data yang digunakan adalah *Leven's* untuk mengetahui data homogen atau tidak. Jika pada hasil uji didapatkan nilai $p > 0,05$ maka data homogen dan dilanjutkan dengan uji parametrik. Namun, jika data tidak homogen akan dilanjutkan dengan uji non parametrik.

3.7.3. Uji Parametrik (*One way Anova*)

Uji parametrik yang digunakan adalah uji *One way Anova* untuk menguji pengaruh pemberian tempe terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus L.*) obes. Namun, jika

syarat uji parametrik tidak terpenuhi maka digunakan uji non parametrik, yaitu uji *Kruskal-Wallis*. Jika hasil uji *One way Anova* atau *Kruskal-Wallis* didapatkan nilai $p < 0,05$ maka dilanjutkan dengan analisis *Post Hoc* LSD untuk melihat perbedaan gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus* L.) antar kelompok perlakuan.

3.8. Etika Penelitian

Penelitian ini diajukan kepada Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan telah disetujui dengan Surat Keputusan No. 67/UN26/8/DT/2016.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Terdapat pengaruh obesitas terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus* L.).
2. Terdapat pengaruh pemberian tempe terhadap gambaran histopatologi hati mencit (*Mus musculus* L.) obes.

5.2. Saran

1. Sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis tempe yang lebih efektif dalam memperbaiki derajat perlemakan hati pada keadaan obesitas.
2. Sebaiknya dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian tempe terhadap organ tubuh yang lain.
3. Mampu menerapkan terapi nutrisi dengan mengonsumsi tempe bagi seseorang yang mengalami obesitas ataupun NAFLD.

DAFTAR PUSTAKA

- Arslan N, Buyukgebiz B, Ozturk Y, Cakmakci H. 2005. Fatty liver in obese children: prevalence and correlation with anthropometric measurements and hyperlipidemia. *Turkish Journal of Pediatrics*. 47(1):23-7.
- Astuti R, Aminah S, Syamsianah A. 2012. *Analisis zat gizi tempe fortifikasi zat besi berdasarkan pemasakan*. Semarang: Universitas Muhammadiyah Semarang.
- Badan Standarisasi Nasional. 2009. *Tempe kedelai*. Jakarta: Standar Nasional Indonesia (SNI) 3144.
- Badan Standarisasi Nasional. 2012. *Tempe: persembahan Indonesia untuk dunia*. Jakarta: Badan Standarisasi Nasional.
- Bedogni G, Nobili V, Tiribelli C. 2014. Epidemiology of fatty liver: an update. *WJG*. 20(27):9050-4.
- Chandra D, Manampiring A, Fatimawali. 2014. Prevalensi obesitas pada remaja SMA YPKM di Kota Manado. *Jurnal eBM*. 2(2):1-4.
- Damanik H. 2009. *Potensi tempe kedelai dalam terapi nutrisi medik pada obesitas dewasa dengan komorbid*. Sumatera Utara: Universitas Sumatera Utara.
- Deliani. 2008. *Pengaruh lama fermentasi terhadap kadar protein, lemak, komposisi asam lemak dan asam fitat pada pembuatan tempe* [tesis]. Medan: Universitas Sumatera Utara.
- Djaul A. 2015. Effect of central obesity as risk factor of metabolic syndrome. *J Majority*. 4(3):19-22.

- Eroschenko V. 2010. Sistem pencernaan: hati, kandung empedu, dan pankreas. Dalam: Dharmawan D, Yesdelita N, penyunting. *Atlas histologi difiore dengan korelasi fungsional*. Edisi ke 11 (terjemahan). Jakarta: EGC. hlm. 325 43
- Fadjar E. 2014. *Provinsi di Indonesia dengan obesitas*. Diakses pada tanggal 29 September 2015. Tersedia di <http://gaya.tempo.co/read/news>.
- Febrida M. 2014. *Orang dewasa di RI tertinggi di dunia?*. Diakses pada tanggal 07 Oktober 2015. Tersedia di <http://health.liputan6.com>.
- Guyton A, Hall J. 2007. Hati sebagai suatu organ. Dalam: Rachman L, Hartanto H, Novrianti A, Wulandari N, penyunting. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi ke 11 (terjemahan). Jakarta: EGC. hlm. 902 8
- Hasan I. 2009. Perlemakan hati non alkoholik. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, penyunting. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke 5 (terjemahan). Jakarta: Interna Publishing. hlm. 695 701
- Horvath S, Erhart W, Brosch M, Ammerpohl O, Schonfels W, Ahrens M, *et al*. 2014. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *PNAS*. 111(43):15538 43.
- Humayrah W. 2009. *Faktor gaya hidup dalam hubungannya dengan risiko kegemukan orang dewasa di Provinsi Sulawesi Utara, DKI Jakarta, dan Gorontalo* [skripsi]. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Iskandar. 2004. *Penentuan kadar asam linoleat pada tempe secara kromatografi gas*. Bandung: Universitas Padjajaran.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2012. *Pedoman pencegahan dan penanggulangan kegemukan dan obesitas pada anak sekolah*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Laili N, Luqman E, Lukismanto B. 2009. *The effect of black soybean milk on liver recovery histopathology in rat (Rattus norvegicus) with high fat diet*. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Flier J, Maratos E. 2013. Biologi obesitas. Dalam: Sandra F, Ayuningtyas P, Iskandar M, penyunting. *Harrison gastroenterologi & hepatologi* (terjemahan). Jakarta: EGC. hlm. 536 45

- Machmud R. 2000. Pencegahan penyakit dan promosi kesehatan untuk penyakit perlemakan hati melalui penanganan kegemukan. *Majalah Kedokteran Andalas*. 24(2):47-56.
- Mescher A. 2011. Organ organ yang berhubungan dengan saluran cerna. Dalam: Hartanto H. *Histologi Dasar Junqueira Teks & Atlas*. Edisi ke 12 (terjemahan). Jakarta: EGC. hlm. 329-39
- Moore K, Agur A. 2002. Abdomen. Dalam: Sadikin V, Saputra V, penyunting. *Anatomi klinis dasar* (terjemahan). Jakarta: EGC. hlm. 117-22
- Nurman A, Huang M. 2007. Perlemakan hati non alkoholik. *Universa Medika*. 26(4):205-15.
- Nurzakiah, Achadi E, Sartika R. 2010. Faktor risiko obesitas pada orang dewasa urban dan rural. *Jurnal Kesmas Nasional*. 5(1):29-34.
- Pang Q, Zhang J, Song S, Qu K, Xu X, Liu S, *et al.* 2015. Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index. *WJG*. 21(5):1650-62.
- Paulsen F, Waschke J. 2012. Organ dalam (viscera) abdomen. Dalam: Sugiharto L, Joko Y, Rifky, Christopher B, Nalurita, Setia R. *Sobotta Atlas Anatomi Manusia Organ Organ Dalam*. Edisi ke 23 (terjemahan). Jakarta: EGC. hlm. 102-19
- Priastiti D. 2013. *Perbedaan kadar kolesterol LDL penderita dislipidemia pada pemberian tempe kedelai hitam dan tempe kedelai kuning* [Artikel Penelitian]. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Ristia E. 2014. *Perbandingan kadar gizi tempe biji nangka dan tempe kedelai* [Artikel Penelitian]. Pontianak: Universitas Tanjungpura.
- Romadhona S. 2009. *Hubungan kadar adiponektin dengan penyakit perlemakan hati non alkohol pada remaja obesitas* [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Sartika, R. 2011. Faktor risiko obesitas pada anak 5-15 tahun di Indonesia. *Makara, Kesehatan*. 15(1):37-43.

- Snell R. 2006. Abdomen: bagian II cavitas abdominalis. Dalam: Hartanto H, Listiawati E, Suyono Y, Susilawati, Nisa T, Prawira J, Cendika R, penyunting. *Anatomi klinik untuk mahasiswa kedokteran*. Edisi ke 6 (terjemahan). Jakarta: EGC. hlm. 240 4
- Sugondo S. 2009. Obesitas. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, penyunting. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke 5 (terjemahan). Jakarta: Interna Publishing. hlm. 1973 83
- Susantiningih T. 2015. Obesitas dan stres oksidatif. *JuKe Unila*. 5(9):89 93.
- Takahashi Y, Fukusato T. 2014. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *WJG*. 20(42):15539 48.
- Utari D. 2010. Kandungan asam lemak, zink, dan copper pada tempe, bagaimana potensinya untuk mencegah penyakit degeneratif?. *Gizi Indon*. 33(2):108 15.
- Utari D, Rimbawan, Riyadi H, Muhilal, Purwastyastuti. 2010. Pengaruh pengolahan kedelai menjadi tempe dan pemasakan tempe terhadap kadar isoflavon. *PGM*. 33(2):148 53.
- Widiantini W, Tafal Z. 2014. Aktivitas fisik, stres, dan obesitas pada pegawai negeri sipil. *Jurnal Kesmas Nasional*. 8(7):330 6.
- WHO. 2015. *Overweight and obesity*. Diakses pada tanggal 27 September 2015. Tersedia di <http://www.who.int>.
- Yasutake K, Kohjima M, Kotoh K, Nakashima M, Nakamuta M, Enjoji M. 2014. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *WJG*. 20(7):1756 67.