

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA
(*Phoenix dactylifera L.*) TERHADAP MIKROBIOTA USUS
TIKUS YANG DIINDUKSI DIET PAKAN TINGGI LEMAK**



Disusun dan diajukan oleh

MARZELINA KARIM

(P062192021)

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
KONSENTRASI *AGING AND REGENERATIVE MEDICINE***

SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA
(*Phoenix dactylifera L.*) TERHADAP MIKROBIOTA USUS
TIKUS YANG DIINDUKSI DIET PAKAN TINGGI LEMAK**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

**Program Studi
Ilmu Biomedik**

Disusun dan Diajukan oleh

MARZELINA KARIM

P062192021

SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L.*)
TERHADAP MIKROBIOTA USUS TIKUS YANG DIINDUKSI DIET PAKAN
TINGGI LEMAK**

Disusun dan diajukan oleh:

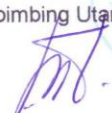
MARZELINA KARIM
Nomor Pokok: P062192021

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Magister Program Studi **Ilmu Biomedik**
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
pada tanggal 19 Januari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,
Komisi Penasehat


Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Prof. Dr. dr. Nurpudji Astuti, MPH, Sp.GK(K) dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med., Ph.D, Sp.GK(K)
NIP. 1956 1020 1985 03 2001 NIP.1970 0821 1999 03 1001

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc
NIP.1977 0121 2003 12 2003


Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc
NIP. 1967 0308 1990 03 1001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Marzelina Karim
NIM : P062192021
Program Studi : Ilmu Biomedik
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera*
L.) TERHADAP MIKROBIOTA USUS TIKUS YANG DIINDUKSI DIET
PAKAN TINGGI LEMAK

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan orang lain bahwa Tesis yang saya tulis ini benar benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan Tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 31 Januari 2022

Yang menyatakan



Marzelina Karim

KATA PENGANTAR



Alhamdulillah Rabbil Alamin, puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala Rahmat dan Karunia-Nya, akhirnya penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis yang berjudul: **PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK KURMA AJWA (*Phoenix dactylifera L.*) TERHADAP MIKROBIOTA USUS TIKUS YANG DIINDUKSI DIET PAKAN TINGGI LEMAK.**

Tesis ditulis dalam rangka memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Magister Biomedik (M. Biomed) di Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa tesis dapat diselesaikan berkat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis berterima kasih kepada semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberikan kontribusi dalam menyelesaikan tesis ini.

Selanjutnya ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada:

1. Ibu Prof. Dr. dr. Nurpudji Astuti Daud, MPH, Sp.GK(K) sebagai Pembimbing I dan Bapak dr. Agussalim Bukhari, M.Clin, Med., Ph.D, Sp.GK (K) sebagai Pembimbing II, atas segala saran dan arahnya yang telah diberikan selama penulisan tesis ini.

2. Tim penguji: dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK, Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes, dan Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD-KMED atas segala saran dan arahnya yang telah diberikan selama penulisan tesis ini.
3. Segenap dosen Ilmu Biomedik Konsentrasi Aging and Regenerative Medicine yang telah memberikan waktu dan ilmunya kepada penulis.
4. Kedua orangtuaku, Dr. Ir. H. Karim Hadi, M.Sc dan (Alm.) Ir. Hj. Rosmiati Nur yang telah mendoakan penulis.
5. Suamiku dr. M. Rio Andita dan anak-anakku yang selalu memberikan semangat dan pengertiannya untuk menyelesaikan tesis ini.
6. Teman-teman S2 Konsentrasi Aging and Regenerative Medicine yang tidak bisa disebutkan satu-persatu.
7. Dan semua pihak yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Makassar, Desember 2021

Marzelina Karim

(P062192021)

Pengaruh Pemberian Ekstrak Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera* L.) terhadap Mikrobiota Usus Tikus *Sprague Dawley* Yang Diinduksi Diet Pakan Tinggi Lemak

Marzelina Karim^{1,2*}, Nurpudji Astuti Taslim³, Agussalim Bukhari³, Firdaus Hamid⁴, Irfan Idris⁵, Himawan Sanusi⁶

¹ Konsentrasi Aging and Regenerative Medicine, Sekolah Pascasarjana Ilmu Biomedik, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan

² Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Sulawesi Selatan

³ Departemen Gizi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan

⁴ Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan

⁵ Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan

⁶ Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan

*Alamat korespondensi: marzelinakarim@yahoo.com. Tlp: +62 812-4552-5546

ABSTRAK

Pendahuluan: Asupan nutrisi yang berlebihan menyebabkan obesitas yang berhubungan dengan perubahan komposisi mikrobiota usus dan gangguan metabolisme-inflamasi terkait usia dan morbiditasnya. Pada tahun 2016, dari 1,9 miliar orang dewasa dunia mengalami kelebihan berat badan, dan didapatkan 650 juta yang mengalami obesitas. Kurma Ajwa memiliki kandungan serat tinggi untuk meningkatkan pertumbuhan bakteri yang menguntungkan dan menghambat bakteri patogen yang memicu terjadinya penyakit metabolik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak kurma Ajwa terhadap mikrobiota usus tikus *Sprague dawley* yang diinduksi diet pakan tinggi lemak (PTL).

Metode: Rancangan penelitian yaitu *pre-post test with control group design*. 15 ekor tikus jantan dibagi dalam 3 kelompok yaitu 5 tikus kelompok kontrol hanya diberi pakan standar (KK), 5 tikus kelompok diinduksi PTL (KP I), dan 5 tikus kelompok diintervensi pakan standar, PTL dan ekstrak kurma Ajwa (KP II). Induksi PTL diberikan selama 28 hari dan pemberian ekstrak kurma Ajwa selama 7 hari. Feses sampel kemudian diekstraksi dengan metode qPCR.

Hasil penelitian: Setelah intervensi ekstrak kurma Ajwa menunjukkan pada KK dan KP I tidak mengalami perubahan komposisi mikrobiota yang signifikan, sedangkan pada KP II mengalami perubahan yang signifikan pada genus *Bifidobacterium* ($p < 0,01$), *Bacteroides* ($p < 0,043$), *Clostridium* ($p < 0,036$), *Lactobacillus* ($p < 0,043$), dan *E. Coli* ($p < 0,043$). Kesimpulannya, ekstrak kurma Ajwa mampu memodulasi mikrobiota usus tikus *Sprague dawley* yang diinduksi pakan tinggi lemak.

Kata kunci: Mikrobiota Usus, Kurma Ajwa, Tikus *Sprague Dawley*, Pakan Tinggi Lemak

THE EFFECT OF GIVING AJWA DATE EXTRACT (*Phoenix dactylifera L.*) ON THE GUT MICROBIOTA OF RATS INDUCED BY A HIGH-FAT DIET

Marzelina Karim^{1,2*}, Nurpudji Astuti Taslim³, Agussalim Bukhari³, Firdaus Hamid⁴, Irfan Idris⁵, Himawan Sanusi⁶

¹ Master of Biomedical Sciences, Graduate School Hasanuddin University, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

² Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Moslem Indonesia University, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

³ Department of Clinical Nutrition, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

⁴ Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

⁵ Department of Physiology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

⁶ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

* Correspondence address: marzelinakarim@yahoo.com, Tel.: +62 812-4552-5546

ABSTRACT

Introduction: Excessive intake of nutrients will lead to obesity associated with changes in the composition of the gut microbiota and inflammatory-metabolic disorders associated with age and morbidity. In 2016, of the 1.9 billion adults worldwide who were overweight, 650 million were obese. Ajwa dates have a high fiber content to promote the growth of beneficial bacteria and inhibit pathogenic bacteria that trigger metabolic diseases. This study aimed to determine the effect of Ajwa Date Extract (ADE) on the gut microbiota of Sprague dawley rats induced by a High-Fat Diet (HFD).

Methods: The research design is a pre-post test with control group design. 15 male rats were divided into 3 groups, namely 5 rats in the control group were only given standard feed (KK), 5 rats in the group induced by a HFD (KP I), and 5 rats in the group that was treated with standard feed, HFD, and the intervention of ADE (KP II). HFD induction for 28 days and ADE for 7 days. The feces samples were then extracted by qPCR method.

Results: After the intervention of ADE showed that KK and KP I did not experience a significant change in microbiota composition, while in KP II group there was a significant change in the genus *Bifidobacterium* $p < 0.01$, *Bacteroides fragilis* $p < 0.043$, *Clostridium* $p < 0.036$, *Lactobacillus* $p < 0.043$, and *E. Coli* $p < 0.043$. In conclusion, Ajwa date extract was able to modulate the gut microbiota of Sprague dawley rats induced by a high-fat diet.

Keywords: Gut Microbiota, Ajwa Dates, Sprague Dawley Rats, High Fat Diet

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR SINGKATAN.....	x
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	
1.4.1 Pengembangan Ilmu.....	6
1.4.2 Aplikasi.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Mikrobiota Usus.....	7
2.1.1 Peran Mikrobiota Usus.....	9
2.1.2 Perubahan Terkait Komposisi Mikrobiota Usus.....	14
2.1.3 Faktor Resiko.....	16
2.2 Obesitas.....	24
2.3 Resistensi Insulin.....	26
2.4 Hubungan Mikrobiota Usus, Obesitas dan Resisten Insulin.....	26
2.5 Kurma Ajwa	
2.5.1 Taksonomi.....	31
2.5.2 Kandungan Nutrisi.....	32
2.5.3 Manfaat dan Efek Terapeutik.....	36
2.6 Uraian Hewan Coba	

2.6.1 Klasifikasi Hewan Coba.....	42
2.6.2 Karakteristik Tikus Putih (<i>Rattus Novergicus</i>).....	43
2.7 Kerangka Teori.....	45
2.8 Kerangka Konsep.....	46
2.9 Hipotesis.....	47
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Desain Penelitian.....	48
3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	48
3.3 Populasi dan Sampel.....	48
3.4 Kriteria Objektif.....	48
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	50
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	50
3.5 Variabel Penelitian.....	50
3.6 Definisi Operasional.....	50
3.7 Alat dan Bahan	
3.7.1 Alat.....	52
3.7.2 Bahan.....	52
3.8 Prosedur Kerja	
3.8.1 Pakan Tinggi Lemak.....	53
3.8.2 Pembuatan Ekstrak Kurma Ajwa.....	54
3.8.3 Prosedur Kerja.....	55
3.9 Analisis Data.....	57
3.10 Etika Penelitian.....	58
3.11 Alur Penelitian.....	59
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Hasil Penelitian	
4.1.1 Hasil Uji Statistik Berat Badan Tikus.....	60
4.1.2 Hasil Uji Statistik Kadar Gula Darah Tikus.....	62
4.1.3 Hasil Uji Statistik Mikrobiota Usus Tikus Kelompok Kontrol.....	65
4.1.4 Hasil Uji Statistik Profil Mikrobiota Usus Tikus Kelompok Perlakuan I.....	67

4.1.5 Hasil Uji Statistik Profil Mikrobiota Usus Tikus Kelompok Perlakuan I.....	70
4.1.6 Hasil Uji Statistik Profil Mikrobiota Usus Tikus Pre-Test (Hari ke-0) pada Semua Kelompok.....	73
4.1.7 Hasil Uji Statistik Profil Mikrobiota Usus Tikus Post-Test I (Hari ke-35) pada Semua Kelompok.....	76
4.1.8 Hasil Uji Statistik Profil Mikrobiota Usus Tikus Post-Test II (Hari ke-42) pada Semua Kelompok.....	79
4.2 Pembahasan	
4.2.1 Pengaruh Intervensi Pakan Tinggi Lemak terhadap Berat Badan Tikus.....	83
4.2.2 Pengaruh Intervensi Ekstrak Kurma Ajwa terhadap Berat Badan Tikus.....	83
4.2.3 Pengaruh Intervensi Pakan Tinggi Lemak terhadap Kadar Gula Darah Tikus.....	84
4.2.4 Pengaruh Intervensi Ekstrak Kurma Ajwa terhadap Kadar Gula Darah Tikus.....	85
4.2.5 Pengaruh Intervensi Pakan Tinggi Lemak terhadap Mikrobiota Usus Tikus.....	86
4.2.6 Pengaruh Intervensi Ekstrak Kurma Ajwa terhadap Profil Mikrobiota Usus Tikus.....	89
4.2.7 Keterbatasan Penelitian.....	91
BAB V RINGKASAN, SARAN, DAN KESIMPULAN	
5.1 Ringkasan.....	93
5.2 Saran.....	93
5.3 Kesimpulan.....	94
DAFTAR PUSTAKA.....	95

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
Gambar 2.1	Peran mikrobiota usus sebagai barrier usus.....	22
Gambar 2.2	Hubungan antara mikrobiota usus dan obesitas.....	33
Gambar 2.3	Kurma Ajwa.....	41
Gambar 2.4	Tikus putih Sprague dawley.....	52
Gambar 4.1	Grafik Perubahan Rata-Rata Berat Badan Tikus Masing-Masing Kelompok Pada Hari ke-0, ke-35 dan ke-42.....	71
Gambar 4.2	Grafik Perubahan Rata-Rata Kadar Gula Darah Tikus Masing-Masing Kelompok Pada Hari ke-0, ke-35 dan ke-42.....	73
Gambar 4.3	Grafik Perubahan Rata-Rata Profil Mikrobiota Tikus Kelompok Kontrol.....	75
Gambar 4.4	Grafik Perubahan Rata-Rata Profil Mikrobiota Tikus Kelompok Perlakuan I.....	78
Gambar 4.5	Grafik Perubahan Rata-Rata Profil Mikrobiota Tikus Kelompok Perlakuan II.....	81
Gambar 4.6	Grafik Perubahan Rata-Rata Profil Mikrobiota Tikus <i>Pre-test, Post test I, dan Post test II</i>	90

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
Tabel 2.1	Filum Bakteri yang melimpah pada Mikrobiota Usus.....	8
Tabel 2.2	Komposisi kimia dari Kurma Ajwa.....	34
Tabel 3.1	Analisis Pakan Tinggi Lemak.....	53
Tabel 3.2	Analisis Fitokimia Ekstrak Kurma Ajwa.....	55
Tabel 4.1	Hasil Uji Statistik Berat Badan Tikus Masing-masing Kelompok pada Hari ke-0, Hari ke-35, dan Hari ke-42.....	60
Tabel 4.2	Hasil Uji Statistik Kadar Gula Darah Tikus Masing-masing Kelompok pada Hari ke-0, Hari ke-35, dan Hari ke-42.....	63
Tabel 4.3	Hasil Uji Statistik Profil Mikrobiota Kelompok Kontrol.....	65
Tabel 4.4	Hasil Uji Statistik Profil Mikrobiota Kelompok Perlakuan I.....	68
Tabel 4.5	Hasil Uji Statistik Profil Mikrobiota Kelompok Perlakuan II.....	70
Tabel 4.6	Hasil Uji Statistik Profil Mikrobiota Tikus Pre-Test.....	73
Tabel 4.7	Hasil Uji Statistik Profil Mikrobiota Tikus Post-Test I.....	76
Tabel 4.8	Hasil Uji Statistik Profil Mikrobiota Tikus Post-Test II.....	79

DAFTAR SINGKATAN

PTL	: Pakan Tinggi Lemak
HFD	: <i>High Fat Diet</i>
ADE	: <i>Ajwa Date Extract</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DMT2	: Diabetes Melitus Tipe 2
NAFLD	: <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
TM7	: <i>Saccharibacteria</i>
SCFA	: <i>Short Chain Fatty Acid</i>
MUFA	: <i>Monounsaturated Fatty Acids</i>
PUFA	: <i>Polyunsaturated Fatty Acids</i>
ZO-1	: <i>Zonula Occludens-1</i>
mRNA	: <i>Messenger RNA</i>
Th17	: <i>T-helper 17</i>
CD4	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells</i>
IL-6	: Interleukin 6
LPS	: Lipopolisakarida
TLRs	: <i>Toll-like Receptors</i>
FXR	: The Farnesoid X Receptor
TGR5	: <i>Takeda G Protein-Coupled Receptor 5</i>
GPR41-GPR43	: <i>G Protein-coupled Receptors</i>
GLP1	: <i>Glucagon Like Peptide-1</i>
PYY	: <i>Peptide YY</i>
FIAP	: <i>Fasting-Induced Adipose Factor</i>
LPL	: <i>Lipoprotein-Lipase</i>
VLDL	: <i>Very-Low-Density Lipoprotein</i>
AMPK	: <i>AMP-Activated Protein Kinase</i>

TNM	: <i>Trimethylamine</i>
NLRP3	: <i>NOD-, LRR- and Pyrin domain-containing Protein 3</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
JNK	: <i>C-Jun N-Terminal Kinases</i>
IRS	: <i>Insulin Reseptor Substrat</i>
TDF	: <i>Total Dietary Fiber</i>
SDF	: <i>Soluble Dietary Fiber</i>
IDF	: <i>Insoluble Dietary Fiber</i>
qPCR	: <i>Quantitative Polymerase Chain Reaction</i>
NCD	: <i>Normocaloric Diet</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas saat ini telah dianggap sebagai epidemi modern hampir di seluruh dunia. Pertambahan berat badan dapat dipengaruhi oleh kondisi lingkungan, faktor genetik, ketidakseimbangan energi ketika asupan energi melebihi pengeluaran energi, (Jura & Kozak, 2016), dan dikaitkan dengan pola makan tinggi lemak, gula dan garam, serta rendah serat. (P2PTM Kemenkes RI, 2020)

Diketahui antara tahun 1975 dan 2016 prevalensi obesitas menjadi tiga kali lipat di seluruh dunia. (World Health Organization, 2021) Hampir 39 persen orang dewasa di seluruh dunia mengalami kelebihan berat badan pada tahun 2019 dengan jumlah persentase tertinggi pada usia 18 tahun keatas. Pada tahun 2020, sekitar 29 persen orang berusia 65 tahun ke atas mengalami obesitas di Amerika Serikat. Persentase ini terus meningkat sejak 2013 ketika diketahui 25 persen lansia Amerika mengalami obesitas. (Statista, 2020)

Data dari Laporan Riskesdas 2018, menurut karakteristik prevalensi obesitas sentral tingkat nasional, didapatkan angka obesitas tertinggi ketiga pada kelompok umur 65-74 tahun yaitu 31,8%, dan lebih tinggi pada jenis kelamin perempuan (46,7%) dibandingkan jenis kelamin laki-laki (15,7%). Adapun data di Sulawesi Selatan, didapatkan angka obesitas sentral sebesar 31,6%. (Balitbangkes, 2018)

Kelebihan lemak yang menyebabkan terjadinya obesitas dapat berpengaruh dalam proses penuaan dan menurunkan angka harapan hidup.

Hal ini dipengaruhi oleh adanya peningkatan *Reactive Oxygen Species (ROS)* yang memicu terjadinya stress oksidatif dan proses inflamasi dari organisme yang memengaruhi telomer. Telomer adalah struktur DNA yang merujuk pada ujung kromosom dan berperan sebagai penanda usia biologis. Proses penuaan pada obesitas diamati dengan terjadinya pemendekan telomer serta kematian sel prematur. (Tzanetakou et al., 2012)

Secara umum, obesitas dan penuaan memiliki spektrum fenotipe yang sama, yaitu ketidakseimbangan redoks, disfungsi mitokondria, akumulasi makromolekul, kekebalan yang melemah, dan inflamasi sistemik. Dengan demikian, obesitas mungkin mempercepat penuaan pada berbagai tingkatan mulai dari sel hingga sistem. (Tam et al., 2020) Seiring bertambahnya usia, terdapat peningkatan faktor risiko bagi manusia untuk mengembangkan beberapa penyakit kronis, yaitu, obesitas, DM tipe 2, penyakit Alzheimer, gangguan kardiovaskular, dan kanker. (J. Li et al., 2019)

Penuaan adalah proses degeneratif yang sangat terkait dengan inflamasi. Inflamasi kronis tingkat rendah yang khas dari penuaan, disebut dengan "inflamasi-penuaan". Inflamasi-penuaan dapat dikaitkan dengan perubahan terkait usia pada stres oksidatif / genotoksik dan komposisi mikrobiota usus. (K.-A. Kim et al., 2016) Beberapa penelitian telah menyarankan bahwa perubahan mikrobiota usus, terutama pengurangan keragaman mikroba, penurunan Bacteroidetes dan peningkatan Firmicutes berkorelasi dengan perkembangan obesitas. (Magne et al., 2020)

Dalam beberapa tahun terakhir, mikrobiota usus berperan penting dalam kesehatan manusia telah menarik perhatian dan banyak penelitian. (J. Li et al., 2019) Usus manusia mampu menampung triliunan mikroorganisme, termasuk lebih dari 10^{14} bakteri dari 2000 spesies. (Kau et al., 2011) Ukuran

genom dari organ mikroba ini, secara kolektif disebut mikrobioma, melebihi ukuran genom inti manusia sebanyak 100 kali lipat dan memberikan manusia fungsi biologis dan metabolisme tambahan untuk mempertahankan homeostasis dalam tubuh. (He et al., 2015)

Meskipun terdiri lebih dari 50 filum bakteri, namun didapatkan lima filum bakteri, yaitu *Firmicutes* dan *Actinobacteria* - gram positif, *Bacteroidetes* - gram negatif, *Proteobacteria* dan *Verrucomicrobia* yang mendominasi mikrobiota usus manusia. (D'Aversa et al., 2013) Filum bakteri terpadat, yang merupakan lebih dari 90% mikrobiota usus adalah *Bacteroidetes* dan *Firmicutes*. Sisanya terdiri dari banyak spesies di filum lain dengan kelimpahan lebih rendah. (S. Kim & Jazwinski, 2018)

Perubahan komposisi mikrobiota usus (disbiosis) dikaitkan dengan inflamasi terkait usia dan morbiditas yang menyertainya. Oleh karena itu, memodulasi mikrobiota usus dianggap sebagai ukuran penting untuk mengontrol proses inflamasi terkait usia. Disbiosis mikroba usus dari waktu ke waktu juga telah dianggap sebagai salah satu keadaan yang mendasari terjadinya perubahan metabolik terkait obesitas yang meningkatkan risiko DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskular, yang ditandai dengan hiperglikemia, hiperlipidemia, resistensi insulin, gangguan fibrinolisis, dislipidemia, dan NAFLD. (D'Aversa et al., 2013)

Modulator kunci yang memengaruhi komposisi dan pembentukan mikrobiota usus adalah diet. Untuk alasan ini, pendekatan antibiotik, probiotik dan prebiotik dapat menjadi hal menarik dalam pengelolaan penyakit metabolik yang berhubungan dengan obesitas. (D'Aversa et al., 2013) Telah dilaporkan bahwa pemberian prebiotik diet dapat mengubah komposisi mikrobiota usus melalui peningkatan jumlah relatif bakteri menguntungkan

dan penurunan jumlah relatif bakteri berbahaya di usus manusia. (J. Li et al., 2019) Meskipun mekanisme stimulasi serat pada prebiotik belum diketahui secara pasti, namun serat yang mengandung prebiotik dapat secara langsung menstimulasi pertumbuhan *Bifidobacterium*. (Van Den Broek et al., 2008)

Diet merupakan faktor penting dalam penuaan, dan individu dengan diet yang tepat dan manajemen nutrisi, termasuk konsumsi makanan yang mengandung antioksidan, dan vitamin, dapat menurunkan tingkat penyakit yang berkaitan dengan usia dan memiliki rentang hidup yang lebih lama. (Adomaityte et al., 2014)

Buah kurma merupakan sumber energi yang baik dan kaya nutrisi yang merupakan bagian penting dari pola makan seimbang untuk memenuhi kebutuhan tubuh. (Khan et al., 2016) Buah kurma tersebar luas di daerah Afrika, Timur Tengah, Pakistan, India, Amerika Selatan dan Eropa Selatan. (Sani et al., 2015) *Phoenix dactylifera L.* mengandung 44-88% karbohidrat, 6,4-11,5% serat makanan, 2,3-5,6% protein, 0,2-0,5% lemak, 15 gram mineral dan vitamin yang berbeda. Kandungan serat makanan pada kurma meningkatkan kesesuaiannya sebagai bahan untuk persiapan makanan berbasis serat dan suplemen makanan. Serat makanan dapat berperan sebagai terapeutik yang penting dan efek perlindungan terhadap keadaan seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, obesitas, hiperlipidemia dan diabetes. (Khan et al., 2016)

Salah satu penelitian yang dilakukan oleh Vembu, et al., meneliti tentang 'Pengaruh *Phoenix dactylifera* pada Diet Tinggi Lemak yang menyebabkan Obesitas', didapatkan penurunan berat badan pada tikus obesitas yang diinduksi diet tinggi lemak. (Vembu et al., 2012)

Dan penelitian yang dilakukan oleh Eid, et al., mengatakan bahwa terdapat perubahan bakteri usus yang disebabkan oleh buah kurma baik dikonsumsi secara langsung maupun dengan ekstraknya yang kaya polifenol. Konsumsi buah kurma dapat memberikan kesehatan pada usus besar dengan meningkatkan pertumbuhan bakteri yang menguntungkan dan menghambat bakteri patogen yang memicu terjadinya penyakit metabolik. (Eid et al., 2021)

Berdasarkan uraian diatas, maka dilakukan penelitian dengan menggunakan Ekstrak Kurma Ajwa untuk melihat perubahan terhadap komposisi mikrobiota usus pada tikus yang diinduksi Diet Pakan Tinggi Lemak.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, didapatkan rumusan masalah 'Bagaimana pengaruh pemberian kurma Ajwa terhadap mikrobiota usus tikus yang diinduksi Diet Pakan Tinggi Lemak?'

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kurma Ajwa terhadap berat badan, gula darah dihubungkan dengan mikrobiota usus tikus yang diinduksi Diet Pakan Tinggi Lemak.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kurma Ajwa terhadap berat badan tikus yang diinduksi Diet Pakan Tinggi Lemak.

2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kurma Ajwa terhadap gula darah tikus yang diinduksi Diet Pakan Tinggi Lemak.
3. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kurma Ajwa terhadap komposisi mikrobiota usus tikus yang diinduksi Diet Pakan Tinggi Lemak.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu

Sumber data ilmiah dan informasi tentang kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap mikrobiota usus pada tikus yang telah diinduksi Diet Pakan Tinggi Lemak.

1.4.2 Aplikasi

Rujukan untuk penelitian selanjutnya dan sumber informasi bagi masyarakat tentang khasiat kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) untuk memodulasi komposisi mikrobiota usus.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Mikrobiota Usus

Usus merupakan salah satu organ limfoid terbesar di tubuh kita yang menyimpan sekitar empat triliun bakteri. (Sender et al., 2016) Dengan berat sekitar 1-2 kg, mikrobiota usus terdiri dari 2000 spesies bakteri yang mengkode tidak kurang dari lima juta gen. (D'Argenio & Salvatore, 2015) (D'Aversa et al., 2013) Secara kolektif, mikroba yang berada di dalam tubuh manusia membentuk mikrobiota, dan gen yang dikodekannya dikenal sebagai mikrobioma. Komunitas kompleks ini terdiri atas taksa dari seluruh pohon kehidupan, eukariota, bakteri, virus, dan setidaknya satu archaeon, yang berinteraksi satu sama lain dengan inang, dan sangat memengaruhi kesehatan dan fisiologi manusia. (Clemente et al., 2012)

Mikrobiota usus manusia dikuasai oleh lima filum bakteri, yaitu *Firmicutes* dan *Actinobacteria* - gram positif, *Bacteroidetes* - gram negatif, *Proteobacteria* dan *Verrucomicrobia*. (D'Aversa et al., 2013) Filum yang paling melimpah pada manusia dan tikus adalah Firmicutes, yang jumlahnya 60-80% dan mencakup lebih dari 200 genera (yang paling penting adalah *Ruminococcus*, *Clostridium*, dan *Lactobacillus*); *Bacteroidetes* (terutama termasuk *Bacteroides*, *Prevotella*, dan *Xylanibacter*), terhitung 20-30%, dan *Actinobacteria*, yang mewakili minoritas sekitar 10% (dengan dominasi genus *Bifidobacterium*). *Proteobacteria* seperti *Escherichia* dan *Enterobacteriaceae* lebih jarang ditemukan. (Muñoz-Garach et al., 2016)

Penelitian telah mengungkapkan bahwa meskipun usus distal tikus dan manusia mengandung mikroba dari kisaran dominan yang sama dari filum bakteri (yaitu, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria dan, pada tingkat

lebih rendah, Verrucomicrobia, Cyanobacteria, TM7, Fusobacteria dan Spirochaeta), banyak genera bakteri dan spesies yang ada pada tikus tidak terdeteksi pada manusia dan sebaliknya. (S. F. Clarke et al., 2012)

Mikroorganisme usus menyandikan lebih dari 150 kali lebih banyak gen daripada genom manusia dan sangat terlibat dalam berbagai reaksi metabolik yang memengaruhi fisiologi inang normal dan metabolisme. (Buford, 2017) Mikrobiota usus terlibat dalam berbagai fungsi metabolisme seperti fermentasi dan penyerapan karbohidrat yang tidak tercerna, penyerapan elektrolit dan mineral, modulasi motilitas usus, dan sintesis beberapa mikronutrien. Selain fungsi metabolisme, mikrobiota terlibat dalam interaksi dengan sistem kekebalan, memberikan sinyal untuk meningkatkan kematangan sel kekebalan dan kinerja normal fungsinya, serta penghancuran racun dan karsinogen, mencegah kolonisasi oleh bakteri patogen. (Muñoz-Garach et al., 2016)

Table 1 Bacteria predominating in human microbiota.
<i>Firmicutes (60–80%)</i>
<i>Ruminiococcus</i>
<i>Clostridium</i>
<i>Lactobacillus</i>
<i>Bacteroidetes (20–30%)</i>
<i>Bacteroides</i>
<i>Prevotella</i>
<i>Xylanibacter</i>
<i>Actinobacteria (<10%)</i>
<i>Bifidobacterium</i>
<i>Proteobacteria (<1%)</i>
<i>Escherichia</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>

Tabel 1.1 Filum Bakteri yang melimpah pada Mikrobiota Usus

Sumber: (Muñoz-Garach et al., 2016)

Komposisi mikrobiota usus dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, wilayah geografis, etnis, keluarga, dan makanan, dan dapat dimodulasi oleh prebiotik, probiotik, dan antibiotik. (Muñoz-Garach et al., 2016)

2.1.1 Peran Mikrobiota Usus

Mikrobiota usus memainkan peran sentral dalam berbagai fungsi fisiologis inang termasuk degradasi makanan berserat, pasokan energi dan panen, penyimpanan dan metabolisme lipid, sintesis vitamin, perlindungan terhadap bakteri patogen dan pemeliharaan integritas barrier usus. Juga diketahui bahwa mikrobiota usus memainkan peran penting dalam pengembangan dan perluasan mukosa usus dan sistem kekebalan sistemik. (Nagpal et al., 2018)

Peran Mikrobiota Usus dalam Metabolisme

Salah satu fungsi fisiologis mikrobiota usus terlihat dalam metabolisme yaitu dengan mengubah karbohidrat melalui cara fermentasi menghasilkan produksi asam lemak rantai pendek (SCFA). (G. Clarke et al., 2014) SCFA adalah produk pemecahan serat makanan oleh mikrobiota usus anaerobik, yang dapat dengan mudah memasuki sirkulasi dari usus dan memiliki peran menguntungkan dalam metabolisme energi. (S. Kim & Jazwinski, 2018) SCFA terbagi atas asam asetat, butirat dan propionat, yang terbentuk secara kasar pada rasio molar 60:20:20 di usus besar. (G. Clarke et al., 2014) Asetat dapat menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida serum, propionat dapat menurunkan kadar glukosa, dan butirat dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada tikus. (S. Kim & Jazwinski, 2018)

SCFA menyediakan sumber nutrisi penting serta pengaturan sistem pencernaan tubuh. Melalui penyerapan dan metabolisme, inang mampu menyelamatkan energi dari bahan makanan, terutama pati dan serat resisten yang tidak tercerna di bagian atas saluran GI. Tempat utama untuk produksi dan

penyerapan SCFA adalah usus besar bagian proksimal, dimana fermentasi makanan yang tidak tercerna oleh bakteri kolon terjadi dengan kecepatan tinggi. Bakteri yang menghasilkan SCFA yaitu *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Roseburia*, dan *Prevotella*. (S. Kim & Jazwinski, 2018)

Peran asam lemak dalam pengaturan mikrobiota usus dikelompokkan menjadi tiga kategori utama, yaitu: jenuh (SFA), tak jenuh tunggal (MUFA), tak jenuh ganda (PUFA). PUFA esensial diwakili oleh dua famili penting: ω -6 dan ω -3. Diet tinggi lemak yang kaya minyak *safflower* (yang mengandung ω -6 PUFA) mengurangi populasi *Bacteroides* sekaligus memperkaya populasi Firmicutes, Actinobacteria dan Proteobacteria. Studi in vitro telah menilai efek PUFA pada pertumbuhan dan adhesi strain *Lactobacillus* yang berbeda (*L. rhamnosus* GG, *L. casei* Shirota dan *L. delbrueckii* ssp *bulgaricus*), dengan hasil yang berbeda tergantung pada strainnya. Konsentrasi tinggi PUFA menghambat adhesi ke lendir dan pertumbuhan semua strain bakteri yang diuji, sedangkan sejumlah kecil asam gamma-linolenat dan asam arakidonat meningkatkan pertumbuhan dan adhesi lendir *L. casei* Shirota. Pada manusia, asupan MUFA yang tinggi dikaitkan dengan tingkat *Bifidobacteria* spp yang lebih rendah dan jumlah *Bacteroides* spp yang sedikit lebih tinggi. Dalam studi yang sama, asupan PUFA ω -6 yang lebih tinggi dikaitkan dengan penurunan jumlah *Bifidobacteria*. (Bibbò et al., 2016)

Berdasarkan pola pengelompokan yang terlihat pada populasi dunia dengan variasi tingkat genera mikrobiota dominan, tiga enterotip telah diusulkan: *Bacteroides*; *Prevotella*; dan *Ruminococcus*. Perbedaan di antara enterotip ini bergantung pada kombinasi yang berbeda dari rantai trofik mikroba. *Bacteroides* (enterotip 1) mengembangkan energi terutama dari fermentasi karbohidrat, karena genus ini memiliki potensi sakarolitik yang sangat luas. *Prevotella* (enterotip 2)

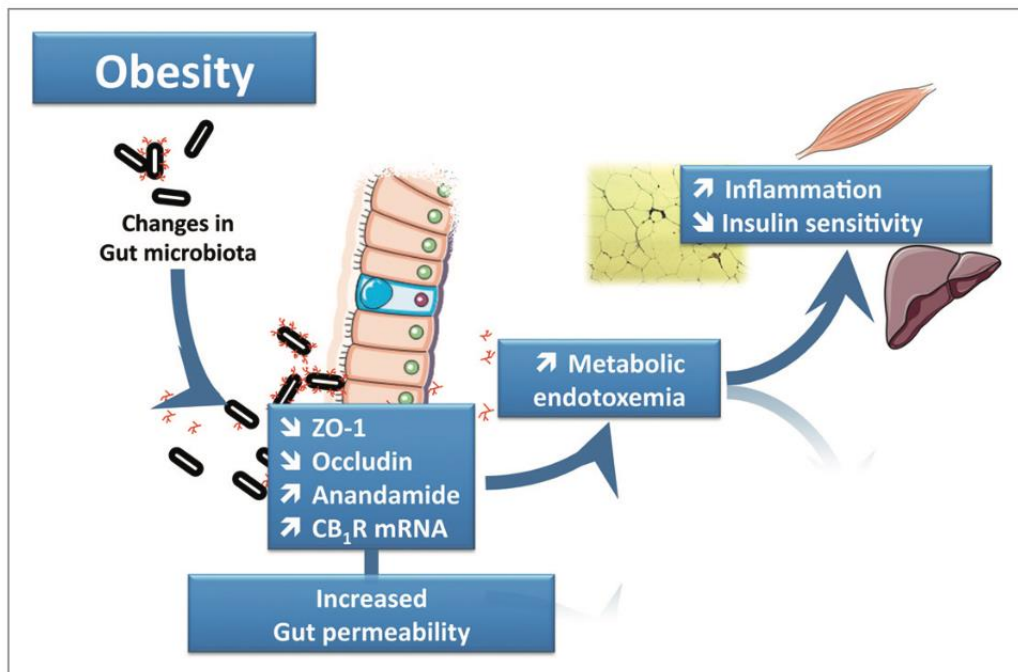
mendegradasi glikoprotein musin dari lapisan mukosa usus, sedangkan Ruminococcus (enterotip 3) mengikat musin, dan mengangkut serta menurunkan gula penyusunnya. Selain itu, Bacteroides dan Prevotella diperkaya oleh biosintesis berbagai vitamin. Enterotip ini telah dikaitkan dengan pola diet jangka panjang. Bacteroides spp telah dikorelasikan dengan pola makan yang didominasi oleh protein hewani dan lemak jenuh tingkat tinggi, seperti yang ditemukan dalam pola makan khas Barat, sedangkan Prevotella dominan pada orang dengan konsumsi karbohidrat dan gula sederhana yang lebih tinggi, seperti yang diamati pada masyarakat agraris dan vegetarian. (Blandino et al., 2016) Menariknya, diet tinggi lemak menyebabkan disbiosis, yang menyebabkan penurunan signifikan jumlah spesies Roseburia. (Bibbò et al., 2016)

Prevalensi Bacteroides dan Actinobacteria berhubungan positif dengan diet tinggi lemak, tetapi berhubungan negatif dengan asupan serat, sedangkan Firmicutes dan Proteobacteria menunjukkan hubungan yang berlawanan. Memang, diet tinggi serat tampaknya berkorelasi positif dengan kekayaan bakteri. Oleh karena itu, perubahan permanen dalam komposisi mikrobiota usus dapat dicapai melalui modifikasi diet. (Wu et al., 2011)

Peran Mikrobiota sebagai barrier usus

Barrier usus adalah pemisahan fisik dan fungsional antara lingkungan dan interior inang, yang memainkan peran penting dalam kesehatan dan penyakit dengan mengatur berbagai proses fisiologis seperti lewatnya berbagai zat selektif penting dan memungkinkan penyerapan / pencernaan nutrisi, sambil mencegah perembesan patogen, racun, antigen dan zat pro-inflamasi lainnya ke dalam tubuh manusia. Barrier usus ini terdiri dari komponen musinus yang disekresikan oleh sel epitel usus, menciptakan lapisan sambungan antar sel (*tight junction*) yang memisahkan kompartemen sistemik dari lingkungan luar. Mewakili interfase

terpanjang dalam tubuh kita dengan eksterior, epitel usus ini (dan barrier usus) sangat diperlukan untuk mengatur homeostasis usus dan menjaga kesehatan tubuh secara keseluruhan. Dan karenanya, tidak diragukan lagi bahwa setiap gangguan dalam homeostasis barrier ini dapat menyebabkan berbagai efek berbahaya seperti peningkatan permeabilitas usus (kebocoran usus), peningkatan pencetus dan hasil inflamasi, dan gangguan pada mikrobiota usus dan mukosa (disbiosis), sehingga dapat memicu peningkatan risiko dan kejadian berbagai penyakit inflamasi dan gastrointestinal. (Nagpal et al., 2018)



Gambar 2.1. Mikrobiota usus sebagai barrier usus

Sumber: (Patrice D Cani et al., 2012)

Peran Mikrobiota sebagai sistem kekebalan

Sistem kekebalan terdiri dari jaringan kompleks komponen bawaan dan adaptif yang diberkahi dengan kemampuan luar biasa untuk beradaptasi dan merespons tantangan yang sangat beragam. Secara kolektif, jaringan seluler ini bertindak sebagai pengatur homeostasis inang yang tangguh dan beroperasi

untuk menopang dan memulihkan fungsi jaringan dalam konteks pertemuan antara mikroba dan lingkungan. (Belkaid & Hand, 2014)

Faktanya, mukosa usus adalah area permukaan terbesar tubuh manusia yang bersentuhan langsung dengan antigen asing / lingkungan. Sel-sel kekebalan dari sistem kekebalan mukosa - yang membentang di sepanjang saluran pencernaan - menampung beragam reseptor pengenalan pola (misalnya, *Toll-like receptor*) dan aktif melakukan *cross-talk* dengan seluruh sistem kekebalan melalui kelenjar getah bening mesenterika lokal. Sistem kekebalan terkait mukosa usus melakukan beberapa fungsi, di mana yang paling penting adalah (a) Mentolerir mikrobiota yang bertumpuk sehingga mencegah induksi berbahaya dari respons imun sistemik, dan (b) Mengendalikan mikrobiota usus secara keseluruhan sehingga mencegah pertumbuhan yang tidak diinginkan dari mikroorganisme dan translokasi mereka ke lokasi tubuh lainnya. Peran mikrobiota usus dalam perkembangan dan fungsi kekebalan telah terungkap dalam beberapa penelitian pada model hewan bebas bakteri. Telah ditunjukkan bahwa jumlah dan populasi dari beberapa sel imun penting berkurang, dan beberapa struktur limfoid lokal dan sistemik rusak pada hewan bebas bakteri. Bakteri spesifik milik *Bacteroides* dan *Lactobacillus* juga telah terungkap untuk berpartisipasi dalam regulasi sel *Th17* dan sel dendritik. Menariknya, juga telah ditemukan bahwa fenotipe dari mayoritas sel imun terkait mukosa usus berbeda dari sel imun sistemik, bahkan jika ini memiliki garis keturunan yang sama, yang mungkin merupakan mekanisme fisiologis alami yang diperlukan untuk mendukung lingkungan usus yang lebih tolerogenik. (Nagpal et al., 2018)

Jadi, epitel usus dan sistem imun bawaan usus bersimbiosis, dan bekerja sama dalam interaksi antara mikrobiota usus dan inang. Sinergi ini muncul melalui mekanisme yang dapat menghancurkan patogen sekaligus menoleransi

keberadaan komensal, menggunakan strategi yang menghasilkan relung (ceruk) ekologis untuk mikrobiota usus yang menguntungkan. (Blandino et al., 2016)

2.1.2 Perubahan Terkait Komposisi Mikrobiota Usus

Perubahan komposisi mikroba atau pertumbuhan taksa tertentu menyebabkan disbiosis usus, yang mengacu pada gangguan homeostasis komensal antara inang dan mikrobiota usus. (S. Kim & Jazwinski, 2018) Disbiosis adalah pergeseran rasio antara filum bakteri atau perluasan kelompok bakteri baru yang menyebabkan ketidakseimbangan pemicu penyakit. Penurunan keragaman mikroba dan pertumbuhan Proteobacteria adalah ciri utama disbiosis. (Weiss & Hennessey, 2017) Disbiosis usus dikaitkan dengan banyak kondisi patologis, termasuk penyakit radang usus, obesitas, diabetes, penyakit kardiovaskular, dan penyakit neurodegeneratif. (S. Kim & Jazwinski, 2018)

Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap disbiosis usus terkait dengan perkembangan kondisi patologis, termasuk pola makan yang tidak seimbang, racun lingkungan, obat-obatan, ROS, stres psikologis, dan faktor pemicu inflamasi lainnya. Misalnya, disbiosis usus yang disebabkan oleh penggunaan antibiotik atau diet tinggi lemak atau karbohidrat dikaitkan dengan obesitas dan gangguan metabolisme. (S. Kim & Jazwinski, 2018)

Fungsi barrier usus dan transportasi nutrisi juga menurun dengan penuaan, dan disbiosis melemahkan fungsi barrier usus, mengakibatkan kematian lebih tinggi dari lalat buah tua. (S. Kim & Jazwinski, 2018)

Perubahan fungsi *barrier* usus atau komposisi mikrobiota yang disebabkan oleh perubahan diet, juga dapat mendorong terjadinya endotoksemia, yang ditandai dengan kelebihan lipopolisakarida dinding bakteri yang bersirkulasi, serta berhubungan dengan inflamasi sistemik dan sindrom metabolik. Selama disbiosis

terjadi, mikrobiota usus dapat menghasilkan endotoksin dalam jumlah banyak dalam peredaran darah yang menyebabkan induksi ringan dan terus-menerus pada mediator proinflamasi, yang memicu *low-grade-inflammation*, dan berkontribusi pada perkembangan banyak penyakit manusia, termasuk obesitas, diabetes tipe 2, hati dan penyakit kardiovaskular, dan penyakit inflamasi usus. (Pandyala et al., 2012)

Mikrobiota usus hewan tua sangat disbiotik sehingga dapat memulai respons imun bawaan. Peran kausatif dari disbiosis usus dalam inflamasi yang diinduksi oleh imunitas bawaan menjadi meyakinkan dalam sebuah penelitian yang menggunakan tikus. Transfer mikrobiota usus dari tikus tua ke tikus muda bebas bakteri memicu imunitas bawaan dan respon inflamasi yang meniru "inflamasi". Ini termasuk peningkatan diferensiasi sel CD4 + T di limpa, inflamasi di usus dan peningkatan regulasi ekspresi gen sitokin inflamasi, seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan peningkatan sirkulasi faktor inflamasi yang berasal dari bakteri. Sirkulasi senyawa bakteri dalam inang kemungkinan besar disebabkan oleh kerusakan epitel usus akibat inflamasi. Semua hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan respons imun bawaan yang disebabkan oleh disbiosis pada usus yang menua dapat memicu inflamasi kronis, yang menyebabkan displasia usus, dan pada gilirannya dapat menghasilkan kerusakan fungsi epitel, serta membuat inang rentan terhadap penuaan yang tidak sehat, infeksi, dan peningkatan kematian. (S. Kim & Jazwinski, 2018)

Dengan demikian, tampaknya relevan untuk mengeksplorasi kemungkinan bahwa inflamasi terkait usia mungkin berasal setidaknya sebagian dari perubahan pada mikrobioma usus. (Buford, 2017)

2.1.3 Faktor Resiko

1. Usia

Penuaan adalah proses yang sangat kompleks yang memengaruhi beragam fungsi fisiologis, genomik, metabolik, dan imunologi. (Nagpal et al., 2018) Perubahan terkait usia pada flora usus ditentukan oleh genetik dan lingkungan, dan tergantung pada karakteristik individu yang terkait dengan ras dan etnis, obat-obatan, gaya hidup, dan kebiasaan diet. Sebagian besar anggota genus Firmicutes dan Bacteroidetes tetap dominan, meskipun mikroorganisme Firmicutes dominan pada orang dewasa, dan Bacteroidetes pada orang tua. (Mangiola, Nicoletti, Gasbarrini, & Ponziani, 2018)

Mikrobiota usus orang tua memiliki komposisi yang khas. Studi ini telah dilakukan di area terbatas Italia, membandingkan empat kelompok: 21 subjek berusia 99 hingga 104 tahun, 22 berusia 63 hingga 76 tahun, 20 berusia 25 hingga 40 tahun, dan akhirnya 21 keturunan centenarian berusia 59 hingga 78 tahun. (Mangiola et al., 2018)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa keanekaragaman bakteri rendah: khususnya, Bacteroidetes dan Firmicutes masih mendominasi mikrobiota usus orang yang sangat tua, tetapi proporsi relatif subkelompok Firmicutes berubah: Clostridium cluster XIVa menurun, sedangkan peningkatan Bacilli, dan penataan ulang Clostridium cluster IV telah diamati. Selain itu, mikrobiota usus dari centenarian diperkaya dengan Proteobacteria, filum yang mencakup banyak patobion, atau bakteri yang berpotensi patogen, sementara beberapa produsen butirat dapat ditemukan dalam jumlah yang lebih rendah (*Ruminococcus obeum*, *Roseburia intestinalis*, *Eubacterium ventriosum*, *Eubacterium rectale*,

Eubacterium hallii, semuanya termasuk *Clostridium* cluster XIVa, *Papillibacter cinnamovorans* dan *Faecalibacterium prausnitzii* dari *Clostridium* cluster IV). Menariknya, *Faecalibacterium prausnitzii* adalah spesies yang melindungi dari inflamasi usus. Sebaliknya, produsen butirat *Anaerotruncus colihominis* (*Clostridium* cluster IV), dan *Eubacterium limosum* (*Clostridium* cluster XV) meningkat. Hal ini mungkin menunjukkan bahwa komponen spesifik mikrobiota usus adalah karakteristik umur panjang. Penurunan *Bifidobacteria* dan peningkatan kadar *Akkermansia muciniphila* yang mendegradasi musin juga telah terdeteksi pada orang lanjut usia dibandingkan dengan orang dewasa muda. (Mangiola et al., 2018)

Perubahan morfologi dan fungsi fisiologis mengubah lingkungan fisik usus lansia, yang memengaruhi komposisi mikrobiota usus, dan dihubungkan pada status kesehatan orang tua dan penyakit terkait usia. Sifat imunomodulatornya berperan pada dua aspek utama penuaan yaitu: immunosenescence dan inflamasi. Penuaan dapat dianggap sebagai gangguan kekebalan. Bakteri komensal dapat memodulasi respon inflamasi inang, terutama dengan menargetkan NF- κ B. Telah diusulkan bahwa peningkatan kehadiran bakteri penginduksi IL-6 pada orang tua dapat dikaitkan dengan peningkatan kadar IL-6 di usus dan oleh karena itu pada tingkat sistemik. Dengan demikian, mikrobiota tipe tua menunjukkan keanekaragaman hayati mikroba yang rendah, diperkaya dengan patobion dan bakteri fakultatif anaerob dan berkurangnya Firmicutes, yang terkait dengan peningkatan sinyal proinflamasi. Aspek penting lainnya yang harus diperhatikan selama proses penuaan adalah interaksi antara mikrobiota dan metabolisme komponen makanan dan

potensi efek menguntungkannya dalam menghasilkan nutrisi bioaktif. (Landete et al., 2017)

Usia inang, status kesehatan, dan faktor lingkungan dapat mengatur komposisi mikrobiota kita. Meningkatkan profil mikrobiota usus selama penuaan manusia, terutama faktor gaya hidup dan kebiasaan gizi, akan berdampak pada kesehatan manusia dan umur panjang karena proses umur panjang dikaitkan dengan perubahan mikrobiota usus manusia. (Landete et al., 2017)

Mengingat bahwa diet, paparan obat serta komposisi mikrobioma usus mengalami perubahan substansial selama penuaan, lingkungan metabolisme usus pada tingkat metabolisme mikroba yaitu SCFA juga pasti terpengaruh seiring bertambahnya usia. Diketahui bahwa dibandingkan dengan subjek muda, orang tua memiliki tingkat SCFA yang lebih rendah. Penurunan kadar SCFA usus seperti itu disebabkan perubahan pola makan orang lanjut usia, yang dapat mendukung populasi bakteri usus mampu mendegradasi musin sehingga meningkatkan kemungkinan masuknya patobion ke dalam mukosa usus. Penurunan SCFA juga dapat memengaruhi kekebalan tubuh dan kesehatan inflamasi, yang pada akhirnya dapat menyebabkan berbagai penyakit terkait usus pada orang tua. Mengingat bahwa kesehatan metabolik inang memburuk selama usia tua, sangat masuk akal bahwa hal ini dapat dikaitkan dengan tingkat SCFA usus yang berubah. Misalnya, penurunan kadar butirrat dapat memicu gangguan dalam integritas barrier usus sehingga meningkatkan kerentanan inang terhadap bakteremia dan penyakit terkait. (Nagpal et al., 2018)

2. Nutrisi

Makanan adalah elemen utama yang memengaruhi mikrobiota usus. Variasi alami dalam asupan makanan menyebabkan perubahan sementara dalam komposisi mikroba. Mengubah komposisi makanan serta kekurangan atau kelebihan makanan memengaruhi mikrobiota usus. Tidak adanya nutrisi dalam usus yang terjadi pada pemberian makan parenteral meningkatkan kadar Proteobacteria, yang meningkatkan inflamasi pada dinding mukosa dan akhirnya menyebabkan kerusakan barrier epitel. Pasokan nutrisi yang berlebihan menyebabkan obesitas, yang berhubungan dengan disbiosis dan gangguan metabolisme inflamasi. (Weiss & Hennet, 2017) Obesitas ditandai dengan penurunan keragaman mikroba yang menunjukkan peningkatan kelimpahan Firmicutes dan berkurangnya kelimpahan Bacteroidetes seperti yang diamati pada tikus ob / ob dan pada manusia obesitas. (Murphy et al., 2010) Pada tikus, peningkatan kadar lipopolisakarida (LPS) yang bersirkulasi memulai penambahan berat badan dan meningkatkan penanda inflamasi pada tingkat yang sama seperti diet tinggi lemak. Endotoksemia metabolik selanjutnya ditingkatkan dengan peningkatan permeabilitas dinding usus yang disebabkan oleh diet tinggi lemak / tinggi gula melalui peningkatan kadar Escherichia coli invasif yang melekat, yang menyusup ke epitel usus sehingga mengurangi ketebalan lendir. Makanan biasanya merupakan kombinasi dari protein, lemak dan karbohidrat, dan karenanya, efek terisolasi dari setiap makronutrien pada mikrobiota in vivo tidak mudah ditentukan. Tetapi pola makan yang kaya dengan satu atau dua jenis

makanan ini memberikan petunjuk berharga tentang pengaruh masing-masing. (Patrice D Cani et al., 2007)

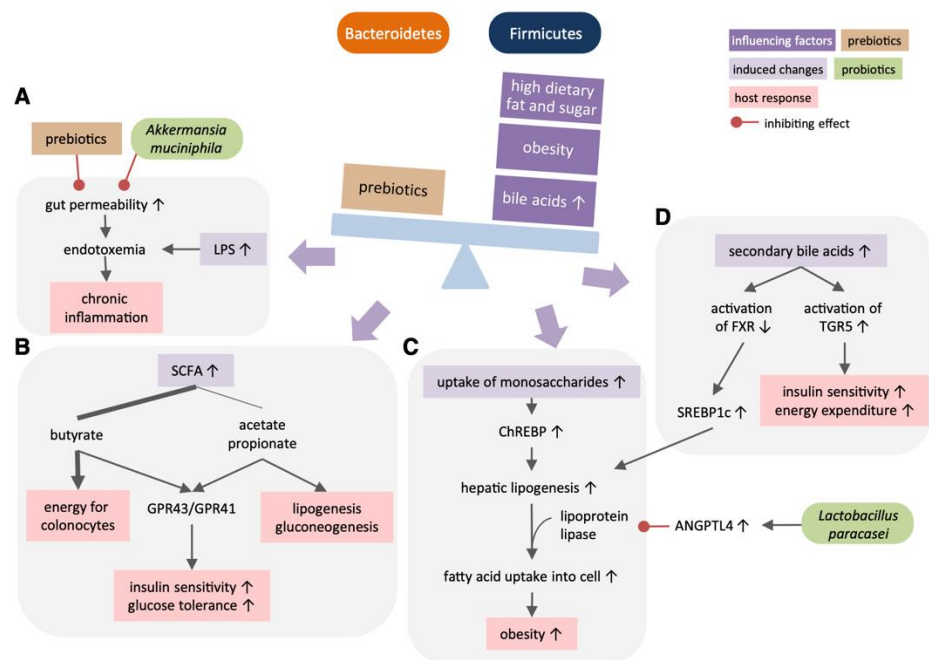
Pada pria obesitas, konsumsi makanan kaya protein tidak memengaruhi kelimpahan *Bacteroides*, tetapi kelompok bakteri *Roseburia / Eubacterium rectale* berkurang mungkin karena asupan karbohidrat yang lebih rendah. Pada tikus, makan dengan diet tinggi protein dikaitkan dengan kandungan spesies *Clostridium* dan *Faecalibacterium prausnitzii* yang lebih rendah, sedangkan *Bacteroides* tidak meningkat secara paralel. (Weiss & Hennet, 2017)

Beralih dari diet nabati kaya polisakarida ke diet "Barat" tinggi lemak dan tinggi gula mengubah struktur mikrobiota dalam satu hari, mengubah representasi jalur metabolisme dalam mikrobioma, dan mengubah ekspresi gen mikrobioma. (Turnbaugh et al., 2009) Keragaman keseluruhan menurun bersama dengan kelimpahan *Bacteroidetes*, sedangkan kelimpahan relatif *Firmicutes* meningkat. Memberi makan lemak tak jenuh pada tikus meningkatkan Actinobacteria, bakteri asam laktat dan *Akkermansia muciniphila* menciptakan komposisi mikroba yang melindungi dari penambahan berat badan dan inflamasi jaringan adiposa putih. Menariknya, memberi makan tikus dengan lemak jenuh menghasilkan produksi LPS yang lebih tinggi dan aktivasi *Toll-like receptor* (TLR)-4 dan TLR2 yang lebih tinggi daripada memberi makan dengan lemak tak jenuh. Diet tinggi lemak juga memengaruhi mikrobiota usus secara tidak langsung dengan meningkatkan kumpulan asam empedu. Setelah emulsifikasi lipid makanan, sebagian besar asam empedu diserap kembali di ileum distal. Asam empedu yang tidak diserap sangat memengaruhi pertumbuhan mikroba dengan menciptakan

lingkungan dengan pH rendah dan aktivitas antimikroba yang kuat. Asam empedu adalah sinyal molekul yang mengikat reseptor hormon nuklir farnesoid X (FXR) dan reseptor asam empedu G-protein-coupled TGR5. Mengikat ke FXR tidak hanya mengatur sintesis asam empedu tetapi juga memengaruhi homeostasis lipid, glukosa dan energi. Asam empedu kemungkinan berkontribusi pada dampak asupan lemak tinggi pada disbiosis terkait obesitas. (Thomas et al., 2008)

Serat memiliki efek langsung pada mikrobiota dengan mencapai usus besar karena tidak dapat dicerna dan memberi makan fermentasi mikroba. Makanan yang kaya akan tanaman polisakarida mendorong pertumbuhan Bacteroidetes di atas Firmicutes. Menariknya, mikrobiota usus dengan peningkatan rasio Firmicutes terhadap Bacteroidetes memiliki kapasitas yang lebih tinggi untuk mengekstraksi energi dari makanan dengan menyediakan lebih banyak enzim untuk pemecahan polisakarida makanan, sehingga meningkatkan penyerapan monosakarida dan SCFA oleh mukosa usus. Proses ini memaksimalkan pemanfaatan nutrisi tetapi jika terjadi kelebihan pasokan makanan juga memaksimalkan penyimpanan energi. Peningkatan absorpsi SCFA butirat, asetat dan propionat dalam usus memberikan energi tambahan untuk berbagai jaringan. Butirat terutama digunakan oleh kolonosit dan merangsang proliferasi dan diferensiasinya. Bahan bakar asetat lipogenesis di jaringan perifer, terutama otot, sedangkan propionat memasuki glukoneogenesis di hati. Produksi SCFA yang lebih tinggi oleh mikrobiota terkait obesitas mungkin menjadi salah satu pemicu terhadap pengendapan trigliserida yang lebih tinggi di jaringan lemak serta di hati. Selain kontribusi kalori mereka, SCFA mengaktifkan jalur metabolisme

dengan bertindak sebagai ligan ke reseptor G-protein-coupled GPR41 dan GPR43 (juga dikenal sebagai reseptor asam lemak bebas 3 dan 2). Aktivasi GPR41 dan GPR43 dikaitkan dengan perluasan jaringan adiposa dan proses inflamasi, meskipun hasil dari aktivasi ini sebagai pelindung atau penyebab masih belum jelas. Aktivasi GPR41 dan GPR43 juga meningkatkan kadar leptin dalam adiposit, yang menghasilkan peningkatan sensitivitas insulin dan rasa kenyang yang lebih tinggi. Sinyal GPR43 dalam sel-L usus meningkatkan produksi GLP-1 yang meningkatkan toleransi glukosa. Asetat dan propionat adalah ligan utama yang mengaktifkan GPR43 di jaringan adiposa dan sel imun karena butirrat terutama berfungsi sebagai sumber energi untuk kolonosit dan jumlah yang relatif kecil mencapai pinggiran. Dalam disbiosis yang berhubungan dengan obesitas, profil SCFA berubah secara berurutan untuk menurunkan rasio Bacteroidetes, menghasilkan asetat dan propionat dalam jumlah tinggi, dan Firmicutes, terutama memproduksi butirrat. Oleh karena itu, penurunan produksi asetat dan propionat oleh mikrobiota kemungkinan besar akan mengurangi pensinyalan GPR43. (Weiss & Hennet, 2017)



Gambar 2.2 Hubungan Mikrobiota Usus dan Obesitas

Sumber: (Weiss & Hennet, 2017)

3. Obat-obatan

Pemberian oral adalah rute penyerapan obat yang paling sering diterapkan. Kenyamanan jalur ini memungkinkan penyerapan obat secara teratur tanpa intervensi medis, meningkatkan paparan mikrobiota usus terhadap obat-obatan dan dengan demikian meningkatkan disbiosis. (Weiss & Hennet, 2017)

Dampak obat pada mikroba usus menggarisbawahi pentingnya obat yang membingungkan saat menghubungkan penyakit dengan disbiosis usus. Misalnya, penghambat glukoneogenesis hati metformin adalah pengobatan standar yang digunakan dalam pengobatan diabetes tipe 2. Seperti yang ditunjukkan baru-baru ini, penyerapan metformin memengaruhi komposisi mikrobiota usus dengan meningkatkan kadar *E. coli*. (Forslund et al., 2015) Oleh karena itu,

penting untuk memperhitungkan dampak pengobatan pada mikroba usus saat menangani kemungkinan korelasi antara perubahan mikrobiota usus pada gangguan kronis. (Weiss & Hennet, 2017)

Melalui aktivitas antibakterinya, obat antibiotik memiliki potensi intrinsik dalam mendorong disbiosis usus. Kebanyakan antibiotik yang diberikan secara oral akan mengubah mikrobiota usus, meskipun untuk sementara selama pengobatan. Namun beberapa antibiotik menyebabkan perubahan jangka panjang pada mikrobiota usus. Sementara beberapa antibiotik, seperti amoksisilin, tidak memiliki dampak jangka panjang yang signifikan pada mikrobiota usus. Demikian pula, pengobatan orang dewasa dengan ciprofloxacin menurunkan keanekaragaman mikroba usus untuk sementara tetapi juga meninggalkan tanda yang tahan lama yang ditandai dengan peningkatan kelimpahan bakteri aerob Gram-positif. Paparan berulang terhadap antibiotik dapat menggoyahkan mikrobiota usus dan mendorong pertumbuhan bakteri patogen yang resisten terhadap antibiotik, seperti yang diamati melalui perkembangan diare terkait *C. difficile* pada orang tua. Selain efek antibiotik yang diharapkan, beberapa obat antibiotik juga menggunakan aksi eubiotik dengan mendorong ekspansi bakteri menguntungkan melalui penekanan patobion. (Swanson, 2015)

2.2 Obesitas

Obesitas diketahui merupakan kelebihan jaringan adiposa dan terjadi ketika ada ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi. (World Health Organization, 2021) Aspek penting lainnya adalah bahwa seiring

bertambahnya usia, orang seringkali menjadi kurang aktif, yang berkontribusi pada pengurangan total pengeluaran energi dan memiliki efek pada keseimbangan energi. Biasanya, jaringan adiposa meningkat pada usia paruh baya dan menurun pada akhir kehidupan dan selama proses penuaan, lemak didistribusikan kembali dari subkutan ke depot perut dan ke hati, otot, dan tempat ektopik lainnya. Ciri-ciri ini sendiri dapat menentukan kegagalan organik melalui lipotoksisitas. (Jura & Kozak, 2016)

Data tentang perubahan obesitas terkait usia telah mengarahkan beberapa peneliti untuk menyatakan bahwa obesitas dapat dianggap sebagai kondisi disfungsi metabolik dini yang menyerupai penuaan. (Burt Solorzano & McCartney, 2010)(Tchkonina et al., 2010) Tidak jelas bagaimana mendeskripsikan atau mengukur usia jaringan, tetapi ada kemungkinan obesitas meningkatkan usia biologis beberapa jaringan dan jenis sel atau setidaknya sangat memengaruhi proses penuaan. Literatur ekstensif tentang disfungsi jaringan adiposa pada obesitas mungkin dapat mengungkap mekanisme yang berkontribusi terhadap disfungsi metabolik yang terkait dengan penuaan. (Huffman & Barzilai, 2009)

Pertambahan berat badan dapat dipengaruhi oleh kondisi lingkungan (diet tinggi lemak, aktivitas fisik), faktor genetik, dan kebiasaan hidup. (Jura & Kozak, 2016)

Obesitas dikaitkan dengan perubahan metabolisme yang berhubungan dengan homeostasis glukosa (misalnya, intoleransi glukosa, diabetes tipe 2 dan resistensi insulin) dan faktor risiko kardiovaskular (misalnya, hipertensi dan dislipidemia). Perubahan metabolisme ini terkait dengan *low-grade inflammation* yang berkontribusi pada awal timbulnya penyakit ini. Dari ketiga mekanisme yang berhubungan erat ini, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa mikrobiota usus memainkan peran penting dalam metabolisme tubuh dengan memengaruhi

keseimbangan energi, metabolisme glukosa, dan *low-grade inflammation* terkait dengan obesitas. (Patrice D Cani et al., 2012)

2.3 Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan suatu kondisi di mana sel-sel tidak lagi merespons insulin yang bersirkulasi dengan adekuat. (Sears & Perry, 2015) Resistensi insulin terutama disebabkan oleh asupan energi yang berlebihan yang menyebabkan adipositas dengan menggunakan jaringan adiposa, hati dan otot rangka sebagai penyangga biologis dan telah dinyatakan sebagai prediktor tunggal terkuat timbulnya Diabetes Mellitus tipe 2 (DMT2). (Sears & Perry, 2015) (Weickert & Pfeiffer, 2018)

Hal ini disebabkan karena semua nutrisi makanan secara alami mengalami inflamasi karena metabolisme mereka dikonversi menjadi energi yang dapat menghasilkan respons molekuler sehingga mengaktifkan peningkatan inflamasi. Ini berarti bahwa asupan nutrisi berlebih menjadi dasar untuk meningkatkan inflamasi. Dalam menghadapi hal ini, kemampuan insulin untuk mengatur metabolisme pun menjadi terganggu. Meskipun ada banyak penyebab molekuler potensial dari resistensi insulin, pada akhirnya peningkatan inflamasi menyebabkan semuanya terjadi baik secara langsung maupun tidak langsung (Sears & Perry, 2015)

2.4 Hubungan Mikrobiota Usus, Obesitas dan Resistensi Insulin

Sebagaimana kita ketahui, mikrobiota usus memberi efek positif bagi kesehatan manusia, dengan memproduksi SCFA membantu proses absorpsi, memproduksi vitamin, dan menghasilkan energi. Mikrobiota usus juga bertindak dalam menstimulasi sistem pertahanan tubuh, mengatur proliferasi dan

diferensiasi sel epitel usus, serta melindungi tubuh dari bakteri-bakteri patogen. (Mikami et al., 2012)

Usus manusia mampu menampung triliunan mikroorganisme, termasuk lebih dari 10^{14} bakteri dari 2000 spesies. (Kau et al., 2011) Luasnya permukaan kolon yang terdiri dari molekul-molekul yang melimpah menyebabkan kolonisasi yang besar tersebut sehingga dapat dimanfaatkan sebagai nutrisi untuk pertumbuhan mikrobiota. (Spohn & Young, 2018)

Meskipun terdapat lebih dari 50 filum bakteri, Bifidobacterium dan Lactobacillus merupakan genus bakteri yang diketahui membawa dampak positif bagi kesehatan manusia. Bifidobacterium juga berperan dalam menjaga permeabilitas usus sebagai mekanisme pertahanan pada saluran cerna. (Binns, 2013)

Dalam menilai komposisi mikrobiota usus, rasio antara Firmicutes dan Bacteroides menjadi parameter penting. (Mariat et al., 2009) Selain itu, diet merupakan komponen utama yang menyebabkan perubahan komposisi mikrobiota usus. (Lozupone et al., 2012) Salah satunya yaitu dengan asupan makronutrien seperti karbohidrat, protein, lemak, dan serat yang dapat memengaruhi komposisi mikrobiota usus. (Scott et al., 2013)

Beberapa bukti menunjukkan bahwa mikrobiota usus berpartisipasi dalam metabolisme seluruh tubuh dengan memengaruhi keseimbangan energi, metabolisme glukosa dan *low-grade inflammation* yang terkait dengan obesitas dan gangguan metabolisme terkait.

Pengaruh mikrobiota usus dijelaskan dalam beberapa mekanisme. Pertama, dengan adanya peningkatan energi yang didapatkan dari hasil degradasi polisakarida menjadi monosakarida dan SCFA pada saluran cerna oleh mikrobiota usus. (Flint et al., 2012) Selain berperan sebagai nutrisi bagi sel kolonosit, SCFA

juga berfungsi sebagai molekul pemberi sinyal dalam meregulasi penggunaan energi terhadap dua reseptor G-protein berpasangan yaitu GPR41-GPR43, yang terdapat di sel enteroendokrin di usus. Reseptor ini merupakan regulator yang mengatur keseimbangan energi, dengan memengaruhi hormon PYY yang dapat menurunkan laju transit usus, di satu sisi juga mengatur respon imun dan inflamasi di inang. (D'Aversa et al., 2013) Efek reseptor ini dapat meningkatkan ambilan glukosa dari epitel usus kecil ke sistem portal, meningkatkan lipogenesis de novo di hati (jalur yang terkait dengan pengembangan resistensi insulin). (Tremaroli & Bäckhed, 2012)

Mekanisme penting lainnya yang terlibat dalam pengendalian mikrobiota dari proses metabolisme yaitu penekanan FIAF (*fasting-induced adipose factor*) di ileum, dengan menghambat lipoprotein-lipase (LPL), sehingga meningkatkan aktivitas LPL dan menyebabkan peningkatan asam lemak dari kilomikron dan VLDL yang bersirkulasi dengan akumulasi trigliserida pada jaringan adiposa. Protein ini tampaknya menjadi mediator penting antara metabolisme energi dan sebagai penyimpanan energi yang diinduksi oleh bakteri. (Tremaroli & Bäckhed, 2012)

Jalur lain yang mungkin melibatkan fosforilasi AMPK (*AMP-activated protein kinase*), suatu enzim yang menjadi “pengukur bahan bakar” yang memantau status energi organisme dan memiliki peran penting dalam menurunkan oksidasi beta asam lemak. (Tremaroli & Bäckhed, 2012)

Mekanisme kedua, mikrobiota usus dapat mengatur metabolisme inang dengan mengatur komposisi *pool* asam empedu. Asam empedu memiliki peran penting untuk memastikan bahwa kolesterol, lemak makanan, dan vitamin yang larut dalam lemak, larut dan dapat diserap, serta memberikan sinyal yang kuat yang bertindak sebagai ligan dari dua reseptor berbeda yaitu: reseptor nuklir (FXR)

yang aktivasinya menghasilkan transkripsi gen yang memengaruhi metabolisme glukosa dan lipid (penyimpanan lemak hati dan lipoperoksidasi); dan yang lainnya, yaitu TGR5, sebagian besar diekspresikan dalam sel-L enteroendokrin, memodulasi metabolisme tubuh yang meningkatkan sekresi GLP-1, sehingga meningkatkan fungsi hati dan pankreas. Oleh karena itu, variasi mikrobiota usus dapat menghasilkan profil asam empedu yang berbeda dengan kemampuan mengaktifkan reseptor spesifik dan fungsi metabolisme yang berbeda. (Tremaroli & Bäckhed, 2012)

Ketiga, mikrobiota usus juga menunjukkan peran potensial sebagai senyawa proaterogenik terhadap turunan *trimethylamine* (TNM) dari kolin makanan. Kolin yang diperoleh dari makanan seperti daging merah dan telur tetapi juga disintesis oleh inang, merupakan komponen penting dari membran sel dan juga penting untuk metabolisme lipid. (Tremaroli & Bäckhed, 2012)

Mikrobiota usus mendorong perkembangan resistensi insulin terkait obesitas dengan menginduksi endotoksemia metabolik. Cani PD mendefinisikan "endotoksemia metabolik" sebagai suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan dua sampai tiga kali lipat tingkat sirkulasi lipopolisakarida (LPS). (Patrice D Cani et al., 2008) Hal ini dapat menyebabkan *low-grade inflammation* sistemik. Keadaan ini mencetuskan terjadinya perubahan metabolik pada sindroma metabolik. (Vrieze et al., 2009) (D'Aversa et al., 2013)

Salah satu faktor risiko terjadinya sindrom metabolik yaitu obesitas, yang disebabkan oleh tingginya konsumsi diet tinggi lemak dan ketidakseimbangan antara asupan energi yang diterima dan pengeluaran energi. Konsumsi diet tinggi lemak baik pada hewan coba maupun manusia dapat menyebabkan perubahan komposisi mikrobiota usus yang ditandai dengan peningkatan jumlah Firmicutes dan penurunan jumlah Bacteroidetes. Begitu pula pada genus, terdapat

penurunan jumlah *Bifidobacterium* dan *Lactobacillus* yang berfungsi mempertahankan barrier usus, serta menunjukkan penurunan jumlah *Eubacterium Rectale*, yang menjadi bakteri penghasil butirrat dan berperan sebagai mediator antiinflamasi pada usus. (Patrice D Cani et al., 2012) Para peneliti baru-baru ini juga menunjukkan bahwa *Akkermansia muciniphila*, bakteri pengurai musin yang hidup di lapisan lendir, menurun baik secara genetik maupun pada tikus obesitas yang diinduksi diet. (Derrien et al., 2004)

Permeabilitas usus biasanya diatur oleh protein *tight-junction* yang rapat dan melekat antara sel epitel usus, yang menciptakan barrier usus dalam mencegah bakteri, racun, dan produk lumen usus mencapai sirkulasi untuk mencetuskan *low-grade inflammation* sistemik. (D'Aversa et al., 2013) Pada studi tikus yang diberi diet tinggi lemak, menyebabkan rusaknya *tight junction* yaitu *Zonula occludens-1 (ZO-1)*, *Occludin*, dan *Claudin-1* mengakibatkan peningkatan translokasi bakteri dan LPS ke dalam sirkulasi. (Patrice D Cani et al., 2012)

LPS adalah komponen dinding sel bakteri gram negatif yang dapat mengaktifkan respons imun lokal melalui ikatan afinitas tinggi ke reseptor spesifik (misalnya, *Toll-like receptors / TLRs*), inflamasi NLRP3 atau *NOD like receptors (NLRs)* yang diekspresikan pada tingkat tinggi dari permukaan makrofag dan sel dendritik. (X. Li et al., 2017) Dalam darah dan jaringan, LPS juga mengaktifkan jalur TLR4 / MyD88 / NF- κ B, yang memicu respons inflamasi melalui pelepasan molekul pro-inflamasi TNF- α , IL-1, IL-6, dan iNOS. Dengan aktivasi kaskade inflamasi ini, aktivasi serine kinase (JNK dan IKK) dapat menginduksi fosforilasi serin IRS (*Insulin Reseptor Substrat*), yang menghambat pensinyalan insulin, mengakibatkan resistensi insulin seluler (IR). Dalam garis sel otot manusia, inhibitor TLR4 menekan inflamasi dan menurunkan resistensi insulin yang diinduksi LPS. (Sircana et al., 2018) Beberapa penelitian menemukan bahwa diet

tinggi lemak meningkatkan massa lemak, berat badan dan *low-grade inflammation* (di hati, jaringan adiposa dan otot) melalui mekanisme yang terkait pada LPS. Ditemukan juga bahwa tikus yang kekurangan reseptor LPS (tikus knock-out CD14) resisten terhadap obesitas yang diinduksi diet dan gangguan terkait, termasuk resistensi insulin. (P D Cani et al., 2007) Karena penelitian ini, sekarang semakin diakui bahwa sistem imun bawaan, jalur metabolisme, dan perubahan mikrobiota usus saling terkait secara fungsional, sehingga obesitas dan diabetes menjadi target terapeutik utama pada gangguan metabolik yang terjadi.

2.5 Kurma Ajwa

2.5.1. Taksonomi



Gambar 2.3 Kurma Ajwa

Berdasarkan taksonominya, (*Phoenix dactylifera L.*) adalah sebagai berikut:

(Mallhi et al., 2014)

Kingdom : Plantae
Subkingdom : Tracheobionta
Superdivisi : Spermatophyta
Subkelas : Arecidae

Ordo : Arecales
Family : Arecaceae
Genus : Phoenix
Spesies : *Phoenix dactylifera L.*

Phoenix dactylifera L. merupakan salah satu spesies kurma yang tumbuh subur di negara sekitar Teluk Arab. Tanaman ini dianggap sebagai salah satu pohon buah yang dibudidayakan tertua di Timur Tengah sejak 6000 SM. Karena kelimpahannya dan penerapannya dalam sejarah, ia telah digambarkan sebagai "pohon kehidupan" di antara negara-negara Arab. *P. dactylifera L.* diidentifikasi dengan beberapa nama di berbagai wilayah dunia; orang Arab menyebutnya sebagai '*nakhla*', orang Brazil menyebutnya '*tamareira*', sedangkan Cina dan Jepang masing-masing menyebutnya sebagai '*wu low zi*' dan '*natsumeyashi*'. Tanaman obat yang memberikan agen terapeutik yang berharga, baik dalam pengobatan modern maupun dalam pengobatan tradisional. Berbagai bagian kurma banyak digunakan sebagai obat untuk berbagai gangguan, antara lain gangguan memori, demam, inflamasi, kelumpuhan, kehilangan kesadaran, gangguan saraf, dll. (Sani et al., 2015)

2.5.2 Kandungan Nutrisi

Buah kurma merupakan sumber energi yang baik dan kaya nutrisi yang merupakan bagian penting dari pola makan seimbang untuk memenuhi kebutuhan tubuh. *Phoenix dactylifera L.* mengandung 44-88% karbohidrat, 6,4-11,5% serat makanan, 2,3-5,6% protein, 0,2-0,5% lemak, 15 garam mineral dan vitamin yang berbeda. Detail penting dari kandungan makanan yang ditemukan pada kurma menyebabkan pertimbangannya sebagai makanan yang ideal dan diet yang seimbang. Sebagian besar karbohidrat dalam kurma ada dalam bentuk fruktosa

dan glukosa, yang mudah diserap oleh tubuh manusia. Kandungan serat makanan pada kurma meningkatkan kesesuaiannya sebagai bahan untuk persiapan makanan berbasis serat dan suplemen makanan. (Sani et al., 2015)

Serat makanan memiliki aplikasi terapeutik yang penting dan efek perlindungan terhadap kondisi seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, obesitas, hiperlipidemia dan diabetes. Ia juga memiliki potensi antikanker, antioksidan, hepato-pelindung, anti-ulseratif, anti-inflamasi, anti-proliferatif, anti-mutagenik, antibakteri, antijamur dan antivirus. (Mallhi et al., 2014)

Nutrisi *Phoenix dactylifera* berbeda pada setiap varietas. Adapun kandungan makronutrien pada kurma ajwa terdiri dari: Kalsium, Fosfor, Sodium dan Magnesium. Sedangkan kandungan mikronutrien terdiri dari: Besi, Seng, Tembaga, Mangan, Kobalt, Molibdenum, Aluminium, Arsenik, Barium, Kadmium, Kromium, Nikel, Timbal, Stronsium, Vanadium. (Mallhi et al., 2014)

Parameter	Percentage
Moisture (g/100 g)	8.86 ± 0.12
Protein (g/100 g)	2.70 ± 0.07
Fat (g/100 g)	0.09 ± 0.00
Ash (g/100 g)	2.18 ± 0.01
Fiber (g/100 g)	2.73 ± 0.08
Carbohydrate (g/100 g)	86.17 ± 0.06
Total sugar (g/100 g)	66.40 ± 0.28
Fructose (g/100 g)	32.22 ± 0.06
Glucose (g/100 g)	33.66 ± 0.15
Sucrose (g/100 g)	0.52 ± 0.08
Calcium (mg/kg)	229.33 ± 0.85
Phosphorus (mg/kg)	696.67 ± 5.77
Potassium (mg/kg)	6,366.67 ± 57.74
Sodium (mg/kg)	83.96 ± 0.76
Magnesium (mg/kg)	471.00 ± 6.00
Manganese (mg/kg)	3.79 ± 0.39
Copper (mg/kg)	1.42 ± 0.08
Iron (mg/kg)	61.67 ± 1.15
Zinc (mg/kg)	4.74 ± 0.39

Note: Values are means ± SD of triplicate samples.

Tabel 2.2 Komposisi kimia dari Kurma Ajwa

Sumber: (Alqarni et al., 2019)

Buah kurma sangat penting dalam nutrisi manusia karena kandungan nutrisi esensial yang kaya termasuk gula karbohidrat mulai dari 65% hingga 80% berdasarkan berat kering sebagian besar dalam bentuk terbalik (glukosa dan fruktosa). Varietas segar memiliki kandungan gula terbalik yang lebih tinggi, varietas semi kering mengandung jumlah gula terbalik dan sukrosa yang sama, sedangkan varietas kering mengandung sukrosa lebih tinggi. (Fawzi, M; Sharif Hossain, ABM; Awadelkareem, AM; Ibrahim, 2018)

Nilai gizi kurma dilihat berdasarkan kandungan gulanya yang tinggi serta nutrisi mikro dan makro penting lainnya seperti kalium (2,5 kali lebih banyak dari pisang), kalsium, magnesium dan zat besi. Komponen penting lainnya adalah

protein, lemak, vitamin, serat makanan, asam lemak, polifenol, antioksidan dan asam amino. (Fawzi, M; Sharif Hossain, ABM; Awadelkareem, AM; Ibrahim, 2018) (Assirey, 2015)

Menurut jumlah serat makanan yang terkandung dalam kurma Ajwa, dilaporkan bahwa terbagi atas sumber serat makanan total (TDF) yang berkisar antara 6,2-8,9%, serat makanan larut (SDF) berkisar antara 6,2-13,5% dan serat makanan tidak larut (IDF) berkisar antara 3,2-4,6%. (Khalid et al., 2017)

Selain itu, buah kurma juga telah direkomendasikan dalam pengobatan tradisional untuk pengobatan berbagai penyakit seperti diabetes, obesitas, kanker, dan penyakit jantung. (Fawzi, M; Sharif Hossain, ABM; Awadelkareem, AM; Ibrahim, 2018) Kurma dan kandungannya menunjukkan manfaat dalam pencegahan penyakit melalui aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, anti-tumor dan anti bakteri. (Rahmani et al., 2014) Kandungan nutrisi kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) berbeda-beda pada tiap varietas. Kandungan makronutrisi yaitu: Kalsium, Fosfor, Sodium, dan Magnesium. Dan kandungan mikronutrisinya terdiri dari: Besi, Seng, Tembaga, Mangan, Kobalt, Molibdenum, Aluminium, Arsenik, Barium, Kadmium, Kromium, Nikel, Timbal, Stronsium, Vanadium. (Mallhi et al., 2014)

Buah kurma adalah makanan sempurna yang dapat menyediakan mineral yang diperlukan. Selain itu kurma dapat diberikan kepada anak-anak sebagai pengganti coklat yang mengandung berbagai lemak dan zat tambahan yang dapat membuat mereka mengalami gangguan kesehatan. Kurma juga dapat disimpan dalam jangka waktu lama dan aman bahkan pada suhu tinggi di Jazirah Arab. Kurma tidak perlu dimasak atau diproses. Semua kelebihan tersebut menjadikan kurma sebagai salah satu bahan pangan terbaik untuk dikonsumsi. (Fawzi, M; Sharif Hossain, ABM; Awadelkareem, AM; Ibrahim, 2018)

2.5.3 Manfaat dan Efek Terapeutik

Sebagai Antioksidan

Antioksidan adalah bahan kimia atau bahan yang berhubungan dan menonaktifkan radikal bebas, sehingga mencegahnya menyebabkan kerusakan. Langkah penting dalam penanganan penyakit adalah dengan mencegah aktivitas radikal bebas. (Rahmani et al., 2014)

Phoenix dactylifera memiliki peran potensial untuk melindungi kerusakan sel yang disebabkan oleh stress oksidatif yang ditimbulkan oleh produksi radikal bebas dalam tubuh. (Pujari et al., 2011)

Pada mulanya, dalam keadaan aerobik tubuh memproduksi radikal bebas sebagai hasil sampingan dari reaksi biokimia, dan utamanya sebagai pemberi sinyal untuk melakukan apoptosis (kematian sel yang terprogram) untuk menjaga keseimbangan suatu organisme. Apabila radikal bebas yang dihasilkan berlebihan dalam tubuh dapat merusak pengaturan dan aktivitas sel, serta dapat menimbulkan kerusakan DNA. (Dewiani, 2015) Radikal bebas berlebih dapat dicegah dengan pemberian antioksidan, yang meliputi vitamin, *polifenol*, *bioflavonoid*, *karotenoid*, *superoksida dismutase*, *glutathione*, dan *glutathione reductase* yang memiliki kemampuan untuk menunda penuaan dan mencegah penyakit terkait usia melalui pengurangan oksidasi. (J. Li et al., 2019)

Tanaman obat dan konstituennya memainkan peran penting dan signifikan untuk menetralkan atau mencegah radikal bebas dengan menggunakan aktivitas antioksidan. Aktivitas antioksidan senyawa fenolik merupakan hasil dari sifat redoksnya, yang dapat memainkan peran penting dalam menyerap dan menetralkan radikal bebas. (Sani et al., 2015)

Dilihat berdasarkan kandungan fenolik total pada berbagai jenis kurma cukup tinggi berkisar antara 10,47 sampai 22,11 mg/100 g. Secara rinci, varian

kurma Ajwa Al Madinah memiliki kadar fenolik dan flavonoid tertinggi yaitu sebesar 22,11mg /100 g, diikuti oleh Nabt Saif sebesar 22 mg/100 g, sementara Khla Al Qassim memiliki kadar terendah yaitu 10,47 mg/100 g. (Assirey, 2015)

Total kandungan flavonoid dari buah kurma berkisar antara 1,22 hingga 2,82 mg/100 g varietas Saffawy merupakan yang tertinggi. Sedangkan varietas Ajwa Al Madinah yang digunakan dalam penelitian ini merupakan varietas kurma dengan kandungan flavonoid tertinggi kedua (2,78 mg/100 g) dan varietas Al Qassim yang memiliki kandungan flavonoid terendah. (Hamad et al., 2015)

Adapun hasil analisis fitokimia ekstrak kurma Ajwa yang dilarutkan dengan Etanol menghasilkan kadar total flavonoid 35mg/100 g, total polifenol 277mg/100 g, total tanin 681,9 mg/100g dan kadar antioksidan IC50 654,974 ppm.

Sebagai Anti-inflamasi

Inflamasi adalah salah satu mekanisme pertahanan fisiologis penting terhadap berbagai faktor seperti infeksi, luka bakar, bahan kimia beracun, alergen dan rangsangan lainnya. Proses inflamasi yang tidak seimbang menunjukkan peran vital dalam perkembangan berbagai penyakit. Faktor transkripsi (LOX dan NF-kB) memainkan peran penting dalam inflamasi, kanker, diabetes dan penyakit lainnya. Sehingga langkah penting dalam pencegahan penyakit adalah dengan pengaturan faktor transkripsi. Penghambat faktor transkripsi menunjukkan peran penting dalam pencegahan tindakan faktor transkripsi. Namun, inhibitor yang digunakan saat ini menunjukkan efek samping dan juga mahal. Produk alami adalah terapi yang dapat menekan NF-kB dan bertindak sebagai agen anti-inflamasi. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa konstituen tanaman seperti fenolat dan flavonoid bertindak sebagai agen anti-inflamasi yang sangat baik. (Talhok et al., 2007)

Penelitian dengan model tikus albino yang diberikan ekstrak etil asetat, metanol, dan air dari kurma Ajwa terbukti menghambat enzim siklooksigenase peroksidasi lipid COX-1 dan COX2. Hal ini menunjukkan bahwa kandungan kurma Ajwa seperti polifenol, serat, dan mineral memiliki efek anti-inflamasi. (Sani et al., 2015)

Sebagai Anti-obesitas

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Vembu, et al., dengan memberikan ekstrak air *Phoenix dactylifera* pada kelompok 3 dan 4, didapatkan penurunan berat badan pada tikus obesitas yang diinduksi Diet tinggi lemak. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk penggunaan klinisnya. (Vembu et al., 2012)

Sebagai Anti-kanker

Perubahan mekanisme kerja normal gen merupakan penyebab utama dalam perkembangan penyakit kanker. Ada banyak agen kemopreventif yang digunakan untuk menyembuhkan berbagai jenis penyakit termasuk kanker. Tapi obat ini menunjukkan efek samping yang merugikan melalui perubahan aksi normal gen. Perawatan yang efektif saat ini berdasarkan radioterapi dan kemoterapi tetapi juga menunjukkan konsekuensi yang merugikan. Konstituen tanaman obat seperti flavanoid dan fenol memainkan peran penting dalam pengendalian kanker melalui pengaturan jalur genetik tanpa efek samping. Konstituen buah kurma telah menunjukkan aktivitas antitumor tetapi mekanisme kerja tepatnya dari kurma dan konstituennya dalam pencegahan tumor tidak diketahui secara pasti. (Khalid et al., 2017)

Telah dilaporkan bahwa ekstrak air dan metanol dari kurma Ajwa pada konsentrasi 100 µg / mL menghambat proliferasi sel marjinal terhadap saluran sel lambung, paru-paru, payudara dan usus besar manusia. Efek anti tumor yang menguntungkan dari kurma Ajwa ini disebabkan adanya flavonoid terutama

quercetin, steroid dan polifenol. Bioaktif kurma Ajwa meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD, GST, dan katalase dalam tubuh yang menghambat proliferasi sel-sel yang rusak dengan mengurangi kemungkinan mutagenesis. Ekstrak Kurma Ajwa dan polifenol ajwa efektif dalam menghambat pertumbuhan sel adenokarsinoma usus besar dan juga menjaga kesehatan usus. (Sani et al., 2015)

Sebagai Antibakteri

Masalah resistensi obat terhadap bakteri patogen meningkat secara drastis di seluruh dunia. Salah satu kesulitan utama dalam pengobatan adalah resistensi bakteri terhadap agen antibiotik. Selain karena mahal, efek samping dari antibiotik juga dapat merugikan penggunaannya. Oleh karena itu, produk alami yang memiliki kandungan sebagai antibakteri menjadi pendekatan yang baik dalam terapi dan pencegahan penyakit yang disebabkan oleh bakteri. (Sani et al., 2015)

Penelitian yang dilakukan Abdullah et al. dengan membuat 2 metode ekstraksi untuk mengevaluasi aktivitas antibakteri terhadap bakteri gram negatif penyebab gastroenteritis menggunakan uji difusi. Konsentrasi ekstrak air panas dan methanol buah kurma ajwa yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri terendah adalah 200 mg/mL. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak air panas memiliki potensi yang hampir sama dengan ekstrak methanol terhadap semua uji bakteri. Ekstrak methanol menunjukkan zona hambat yang lebih tinggi dengan zona hambat rata-rata berkisar antara 15mm – 34mm dibandingkan dengan zona hambat rata-rata 13mm – 17mm pada ekstrak air panas. (Abdullah et al., 2019)

Zona penghambatan ditingkatkan dengan peningkatan konsentrasi ekstrak. Hasil menunjukkan bahwa kedua metode ekstraksi kurma ajwa berpotensi efektif dalam menekan pertumbuhan bakteri yang diuji. Aktivitas antibakteri dari ekstrak methanol lebih tinggi daripada yang terlihat dengan ekstrak air panas,

menunjukkan bahwa metode ekstraksi yang berbeda menghasilkan jenis atau konsentrasi fitokimia yang berbeda untuk menghasilkan efek bakterisidal. (Abdullah et al., 2019)

Studi terbaru lainnya yang mendukung efek kurma Ajwa sebagai antibakteri dilihat pada *Klebsiella Pneumonia* dan *Eschericia Coli* menunjukkan peran dalam mengurangi efek samping akibat penggunaan obat-obatan seperti metilprednisolon. (Sani et al., 2015)

Sebagai Anti-diabetik

Pengobatan diabetes pada Retinopati Diabetik saat ini serta komplikasinya berdasarkan obat-obatan sintetis atau obat glikemik oral (OHO) efektif tetapi juga menunjukkan efek merugikan dan mengubah jalur metabolisme dan genetik. Produk alami dan konstituennya adalah pendekatan yang baik dalam pengendalian diabetes karena tidak terlalu beracun dan bebas dari efek samping dibandingkan produk sintetis. Tanaman dan konstituennya memainkan peran penting dalam pengelolaan diabetes dan komplikasinya termasuk Retinopati Diabetik melalui modulasi jalur metabolik dan molekuler. Tanaman juga menunjukkan efek yang signifikan untuk mengelola fungsi jaringan pankreas melalui peningkatan produksi insulin dan menghambat penyerapan glukosa di usus. (Aldebasi et al., 2013) (Gupta et al., 2011)

Cara kerja kurma yang tepat dalam mengendalikan diabetes belum sepenuhnya dipahami, tetapi mungkin karena peningkatan produksi insulin dan menghambat penyerapan glukosa. Berbagai senyawa aktif yang terdapat dalam *Phoenix Dactylifera Extract* (PDE) seperti flavonoid, steroid, fenol dan saponin, yang berperan sebagai antidiabetes dan senyawa ini dari tumbuhan lain, juga mengais radikal bebas yang dibebaskan oleh aloksan pada tikus diabetes. Sebuah studi terbaru pada senyawa flavonoid dari buah kurma epicarp menunjukkan

bahwa senyawa ini memainkan peran penting dalam peningkatan hasil biokimia yang berbeda pada tikus diabetes. (Michael et al., 2013)

Sebuah studi eksperimental menunjukkan bahwa pemberian oral PDE dan fraksinya meningkatkan berat badan melalui penurunan asupan air dan menyebabkan hipoglikemia pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan. Studi penting lainnya menunjukkan bahwa konsumsi kurma mungkin bermanfaat dalam kontrol glikemik dan lipid pada pasien diabetes. (Sani et al., 2015)

Sebagai stimulasi dalam persalinan dan relaksasi pasca persalinan

Tumbuhan dan konstituennya memainkan peran penting sebagai pereda nyeri dan juga menyebabkan relaksasi saat melahirkan. Beberapa tanaman obat menunjukkan efek stimulasi pada semua fase persalinan. Sebuah studi yang mendukung peran tanaman obat dalam persalinan menunjukkan bahwa beberapa tanaman memiliki sifat kontraktile pada sel miometrium uterus. (Attah et al., 2012) Dalam sebuah penelitian tentang peran kurma dalam persalinan telah menunjukkan efek yang signifikan karena rata-rata dilatasi serviks yang lebih tinggi, mengurangi induksi dan peningkatan persalinan pada wanita yang makan buah kurma dibandingkan dengan konsumen buah non-kurma. (Sani et al., 2015)

Sebagai terapi infertilitas

Buah kurma memiliki konstituen yang unik dan masing-masing konstituen berperan dalam pengelolaan penyakit dan kesuburan. Kurma; buah dengan rasa yang enak dan memberikan harapan bagi orang yang mengalami kemandulan atau gangguan pada sistem reproduksinya. Sejumlah penelitian atau laporan mendukung tanggal dalam memecahkan masalah infertilitas. Peneliti sebelumnya telah menunjukkan bahwa unsur mikro dari ekstrak kurma polen (DPP) seperti estron, sterol, dan agen lain yang memengaruhi kesuburan pria. Sebuah studi berdasarkan model hewan menunjukkan bahwa DPP mengandung kolesterol,

rutin, karotenoid, sebagai estron yang diakui dapat menjelaskan aksi gonadotrophin pada tikus. Sebuah temuan penting menunjukkan bahwa konsentrasi DPP hingga 120 mg / kg menunjukkan efek terbaik pada parameter sperma dan suspensi DPP meningkatkan kadar estradiol dan testosteron dalam plasma. (Sani et al., 2015)

2.6 Uraian Hewan Coba

2.6.1 Klasifikasi Hewan Coba



Gambar 2.4 Tikus putih galur Sprague-Dawley

Klasifikasi tikus putih (*Rattus norvegicus*) yaitu:

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia

Subordo : Sciurognathi

Famili : Muridae

Sub-Famili : Murinae

Genus : Rattus

Spesies : Rattus norvegicus L.

Tikus putih (*Rattus Novergicus*) adalah model hewan yang paling banyak digunakan dalam penelitian biomedik. (Johnson, 2012) *Rattus Norvegicus* terbagi menjadi tiga galur yang sering digunakan sebagai hewan coba, yaitu *Sprague Dawley*, *Wistar* dan *Long Evans*. (Wolfensohn & Lloyd, 2008)

Tikus Wistar adalah model hewan albino hibrida yang dikembangbiakkan pertama kali di Wistar Institute (Philadelphia, PA) pada tahun 1906. (Fitria & Sarto, 2014) Galur tikus *Sprague Dawley* dan *Long-Evans* dikembangkan dari tikus galur Wistar. (Johnson, 2012)

Tikus saat ini merupakan model organisme yang paling umum digunakan dalam penelitian berbasis mikrobiota, terutama karena, sebagai mamalia, saluran pencernaannya memiliki kesamaan yang signifikan dengan manusia dan karena ketersediaan sejumlah besar model penyakit yang relevan. (Clark & Walker, 2018)

2.6.2 Karakteristik Tikus Putih (*Rattus Novergicus*)

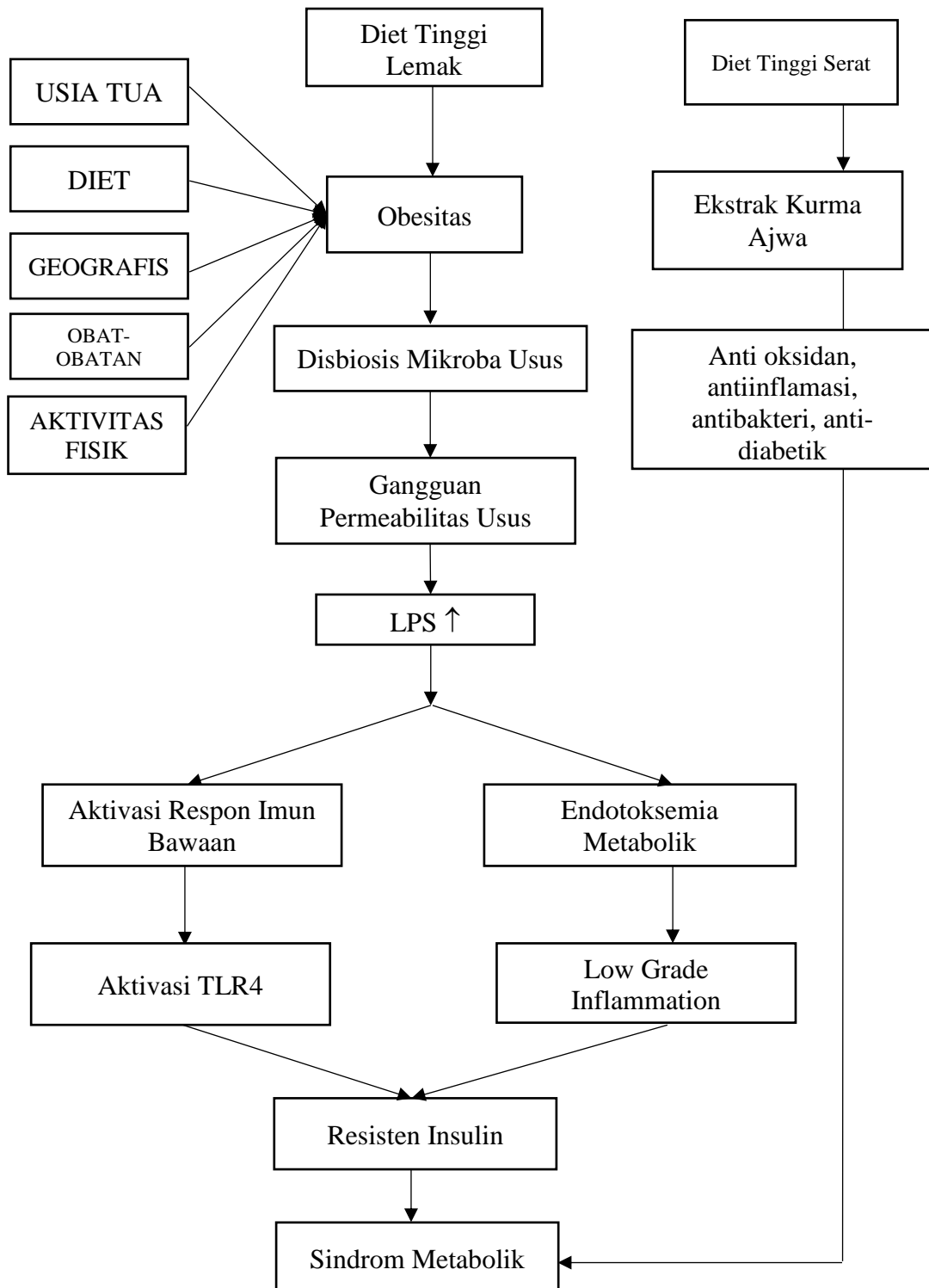
Tikus *Sprague dawley* merupakan jenis tikus albino serbaguna digunakan secara ekstensif dalam riset medis. Keuntungan utamanya adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya. (Kusumawati, 2004)

Umur : 2,5-3,5 tahun

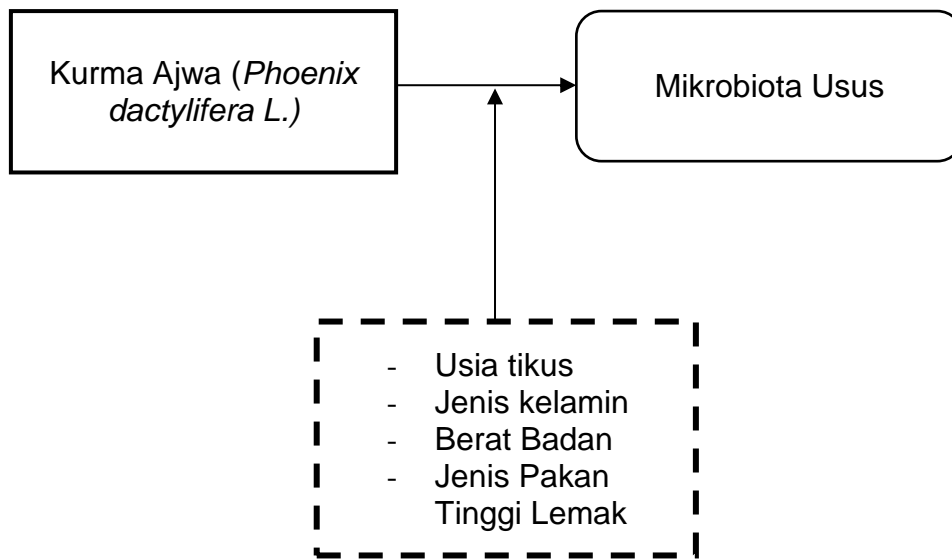
Berat badan : 450-520 gr (jantan)
250-300 gr (betina)

Berat lahir	: 5-6 gr
Luas permukaan tubuh	: 130 cm ²
Temperatur tubuh	: 35,9°-37,5°
Siklus birahi	: 60-110 hari
Jumlah pernapasan	: 94-163/menit
Sifat	: aktif

2.7 Kerangka Teori



2.8 Kerangka Konsep



Keterangan:



: Variabel bebas



: Variabel terikat



: Variabel kontrol

2.9 Hipotesis

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti menguraikan hipotesis sebagai berikut:

“Pemberian ekstrak kurma Ajwa (Phoenix dactylyfera L.) dapat meningkatkan bakteri menguntungkan dan menurunkan bakteri patogen pada mikrobiota usus Tikus yang diinduksi Diet Pakan Tinggi Lemak.”