

TESIS

**EFEK PEMBERIAN DANGKE ASAL ENREKANG TERHADAP
KADAR GLUKOSA DAN KOLESTEROL DARAH TIKUS
PEMODELAN DIABETES MELITUS DAN HIPERKOLESTEROLEMIA**

**THE EFFECT OF DANGKE FEEDING FROM ENREKANG ON
BLOOD GLUCOSE AND CHOLESTEROL LEVELS IN RAT
MODELING DIABETES MELITUS AND HYPERCHOLESTEROLEMIA**

SASMITA

P062211024



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

2023

**“EFEK PEMBERIAN DANGKE ASAL ENREKANG TERHADAP
KADAR GLUKOSA DAN KOLESTEROL DARAH TIKUS
PEMODELAN DIABETES MELITUS DAN
HIPERKOLESTEROLEMIA”**

**SASMITA
P062211024**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2023**

**THE EFFECT OF DANGKE FEEDING FROM ENREKANG ON
BLOOD GLUCOSE AND CHOLESTEROL LEVELS IN RAT
MODELING DIABETES MELITUS AND
HYPERCHOLESTEROLEMIA**

SASMITA

P062211024



**BIOMEDICAL SCIENCE PROGRAM
GRADUATE SCHOOL
HASANUDDIN UNIVERSITY
MAKASSAR, INDONESIA
2023**

HALAMAN PENGAJUAN

EFEK PEMBERIAN DANGKE ASAL ENREKANG TERHADAP KADAR GLUKOSA DAN KOLESTEROL DARAH TIKUS PEMODELAN DIABETES MELLITUS DAN HIPERKOLESTEROLEMIA

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

SASMITA

P062211024

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR, INDONESIA
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**EFEK PEMBERIAN DANGKE ASAL ENREKANG TERHADAP KADAR GLUKOSA
DAN KOLESTEROL DARAH TIKUS PEMODELAN DIABETES MELITUS DAN
HIPERKOLESTEROLEMIA**

Disusun dan diajukan oleh

SASMITA


Nomor Pokok : P062211024


Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
pada tanggal 21 Februari 2023
dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,


Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Yulia Yusri Diabir, S.Si., MBM.Sc., M.Si., Ph.D., Apt
NIP. 197807282002122003


Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc.
NIP. 197701212003122003

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik


dr. Rahmawati., Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM
NIP. 196802181999032002

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.MedEd
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Sasmita

NIM : P062211024

Jurusan/Program studi : Farmakologi

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang berjudul "efek pemberian dangke asal enrekang terhadap kadar glukosa dan kolesterol darah tikus pemodelan diabetes melitus dan hiperkolesterolemia" adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan sebelumnya kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari ternyata di dalam tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur jiplakan saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 Februari 2023



METERAI
TEMPEL
10000
HEADAKX315292351

Sasmita

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur penulis ucapkan kehadiran Allah Subhana Wata'ala atas segala berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis yang berjudul "efek pemberian dangke asal enrekang terhadap kadar glukosa dan kolesterol darah tikus pemodelan diabetes melitus dan hiperkolesterolemia".

Dalam pembuatan Tesis penulis tidak terlepas bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Maka dari itu, secara khusus penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada suruh pihak yang turut memberikan dukungan selama proses penyelesaian tesis ini:

1. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc. selaku rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada penulis serta memberikan fasilitas untuk mendukung proses akademik dalam menempuh pendidikan Program Magister di Universitas Hasanuddin.
2. Prof. dr. Budu, Ph.D,Sp.M(K), M.MedEd selaku dekan sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin beserta dosen dan karyawan Program Pascsarjana yang telah memberikan bantuan dalam proses penyelesaian tesis ini.
3. Yulia Yusrini Djabir, S.Si., M.Si, MBM.Sc, Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama yang dengan sabar membimbing dan memberikan arahan serta masukan-masukan dalam penyusunan tesis
4. Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku pembimbing telah meluangkan banyak waktu untuk berdiskusi dan memberikan informasi-informasi untuk mendukung jalannya penelitian dan penyusunan tesis ini
5. Prof. Dr, Drh. Ramawati Malaka, M.Sc., dr, Aminuddin, M.Nut&Diet., PhD, dan Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK(K) selaku tim penguji yang sangat responsive dan telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan masukan yang membangun kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis dan pendidikan

6. Kedua orang tua tercinta Ibu Hj.St. Nurbaya dan bapak H. Wasri serta adik Muhammad tanwil ngumur yang selalu memberikan dukungan penuh dan do'a-do'a tiada henti untuk menyelesaikan pendidikan.
7. Fitriani W. Alani dan Syaahdatun Nadiah sahabat-sahabat yang selalu membimbing, mengarahkan, memberi semangat dan banyak membantu dalam penelitian
8. Rekan-rekan farmasi RSOJ Pertamina Royal Biringkanaya yang telah membantu dan mendukung sehingga penulis dapat melakukan penelitian dengan lancar dan mengurus segala persyaratan dengan lancar.
9. Teman-teman pascasarjana ilmu biomedik khususnya konsentrasi farmakologi yang telah memberikan banyak kenangan, dukungan, dan pengalaman yang tidak terlupakan selama menjadi mahasiswa Ilmu Biomedik Universitas Hasanuddin.
10. Semua pihak yang telah membantu dan tidak sempat disebutkan namanya satu persatu. Penulis menyadari bahwa penyusunan Tesis masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan saran dan masukan yang membangun dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Penulis

Sasmita

ABSTRAK

“Efek Pemberian Dangke Asal Enrekang Terhadap Kadar Glukosa dan Kolesterol Darah Tikus Pemodelan Diabetes Melitus dan Hiperkolesterolemia” (dibimbing oleh Yulia Yusrini Djabir dan Ika Yustisia)

Penderita diabetes di seluruh dunia pada tahun 2021 tercatat 537 juta dengan rentang umur 20-79 tahun dengan perbandingan 1:10, diabetes menyebabkan 6,7 juta kematian atau 1 kematian setiap 5 detik. Indonesia merupakan satu-satunya negara di Asia Tenggara yang masuk dalam daftar 10 negara dengan jumlah penderita diabetes terbanyak di dunia, sehingga dapat diperkirakan kontribusi Indonesia terhadap prevalensi kasus diabetes di Asia Tenggara.

Dangke adalah makanan khas Enrekang di Sulawesi Selatan yang terbuat dari susu dengan teknik fermentasi. menggunakan teknik fermentasi dan banyak penelitian telah mengidentifikasi bahwa makanan ini mengandung probiotik bakteri asam laktat. Produk pangan yang mengandung probiotik berpotensi sebagai antihiperглиkemia dan antihiperlipidemia, namun pemanfaatan probiotik belum meluas. Hal ini disebabkan kurangnya pengetahuan tentang mekanisme kerja bakteri tersebut. Bakteri asam laktat adalah probiotik yang berpotensi untuk intervensi dan pengobatan sindrom metabolik.

Penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi kuantitas kandungan bakteri asam laktat dan menginvestigasi efek dangke terhadap kadar glukosa dan kadar lipid darah tikus yang dibuat pemodelan hiperglikemia dan hiperlipidemia. Sejumlah 42 ekor tikus dengan bobot minimal 150 gram dibagi menjadi 7 kelompok yaitu kelompok kontrol normal, kelompok tanpa intervensi, kelompok intervensi dangke 0,5 gram, kelompok intervensi dangke 1 gram, kelompok intervensi dangke 1,5 gram, kelompok intervensi simvastatin, kelompok intervensi acarbose. Pemberian terapi dangke diberikan 14 hari setelah induksi hiperglikemia dan hiperlipidemia.

Penelitian menemukan dangke fermentasi 1-3 hari mengandung bakteri asam laktat paling banyak berturut-turut 0.62×10^8 cfu/mL, 0.912×10^8 cfu/mL. Efek dangke terhadap penurunan kadar glukosa darah paling baik pada dosis 1,5 gram/200 gram bobot badan dengan presentase 29%, penurunan kadar kolesterol total dan triglyserida paling baik pada dosis 1 gram/200 gram bobot badan dengan persentase 36% dan 28% sedangkan penurunan kadar low-density lipoprotein paling baik pada dosis 1,5 gram/200 gram bobot badan dengan persentase 50%. Penurunan kadar lipid memiliki nilai yang berbeda nyata antar kelompok ($p < 0,05$). Dangke tidak memiliki efek meningkatkan kadar high-density lipoprotein.

Disimpulkan bahwa dangke yang difermentasi memiliki efek antihiperглиkemia dan dapat menurunkan kolesterol, triglyserida dan low-density lipoprotein pada tikus yang diinduksi propylourasil dan diet tinggi lemak.

Kata Kunci : Dangke, Bakteri asam laktat, Hiperglikemia, Hiperlipidemia

ABSTRACT

"The Effect of Dangke Feeding from Enrekang on Blood Glucose and Cholesterol Levels in Rat Modeling Diabetes Mellitus and Hypercholesterolemia" (supervised by Yulia Yusrini Djabir and Ika Yustisia)

Diabetics worldwide in 2021 recorded 537 million adults (20-79 years) with a ratio of 1:10, diabetes causes 6.7 million deaths or 1 death every 5 seconds. Indonesia is the only country in Southeast Asia that has a list of 10 countries with the highest number of diabetics in the world, so it can be estimated that Indonesia's contribution to the prevalence of diabetes cases in Southeast Asia.

Dangke is a traditional food of Enrekang in South Sulawesi that from milk by fermentation technique. using a calming technique and many studies have identified that this food contains probiotic lactic acid bacteria. Food products containing probiotics potentially to be antihyperglycemic and antihyperlipidemic, but the use of probiotics has not been widespread. This is due to inadequate knowledge about the mechanism of action of these bacteria. Lactic acid bacteria are probiotics seen as a potential intervention and treatment of metabolic syndrome

The aim of this study is to investigate the quantify of the lactic acid bacteria (LAB) content of dangke and to determine the effect of dangke administration on blood glucose and lipid level in rat modeling hyperglycemia and hyperlipidemia

A total of 42 rat with a minimum weight of 150 grams were divided into 7 groups: the normal control group, the group without intervention, dangke 0.5 gram intervention group, dangke 1 gram intervention group, dangke 1.5 gram intervention group, simvastatin intervention group, and acarbose intervention group. Treatment was given 14 days after preinduction for hyperglycemia and hyperlipidemia

The result demonstrated that dangke which have been fermented for 1–3 days contained the most lactic acid bacteria, with 0.62×10^8 and 0.912×10^8 cfu/mL, respectively. The effect of dangke on reducing blood glucose rates is best at a dose of 1.5 grams/200 grams of body weight with a percentage of 29%. A decrease in total cholesterol and triglyceride rates is best at a dose of 1 gram/200 grams of body weight with a percentage of 36% and 28%; and a decrease in low-density lipoprotein rates is best at a dose of 1.5 grams/200 grams of body weight with a percentage of 50%. The decrease in lipid rates has a significantly different value between groups ($p < 0.05$). Meanwhile, dangke showed no effect in increasing off high-density lipoprotein level.

In conclusion, fermented dangke may has antihyperglycemic effect and could lower cholesterol, triglycerides and low-density lipoprotein on rat induced with propylthiouracil and high fat diet.

Keywords : Dangke, Lactic acid bacteria, hyperglycemia, hyperlipidemia

DAFTAR ISI

Halaman Pengajuan	ii
Halaman Pengesahan	iii
Pernyataan Keaslian Tesis	iv
Ucapan terimakasih	v
Abstrak	vii
Abstract	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar	xii
Daftar Lampiran	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Diabetes	6
B. Patofisiologi Diabetes	10
C. Hiperkolesterolemia.....	11
D. Jalur Metabolisme Kolesterol.....	12
E. Jenis-Jenis Kolesterol	13
F. Klasifikasi Hiperkolesterolemia	15
G. Patofisiologi Hiperlipidemia, Hiperkolesterolemia, Hipertrigleserida	16
H. Dangke.....	17
I. Bakteri Asam Laktat	19
J. Pemodelan Hewan Coba.....	21
K. Kerangka Teori.....	24

L. Kerangka Konsep.....	2
M. Hipotesis	25
BAB III METODE PENELITIAN.....	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	34
BAB V PENUTUP	47
DAFTAR PUSTAKA.....	49
LAMPIRAN.....	56

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kadar Normal Kolesterol, Trigliserida, dan HDL	15
Tabel 2.12 Kandungan dan Nilai Gizi Dangke.....	19
Tabel 4.1 Karakteristik Morfologi Bakteri Asam Laktat	34
Tabel 4.2 Jumlah Koloni Bakteri Asam Laktat pada Media MRS agar	36
Tabel 4.3 Hasil Pengukuran Kadar Glukosa Darah.....	36
Tabel 4.4 Hasil Pengukuran Kadar Kolesterol Total Darah	37
Tabel 4.5 Hasil Pengukuran Kadar Trigliserida Darah	38
Tabel 4.6 Hasil Pengukuran Kadar LDL Darah	40
Tabel 4.7 Hasil Pengukuran Kadar HDL Darah.....	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori Penelitian	24
Gambar 2.2 Kerangka Konsep Penelitian	25
Gambar 3.1 Alur Penelitian	32
Gambar 4.1 Pertumbuhan bakteri asam laktat pada medium MRS agar.....	33
Gambar 4.2 Kurva Pertumbuhan Bakteri Asam Laktat.....	35

DAFTAR LAMPIRAN

1. Perhitungan ALT bakteri asam laktat.....	56
2. Tabel konversi dosis.....	57
3. Perhitungan Dosis Kelompok Kontrol Positif.....	58
4. Analisis Statistic Tukey.....	58

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit menular merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia. Berdasarkan data pada tahun 2016 penyakit menular menyebabkan 71% dari 36 juta jiwa setiap tahunnya. Selain itu, penyakit tidak menular juga dapat menyebabkan kematian diantaranya penyakit kardiovaskular, diabetes, gangguan pernapasan, dan kanker. Pada tahun 2021 tercatat 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) dengan perbandingan 1:10 orang penderita diabetes seluruh dunia yang menyebabkan 6,7 juta kematian atau setiap 5 detik terjadi 1 kematian (IDF, 2021; Kemenkes, 2019).

Indonesia menempati lima besar negara dengan penderita diabetes terbanyak. Negara arab-afrika menempati peringkat pertama (12,2%) dan pasifik barat (11,4%) di peringkat kedua dengan prevalensi penderita diabetes pada kalangan umur 20-79 tahun, peringkat ketiga ada wilayah asia tenggara Peringkat ketiga ditempati oleh Asia Tenggara yaitu Indonesia dengan presentase 11,3%. Indonesia adalah satu-satunya wilayah Asia Tenggara yang masuk dalam 10 negara penderita diabetes terbanyak dunia. Diabetes adalah penyakit yang disebabkan pankreas tidak dapat menghasilkan insulin atau tubuh tidak mampu menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah (IDF, 2021).

Diabetes Mellitus umumnya dikategorikan menjadi dua tipe yaitu tipe 1 dan tipe 2. Diabetes tipe 1 disebabkan oleh kerusakan pada sel pankreas baik yang disebabkan oleh autoimun ataupun idiopatik sedangkan diabetes tipe 2 disebabkan karena kurangnya insulin yang dihasilkan atau sensitifitas insulin berkurang (Faidah, 2020).

Kriteria yang ditetapkan oleh American Diabetes Association (ADA) 2021 diabetes American Diabetes Association (ADA) tahun 2021 diabetes ditegakkan bila kadar glukosa darah puasa minimal 8 jam ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) , atau glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL (111,1 mmol/L) atau HbA1C/A1C $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol).

Komplikasi diabetes menimbulkan berbagai macam penyakit berupa gangguan penglihatan, gangguan jantung, gangguan ginjal, impotensi seksual, gangrene, infeksi paru-paru, gangguan pembuluh darah dan stroke. Faktor utama kematian pada pasien diabetes adalah penyakit kardiovaskuler, sekitar 68% akan meninggal karena penyakit jantung koroner (PJK) dan 16% karena stroke. Bila dibandingkan dengan pasien non-diabetes, maka risiko kardiovaskuler akan meningkat 2-4 kali lebih tinggi pada pasien diabetes (Fatimah, 2015).

Yun (2009) bahwa kadar glukosa darah pada mencit yang diberikan *Lactobacillus gasseri* BNR17 lebih rendah dibanding pada mencit kelompok kontrol. Penelitian Kusmiawati (2015) menunjukkan terjadinya penurunan kadar glukosa pada partisipan obesitas yang mengkonsumsi probiotik dengan persen penurunan kadar glukosa sebesar 47.4% dan kadar kolesterol sebesar 89,5%. Sari (2017) dalam penelitiannya menunjukkan bahwa terjadinya perubahan pada nilai rata-rata kadar glukosa mencit setelah diberikan susu fermentasi yang mengandung *L. casei* dengan nilai signifikansi ($P < 0,01$).

Bintari (2021) pada menelitiannya menggunakan soya yogurt yang diberikan selama 28 hari ke tikus dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus. Makanan atau minuman seperti yogurt atau susu fermentasi mengandung probiotik memiliki efek farmakologis sebagai penurun kolesterol dan antihiperlikemia. Sehingga, makanan yang mengandung probiotik dapat dimanfaatkan sebagai pengobatan, namun penggunaannya belum diketahui secara luas oleh masyarakat. Hal tersebut dikarenakan pengetahuan

yang kurang memadai tentang probiotik yang terkandung dalam makanan. Hal inilah yang menjadikan probiotik sebagai produk baru untuk pengobatan hiperglikemia.

Dangke adalah makanan tradisional Kabupaten Enrekang Sulawesi Selatan yang dibuat dengan teknik fermentasi dan telah banyak penelitian yang mengidentifikasi bahwa makanan ini mengandung probiotik bakteri asam laktat. Penelitian Nur (2015) menunjukkan jenis probiotik bakteri asam laktat dari dangke susu sapi yaitu *Lactobacillus fermentum* dan *Lactobacillus acidophilus*. Bakteri asam laktat (BAL) berpotensi menurunkan kadar glukosa darah melalui mekanisme penghambatan enzim alfa glukosidase yang cukup signifikan. Dalam penelitian Fadhilah (2015) secara *in vitro* menunjukkan bahwa bakteri asam laktat yang terkandung pada dangke secara signifikan dapat menurunkan kadar kolesterol dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan mekanisme garam empedu yang dibuang melalui saluran pencernaan, garam empedu terkonjugasi ini tidak dapat diserap usus sehingga lebih mudah untuk dikeluarkan melalui saluran pencernaan. Menurut Usman dan Hasono (1999), *Lactobacillus* mampu mengikat kolesterol yang terdapat pada aliran darah, kemudian dibawa ke usus halus untuk dibuang bersama feses.

Walaupun telah banyak yang menemukan efek bakteri asam laktat dalam menurunkan kadar kolesterol dan glukosa darah, namun pengujian antikolesterol dan antidiabetes produk dangke yang kaya akan bakteri asam laktat belum dilakukan secara *in vivo*, sehingga peneliti tertarik untuk melihat efek pemberian produk dangke terhadap kadar kolesterol darah dan kadar glukosa darah. Oleh karena itu, penelitian ini bermaksud untuk menguji aktivitas antidiabetes dan antikolesterol produk dangke pada hewan mencit pemodelan diabetes mellitus dan hiperkolesterolemia.

B. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian dangke terhadap kadar glukosa darah tikus yang diinduksi hiperglikemia dan hiperlipidemia?
2. Bagaimana pengaruh pemberian dangke terhadap kadar lipid (kolesterol total, trigliserida, LDL, HDL) darah tikus yang diinduksi hiperglikemia dan hiperlipidemia?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengevaluasi efek pemberian dangke terhadap kadar glukosa darah tikus yang diinduksi hiperglikemia dan hiperlipidemia menggunakan propiltiourasil+ kuning telur bebek+pakan sindrom metabolik dan dextrose 10%
2. Mengevaluasi efek pemberian dangke terhadap kadar lipid darah tikus yang diinduksi hiperglikemia dan hiperlipidemia menggunakan propilthiourasil+kuning telur bebek+pakan sindrom metabolik dan dextrose 10%

D. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian adalah dapat menjadi referensi sebagai pertimbangan bahwa makanan dangke dapat digunakan sebagai pengontrol glukosa dan lipid darah pada penderita hiperglikemia dan hiperlipidemia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes

Diabetes melitus adalah penyakit yang karena adanya kelainan pada metabolisme glukosa disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah akibat gangguan sekresi insulin di sel-sel beta pankreas, aktivitas insulin terhadap jaringan target yang mengakibatkan insentivitas sel terhadap insulin, ataupun keduanya (Si, *et al.*, 2010).

Diagnosa diabetes ditegakkan apabila terdapat kriteria berikut :

- a. glukosa darah acak >200 mg/dL disertai gejala diabetes yang sering muncul yaitu poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas. GDA diartikan sebagai waktu kadar glukosa darah kapanpun tanpa memperhatikan jangka waktu terakhir makan.
- b. glukosa darah puasa (GDP) >126 mg/dL. Puasa diartikan sebagai tidak adanya asupan kalori selama minimal 8 jam.
- c. glukosa darah 2 jam >200 mg / dL selama tes toleransi glukosa oral (TTGO). Asupan glukosa yang direkomendasikan pada tes ini adalah 75 gram atau yang sebanding.
- d. HbA1c $>6,5\%$. Tes tersebut harus dilakukan di laboratorium yang menggunakan metode yang disertifikasi oleh NGSP (*National Glycohemoglobin Standarization Program*) dan di standarisasi oleh DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial*) (Dipiro, 2008; ADA, 2021).

Hormon yang memiliki peran dalam mengontrol glukosa darah adalah glukagon dan insulin. Fungsi utama insulin adalah menurunkan kadar glukosa darah dan glukagon bekerja meningkatkan glukosa darah dengan cara mengubah glikogen menjadi glukosa (Nolte dan Karam, 2010).

Saat dan sesudah makan kadar gula darah meningkat dan tubuh akan merangsang sekresi insulin dari pankreas. Fungsi utama insulin adalah menurunkan kadar glukosa darah dengan memasukkan gula ke dalam sel, jika kadar glukosa darah masih tinggi maka akan diubah menjadi bentuk polisakarida yaitu glikogen yang digunakan sebagai gula cadangan. Dalam keadaan sehat kadar gula darah akan kembali normal setelah dua jam sesudah makan, sedangkan glukagon bekerja meningkatkan glukosa darah dengan cara mengubah glikogen menjadi glukosa pada saat gula darah rendah pada saat lapar atau ketika berpuasa agar gula darah kembali normal, jika fungsi kedua hormon ini terganggu maka akan terjadi hiperglisemia atau diabetes (Nolte dan Karam, 2010).

Insulin adalah hormon yang dihasilkan oleh sel beta pankreas yang terdiri dari rangkaian asam amino. Dalam keadaan normal, bila ada rangsangan pada sel β pancreas maka insulin akan disintesis kemudian disekresikan ke dalam darah sesuai kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah (Manaf, 2006).

Proses produksi insulin dimulai dalam bentuk preproinsulin atau prekursor hormon insulin yang berlangsung di sel β retikulum endoplasma. Dengan bantuan enzim peptidase, preproinsulin mengalami pemecahan sehingga terbentuk proinsulin, yang kemudian disimpan dalam gelembung-gelembung (*secretory vesicles*), dengan bantuan enzim peptidase, proinsulin diurai menjadi insulin dan peptida-C (C-peptide) yang sudah siap disekresikan bersamaan melalui membran sel (Manaf, 2006).

Faktor utama yang dapat mempengaruhi nilai glukosa dalam tubuh adalah konsentrasi gula dalam darah dan hormon insulin serta glukagon. Ketika terjadi peningkatan kadar glukosa sewaktu, maka sel beta akan memproduksi insulin. Insulin yang dihasilkan membantu proses pengubahan glukosa menjadi sumber energi dengan mentransfer glukosa ke dalam sel yang membutuhkan. Hal tersebut menyebabkan penurunan kadar glukosa

dalam darah. Selain itu, terdapat juga sel alfa (α) yang akan bekerja ketika glukosa darah rendah dengan cara memproduksi glucagon sehingga merangsang sel hati memecah glikogen menjadi glukosa sehingga kadar glukosa dalam tubuh akan meningkat. (Marks, *et.al.*, 2000)

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolik yang ditandai kadar glukosa darah di atas batas normal, diabetes melitus dikelompokkan menjadi :

1. Diabetes Tipe 1

Diabetes tipe 1 adalah tipe diabetes yang terjadi karena adanya kerusakan pada sel beta pankreas sehingga produksi insulin tidak ada sama sekali sehingga penderita membutuhkan insulin dari luar untuk mencerna gula dalam darah. Kerusakan sel beta pancreas dapat disebabkan karena adanya autoimun serta idiopatik yang menyebabkan berkurangnya produksi insulin bahkan tidak produksinya insulin. Pengeluaran insulin yang sangat rendah akan mempengaruhi beberapa metabolisme dalam tubuh seperti metabolisme lemak, karbohidrat maupun protein (Kemenkes RI, 2020).

Glutamicacid decarboxylase 65 autoantibodies (GAD); insulin autoantibodies (IAA); β -cellspecifi c zinc transporter 8 autoantibodies (ZnT8) dan tyrosine phosphataselike insulinoma antigen 2 (IA2) merupakan autoantibodi yang berikatan erat dengan diabetes. Dalam diagnosis DM tipe - 1 ditemukan salah satu autoantibodi tersebut.

2. Diabetes Tipe 2

Diabetes tipe 2 adalah tipe diabetes yang terjadi karena penurunan sekresi insulin atau penurunan sensitifitas insulin sehingga menyebabkan tingginya kadar glukosa dalam darah. Penyebab diabetes tipe 2 disebabkan karena dua faktor yaitu resistensi insulin dan disfungsi sel beta pancreas (Kemenkes RI, 2020).

Resistensi insulin adalah hal yang paling sering terjadi pada orang yang memiliki berat badan berlebih atau obesitas. Hal ini terjadi karena insulin

dalam tubuh tidak dapat bekerja secara optimal pada beberapa organ sehingga pancreas harus bekerja lebih untuk memproduksi insulin yang lebih banyak. Ketika sel beta pancreas tidak dapat memproduksi insulin yang banyak untuk mencegah peningkatan resistensi insulin, maka akan terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah dan akan menyebabkan terjadinya hiperglikemia kronik. Hiperglikemia kronik yang terjadi pada pasien DMT2 akan meningkatkan kerusakan pada sel beta dan memperburuk terjadinya resistensi insulin dan hasil akhirnya akan menyebabkan DMT2 yang semakin parah.

Pada perjalanan penyakit DMT2 terjadi penurunan fungsi sel beta pankreas dan peningkatan resistensi insulin yang berlanjut sehingga terjadi hiperglikemia kronik dengan segala dampaknya. Hiperglikemia kronik juga berdampak memperburuk disfungsi sel beta pankreas.

Sel beta pankreas merupakan sel yang sangat penting diantara sel lainnya seperti sel alfa, sel delta, dan sel jaringan ikat pada pankreas. Disfungsi sel beta pankreas terjadi akibat kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan. Jumlah dan kualitas sel beta pankreas dipengaruhi oleh beberapa hal antara lain proses regenerasi dan kelangsungan hidup sel beta itu sendiri, mekanisme selular sebagai pengatur sel beta, kemampuan adaptasi sel beta ataupun kegagalan mengkompensasi beban metabolik dan proses apoptosis sel.

3. Diabetes Gestasional

Diabetes gestasional merupakan tipe diabetes yang terjadi pada masa kehamilan, tingginya kadar glukosa darah pada masa kehamilan biasanya terjadi pada minggu ke-24 dan akan kembali normal setelah persalinan. Diabetes melitus gestasional berkaitan erat dengan komplikasi selama kehamilan seperti meningkatnya kebutuhan seksio sesarea, meningkatnya risiko ketonemia, pre eklampsia dan infeksi traktus urinaria, serta

meningkatnya gangguan perinatal (makrosomia, hipoglikemia neonatus, dan ikterus neonatorum) (Kurniawan, 2016).

Wanita dengan kapasitas mensekresi insulin yang memadai mengatasi resistensi insulin kehamilan ini dengan mensekresi lebih banyak insulin endogen untuk mempertahankan glukosa darah normal. Wanita dengan cadangan pankreas yang kurang memadai tidak dapat memproduksi insulin yang cukup untuk mengatasi peningkatan resistensi insulin, dan menyebabkan intoleransi glukosa.

B. Patofisiologi Diabetes Melitus

Sel beta pankreas adalah sel yang memiliki peranan yang sangat penting dibanding sel lain yang terdapat pada seperti sel alfa dan sel delta pankreas. Gangguan fungsi sel beta terjadi baik karena faktor genetik maupun faktor lingkungan. Sel beta pankreas dipengaruhi oleh regenerasi sel beta pankreas, mekanisme selular pengatur sel beta, kemampuan adaptasi sel beta pankreas dan kegagalan kompensasi beban metabolik dan apoptosis sel (Decroli, 2019).

Patofisiologi utama penyebab kasus diabetes melitus yang diturunkan oleh gen adalah adanya kelainan pada sensitivitas insulin dan kelainan pada sel beta pankreas. Resistensi insulin dapat terjadi pada populasi penderita obesitas dalam hal ini insulin yang diproduksi tidak mampu bekerja optimal di sel otot dan hati, saat insulin yang dihasilkan tidak mampu mengimbangi glukosa yang ada maka akan terjadi hiperglikemia yang jika dalam waktu lama ada beproges menjadi DMT2 (Decroli, 2019).

Pada DMT2 terjadi penurunan fungsi sel beta pankreas dan peningkatan resistensi insulin, sebelum diagnosis diabetes tipe 2 dilakukan, sel beta pankreas dapat memproduksi insulin secukupnya untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, DMT2 akan dilakukan ketika sel beta pankreas tidak dapat lagi memproduksi insulin secara optimal sehingga akan

meningkatkan terjadinya resistensi insulin, terjadi penurunan fungsi sel pankreas sebesar 50%. Pada tahap lanjut DMT2 fungsi sel beta pankreas diganti dengan jaringan amyloid sehingga produksi insulin akan mengalami penurunan dan secara klinis telah menyerupai diabetes tipe 1 yaitu kekurangan insulin secara absolut (Decroli, 2019).

Kondisi hiperglikemia pada diabetes tipe-2 dikaitkan dengan kelainan yang disebut omnious octet yaitu :

1. Sel beta pankreas gagal mensekresikan insulin yang cukup dalam upaya mengkompensasi peningkatan resistensi insulin
2. Terjadi peningkatan produksi glukosa pada hepar, dalam keadaan basal oleh karena resistensi insulin
3. Pada otot terjadi gangguan kinerja insulin yaitu gangguan dalam transportasi dan utilisasi glukosa.
4. Pada sel lemak, resistensi insulin menyebabkan lipolisis yang meningkat dan lipogenesis yang berkurang.
5. Pada usus terjadi defisiensi GLP-1 dan increatin effect yang berkurang.
6. Pada sel alpha pankreas penderita DMT2, sintesis glukagon meningkat dalam keadaan puasa.
7. Pada ginjal terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2 sehingga reabsorpsi glukosa meningkat.
8. Pada otak, resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan nafsu makan

C. Hiperkolestrolemia

Kolesterol adalah salah satu unsur yang dibutuhkan dalam tubuh untuk mengatur proses kimiawi tubuh yang diproduksi di hati, kolesterol memiliki fungsi untuk menyediakan komponen yang sangat penting dalam tubuh yang dapat digunakan oleh empedu pada proses pencernaan makana yang banyak mengandung lemak, meningkatkan kadar vitamin D dalam tubuh dan mampu melapisi saraf dan menyediakan suatu zat anti air pada permukaan

arteri. Fungsi kolesterol berikutnya adalah sebagai bahan pembentuk asam dan garam empedu. Tubuh memerlukan kolesterol untuk membantu membangun sel – sel baru agar tubuh bisa tetap berfungsi secara normal.

Kadar kolesterol yang berlebihan dapat menyebabkan aterosklerosis yang dapat memicu terjadinya penyakit jantung koroner. Kadar kolesterol tinggi (hiperkolesterolemia) merupakan kondisi kadar kolesterol dalam darah >200 mg/dL. Hiperkolesterolemia merupakan kelainan metabolisme lipid yang ditandai peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, LDL atau penurunan HDL dalam darah. Hiperkolesterolemia dapat mengakibatkan penumpukan lemak dalam darah yang disebut plak kolesterol, plak ini dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah sehingga aliran darah akan terganggu. Plak kolesterol pada dinding pembuluh darah bersifat rapuh, mudah pecah dan meninggalkan luka pada pembuluh darah yang dapat memicu pembekuan darah.

D. Jalur Metabolisme Kolesterol

Produksi dan perpindahan lipid pada tubuh memiliki 3 jalur utama yaitu jalur eksogen, jalur endogen dan pengangkutan kolesterol balik (*reverse cholesterol transport*).

1. Jalur Eksogen Lipid (diet)

Lemak dari makanan di sel epitel usus halus dicerna dan diasorpsi kemudian disatukan trigliserida dan kolesterol membentuk kilomikron kemudian terdistribusi melalui sistem limfa usus halus dan disirkulasikan ke jaringan dan otot kapiler adipose mensekresikan triglyserida ke jaringan adipose dan disimpan sebagai energi cadangan. Enzim lipoprotein lipase (LPL) menghidrolisis trigliserida dan melepaskan asam-asam lemak bebas. Beberapa komponen kilomikron lainnya disatukan ulang menjadi lipoprotein lainnya (Jim, 2013).

2. Jalur Endogen

Jalur endogen yaitu sintesis lipoprotein oleh hati. Trigliserida dan ester-ester kolesterol yang diproduksi hati dalam bentuk VLDL dan terdistribusi ke sirkulasi selanjutnya VLDL akan diproses menghasilkan asam lemak dan gliserol di jaringan tubuh pada proses ini VLDL hanya sebagian yang menjadi asam lemak dan gliserol dan VLDL yang tidak diubah dibawa ke hati melalui reseptor LDL diubah menjadi IDL yaitu protein berukuran kecil dan ringan daripada VLDL. IDL yang dibutuhkan tubuh direasorpsi hati melalui reseptor LDL dan sebagian oleh hepatiktriglyserida akan dihidrolisis menjadi LDL yang merupakan perantara sirkulasi lipid dalam tubuh (Jim, 2013).

3. Reverse Cholesterol Transport

Reverse kolesterol transport berhubungan dengan proses pengangkutan kolesterol dari jaringan kembali ke hati. High density lipoprotein atau disebut HDL adalah lipoprotein utama yang berperan dalam reverse kolesterol transport dan kolesterol transfer ester antar lipoprotein, segala asupan lemak di epitel usus yang kemudian masuk ke dalam sirkulasi darah dalam bentuk lipoprotein yang merupakan lemak terikat yang berfungsi sebagai transport lemak dalam sirkulasi darah, asupan lemak ini di sel epitel usus menjadi kilomikron dan terhidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase dan sebagian besar triglyserida membentuk asam lemak menuju ke transport lipid masing-masingb (Jim, 2013).

E. Jenis-Jenis Kolesterol

Kolesterol merupakan salah satu penyebab pencetus penyakit kardiovaskular, kolesterol tidak larut dalam pembuluh darah sehingga untuk didistribusikan ke seluruh tubuh perlu dibungkus oleh lipoprotein sebagai pembawa. Kolesterol ada beberapa jenis, diantaranya :

a. Chylomicrons

Chylomicron merupakan kolesterol yang berasal dari lemak makanan yang dikonsumsi, lemak tersebut tidak dapat diserap dengan baik dalam bentuk aslinya sehingga lemak-lemak tersebut akan diubah menjadi bentuk substansi yang dapat diserap oleh zat besi, ketika lemak melalui lambung menuju usus halus, enzim dari pancreas dan cairan dari hati serta kandung kemih membentuk chylomicrons (yang sebagian besar terdiri dari trigliserida). Selanjutnya enzim lipase akan memecah chylomicrons menjadi asam lemak yang dapat digunakan sebagai energi atau disimpan dalam sel-sel lemak (Jim, 2013).

b. Kolesterol HDL

Kolesterol HDL atau *high density lipoprotein* merupakan kolesterol baik yang berfungsi melindungi tubuh dari penyakit kardiovaskular. Kolesterol HDL mengangkut kolesterol lebih sedikit dibanding LDL, kolesterol ini dikatakan kolesterol baik karena dapat membuang kolesterol jahat yang berlebih di pembuluh darah arteri kembali ke hati (Jim, 2013).

c. Kolesterol VLDL

Kolesterol VLDL atau *very low density lipoprotein* merupakan kolesterol yang sebagian besar terdiri dari trigliserida, VLDL dapat dibentuk dengan memecah chylomicrons atau diproduksi di hati selanjutnya partikel-partikel yang kaya akan trigliserida ini akan diangkut ke seluruh tubuh sebagai energi atau disimpan di bagian paha, pinggang, dan tempat penyimpanan lainnya (Jim, 2013)

d. Kolesterol LDL

Kolesterol LDL dikenal juga sebagai kolesterol jahat, LDL dikenal berbahaya karena lemak yang terkandung di dalamnya dapat menempel pada permukaan pembuluh darah dan menyebabkan penyumbatan pada pembuluh darah (Jim, 2013).

Tabel 2.1 Kadar Normal Kolesterol, Trigliserida dan HDL

Pemeriksaan lab	Nilai Normal	Satuan
Kadar kolesterol total	<200	mg/dL
Kadar LDL	<130	mg/dL
Kadar HDL	≥40	mg/dL
Trigliserida	<150	mg/dL

F. Klasifikasi Hiperkolesterol

Hiperkolesterol primer adalah penyakit bawaan yang dapat diwariskan pada anggota keluarga, dimana terjadinya kelainan pada gen yang membentuk reseptor LDL pada tubuh. Apabila reseptor ini tidak ada dalam tubuh maka akan mengganggu fungsi hati dalam mengabsorpsi HDL maupun LDL. Sehingga terjadinya penumpukan kolesterol di hati karena produksi kolesterol terjadi secara terus menerus. Hati tidak dapat menangkap respon pemberhentian produksi kolesterol sehingga LDL yang dilepaskan hati ke dalam plasma semakin meningkat. Pasien yang dikategorikan hiperkolesterol adalah pasien yang memiliki nilai kolesterol 600-1000 mg/dl. banyak ditemukan kematian pada pasien dengan umur dibawah 20 tahun dikarenakan terjadinya infark miokard atau penyumbatan kolesterol pada pembuluh darah akibat mengkonsumsi makanan yang mengandung banyak lemak, konsumsi alcohol, obesitas, dan sindrom nefrotik (Arozi, 2018).

Dislipidemia juga bisa dikatakan sebagai hiperlipidemia yang merupakan peningkatan lipid dalam serum menjadi salah satu faktor risiko timbulnya penyakit kardiovaskular. Lipoprotein adalah senyawa gabungan antara lipid dan protein, di dalam tubuh dapat ditemukan dua bentuk lipoprotein, yaitu lipoprotein struktural dan lipoprotein fungsional. Lipoprotein struktural merupakan komponen membran sel, sedangkan lipoprotein fungsional

terdapat dalam darah terutama dalam plasma atau yang lebih sering dikenal sebagai lipoprotein plasma.

Lipoprotein plasma merupakan senyawa yang berperan penting dalam pencegahan pembentukan gumpalan (agregat) serta dapat terlarut dalam plasma. Lipoprotein memiliki fungsi sebagai pengangkut lipid dari berbagai jaringan ke jaringan lain untuk digunakan maupun tersimpan dalam jaringan adipose. Terjadinya kenaikan kadar kolesterol total, HDL, trigliserida maupun LDL dapat menunjukkan terjadinya kerusakan atau kelainan pada profil lipid.

Diagnose dislipidemia dapat ditegakkan melalui beberapa tes darah terhadap profil lipid seperti kolesterol total, TG, LDL dan HDL pada plasma maupun serum.

G. Patofisiologi Hiperlipidemia, Hiperkolesterolemia, Hipertrigliseridemia

1. Hiperlipidemia

Secara umum hiperlipidemia dapat terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu yang pertama terjadinya penurunan produksi trigliserida yang kayak akan lipoprotein. Yang kedua, terjadinya inhibisi lipoprotein dan trigliserida lipase. Selain itu, hiperlipidemia juga dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti defisiensi kreatinin, resistensi insulin dan hipertiroidisme serta sindrom nefrotik yaitu dimana terjadinya penurunan kadar protein albumin dalam darah sehingga menyebabkan peningkatan produksi lipoprotein (Harikumar, 2013).

2. Hiperkolesterolemia

Normalnya LDL akan berada dalam tubuh selama kurang lebih dua hari, kemudian akan berikatan dengan reseptornya pada hati untuk di endositosis. Selanjutnya, kadar LDL akan menghilang dari dalam tubuh dan akan disintesis menjadi kolesterol oleh hati. Hiperkolesterolemia yang terjadi akibat bawaan genetik akan mengganggu fungsi LDL bahkan menghilangkan fungsi LDL, sehingga kadar LDL dalam tubuh akan lebih lama. Hal ini, akan

menyebabkan meningkatkan kadar LDL dalam darah akan tetapi kadar lipoprotein yang lain tetap normal (Yani, 2015).

3. Hipertrigliseridemia

Hipertrigliseridemia dapat terjadi melalui dua mekanisme. Mekanisme yang pertama yaitu karena terjadinya produksi *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang sangat berlebih oleh hati, sehingga mengakibatkan kenaikan asam lemak bebas yang akan melewati hati. Mekanisme kedua yaitu terjadi karena adanya disfungsi lipoprotein dalam memecah kilomikron dan VLDL selain itu akan menyebabkan gagalnya hidrolisis trigliserida dan metabolisme kilomikron (Cahyanti, 2014).

H. Dangke

Dangke adalah sebutan makanan tradisional yang terbuat dari susu sapi atau susu kerbau berasal dari daerah Enrekang, makanan ini memiliki rasa seperti keju dan tampilan fisiknya seperti tahu. Makanan khas ini dibuat menggunakan bahan alami tanpa pengawet oleh sebab itu, dangke memiliki kandungan protein yang tinggi dan aman untuk dikonsumsi, walaupun hanya bisa bertahan beberapa hari saja pada suhu ruang.

1. Pembuatan Dangke

Berdasarkan hasil survey pembuatan dangke meliputi beberapa tahap yakni pemanasan susu, penambahan getah pepaya, penyaringan/pencetakan, dan pembungkusan/ pengemasan. Perlakuan pemanasan pada pengolahan susu bertujuan membunuh mikroba patogen dan mengurangi kontaminasi mikroba sebelum melangkah ke tahap pengolahan selanjutnya. Pemanasan susu pembuatan dangke dengan cara memanaskan susu dengan nyala api kecil atau sedang dan diaduk konstan agar patikel susu tepanaskan secara merata, proses pemanasan biasanya 12 hingga 30 menit setelah itu ditambahkan getah pepaya yang telah diencerkan terlebih dahulu untuk menggumpalkan susu dan sedikit diaduk agar enzim proteolitik tersebar merata, lama pemanasan berkisar antara 12-30 menit setelah susu

menggumpal dilakukan penyaringan biasanya menggunakan tapisan santan berbahan besi atau plastik untuk memisahkan gumpalan dengan cairan (whey) lalu gumpalan susu dimasukkan ke dalam cetakan yang menyerupai batok kelapa. Pencetakan susu harus dilakukan saat kondisi gumpalan masih panas agar terbentuk tekstur yang padat dan kompak, tahapan terakhir adalah mengemas dangke yang telah dibuat, biasanya digunakan daun pisang (Hatta *et al.*, 2014).

Pembuatan dangke menggunakan getah yang berasal dari tumbuhan pepaya yang mengandung beberapa enzim yaitu enzim papain yang merupakan enzim yaitu enzim proteolitik. Papain merupakan papain yang berasal dari papain yang masih kasar yang terdapat pada semua bagian dari tumbuhan pepaya tetapi bagian tanaman yang paling banyak mengandung enzim papain adalah bagian buah (Yuniwati, 2008)

Dangke diproduksi melalui proses koagulasi/penggumpalan protein susu pada suhu 85°C menggunakan getah pepaya. Kualitas struktur mikro dan penyimpanan keju dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu temperatur, konsentrasi enzim, *coating* dan *ripening*. Keju dangke menjadi lebih kompak disebabkan adanya interaksi antara lemak, protein, dan air untuk membentuk jaringan tiga dimensi (Hatta *et al.*, 2014).

Dangke dapat diawetkan dengan menggunakan garam dapur, dangke memiliki komposisi air sebesar 55%, lemak 14,8% dan protein 23,8%. Selain itu, dangke juga mengandung beberapa komponen vitamin dan mineral. Protein dan lemak yang terkandung dalam dangke terpengaruhi suhu, dimana kadarnya akan menurun pada suhu yang rendah. Kadar asam laktat dan laktosa akan rendah ketika terjadi peningkatan pH (Hatta *et al.*, 2014).

Tabel 2.2 Kandungan dan nilai gizi dangke (Isyana, 2012) ;

Kandungan gizi	Konsentrasi (%)
Air	45,75%
Lemak	32,81%
Protein	17,20%
Mineral	2,32%

2. Bakteri asam laktat dalam dangke

Dangke dibuat menggunakan susu sapi yang telah diolah secara enzimatis dengan menggunakan enzim papain yang berasal dari pepaya yang merupakan tempat pertumbuhan yang sangat baik untuk bakteri asam laktat. *Lactobacillus plantarum* dan *lactobacillus fermentum* merupakan bakteri asam laktat yang dapat hidup pada pH 2. Isolat *L. fermentum* dan *L. plantarum* yang terdapat pada dangke memiliki potensi sebagai probiotik yang memiliki efek farmakologis (Adawiyah *et al.*, 2015)

Penelitian lain menunjukkan beberapa jenis BAL yang terdapat pada dangke dan dapat menjadi kandidat sebagai probiotik adalah jenis bakteri *Lactobacillus plantarum* dan *Enterococcus faeceum*. Isolasi BAL yang berasal dari dangke yang ditumbuhkan pada media Man Rogosa Sharpe (MRS) diperoleh spesies *Lactobacillus plantarum* dan *Lactobacillus fermentum* yang memiliki potensi sebagai kandidat probiotik (Fadhilah, 2015).

I. Bakteri Asam Laktat

Probiotik merupakan mikroorganisme yang memiliki untuk host dan dapat meningkatkan keseimbangan mikroflora usus. Jenis probiotik yang sering dimanfaatkan yaitu spesies *lactobacillus* dan *bifidobacterium* (Kusmiati, 2017).

Mikroorganisme yang digunakan pada produk probiotik untuk manusia mencakup bakteri asam laktat (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*,

Leuconostoc, *Oenococcus*, *Pediococcus* dan *Sporolactobacillus*), *Bifidobacterium*, kapang dan beberapa bakteri yang lain seperti kelompok *bacillus*, *propionibakterium* dan juga bahkan *Eschericia coli* (Huys *et al.*, 2013).

Probiotik yang terkandung dalam susu yang difermentasi bisa dimanfaatkan sebagai pengontrol gula darah dan lipid darah, mengkonsumsi susu yang mengandung probiotik selama 6 minggu mampu menurunkan kadar glukosa dan sekresi insulin meningkat. Probiotik memiliki potensi untuk mencegah sindrom metabolik seperti DMT2 dan memiliki kemampuan memodulasi mikroorganisme usus yang berpengaruh pada produksi peptide usus dalam metaolisme glukosa (Widodo, 2008; Purwanta, *et al*, 2017).

Bakteri asam laktat menjadi probiotik yang memiliki potensi sebagai pengobatan dalam hiperglikemia. BAL dapat mencegah terjadinya hiperglikemia karena menghasilkan metabolit yang berhubungan dengan metabolisme *short chain fatty acid* (SCFA). SCFA merupakan hasil fermentasi polisakarida dari mikroorganisme usus yang mampu memodulasi hormone yang berperan dalam homeostasis energi dan glukosa, SCFA berperan sebagai ligan untuk *G-protein coupled receptors* (GPCRs) tertentu. *G-protein coupled receptors* dan SCFA telah dibuktikan menyebabkan sekresi peptida usus seperti glukagon-like peptide (GLP-1) yang diketahui dapat menghamat asupan makanan dan meningkatkan produksi insulin (Purwanta, *et. al.*, 2017).

Efek antihiperglikemia dapat diperoleh dengan mengkonsumsi berbagai makanan yang mengandung BAL seperti yoghurt. BAL dan probiotik lainnya tahan terhadap asam yang terdapat pada lambung sampai kolon sehingga dapat menghambat pertumbuhan bakteri yang bersifat patogen (Khalid, 2011).

Bakteri asam laktat yang telah melalui proses fermentasi memiliki potensi dalam memberikan efek farmakologi sehingga dapat dikembangkan menjadi

pakan/produk makanan yang memiliki gizi yang tinggi yang memiliki cita rasa yang khas. Bakteri asam laktat merupakan bakteri yang berstandar GRAS (*Generally Recognized as Safe*) yang aman bagi manusia. BAL dapat memetabolisme karbohidrat secara fermentasi menjadi asam organik. Bakteri asam laktat memiliki pH optimum untuk bekerja yaitu sekitar 4-5 (Surono, 2004).

Bakteri asam laktat adalah bagian mikroorganisme flora normal di usus yang berbentuk bulat atau batang, mampu memproduksi asam laktat selama proses fermentasi karohidrat sebagai hasil akhir. Isolasi BAL dari dangke susu sapi diperoleh bakteri asam laktat *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus*, sedangkan dangke dari susu kerbau diperoleh *Lactobacillus fermentum* dan *Lactobacillus plantarum*. Penelitian BAL dari dangke yang dibuat dari susu kerbau dan yogurt susu sapi telah dilakukan secara in vitro dan diperoleh bahwa BAL memiliki karakteristik tahan terhadap bakteri patogen dan memiliki toleransi terhadap garam empedu (Wahdiniar, 2013; Quinto *et al.* 2014).

Bakteri asam laktat pada produk-produk fermentasi dipengaruhi oleh faktor pH, suhu dan garam empedu. Setiap spesies bahkan strain dapat memiliki nilai pH dan suhu terbaik yang berbeda untuk pertumbuhan dan produksi asam laktat. Hal ini ditunjukkan oleh penelitian yang sudah dilakukan oleh Abdel-Rahman *et al* (2013) dan Aghababaie *et al* (2015) pada penelitian ini yakni terdapat pengaruh pH, suhu, dan salisitas terhadap pertumbuhan dan produksi asam laktat pada bahan makanan fermentasi.

J. Pemodelan Hewan Coba

Hewan coba dapat diklasifikasikan menjadi dua model yaitu hewan coba yang diinduksi secara genetik maupun hewan coba yang diinduksi secara non genetik. Model hewan coba yang diinduksi oleh genetik secara langsung akan menyebabkan permodelan abnormal secara langsung. Sedangkan hewan coba yang diinduksi non genetik merupakan permodelan hewan coba

yang dapat diubah status fisiologisnya melalui proses pembedahan dan pemberian zat kimia untuk permodelan abnormal pada hewan coba (Dorothy, 2012; Maurer & Quimby, 2015).

Pemodelan diabetes hewan coba harus dapat menggambarkan patofisiologi DM seperti pada manusia. Pemodelan diabetes non genetik adalah pemodelan membuat hewan normal menjadi diabetes dengan cara menginduksikan zat kimia tertentu seperti contohnya streptozotosin dan aloksan (Rees & Alcolado, 2005).

Streptozotosin memiliki sifat toksik karena struktur kimianya memiliki gugus fungsi glukosa sehingga dengan mudah masuk ke dalam sel beta pankreas selain itu streptozotosin memiliki gugus metilnitrosourea yang dapat memetilasi DNA utamanya pada gugus O₆ guanin sehingga terjadi kerusakan sel beta pankreas yang disebabkan deplesi simpanan energi seluler dan tubuh yang berusaha memperbaiki DNA yang rusak dengan cara aktivasi PARP menyebabkan NAD⁺ seluler berkurang (Eleazu et al., 2013).

Penggunaan STZ dapat menyebabkan diabetes pada mencit, hamster, tikus, kelinci dan guinea pig. STZ memiliki efek toksik tergantung pada dosis yang diinduksikan, efek toksik pada sel beta pankreas terlihat setelah 72 jam penginduksian. Mekanisme efek toksik adalah dengan ambilan STZ ke dalam sel melalui GLUT2 transporter afinitas rendah yang ada di membran plasma sel β . Efek toksik STZ diawali dengan ambilan STZ ke dalam sel melalui transporter glukosa-2 (GLUT₂) afinitas rendah yang terdapat di membran plasma sel β , sel hepatosit dan sel tubulus ginjal. (Valentovic et al., 2006).

Penggunaan aloksan dalam meningkatkan kadar glukosa darah memiliki mekanisme yaitu terbentuknya radikal bebas dan kerusakan permeabilitas membran sel sehingga terjadi kerusakan sel beta pankreas. Aksi toksik aloksan pada sel beta diinisiasi oleh radikal bebas dibentuk oleh reaksi redoks. Aloksan dan asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan radikal superoksida menghasilkan hydrogen peroksida. Aksi radikal bebas dengan

rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yang menyebabkan destruksi cepat sel beta pancreas, karena rusaknya sel beta pankreas maka insulin tidak terbentuk sehingga kadar glukosa darah meningkat. Aloksan menyebabkan depolarisasi membran sel beta pankreas sehingga meningkatkan permeabilitas membran. Kerusakan membran akan mempermudah terjadinya kerusakan sel beta pankreas sehingga produksi insulin menurun. Aloksan juga menginaktivasi glukokinase, suatu enzim yang berperan dalam mekanisme untuk mengontrol kadar gula darah dalam memproduksi insulin (Muqsita, 2015).

Hiperglikemia akut dapat juga diinduksi oleh i.p. injeksi 20% dekstrosa dengan dosis $2 \mu\text{L/g}$ berat badan, kadar glukosa darah dipantau dengan pengukur glukosa konvensional dengan menusuk vena ekor. Bolus intraperitoneal tunggal injeksi dekstrosa 20% ($10 \mu\text{L/g}$ atau 2 g dekstrosa/kg tubuh berat badan) mencapai kadar glukosa darah sementara antara 400 dan 500 mg/dL dalam waktu 20 hingga 30 menit.

Pengaruh yang signifikan secara statistik dari infus dekstrosa pada konsentrasi glukosa darah diamati. Setelah infus dekstrosa 20% (200 g dekstrosa) konsentrasi glukosa darah meningkat sekitar 13,26 mmol/l. Pemberian larutan dekstrosa 5% (50 g dekstrosa) menghasilkan peningkatan konsentrasi glukosa darah sebesar 3,31 mmol/l (Aldaek, 2011).

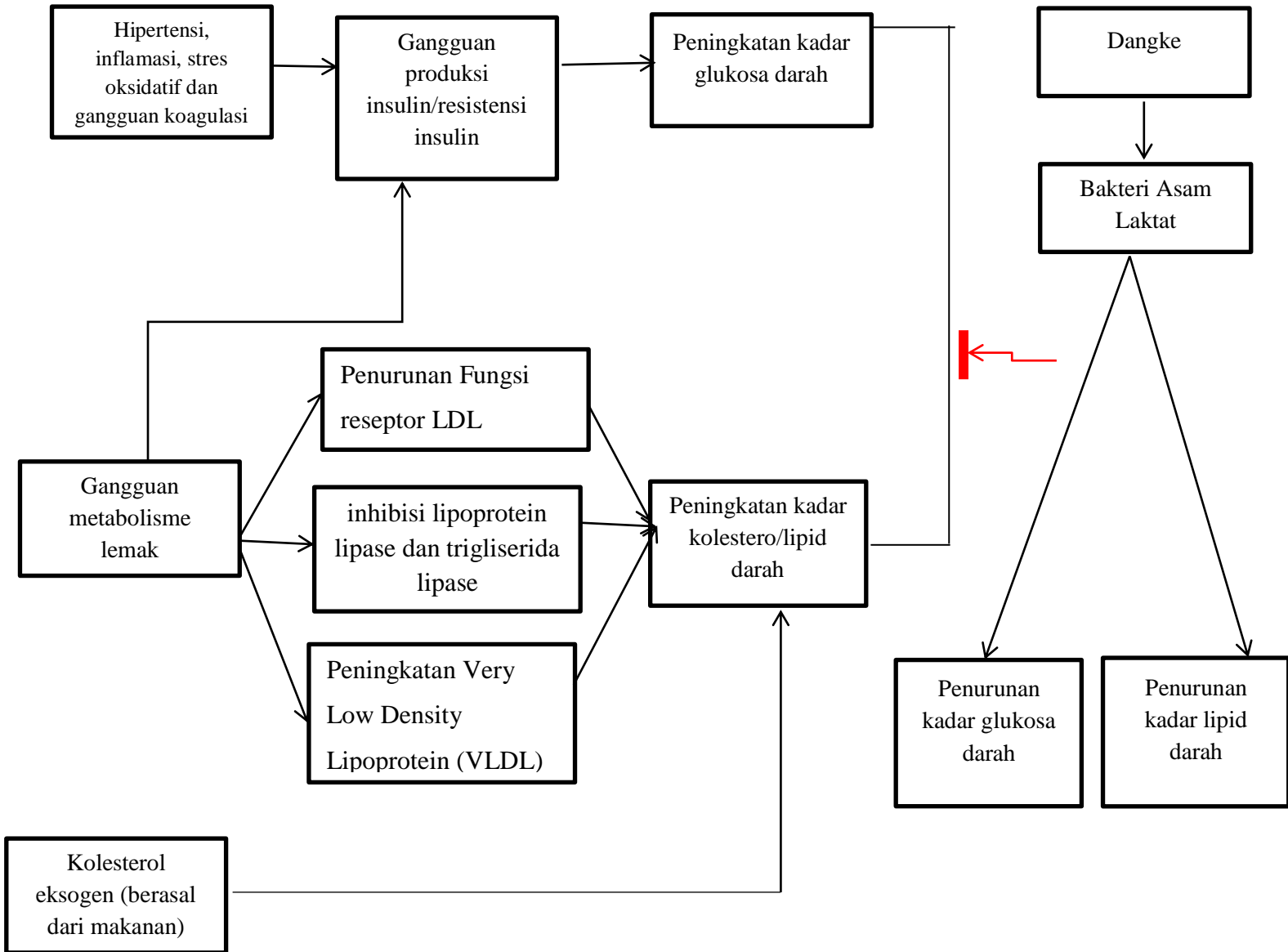
Hewan model diet lemak juga telah dikembangkan pada akhir tahun 1980-an DMT2, hewan coba dapat dibuat pemodelan obesitas dengan memberikan 40-60% lemak dari total kalori. Kebutuhan per hari hewan coba tikus berkisar 10-15kcal/hari dengan pakan standar yang diberikan terdiri dari karbohidrat 60-75%, protein 20-25% dan lemak total 5-12% serta total kalori 2900 kcal/kg. Pemberian lemak sekitar 85% dari total kalori biasa digunakan untuk pemodelan hewan coba obesitas, dislipidemia, diabetes, hipertensi dan aterosklerosis (Dorothy, 2012).

Pakan tinggi lemak yang diberikan untuk hewan coba secara signifikan mampu meningkatkan kadar glukosa darah yang disebabkan terjadinya resistensi terhadap aksi insulin. Dengan terjadinya resistensi insulin, sel tidak mampu merespon peningkatan kadar glukosa darah sehingga kadarnya akan tetap meninggi (Ayu *et al.*, 2017).

Hormon tiroid dapat meningkatkan metabolisme lemak dengan cara meningkatkan pembentukan reseptor LDL pada sel-sel hati, sehingga terjadi pemindahan LDL yang cepat dari plasma dan sekresi lipoprotein kolesterol oleh sel-sel hati (Allo, 2013).

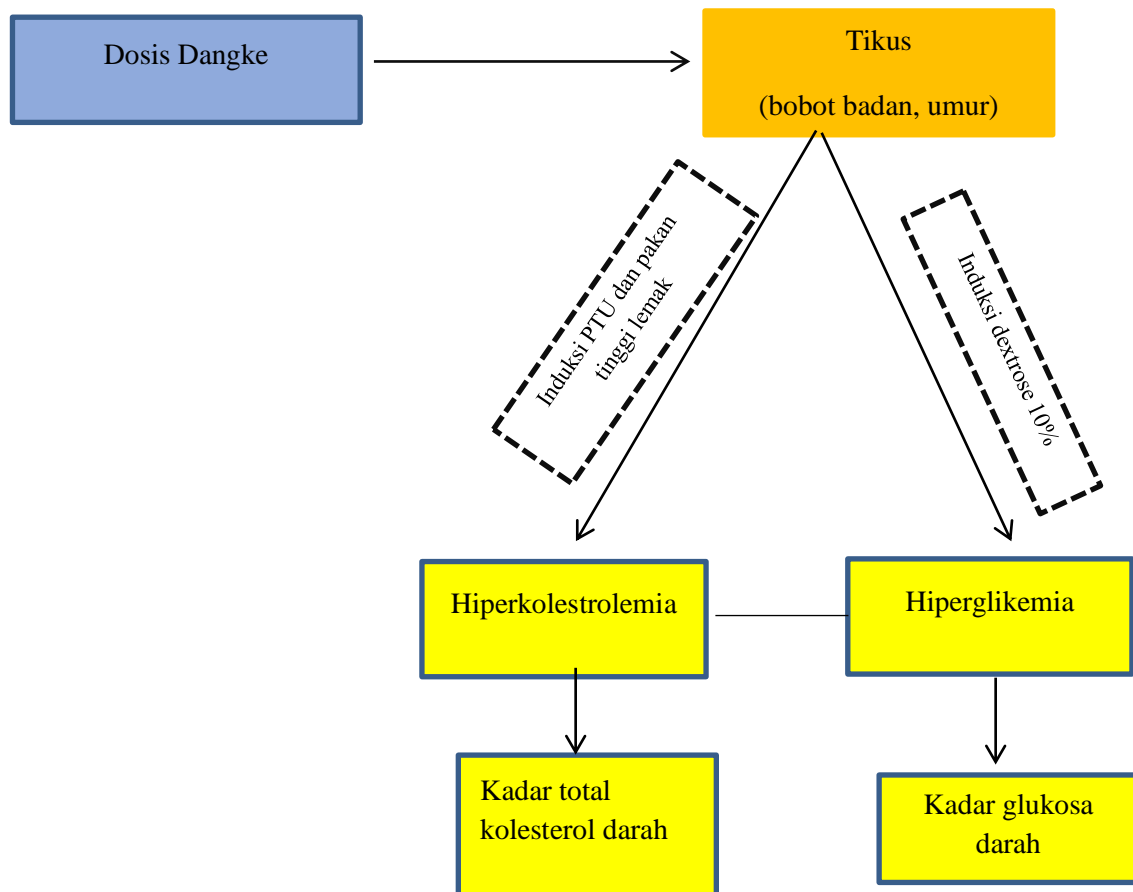
Metode induksi hiperlipidemia menggunakan propylthiouracyl (PTU) juga telah banyak digunakan, pemberian PTU mampu menghambat sel-sel tiroid pada tikus hingga menyebabkan terjadinya penurunan produksi hormon tiroid dan terjadi hipotiroidisme yang berpengaruh langsung pada metabolisme lipoprotein yaitu peningkatan kadar kolesterol utamanya LDL yang diakibatkan adanya penekanan metabolik pada reseptor LDL sehingga terjadi peningkatan kolesterol (Novanti *et al.* 2015)

K. Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka teori penelitian

L. Kerangka Konseptual



Gambar 2.2 Kerangka konseptual penelitian

keterangan

- : Variabel bebas
- : Variabel terikat
- : Variabel terkendali

M. Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini yaitu pemberian dangke asal enrekang dapat menurunkan kadar glukosa dan kadar lipid darah hewan coba yang diinduksi PTU + kuning telur bebek + pakan sindrom metabolik dan diberikan minum dextrose 10%.