

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN DANGKE TERHADAP KADAR
GLUKOSA DAN PROFIL LIPID TIKUS YANG DIINDUKSI
DIET TINGGI LEMAK DAN FRUKTOSA**

**EFFECT OF GIVING DANGKE ON GLUCOSE LEVELS AND
LIPID PROFILE OF THE RAT INDUCED BY A HIGH-FAT
AND FRUCTOSE DIET**

**AHMAD
P062212024**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**“PENGARUH PEMBERIAN DANGKE TERHADAP KADAR
GLUKOSA DAN PROFIL LIPID TIKUS YANG DIINDUKSI
DIET TINGGI LEMAK DAN FRUKTOSA”**

AHMAD

P062212024



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**“EFFECT OF GIVING DANGKE ON GLUCOSE LEVELS AND
LIPID PROFILE OF THE RAT INDUCED BY A HIGH-FAT
AND FRUCTOSE DIET”**

AHMAD

P062212024



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

HALAMAN PENGAJUAN

**PENGARUH PEMBERIAN DANGKE TERHADAP KADAR
GLUKOSA DAN PROFIL LIPID TIKUS YANG DIINDUKSI
DIET TINGGI LEMAK DAN FRUKTOSA**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

AHMAD

P062212024

Kepada

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

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PENGARUH PEMBERIAN DANGKE TERHADAP KADAR GLUKOSA DAN
PROFIL LIPID TIKUS YANG DIINDUKSI DIET TINGGI LEMAK DAN
FRUKTOSA

Disusun dan diajukan oleh

AHMAD

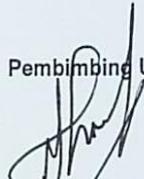
Nomor Pokok P062212024

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah
Pascasarjana Universitas Hasanuddin
pada tanggal 16 Agustus 2023

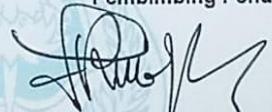
dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama


dr. Marhaen Hardjo, M.Biomed., Ph.D
NIP. 19677212 199903 1 002

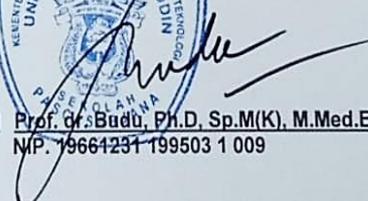
Pembimbing Pendamping


Dr.dr. Syahrjunta Kadir., M.Kes.Sp.THT
NIP. 19681230 199803 2 001

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik


dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM
NIP. 19680218 199903 2 002

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19664231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : AHMAD

NIM : P062212023

Program Studi : Ilmu Biomedik

Konsentrasi : Biokimia dan Biologi Molekuler

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 16 Agustus 2023

Yang Menyatakan,



Ahmad

PRAKATA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh

Puji syukur penulis ucapkan kehadiran Allah Subhana Wata'ala atas segala berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis yang berjudul "**Pengaruh Pemberian Dangkke Terhadap Kadar Glukosa Dan Profil Lipid Tikus Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak Dan Fruktosa**". Dalam penyusunan Tesis ini penulis tidak terlepas dari bantuan serta dukungan dari berbagai pihak. Maka dari itu, secara khusus penulis ingin menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang memberikan bantuan serta dukungan selama proses penyelesaian tesis ini:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** selaku rektor Universitas Hasanuddin atas fasilitas yang diberikan untuk mendukung proses akademik selama pendidikan di 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 Pascasarjana yang telah memberikan bantuan dalam proses penyelesaian tesis ini.
3. **dr. Marhaen Hardjo, M. Biomed.,Ph.D** selaku pembimbing utama yang dengan sabar membimbing dan memberikan arahan serta masukan-masukan dalam penyusunan tesis
4. **Dr. dr. Syahrijuita Kadir, M. Kes. Sp. THT** selaku pembimbing pendamping yang 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, Ilhamuddin., M.Sc., M.Kes., Ph.D., Sp.KJ dan dr. Gita Vita Soraya Ph.D** sebagai tim penguji tesis yang banyak memberi masukan dan arahan, sehingga penulis dapat dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini
6. Penanggung jawab dan staf laboratorium animal universitas hasanuddin makassar atas kerjasamanya serta bantuan fasilitas semasa penelitian penulis
7. Teman-teman seperjuangan prodi ilmu biomedik konsentrasi biokimia dan biologi molekuler, atas bantuan dan semangat saat proses perkuliahan, penelitian dan penyusunan tesis.

Akhirnya penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda ABD Rauf dan Ibunda Hj. suriati atas doa restu, kesabaran, pengorbanan, kasih sayang, serta memberikan dukungan semangat maupun materi selama ini

Terima kasih penulis juga sampaikan kepada seluruh pihak yang telah memberikan bantuan moril maupun materil secara tidak langsung maupun langsung yang penulis tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Akhir kata, perkenankan penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar- besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan baik yang disengaja maupun tidak disengaja selama proses menjalani pendidikan hingga terselesaikannya tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan manfaat serta pengetahuan di bidang ilmu biomedik di masa yang akan datang.

Wassalamualaikum warohmatullahi wabarokatuh

Makassar, 16 Agustus 2023

Penulis

Ahmad

ABSTRAK

AHMAD "Pengaruh Pemberian Dangke Terhadap Kadar Glukosa Dan Profil Lipid Tikus Yang Diinduksi Diet Tinggi Lemak Dan Fruktosa" (dibimbing oleh **Marhaen Hardjo** dan **Syahrijuita Kadir**)

Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan kalori dan berdampak pada akumulasi lemak di jaringan adiposa menyebabkan penurunan sensitivitas insulin yang menyebabkan diabetes melitus tipe 2 dan gangguan fraksi lipid. *Dangke* adalah keju tradisional dari Indonesia yang memiliki kandungan bakteri asam laktat dan peptida bioaktif yang menawarkan manfaat positif bagi kesehatan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek pemberian *dangke* terhadap berat badan, kadar glukosa dan kolesterol total pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa (HFFD). Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain *True Eksperimental*. Sebanyak dua puluh empat ekor tikus Spargue Dawley dengan berat 100-200 g digunakan dalam penelitian ini. Hewan dibagi menjadi enam kelompok yang masing-masing kelompok terdiri dari empat ekor tikus. Grup 1 disajikan sebagai ND (menerima diet standar). Grup 2 sebagai HFFD diberi makan tinggi lemak dan fruktosa. Grup 3 dan 4 diberi makan HFFD dan masing-masing menerima acarbose 0,9 dan orlistat 1,08 mg/200 g. grup 5 dan 6 diberi makan HFFD dan *dangke* masing-masing 1,8 dan 3,6 g/200 g.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian *dangke* dapat menghambat kenaikan berat badan paling baik pada dosis 1,8 gram/200 gram bobot badan dengan presentase peningkatan 14%. Secara signifikan $p < 0,05$ menurunkan kadar glukosa darah dibandingkan dengan kelompok HFFD. pemberian *dangke* menurunkan profil lipid secara signifikan $P < 0,05$, kecuali HDL $p > 0,05$ dibandingkan dengan kelompok HFFD. Pemberian *dangke* secara signifikan dapat menghambat aktivitas enzim amilase dan lipase $p < 0,05$ dibandingkan dengan kelompok HFFD.

Disimpulkan bahwa Pemberian *dangke* dapat mencegah peningkatan kadar glukosa darah, profil lipid dan menghambat aktivitas enzim amilase dan lipase usus halus tikus yang diinduksi HFFD

Kata kunci: Dangke, Hiperglikemia, hyperlipidemia, amilase, lipase



ABSTRACT

AHMAD "Effect of Dangke Administration on Glucose Levels and Lipid Profile of Rats Induced by High Fat and Fructose Diet" (supervised by **Marhaen Hardjo** and **Syahrijuita Kadir**)

Obesity occurs due to caloric imbalance and has an impact on fat accumulation in adipose tissue causing a decrease in insulin sensitivity leading to type 2 diabetes mellitus and lipid fraction disorders. Dangke is a traditional cheese from Indonesia that contains lactic acid bacteria and bioactive peptides that offer positive benefits for health

This study aimed to evaluate the effect of dangke administration on body weight, glucose levels and total cholesterol in rats induced by a high-fat and fructose diet (HFFD). This research is experimental research with a True Experimental design. A total of twenty-four Sprague Dawley rats weighing 100-200 g were used in this study. Animals were divided into six groups, each group consisting of four mice. Group 1 is presented as ND (receiving a standard diet). Group 2 as HFFD is fed high in fat and fructose. Groups 3 and 4 were fed HFFD and received 0.9 acarbose and 1.08 mg/200 g orlistat, respectively. Groups 5 and 6 were fed HFFD and dangke 1.8 and 3.6 g/200 g, respectively.

The results showed that giving dangke can inhibit weight gain best at a dose of 1.8 grams / 200 grams of body weight with a percentage increase of 14%. Significantly, $p < 0.05$ decreased blood glucose levels compared to the HFFD group. dangke administration significantly decreased lipid profile $P < 0.05$, except HDL $p > 0.05$ compared to the HFFD group. Dangke administration significantly inhibited the activity of amylase and lipase enzymes $p < 0.05$ compared to the HFFD group

It was concluded that Dangke administration could prevent increased blood glucose levels, lipid profiles and inhibit the activity of HFFD-induced rat amylase and small intestine lipase enzymes.

Keywords: *Dangke, Hyperglycemia, hyperlipidemia, amylase, lipase*



DAFTAR ISI

TESIS.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat ilmiah	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Dangke	6
2.1.1 Definisi dangke	6
2.1.2 Kandungan gizi dangke.....	8
2.2 Diabetes Melitus	10
2.2.1 Klasifikasi diabetes melitus.....	12
2.2.2 Diagnosis diabetes.....	12
2.2.3 Terapi diabetes melitus	13
2.3 Dislipidemia.....	15

2.3.1 Patofisiologi dislipidemia.....	15
2.3.2 Klasifikasi dislipidemia.....	18
2.3.3 Pencegahan dislipidemia.....	20
2.4 Enzim α -Amilase Dan Lipase.....	22
2.4.1 Enzim α -amilase	22
2.4.2 Enzim lipase.....	24
2.5 Usus Halus (<i>Intestinum tenue</i>).....	26
2.6 Pakan Tinggi Lemak Dan Fruktosa	30
2.7 Tikus Sebagai Hewan Coba	31
2.8 Kerangka Teori	33
2.9 Kerangka Konsep.....	34
2.10 Hipotesis.....	34
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	35
3.1 Jenis Penelitian.....	35
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	35
3.3 Rancangan Penelitian	35
3.4 Populasi Dan Sampel	35
3.4.1 Kriteria inklusi.....	36
3.4.2 Kriteria eksklusi	36
3.5 Alat Dan Bahan.....	36
3.6 Prosedur Kerja.....	37
3.6.1 Pembuatan sediaan dangke	37
3.6.2 Penentuan dosis	37
3.6.3 Penginduksian hiperglikemia dan hiperlipidemia tikus	38
3.6.4 Pengukuran kadar glukosa darah tikus.....	38
3.6.5 Pengukuran profil lipid	38
3.6.6 Pembuatan ekstrak usus halus	39
3.6.7 Pengukuran aktivitas enzim α -amilase	39
3.6.8 Pengukuran aktivitas enzim lipase	39
3.7 Analisis Data	40
3.8 Definisi Operasional	40
3.9 Alur Penelitian.....	42
BAB IV	43

4.1 Hasil.....	43
4.1.1 Hasil pengukuran berat badan	43
4.1.2 Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa	43
4.1.3 Hasil pengukuran kadar total kolestrol.....	44
4.1.4 Hasil pengukuran kadar HDL	45
4.1.5 Hasil pengukuran kadar trigliserida	46
4.1.6 Hasil perhitungan kadar LDL.....	46
4.1.7 Hasil pengukuran aktivitas enzim α -amilase dan lipase	47
4.2 Pembahasan.....	48
4.2.1 Pengaruh pemberian dangke terhadap berat badan	50
4.2.2 Pengaruh pemberian dangke terhadap kadar glukosa	50
4.2.3 Pengaruh pemberian dangke terhadap profil lipid.....	52
4.2.4 Pengaruh pemberian dangke terhadap aktivitas amilase dan lipase	55
4.2.5 Mekanisme aksi dangke	57
BAB V	58
PENUTUP.....	58
5.1 Kesimpulan.....	58
5.2 Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	69

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Diagnostik diabetes melitus pada manusia	13
Tabel 2.2. Kriteria diabetes melitus pada tikus (Fajardo et al., 2014)	13
Tabel 2.3. Klasifikasi dislipidemia European Atherosclerosis Society (EAS) (Yuniarti, 2019).	19
Tabel 2.4. Klasifikasi dislipidemia national cholesterol education program adult treatment panel III (Yuniarti, 2019).....	19
Tabel 2.5. profil lipid normal tikus (Gani et al., 2013; Riesanti, 2013).....	20
Tabel 4.6. Pengukuran aktivitas enzim α -amilase dan lipase	48

Daftar Gambar

Gambar 4. 1 Hasil pemeriksaan berat badan.....	43
Gambar 4. 2 Hasil pengukuran kadar glukosa darah puasa.....	44
Gambar 4. 3 Hasil pengukuran kadar kolestrol total	45
Gambar 4. 4 Hasil pengukuran kadar HDL	45
Gambar 4. 5 Hasil pengukuran kadar trigliserida	46
Gambar 4. 6 hasil perhitungan kadar LDL	47

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Keterangan/Arti
μ	Mikroliter
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ATP	Adenosine Triphosphate
BAL	<i>Bakteri Asam Laktat</i>
CETP	<i>Cholesterol Ester Transfer Protein</i>
DM	<i>Diabetes Melitus</i>
DPP IV	<i>Dipeptidyl Peptidase IV</i>
DTLF	Diet Tinggi Lemak dan Fruktosa
EAS	European Atherosclerosis Society
ENS	<i>Enteric Nervous System</i>
GLUT5	<i>Glucose Transporter 5</i>
GLP-1	<i>Glucagon-Like Peptide</i>
HDL	<i>High Density lipoprotein</i>
HFFD	High Fat and Fruktosa Diet
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
LDL	<i>Low-Density Lipoproteins</i>
LPL	Lipoprotein Lipase
NKT	<i>Natural Killer T</i>
OAD	Obat Antidiabetes Oral
RAL	Rancangan Acak Lengkap
SGLT1	Sodium/Glucose Cotransporter
VLDL	<i>Very LowDensity Lipoproteins</i>
Whey	Bagian cair dari susu yang tidak menggumpal saat pembuatan keju

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia kronik yang terjadi karena kelainan sekresi insulin yang tidak cukup untuk tubuh, penggunaan insulin yang tidak efektif (resistensi), atau kombinasi keduanya (Rahayu, 2018). *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan 536,6 juta orang hidup dengan diabetes (terdiagnosis atau tidak terdiagnosis) pada tahun 2021, dan jumlah ini diproyeksikan meningkat 46%, mencapai 783,2 juta pada tahun 2045. Diabetes melitus telah menyebabkan 6,7 juta kematian pada tahun 2021 atau 1 orang meninggal akibat diabetes melitus setiap 5 detik, jumlah kematian terbanyak adalah Tiongkok mencapai 1,39 juta orang, Indonesia menempati posisi keenam kematian akibat diabetes melitus yaitu sebanyak 236 ribu (Ogurtsova et al., 2022).

Kejadian diabetes melitus ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah, gangguan metabolisme karbohidrat, lipid, dan protein (Kajaria et al., 2013). Kejadian diabetes melitus dapat berdampak pada proses metabolisme lemak yang dikenal dengan istilah dislipidemia. Dislipidemia adalah terjadinya peningkatan kadar kolesterol total, LDL (*Low Density Lipoprotein*) atau kadar trigliserida, penurunan konsentrasi HDL (*High Density Lipoprotein*), atau beberapa kombinasi dari abnormalitas tersebut dapat menjadi salah satu prediktor morbiditas dan mortalitas untuk beberapa penyakit kardiovaskular (Dewi & Anggreani, 2021). Dislipidemia adalah fenomena umum pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang ditandai dengan profil lipid abnormal karena resistensi atau defisiensi insulin mempengaruhi enzim kunci dan jalur metabolisme lipid. Komponen signifikan paling umum dari kelainan metabolisme lipid pada penderita diabetes melitus tipe 2 adalah hipertrigliseridemia, penurunan kadar kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL), dan peningkatan konsentrasi partikel *low-density lipoproteins* (LDL) (Ahmmed et al., 2021).

Alfa amilase mengkatalisis langkah pertama dalam pemecahan pati dengan menghidrolisis polisakarida (pati) menjadi 3 produk utama; maltosa, maltotriosa dan limit dekstrin sementara α -glukosidase mengkatalisis langkah akhir pencernaan pati dan disakarida. Inhibitor α -amilase berikatan langsung dengan beberapa situs

aktif enzim, sehingga terjadi pengurangan hidrolisis karbohidrat di usus kecil yang berdampak pada pencegahan peningkatan glukosa darah postprandial (Ahmed et al., 2020; Gong et al., 2020) Enzim lipase terdapat dalam sistem pencernaan termasuk lipase saliva, lipase lambung dan lipase pankreas, lipase pankreas memiliki peranan penting diantara lipase yang lain karena secara langsung mempengaruhi penyerapan asam lemak di usus karena dekomposisi atau pembentukan asam lemak bebas dan monoasilgliserol sebanyak 50-70%, sedangkan di lambung hanya berkisar 10-30% (T. Liu et al., 2020). Lipase pankreas adalah enzim kunci dalam pencernaan lipid, bertanggung jawab untuk penyerapan lemak makanan melalui pemecahan triasilgliserol menjadi asam lemak bebas dan monoacylglycerol di lumen usus. Inhibitor lipase akan berikatan dengan situs aktif lipase lambung dan usus halus mengubah konformasi lambung/trypsin, menghambat aktivitas katalitiknya, adanya inhibitor lipase pankreas dapat memperbaiki keadaan dislipidemia dengan menunda penyerapan lipid (Inthongkaew et al., 2017; T. Liu et al., 2020).

Penghambatan enzim penghidrolisis lipid dan karbohidrat, yaitu α -amilase dan lipase di organ pencernaan merupakan salah satu pendekatan yang digunakan dalam pencegahan dan pengobatan diabetes serta komplikasi sekundernya (Tiss et al., 2020). Beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa mengonsumsi susu dan produk olahan susu dikaitkan dengan penurunan risiko diabetes tipe 2, sindrom metabolik dan penyakit jantung (S. Liu et al., 2006; van Dam et al., 2002)., Memperbaiki keadaan obesitas (Dougkas et al., 2011)., Pengobatan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 (Aune et al., 2013) dan penurunan risiko stroke (Alexander et al., 2016). Penambahan produk susu dapat mengurangi risiko penyakit kardiometabolik melalui pengurangan glukosa dan trigliserida postprandial, hal ini terjadi karena kandungan protein atau senyawa bioaktif fungsional yang dimiliki susu (Leary & Tanaka, 2020).

Konsumsi produk olahan susu juga memberikan manfaat terhadap kesehatan. Ada berbagai jenis olahan susu di Indonesia yang memiliki manfaat terhadap kesehatan seperti: Dadih berfungsi sebagai ACE-Inhibitor (Chalid et al., 2018)., Susu unta fermentasi memiliki manfaat sebagai antioksidan, antidiabetik, ACE-inhibitor dan antiproliferatif (Ayyash, Al-Dhaheri, et al., 2018)., Yoghurt Probiotik Susu Kambing berfungsi sebagai antidiabetes dengan menghambat α -Glukosidase (Wihansah et al., 2018)., yoghurt sinbiotik memiliki efek Antibakteri dan Antiproliferatif terhadap sel kanker (Sah et al., 2016) dan yoghurt susu

kambing sebagai antioksidan (Mahdi et al., 2018). Pada penelitian ini kami menawarkan salah satu produk olahan susu sapi asal Kabupaten Enrekang yaitu dangke dalam pencegahan diabetes melitus tipe 2 dan dislipidemia yang diamati pada hewan coba.

Dangke merupakan olahan susu sapi khas Enrekang, Sulawesi Selatan, dangke dikelompokkan menjadi keju lunak yang dibuat dengan memanfaatkan enzim *papain* yang terkandung dalam getah buah pepaya. Dangke mengandung asam propanoat, asam miristat, asam askorbat, asam palmitat, asam stearat, asam oleat, asam linoleat, provitamin D, squalene dan kolesterol asetat yang memiliki beberapa manfaat kesehatan dalam tubuh seperti antioksidan, Hiperkolesterolemia, Pencegah kanker, aktivitas antibakteri, Anti inflamasi dan antiandrogenik (Yusuf et al., 2022).

Selain kandungan nutrisi yang dibutuhkan tubuh dangke juga memiliki beberapa jenis bakteri yang tergolong sebagai probiotik seperti *Streptococcus lutetiensis*, *Weissella confusa* dan *Streptococcus equines* yang dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen serta menurunkan kadar kolesterol total dalam tubuh dengan cara menghambat sintesis kolesterol (Fadhilah et al., 2015; Malaka et al., 2022; Nur Fatmawati, 2017; S. Sulmiyati & Said, 2018; Wu et al., 2017) memperbaiki kondisi obesitas (S.-Y. Park et al., 2016), diabetes melitus tipe 2 (Baruzzi et al., 2011) dan hyperlipidemia (Shao et al., 2017). Dalam whey dangke juga mengandung peptida bioaktif seperti lysozyme, lactoferrin, dan imunoglobulin yang dapat menghambat bakteri patogen tertentu (Yusuf et al., 2022). (R Malaka et al., 2021) melakukan isolasi asam amino dan kandungan mineral lainnya dalam dangke, didapatkan kandungan seperti *arginin* 3,6%, *histidin* 2,3%, *isoleusin* 5,1%, *leusin* 9,2%, *lisin* 7,3%, *metionin* 4,1%, *triptofan* 1,3%, kalsium 216 mg, 101g fosfor, 0,2 gram zat besi, 80 gram vitamin A, 0,8 gram vitamin B2, Kandungan lemak 5-10%, protein 16-17%, laktosa 4-8% dan nilai kalori 362-380 kkal.

Saat ini telah terbukti dangke memiliki beberapa manfaat kesehatan seperti adanya kandungan bakteri *Lactobacillus fermentum* dan *Lactobacillus plantarum* berpotensi menjadi bakteri probiotik (Nur et al., 2015)., menurunkan kadar kolesterol (R. M. Sulmiyati, 2017)., Meningkatkan fosfat, kalsium dan penurunan koloni bakteri pada plak gigi (Samad et al., 2018)., Meningkatkan status gizi anak

(Wijaya, 2021) dan meningkatkan kadar Hb ibu hamil dengan anemia (Riyandani et al., 2020).

Pendekatan farmakologi dan non farmakologi telah diterapkan dalam pencegahan dan pengobatan diabetes melitus tipe 2 dan dislipidemia, namun penderita diabetes melitus dan dislipidemia terus mengalami peningkatan tiap tahunnya, Berdasarkan permasalahan ini maka penulis tertarik untuk melakukan telaah ilmiah dalam bentuk penelitian untuk membuktikan potensi yang dimiliki dangke sebagai makanan fungsional yang dapat mencegah peningkatan kadar glukosa darah dan memperbaiki profil lipid tikus yang diinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti merumuskan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana pengaruh pemberian dangke terhadap kadar glukosa dan profil lipid serum tikus yang diinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa?
2. Bagaimana pengaruh pemberian dangke terhadap aktivitas enzim α -amilase dan lipase usus halus tikus yang diinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian dangke terhadap aktivitas enzim α -amilase dan lipase usus halus dan pengaruhnya terhadap kadar glukosa serum dan profil lipid tikus model yang diinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian dangke terhadap kadar glukosa serum pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa
2. Mengetahui pengaruh pemberian dangke terhadap profil lipid serum tikus yang diinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa
3. Mengetahui pengaruh pemberian dangke terhadap aktivitas enzim α -amilase usus halus tikus yang diinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa
4. Mengetahui pengaruh pemberian dangke terhadap aktivitas enzim lipase usus halus tikus yang diinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat ilmiah

1. Memberikan bukti ilmiah mengenai mekanisme dangke dalam mencegah kejadian diabetes melitus tipe 2 dan dislipidemia
2. Memberikan bukti ilmiah mengenai kemampuan dangke dalam menghambat aktivitas enzim α -amilase dan lipase
3. Penelitian ini dapat menjadi bahan rujukan penelitian sejenis selanjutnya

1.4.2 Manfaat praktis

1. Memberikan Informasi kepada pemerintah bahwa pangan lokal dangke merupakan makanan yang memiliki dampak positif terhadap Kesehatan, yang mampu mencegah keadaan diabetes melitus tipe 2 dan dislipidemia
2. Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat kesehatan yang dimiliki oleh dangke, sehingga diharapkan adanya peningkatan konsumsi dangke di kalangan masyarakat

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dangke

Susu mengandung Sebagian besar bahan pangan yang dibutuhkan tubuh seperti air, lemak, protein, karbohidrat, mineral, dan vitamin. Jumlah zat gizi yang terkandung dalam susu memiliki perbandingan yang sempurna dan mudah dicerna oleh tubuh, hal inilah yang menjadikan susu sebagai salah satu bahan makanan yang penting untuk manusia (Sigit et al., 2021). Berdasarkan kandungan tersebut menjadikan susu sebagai media yang cocok untuk pertumbuhan berbagai mikroorganismes yang dapat memperpendek waktu penyimpanan susu (Habibah, 2018). Salah satu upaya untuk memperpanjang waktu penyimpanan susu adalah dengan mengubah menjadi bahan makanan lain seperti dangke yang dapat meningkatkan cita rasa susu tetapi tidak mengurangi kandungan gizi dari susu itu sendiri. Pembuatan dangke di bantu dengan bantuan enzim *papain* dan pemanasan untuk menggumpalkan susu.

Dangke adalah jenis Keju dari Indonesia yang diproduksi menggunakan enzim *papain* sebagai koagulan, dangke yang dibuat dengan jumlah koagulan yang lebih rendah memiliki rasa yang lebih baik. Penggunaan enzim *papain* sebanyak 0,10g pada 2,5 L susu menunjukkan hasil terbaik untuk uji fisik seperti rasa, warna akhir, kepadatan dan tekstur, mungkin karena jumlah koagulan yang lebih rendah dikaitkan dengan *protease activity* yang lebih rendah (Nicosia et al., 2022)

2.1.1 Definisi dangke

Dangke adalah produk olahan susu sapi/kerbau yang menjadi makanan khas dari kabupaten Enrekang, Sulawesi Selatan. Dangke dikategorikan sebagai keju lunak karena kandungan airnya yang tinggi, pada proses pembuatan dangke susu digumpalkan menggunakan enzim papain yang diperoleh dari getah buah pepaya (S. Sulmiyati & Said, 2018).

Pada proses pembuatan dangke tidak menggunakan enzim rennet untuk koagulasinya melainkan menggunakan enzim papain yang berasal dari getah buah pepaya, enzim papain paling banyak terdapat pada getah buah pepaya (Irfan, 2018). Dalam getah pepaya mengandung Enzim protease dan peptidase yang berperan penting dalam proses hidrolisis protein dengan cara memecah

ikatan protein menjadi peptida, kemudian memecah peptida menjadi asam amino. Gabungan dari kedua enzim ini dapat menghidrolisis sekitar 90% ikatan peptida (Shu et al., 2018)

Enzim *papain* berwarna putih keabu-abuan berbentuk serbuk mikroskopis dapat larut dalam air dan gliserol dan tidak larut dalam pelarut organik biasa. Enzim *papain* merupakan jenis enzim yang memiliki manfaat dalam bidang industri seperti farmasi, industri kosmetik, dan tekstil, ketersediaannya di alam dalam jumlah banyak tidak menimbulkan efek toksik dan tidak memiliki efek samping (Prihatini & Dewi, 2021).

Enzim papain memiliki kemampuan dalam menghidrolisis protein yang terkandung di dalam susu sapi dan mengubahnya menjadi peptida yang memiliki massa molekul kecil sehingga memudahkan pencernaan dan penyerapan protein oleh tubuh manusia. Menurut hasil penelitian (Shu et al., 2018) enzim papain memiliki derajat hidrolisis pada susu sapi maksimum 17,2%, pada 340 menit.

Proses pembuatan dangke susu sapi di Enrekang melalui tiga proses, yaitu proses pemanasan susu, penambahan getah pepaya yang bertujuan untuk menggumpalkan susu, terakhir adalah penyaringan, pencetakan dan pengemasan. Cetakan yang digunakan dalam pembuatan dangke memiliki bentuk dan ukuran yang bervariasi, cetakan paling umum yang digunakan adalah tempurung kelapa karena dianggap tidak mempengaruhi cita rasa dari dangke, penggunaan cetakan dan proses pembuatan dangke ini dilakukan secara turun-temurun dan tidak mengalami perubahan yang signifikan dari generasi ke generasi sejauh ini modifikasi yang dilakukan dalam pembuatan dangke adalah penggunaan alat yang sedikit mengikuti perkembangan zaman, dalam satu cetakan dibutuhkan sekitar 1-1,5 liter susu segar (Hatta et al., 2014).

Pengembangan dangke sebagai makanan fungsional dengan berbagai manfaat masih memerlukan berbagai upaya penelitian dan pembinaan untuk mencapai skala nasional. Susu yang digunakan sebagai Bahan baku dalam pembuatan dangke memiliki kandungan gizi yang lengkap dan seimbang, serta mutu gizi protein yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan protein nabati (Hatta et al., 2014). Penelitian dalam bidang kesehatan harus terus dilakukan untuk mengungkap manfaat bagi kesehatan yang dimiliki dangke, sehingga diharapkan kedepannya dangke bukan hanya sebagai makanan sehari-hari tetapi bisa menjadi obat alternatif untuk berbagai jenis penyakit.

Pada proses pembuatan dangke akan menghasilkan limbah yakni *whey* dapat juga diolah menjadi produk yang bergizi, saat ini limbah hasil pembuatan dangke diolah menjadi minuman susu substitusi dan juga sebagai pakan ternak. Menurut (R. M. Sulmiyati, 2017) menyatakan bahwa kandungan *whey* dangke terbukti sebagai anti kolesterol melalui kandungan *lactoferrin* senyawa ini yang bertanggung jawab terhadap kemampuan konsentrat protein mencegah oksidasi LDL.

2.1.2 Kandungan gizi dangke

Saat ini konsumen produk olahan susu semakin tertarik pada produk-produk susu hasil fermentasi yang memiliki dampak positif terhadap kesehatan melalui kandungan probiotik dan prebiotik yang dimilikinya. Proses hidrolisis enzimatis atau fermentasi dapat menghasilkan golongan peptida yang mudah dicerna oleh tubuh yang memiliki manfaat kesehatan. Salah satu fungsi peptida tersebut sebagai inhibitor aktivitas ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) enzim yang bertanggung jawab terjadinya hipertensi yang berkaitan dengan kondisi diabetes melitus tipe 2. Dangke merupakan salah satu produk olahan susu dengan proses hidrolisis enzimatis, kandungan senyawa bioaktif dangke bermanfaat untuk mengurangi penyerapan kolesterol, serta mencegah peningkatan berat badan (Soenarno et al., 2013).

Berdasarkan kandungan airnya dangke tergolong sebagai keju lunak dengan kandungan air mencapai 45,75% berwarna putih dan elastis, kandungan lemak sebanyak 32,81%, Protein 17,20%, dan mineral lainnya 2,32% (Rahman, 2014). Menurut (Ratmawati Malaka et al., 2015) kualitas dangke terbaik dengan pemanasan 75°C, menggunakan konsentrasi getah pepaya 0,5%, menghasilkan dangke dengan struktur yang padat, kadar protein 17,94%, kadar lemak 24,29%, laktosa 14,12%, asam laktat 0,29% dengan pH 5,93. Selain itu (R Malaka et al., 2021) mengisolasi beberapa jenis asam amino dangke adalah *arginin* (Arg) 3,6%, *histidin* (His) 2,3%, *isoleusin* (Ile) 5,1%, *leusin* (Leu) 9,2%, *lisin* (Lys) 7,3%, *metionin* (Met) 4,1%, *triptofan* (Trp) 1,3%, kadar kalsium 216 mg, 101 gram fosfor, 0,2g Fe, 80 gram Retinol, 0,8g riboflavin, Kandungan lemak 10%, protein 16-17%, laktosa 4-8% dan nilai kalori 362-380 kcal.

Peptida bioaktif yang diturunkan dari makanan seperti susu, telur, ikan, kacang-kacangan, dan hidrolisat protein telah dikaitkan dengan sejumlah manfaat

kesehatan. Beberapa peptida dengan potensi anti diabetes telah diidentifikasi yang mampu menurunkan kadar glukosa dalam darah, meningkatkan penyerapan insulin dan menghambat enzim kunci yang terlibat dalam pengembangan dan perkembangan diabetes seperti α -amilase, α -glukosidase, dan DPP IV serta bertindak sebagai *agonist glucagon-like peptide 1* (GLP-1). Selain berfungsi dalam perbaikan diabetes melitus tipe 2 peptida bioaktif juga berkontribusi dalam perbaikan dislipidemia dengan mengganggu kelarutan misel dan penyerapan kolesterol makanan, mengubah sirkulasi asam empedu enterohepatik dan meningkatkan katabolisme kolesterol, dan mengatur protein dan gen lipogenik. Peptida ini biasanya dienkripsi dalam urutan protein induknya dan dilepaskan selama pematangan, atau hidrolisis kimia, mikroba, atau enzimatik, Sumber makanan hewani yang paling banyak dieksplorasi antara lain susu, telur, dan protein daging (Antony & Vijayan, 2021; Udenigwe & Rouvinen-Watt, 2015).

Peptida, selain karakteristik nutrisinya sebagai sumber asam amino, diketahui juga memiliki efek kesehatan yang menguntungkan, karena dapat menghadirkan kemampuan untuk berinteraksi langsung dengan jalur metabolisme manusia, bertindak sebagai promotor kesehatan dan dalam mitigasi proses penuaan, peptida yang dilepaskan dari makanan dapat bertindak pada penghambatan enzim kunci dalam proses gangguan metabolisme seperti resistensi insulin (Tacias-Pascacio et al., 2021).

Peptida bioaktif mampu mengikat asam empedu yang dapat menghambat reabsorpsi asam empedu di *ileum*, sehingga menurunkan kadar kolesterol darah (Y. W. Park & Nam, 2015). Selain itu peptida bioaktif susu juga mampu meningkatkan respons insulin postprandial dan menurunkan respons glukosa darah postprandial (Hidayat et al., 2019) Peptida bioaktif memiliki kemampuan untuk menempati situs pengikatan katalitik dan substrat enzim dan mencegah α -amilase mengikat atau menghidrolisis substrat (polimer karbohidrat). Selain itu peptida bioaktif juga dapat menempel pada pati dan mencegahnya untuk dicerna (Evaristus et al., 2018)

Selain diperkaya dengan kandungan gizi yang cukup tinggi dangke juga memiliki kandungan bakteri probiotik, keadaan bakteri BAL pada dangke memiliki dampak positif dalam bidang Kesehatan (Burhan et al., 2017; Faridah et al., 2017; Nur et al., 2015; R. M. Sulmiyati, 2017). Adapun manfaat probiotik dalam tubuh adalah 1. Fungsi perlindungan, yaitu kemampuan untuk menghambat

pertumbuhan bakteri patogen pada saluran pencernaan dengan cara memproduksi zat anti mikroba. 2. Meningkatkan sistem imun, probiotik memiliki kemampuan dalam menginduksi pembentukan IgA, mempengaruhi aktivitas aktivasi makrofag, modulasi sitokin, serta menginduksi *hyporesponsiveness* antigen yang berasal dari pangan. 3. Probiotik bermanfaat pada sistem metabolisme, probiotik memiliki kemampuan untuk mendegradasi laktosa yang terkandung pada susu fermentasi sehingga dapat juga dimanfaatkan oleh orang-orang yang menderita laktosa intoleran, selain itu probiotik juga dapat menurunkan konsentrasi serum kolesterol (Nur Fatmawati, 2017). Penghambatan enzim *HMG-CoA reductase* memiliki peran penting dalam proses sintesis kolesterol, penghambatan enzim ini akan menurunkan sintesis kolesterol endogen dalam tubuh. BAL akan menyekresikan lipopolisakarida atau endotoksin yang memicu peradangan tingkat rendah yang menyebabkan Perubahan homeostasis glukosa dan mengurangi peredaran glukosa dalam darah yang berlebih (Kocsis et al., 2020).

Dampak probiotik pada metabolisme glukosa dapat bekerja melalui beberapa mekanisme yang berbeda. Pertama, melalui aktivitas antioksidan probiotik mampu memperbaiki kerusakan oksidatif penyebab diabetes melitus, kedua probiotik dapat mencegah kerusakan oksidatif dengan cara menghambat peroksidase lipid dan meningkatkan kadar antioksidan glutathione, superoxide dismutase dan glutathione peroxidase pada tikus diabetes melitus, ketiga probiotik memberikan efek anti-diabetes akibat insulin resistan melalui peningkatan sel *Natural Killer T* (NKT), Selain itu, probiotik juga dapat memperbaiki metabolisme glukosa dengan meningkatkan bioavailabilitas gliklazid, menghambat dan atau menunda penyerapan glukosa usus (Zhang et al., 2016).

2.2 Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kondisi meningkatnya kadar glukosa dalam darah yang dapat menyebabkan suatu kesakitan atau terjadi gangguan metabolisme kronis. DM disebabkan banyak faktor atau multi etiologi yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa serum yang diakibatkan oleh disfungsi insulin yang berdampak pada gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Terjadinya resistan atau kekurangan insulin disebabkan oleh adanya gangguan yang terjadi pada sel-sel beta Langerhans di kelenjar pankreas, atau kurangnya responsif sel-sel tubuh terhadap insulin. Penderita diabetes melitus Amerika

Serikat pada 2018 mencapai 34,2 juta atau 10,5 % dari total penduduk. 34,1 juta orang berusia diatas 18 tahun dan 7,3 juta penderita usia di bawah 18 tahun. Saat ini diperkirakan orang dewasa dengan rentang usia 65 tahun atau lebih dengan diabetes melitus mencapai 26,8%, Seiring bertambahnya usia maka seseorang memiliki risiko untuk terkena diabetes melitus semakin meningkat (Ritchie et al., 2020).

Data dari Federasi Diabetes International (IDF) peningkatan penderita diabetes melitus terjadi peningkatan setiap negara, saat ini Indonesia merupakan negara Asia yang menempati posisi ke 7 penderita diabetes terbanyak dengan jumlah penderita mencapai 10 juta. Diperkirakan tahun 2045 mendatang jumlah penderita DM mengalami peningkatan mencapai 629 juta jiwa, dari angka tersebut hampir separuh penderita berasal dari negara-negara Asia seperti India, China, dan Indonesia (Pakha & Putra, n.d.).

Federasi Diabetes International (IDF) memperkirakan 536,6 juta orang mengalami diabetes (terdiagnosis atau tidak terdiagnosis) pada tahun 2021, dan jumlah ini diproyeksikan meningkat 46%, mencapai 783,2 juta pada tahun 2045. Diabetes melitus telah menyebabkan 6,7 juta kematian pada tahun 2021 atau 1 orang meninggal akibat diabetes melitus setiap 5 detik, jumlah kematian terbanyak adalah Tiongkok mencapai 1,39 juta orang, Indonesia menempati posisi keenam kematian akibat diabetes melitus yaitu sebanyak 236 ribu (Ogurtsova et al., 2022).

Diabetes umumnya diawali dengan pra diabetes yaitu menjalankan pola hidup yang kurang sehat, dalam kurun waktu 5-10 tahun kondisi ini akan semakin memburuk dan meningkatkan seseorang terserang beberapa penyakit seperti, diabetes melitus, stroke, dan jantung. Di Indonesia sendiri penderita pra diabetes lebih banyak dibandingkan penderita diabetes, seseorang dikatakan pra diabetes jika kadar glukosa darahnya melebihi batas normal, tetapi belum mencapai kategori kadar glukosa penderita diabetes, kadar glukosa penderita pra diabetes berkisar antara 100-125 mg/dL, lebih tinggi dari kadar normal (Syamsiyah, 2022)

Sebagian besar diabetes disebabkan oleh penurunan kerja organ akibat penuaan atau karena gaya hidup yang tidak sehat. Adanya destruksi atau kerusakan sel beta pankreas akibat reaksi imun merupakan penyebab utama penyakit diabetes melitus tipe 1. Sistem imun akan merusak sel beta pankreas sehingga kehilangan kemampuannya memproduksi insulin yang berakibat pada

peningkatan kadar glukosa dalam darah. Diabetes melitus tipe 2 terjadi akibat dari resistensi insulin yang terjadi, insulin kehilangan kemampuannya untuk bertindak sebagai transporter glukosa menuju sel untuk kemudian diubah menjadi energi, sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah (Syamsiyah, 2022).

2.2.1 Klasifikasi diabetes melitus

Asosiasi Diabetes Amerika 2017 mengelompokkan diabetes menjadi beberapa tipe antara lain:

1. Diabetes melitus tipe I, hasil interaksi genetik, lingkungan dan faktor imunologis seperti adanya indikasi autoimun yang mengakibatkan destruksi sel beta pankreas dan defisiensi insulin
2. Diabetes melitus tipe II, terjadi akibat resistensi insulin dan atau sekresi insulin yang abnormal
3. Diabetes kehamilan (diabetes gestasional) adalah diabetes yang timbul pada ibu hamil trimester 2 atau 3 masa kehamilan
4. Diabetes tipe lain, terjadi akibat adanya sindrom diabetes monogenik, diabetes yang disebabkan oleh obat-obatan dan bahan kimia (penggunaan glukokortikoid, pada pengobatan penderita HIV/AIDS, dan pasien pasca transplantasi).

2.2.2 Diagnosis diabetes

Diabetes melitus menyebabkan kerusakan pada lapisan endotel arteri akibat dari tingginya kadar glukosa dalam darah, atau akibat dari komplikasi sekundernya seperti adanya peningkatan kadar lipid dalam darah. Gejala yang sering muncul dari penderita diabetes adalah penurunan berat badan, intensitas buang air kecil yang meningkat, cepat merasa lapar, penglihatan kabur, kesemutan, gatal-gatal, impoten dan gatal bagian vagina pada perempuan (Syamsiyah, 2022).

Gejala lain termasuk glikosuria, ketosis, asidosis dan koma. Untuk parameter glukosa plasma, American Diabetes Association merekomendasikan parameter glukosa puasa sebagai acuan utama untuk mendiagnosis diabetes onset dewasa. Selain itu, juga dapat ditentukan dengan glukosa plasma 2 jam setelah konsumsi glukosa. Jika kadar glukosa plasma tidak dapat ditentukan dengan pasti, pemeriksaan dapat diulangi pada hari berikutnya (Syamsiyah, 2022).

Tabel 2. 1. Diagnostik diabetes melitus pada manusia

Jenis pemeriksaan	Normal (mg/dL)	Gangguan (mg/dL)	Diabetes melitus (mg/dL)
Glukosa puasa	< 100	100-125	≥ 126

Tabel 2. 2. Kriteria diabetes melitus pada tikus (Fajardo et al., 2014)

Jenis pemeriksaan	Normal (mg/dL)	Gangguan (mg/dL)	Diabetes melitus (mg/dL)
Glukosa puasa	< 200	200-250	≥ 250

2.2.3 Terapi diabetes melitus

Pengendalian diabetes melitus dapat dicegah dengan memperbaiki pola makan, membiasakan aktivitas fisik dan konsumsi obat. Pengobatan diabetes dibagi menjadi dua pendekatan, yaitu pendekatan tanpa obat (terapi non farmasi) dan pendekatan lain dengan obat (terapi farmakologi). Pendekatan ini dilakukan dengan harapan dapat mempertahankan kadar glukosa plasma dalam kisaran normal dan mencegah atau meminimalkan risiko komplikasi diabetes. (Megawati et al., 2020).

Terapi non-farmakologi. 1. **Diet.** Bagi penderita diabetes melitus dianjurkan diet dengan komposisi yang seimbang, dalam hal ini karbohidrat, protein dan lemak. Pengaturan asupan kalori sesuai aktivitas fisik, pada akhirnya ditujukan untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal. Mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan respons sel beta terhadap stimulasi glukosa.

2. **Olahraga** Meningkatkan aktivitas fisik dengan cara berolahraga secara rutin dapat menurunkan gula darah dan mempertahankan kadar gula darah normal karena dapat meningkatkan jumlah dan aktivitas reseptor insulin dalam tubuh serta meningkatkan penggunaan glukosa. (Ifada et al., 2017)

Terapi farmakologi. Ketika terapi obat (diet dan olahraga) gagal mengontrol glukosa darah pasien, langkah selanjutnya dalam manajemen obat harus diambil, baik berupa obat diabetes oral, terapi insulin atau kombinasi keduanya. (Arini & Dwipayana, 2020).

Oral Anti diabetes Drugs (OAD). adalah obat diabetes yang mengatur kadar glikemik tubuh dengan beberapa cara, seperti: B. mengurangi resistensi insulin, merangsang pankreas untuk memproduksi lebih banyak insulin dan mencegah penyerapan karbohidrat dari usus. Awalnya, beberapa jenis OAD oral biasa digunakan dalam pengobatan pasien DM tipe 2. Namun, untuk meningkatkan efektivitas terapi dalam mengontrol kadar glukosa darah pasien, terkadang diperlukan lebih dari satu jenis OAD oral, atau dapat dikombinasikan dengan terapi insulin. (Arini & Dwipayana, 2020).

Inhibitor enzim α -glukosidase merupakan salah satu jenis obat diabetes oral yang sering diberikan pada penderita diabetes. Obat inhibitor α -glukosidase berfungsi untuk menghambat enzim α -glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus. Penghambatan enzim ini dapat berdampak pada penurunan kadar glukosa postprandial karena fungsi utama dari enzim ini adalah menghidrolisis oligosakarida pada mukosa usus halus. Menghambat enzim ini dapat secara efektif mengurangi pencernaan dan penyerapan karbohidrat kompleks. Senyawa inhibitor α -glukosidase juga menghambat enzim α -amilase pankreas, yang berfungsi untuk menghidrolisis polisakarida atau karbohidrat kompleks yang dikonsumsi dalam lumen usus halus. Obat ini merupakan obat oral, dosis yang sering digunakan adalah 150-600 mg/hari (Lovena, 2018).

Terapi insulin. Pada DM tipe I, sel β Langerhans pada pankreas pasien rusak dan tidak mampu lagi memproduksi insulin. Sebaliknya, pasien DM tipe I harus mendapatkan insulin eksogen agar metabolisme karbohidrat tubuh dapat berfungsi normal. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel β di pankreas yang berperan dalam mengatur gula darah. Oleh karena itu, selama ini dipilih sebagai salah satu pengobatan DM tipe 2 karena dapat diberikan sesuai dengan pola sekresi insulin endogen (Arini & Dwipayana, 2020).

Insulin mencegah glikogenolisis, mencegah pembentukan keton dari perubahan asam lemak dan asam amino, mengubah glukosa menjadi glikogen dan berkontribusi pada sintesis trigliserida dan pembentukan VLDL (Arini & Dwipayana, 2020).

2.3 Dislipidemia

Lipid dalam hal ini adalah kolesterol dan trigliserida diserap dari usus dan diangkut ke seluruh tubuh oleh lipoprotein untuk produksi energi, produksi steroid atau pembentukan asam empedu. Kontributor utama jalur ini adalah kolesterol, kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C), trigliserida, dan lipoprotein densitas tinggi (HDL). Ketidakseimbangan faktor-faktor ini, baik karena penyebab organik maupun anorganik, dapat menyebabkan dislipidemia. Dislipidemia merupakan kondisi di mana terjadi gangguan metabolisme lemak yang ditandai dengan terjadinya peningkatan atau penurunan profil lipid (Yuan et al., 2021).

Dislipidemia atau kelainan lipid plasma berperan penting dalam patogenesis arteriosklerosis dinding pembuluh darah yang menjadi penyebab penyakit arteri koroner dan stroke. Kedua penyakit tersebut merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia, terhitung 17,3 dari 54 juta orang. Jumlah kematian per tahun. Di Indonesia, prevalensi penyakit jantung koroner adalah 1,5% menurut data Riskesdas tahun 2013. Angka tersebut meningkat seiring bertambahnya usia, dengan kelompok tertinggi berusia 65 hingga 74 tahun. Kelainan fraksi lipid telah ditetapkan sebagai faktor paling berperan dalam penyakit jantung dan stroke (Makbul et al., 2019).

2.3.1 Patofisiologi dislipidemia

Seseorang dengan berat badan berlebih atau obesitas sentral meningkatkan risiko terjadinya abnormalitas lipoprotein akibat dari resistensi insulin yang menyebabkan terjadinya perubahan lipoprotein dan terjadinya peningkatan lemak tubuh.

Peningkatan Kadar Trigliserida. Trigliserida adalah *tri-ester* yang terdiri dari gliserol yang terikat pada tiga molekul asam lemak. Trigliserida merupakan komponen utama lemak nabati dan lemak tubuh pada manusia dan hewan lainnya. Mereka juga ditemukan dalam darah, memungkinkan pengangkutan lemak dan gula darah dua arah dari hati, dan merupakan komponen utama minyak di kulit manusia. Trigliserida dapat disintesis melalui jalur gliserol-3-fosfat atau monoacylglycerol. Sebagian besar sel tubuh menghidrolisis trigliserida melalui jalur yang sama, umumnya dengan tujuan umum menyediakan asam lemak untuk kebutuhan energi. Di hati, hidrolisis trigliserida menyediakan asam lemak untuk - oksidasi, signaling, dan substrat untuk perakitan *very low-density lipoprotein*

(VLDL) trigliserida. Trigliserida tidak dapat melewati membran sel dengan bebas sebelum dipecah menjadi asam lemak bebas oleh bantuan LPL (*lipoprotein lipase*), setelah masuk dalam membran asam lemak kemudian masuk dalam sel melalui transporter asam lemak (Tada et al., 2020).

Trigliserida disintesis melalui jalur gliserol fosfat, dan lalu lintas TG di jaringan tertentu, seperti otot, hati, dan jaringan adiposa, tergantung pada keadaan nutrisi individu, dan merupakan proses biologis yang penting untuk kehidupan. Jika ketidakseimbangan pada proses ini dapat menyebabkan berbagai gangguan seperti obesitas, lipo toksisitas, atau hipertrigliseridemia. Regulasi sintesis atau hidrolisis TG sangat kompleks dan bergantung pada enzim yang diatur oleh berbagai hormon, dengan regulasi yang terjadi pada tingkat transkripsi dan pasca transkripsi (Viecili et al., 2017).

Studi tentang enzim yang terlibat dalam biosintesis TG dimulai pada 1950-an, ketika sebagian besar jalur telah dijelaskan. *Lipoprotein lipase* (LPL) secara historis dianggap sebagai salah satu enzim pengatur utama untuk hidrolisis TG yang ada dalam partikel lipoprotein, sementara *Diasilgliserol Acyltransferase* dianggap sebagai salah satu enzim kunci untuk sintesis TG. aktivitas enzim ini cenderung diatur dengan cara spesifik jaringan. Misalnya, aktivitas LPL dirangsang oleh insulin di jaringan adiposa, sedangkan di jaringan otot dirangsang oleh glukagon (Viecili et al., 2017).

Insulin adalah stimulator aktivitas enzim lipoprotein lipase, yang dengan aksinya meningkatkan mRNA LPL. Aktivitas LPL berkurang pada otot rangka pada individu yang resistan terhadap insulin. Hal ini menunjukkan disregulasi LPL oleh insulin. Oleh karena itu, penurunan aktivitas LPL pada individu yang resistan terhadap insulin menurunkan metabolisme lipoprotein normal, mengakibatkan penurunan klirens VLDL. Partikel VLDL sebagian besar dibersihkan dari aliran darah oleh reseptor LDL atau juga reseptor ApoB/E. Resistensi insulin yang terkait dengan obesitas dapat merusak aktivitas reseptor LDL dan mengakibatkan penghambatan pembersihan partikel VLDL (Shahab, 2013).

Overproduksi VLDL di hati adalah kelainan utama pada penderita obesitas dan resistensi insulin. Ketidakmampuan untuk menekan produksi glukosa di hati, gangguan oksigenase dan pengambilan glukosa di otot, dan ketidakmampuan jaringan adiposa untuk mencegah pelepasan asam lemak nonesterified fatty acids

merupakan konsekuensi dari resistensi insulin di hati, otot, dan jaringan adiposa. Keadaan ini meningkatkan aliran asam lemak tidak bebas dan glukosa ke hati, yang mengatur produksi VLDL hati. Regulasi sekresi VLDL juga ditentukan oleh laju degradasi apolipoprotein B-100 (apo B-100). ApoB-100 yang baru disintesis didegradasi bersama dengan retikulum endoplasma oleh sistem ubiquitin/proteasome atau ditranslokasi ke lumen dan dimasukkan ke dalam prekursor 2 VLDL bebas lipid. Apo B-100 distabilkan dan dilindungi dari degradasi oleh heat shock protein (HSP) 70. Jika tidak terjadi translokasi, ApoB-100 terdegradasi. Insulin adalah hormon penting yang memfasilitasi proses degradasi Apo-B intraseluler. Oleh karena itu, ketidakmampuan untuk menekan penguraian ApoB-100 mengakibatkan peningkatan sekresi ApoB-100 pada individu yang obesitas atau resistan insulin. Selain peningkatan sintesis, obesitas dan resistensi insulin juga ditandai dengan berkurangnya pembersihan lipoprotein kaya trigliserida (TRL) dalam aliran darah (Shahab, 2013).

Peningkatan Partikel-Partikel (*Low-Density Lipoprotein*) LDL.

Peningkatan partikel LDL (low-density lipoprotein). Pada individu obesitas dengan resistensi insulin, peningkatan kadar VLDL dan hambatan pembersihan menghasilkan peningkatan pertukaran antara ester kolesterol LDL dan trigliserida VLDL yang dimediasi oleh protein transfer ester kolesterol. Pertukaran ini menyebabkan partikel LDL yang kaya trigliserida dengan cepat mengalami lipolisis, menghasilkan partikel LDL yang kecil dan padat. Partikel LDL yang kecil dan padat biasanya dimodifikasi oleh proses oksidasi dan glikasi (meningkat dengan peningkatan kadar gula darah), yang menyebabkan peningkatan produksi antibodi terhadap ApoB-100 yang dimodifikasi dan pembentukan kompleks imun. Berkurangnya diameter partikel ini meningkatkan kemampuannya untuk bergerak melalui endotelium ke ruang subendotel, memicu peradangan, akumulasi leukosit, dan transformasi menjadi plak aterosklerotik. Terjadinya resistensi insulin dapat mengurangi pemecahan VLDL sehingga terjadi peningkatan hipertrigliseridemia, selain itu penurunan LPL otot rangka pada penderita diabetes melitus berkontribusi pada menurunnya pembersihan kadar TG lipoprotein (Bjornstad & Eckel, 2018).

Penurunan kadar HDL kolesterol. Beberapa studi lipoprotein menunjukkan hubungan terbalik antara trigliserida VLDL dan kolesterol LDL. Gangguan lipolisis TRL menyebabkan penurunan kadar HDL melalui penurunan

transfer apolipoprotein dan fosfolipid dari TRL ke kompartemen HDL. Selain itu, penghambatan pembersihan TRL memfasilitasi pertukaran protein transfer ester kolesterol (CETP) antara ester kolesterol dalam HDL dan trigliserida dalam VLDL. Peningkatan aktivitas lipid hati pada obesitas dan resistensi insulin menyebabkan partikel HDL lebih kecil dan memfasilitasi pembersihan HDL. Insulin juga merangsang produksi Apo A-I atau sekresi HDL yang dihasilkan di hati. Oleh karena itu, pada individu dengan obesitas dan resistensi insulin, jumlah partikel HDL menurun (Shahab, 2013).

Insulin memiliki efek penting pada metabolisme HDL, dan konsentrasi rendah HDL-C biasanya terjadi pada resistensi insulin, kontribusi resistensi insulin terhadap konsentrasi HDL-C yang rendah melalui beberapa mekanisme. Pertama resistensi insulin diperkirakan berkontribusi pada konsentrasi HDL-C yang rendah melalui beberapa mekanisme. Pertama, IR dikaitkan dengan peningkatan pertukaran TG dari kilomikron dan VLDL untuk ester kolesterol dari partikel HDL, sehingga mengurangi HDL-C, suatu proses yang diatur oleh *protein transfer ester kolesterol* (CETP). Kedua penurunan aktivitas LPL menghasilkan pengurangan hidrolisis TG dari kilomikron dan VLDL yang selanjutnya dapat membatasi kontribusi partikel HDL yang diturunkan dari lipoprotein kaya TG. Ketiga, peningkatan aktivitas HTGL pada resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan pembersihan HDL sehingga menurunkan konsentrasi HDL-C. Keempat, rendahnya konsentrasi HDL-C mungkin juga disebabkan oleh berkurangnya sintesis dan sekresi apo AI dari hati dan usus (Bjornstad & Eckel, 2018).

2.3.2 Klasifikasi dislipidemia

kadar kolesterol ditentukan oleh beberapa faktor termasuk faktor genetik dan faktor lingkungan. hiperkolesterolemia juga sering ditemukan sebagai akibat sekunder dari penyakit-penyakit tertentu. Keadaan dislipidemia dikelompokkan menjadi beberapa klasifikasi, pengelompokan ini penting dilakukan dalam menentukan pola pengobatan yang akan diterapkan.

Klasifikasi Dislipidemia. Dislipidemia primer adalah dislipidemia yang disebabkan oleh kelainan genetik atau terkait dengan gen yang mengatur enzim dan apoprotein yang juga terlibat dalam metabolisme lipoprotein dan reseptornya. Terjadinya mutasi genetik dapat menyebabkan peningkatan lipid darah. Pasien dengan dislipidemia sedang biasanya disebabkan oleh hiperkolesterolemia poligenik dan dislipidemia gabungan familial, sedangkan hiperkolesterolemia berat

biasanya disebabkan oleh hiperkolesterolemia familial, dislipidemia residual, dan hipertrigliseridemia primer.

Dislipidemia sekunder merupakan dampak dari komplikasi penyakit lain seperti hipotiroidisme, sindrom nefropatik, diabetes melitus dan sindrom metabolik. Hiperkolesterolemia merupakan komplikasi dari penyakit Hipotiroid, Sindrom Nefrotik dan Penyakit Obstruktif Hati, sedangkan Hipertrigliseridemia diakibatkan oleh DM, Alkohol, Obesitas dan Gagal Ginjal Kronik, dan Dislipidemia dapat disebabkan oleh , Hipotiroid, Sindrom Nefrotik dan Gagal Ginjal Kronik (Makbul et al., 2019).

Tabel 2. 3. Klasifikasi dislipidemia European Atherosclerosis Society (EAS) (Yuniarti, 2019).

Klasifikasi	Lipoprotein	Lipid Plasma
Hiperkolesterolemia	LDL	Kolesterol >240 mg/dl
Dislipidemia Campuran	LDL + VLDL	Trigliserida >200 mg/dl
Hipertrigliserida	VLDL	Trigliserida >200 mg/dl

Tabel 2. 4 Klasifikasi dislipidemia national cholesterol education program adult treatment panel III (Yuniarti, 2019)

Kadar Lipid	Interpretasi
Kolesterol LDL < 100 mg/dl 100 - 129 mg/dl 130 – 159 mg/dl 160 – 189 mg/dl >190 mg/dl	Optimal Mendekati optimal Sedikit tinggi Tinggi Sangat tinggi
Kolesterol Total	

< 200 mg/dl 200 – 239 mg/dl >240 mg/dl	Ideal Sedikit tinggi Tinggi
Kolesterol HDL < 40 mg/dl >60 mg/dl	Rendah Tinggi
Triglisierida < 150 mg/dl 150 – 499 mg/dl 499 mg/dl	Normal Sedikit tinggi Tinggi

Tabel 2. 5 profil lipid normal tikus (Gani et al., 2013; Riesanti, 2013)

Jenis pemeriksaan	Kadar mg/dl
Kolestrol total	10-54
LDL	7-27,2
HDL	≥35
triglisierida	26-145

2.3.3 Pencegahan dislipidemia

Faktor risiko dislipidemia antara lain pola makan, merokok, stres dan kurang berolahraga, yang menyebabkan penumpukan energi dalam tubuh akibatnya kelebihan energi tersebut disimpan di jaringan adiposa. Dislipidemia juga dapat dipengaruhi oleh faktor genetik dan konsumsi obat. Kelainan lipid ini merupakan mortalitas dan morbiditas kejadian penyakit kardiovaskuler. Saat ini prevalensinya semakin meningkat di Indonesia dan belahan dunia lainnya, sehingga perlu adanya pencegahan di masyarakat. t (Yuniarti, 2019).

Pengobatan pasien dengan dislipidemia terdiri dari pengobatan non medis dan farmakologis. Perawatan non-obat termasuk perubahan gaya hidup, termasuk aktivitas fisik, terapi nutrisi medis, penurunan berat badan dan berhenti merokok. Walaupun pengobatan secara farmakologis dengan pemberian obat anti lipid.

Pemberian terapi non farmakologi. Aktivitas fisik yang disarankan mencakup program olahraga yang mencakup setidaknya 30 menit olahraga

selama sekitar 30 menit setiap kali. Latihan fisik 4-6 jam seminggu dapat membakar 200 kalori sehari, aktivitas fisik intensitas sedang. Aktivitas fisik yang disarankan termasuk berjalan kaki, bersepeda statis, atau berenang. Kegiatan tersebut diharapkan mampu membakar kalori dari makanan sehingga jaringan lemak tidak menumpuk atau terbentuk..

Diet rendah lemak dengan mengurangi asupan makanan yang mengandung lemak jenuh dan kolesterol. Asupan lemak jenuh yang dianjurkan menurut AHA adalah 2,5-49,7 gram/hari atau 96,6%, sedangkan sisanya dianggap lebih tinggi. Asupan kolesterol berkisar 4,1-638,1 mg/hari atau 89,9%, sisanya dianggap lebih tinggi.

berhenti merokok merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Berhenti merokok dapat mengurangi risiko kematian akibat penyakit jantung koroner hingga 50%. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa merokok memiliki efek negatif yang signifikan terhadap kolesterol HDL dan rasio kolesterol LDL/HDL. Tembakau juga memiliki efek negatif pada lipid postprandial, termasuk trigliserida. Berhenti merokok setidaknya selama 30 hari dapat meningkatkan kolesterol HDL secara signifikan (Shahab, 2013).

Pencegahan secara farmakologi. Pencegahan farmakologis adalah strategi yang menggunakan obat-obatan untuk membantu mencapai target kadar kolesterol dan trigliserida. Berikut beberapa obat yang digunakan untuk menurunkan kadar lemak darah.

Orlistat. Obat golongan ini merupakan obat yang berfungsi sebagai inhibitor enzim lipase di organ pencernaan sehingga dapat mencegah dan memperbaiki kondisi obesitas yang disebabkan oleh diet tinggi lemak. Penghambatan enzim lipase dapat menyebabkan penundaan penyerapan lemak di usus sehingga mengurangi penumpukan asam lemak (T.-T. Liu et al., 2020)

Statin. Penggunaan obat dari golongan statin berpengaruh baik terhadap profil lipid secara umum. Statin meliputi:

Simvastatin, lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, pravastatin, pitavastatin. Statin adalah obat yang menurunkan kolesterol total, trigliserida dan LDL dan sangat efektif dalam mencegah risiko kardiovaskular. (Makbul et al., 2019)

Fibrat/Fenofibrate. Fibrat adalah turunan dari asam fibrat. Kelas fibrat meliputi: fenofibrat, gemfibrozil, asam fenofibrat. Fibrat berperan dalam menurunkan kadar kolesterol, trigliserida dan LDL. Fibrat terutama digunakan

pada pasien dengan kadar trigliserida tinggi atau hipertrigliseridemia untuk menurunkan profil lipid. Obat ini tidak hanya menurunkan kadar trigliserida tetapi juga meningkatkan kolesterol HDL, diduga dengan meningkatkan apoprotein A1 dan A2. (Makbul et al., 2019).

Turunan asam nikotinat/Nicotinic acid. Asam nikotinat atau turunan niasin dapat menurunkan kolesterol. Obat golongan nikotin ini bekerja dengan cara mencegah pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa untuk membentuk trigliserida, LDL dan VLDL. Manfaat asam nikotinat dapat mencegah penyakit jantung koroner. Namun, nikotin golongan ini memiliki efek samping seperti kemerahan pada wajah dan tenggorokan, pusing dan jantung berdebar (Yuniarti, 2019).

Ezetimibe. Ezetimibe adalah obat yang mencegah penyerapan kolesterol di usus kecil dengan menghalangi mekanisme transportasi sel epitel usus kecil. Manfaat utama ezetimibe adalah penurunan kadar LDL sebesar 18%. Ezetimibe 10 mg/hari dalam kombinasi dengan simvastatin 40 mg dapat digunakan untuk mengobati hiperkolesterolemia primer atau pada pasien dengan penyakit koroner akut. Efek samping dari obat ini antara lain sakit kepala, sakit perut dan diare (Yuniarti, 2019).

2.4 Enzim α -Amilase Dan Lipase

2.4.1 Enzim α -amilase

Nama kimia dari enzim α -amilase adalah endo-1,4- α -D-glucan glucohydrolase. Adalah enzim ekstraseluler yang menghidrolisis ikatan 1,4- α -D-glikosidik antara monomer glukosa dalam rantai amilosa linier. endoenzim yang dihasilkan dari pemotongan acak molekul pati (Howard, 2015). Enzim amilase berfungsi untuk mengubah karbohidrat kompleks menjadi gula sederhana seperti dekstrin, maltosa, D-glukosa dan oligosakarida. Enzim ini berasal dari jamur, hewan dan tanaman. Enzim amilase dibagi menjadi beberapa tipe yang berbeda, *Alpha-*, *beta-* dan *gamma-amilase*, dan masing-masing bekerja pada bagian yang berbeda dari molekul karbohidrat. Alpha-amilase dapat ditemukan pada manusia, hewan, tumbuhan, dan mikroba. Beta-amilase ditemukan pada mikroba dan tanaman. Gamma-amilase ditemukan pada hewan dan tumbuhan (Ariandi, 2016).

Sisi aktif *α -amilase* mengandung banyak sub situs, yang masing-masing mampu mengikat satu residu glukosa dari substrat, enzim amilase pada manusia memiliki lima sub situs, dan sub situs tiga mungkin adalah situs katalitik. Substrat

dapat berikatan dengan residu glukosa pertama di sub situs satu atau dua sehingga dapat terjadi pembelahan antara residu pertama dan kedua atau kedua dan ketiga. Selama pertemuan enzim-substrat tunggal, beberapa ikatan glukosa terputus. Tiga residu asam, satu asam glutamat dan dua asam aspartat, dianggap sebagai residu katalitik. Asam glutamat diyakini sebagai donor proton dan salah satu asam aspartat bertindak sebagai nukleofil (Lowe, 2004)

α -Amilase manusia disekresikan oleh pankreas dan kelenjar ludah. Enzim ini mencerna pati dan glikogen dalam makanan. Amilase saliva dan pankreas manusia memiliki aktivitas enzim yang identik. Namun, mereka berbeda dalam berat molekul, karbohidrat konten, dan mobilitas elektroforesis. Amilase saliva memulai pencernaan di mulut dan dapat menjelaskan sebagian besar pencernaan pati dan glikogen karena diangkut dengan makanan ke dalam lambung dan usus kecil, di mana ia terus memiliki aktivitas. Di lambung, aktivitas amilase dilindungi dari asam lambung yang disekresikan dengan buffer dari makanan dan oleh lingkungan basa yang dilindungi dari saliva dan lendir lambung (Feldman et al., 2020)

Kerja amilase saliva dan pankreas adalah menghidrolisis ikatan 1,4-glikosida di setiap persimpangan lain antara karbon 1 dan oksigen. Produk pencernaan amilase adalah maltosa dan maltotriosa (2 dan 3- α -1,4-molekul terkait, masing-masing) dan dekstrin yang mengandung ikatan 1,6-glikosidik, karena ikatan 1,6-glikosidik dalam pati tidak dapat dihidrolisis oleh amilase. Produk akhir, glukosa, diangkut melintasi sel epitel absorpsi usus melalui transpor berpasangan Na^+ (Feldman et al., 2020)

Enzim α -amilase, menghasilkan dekstrin di bawah aksi endoamilase, berasal dari air liur dan pankreas manusia, dan hasil degradasinya adalah dekstrin, limdekstrin, oligosakarida, dan turunan siklodekstrin. Dekstrin adalah campuran oligosakarida kompleks dengan rumus molekul $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$, persilangan antara pati dan dekstroza/glukosa, sedangkan limdekstrin adalah campuran oligosakarida rantai pendek (Howard, 2015)

Salah satu strategi untuk mengurangi terjadinya peningkatan kadar glukosa adalah dengan membatasi aktivitas enzim pencernaan karbohidrat di saluran usus. α -amilase adalah enzim kunci yang mendegradasi substrat polimer menjadi oligomer yang lebih pendek dengan mengkatalisis hidrolisis ikatan -1,4-glukan yang ada dalam pati, maltodekstrin, dan karbohidrat terkait lainnya. Inhibitor α -amilase yang memperlambat tahap akhir pencernaan karbohidrat dan akibatnya

mencegah masuknya glukosa ke dalam sirkulasi, dianggap sebagai pengobatan profilaksis hiperglikemia yang layak. Namun, inhibitor α -amilase sintesis dan kimia memiliki efek samping tertentu seperti menyebabkan gejala gastrointestinal seperti metode, diare, dan sakit perut (Gong et al., 2020).

Salah satu pendekatan pengobatan diabetes melitus adalah dengan menghambat enzim kunci dalam pemecahan karbohidrat seperti acarbose yang bekerja dengan cara menghambat α -amilase dan α -glukosidase. Acarbose adalah oligosakarida asal mikroba (*Actinoplanes*) yang memiliki kemampuan menghambat enzim pencernaan seperti enzim glukamilase, dekstrinase, maltase dan sukrase serta α -amilase pancreas (K. Li et al., 2018). Meskipun efisien dalam mengurangi peningkatan glukosa darah dengan cara memperlambat tahap akhir pencernaan karbohidrat dan akibatnya mencegah masuknya glukosa ke dalam sirkulasi, meskipun memberikan efek yang menjanjikan penggunaan acarbose secara terus menerus dan obat serupa lainnya sering dikaitkan dengan efek yang tidak diinginkan pada gastrointestinal seperti kembung, diare, dan sakit perut (Gong et al., 2020; K. Li et al., 2018) dosis pemberian acarbose pada manusia adalah 50 mg, kemudian di konversi ke dosis tikus dengan berat 200g maka dosis yang diberikan tikus sebanyak 0,9 mg/200g/hari (Darmawi et al., 2015)

Karena alasan inilah diperlukan inhibitor α -glukosidase dan α -amilase alami yang tidak memiliki efek samping yang merugikan atau tidak diinginkan. Penggunaan bahan alam atau produk dari hewan yang memiliki efek inhibitor enzim pencernaan perlu ditelusuri sehingga diperoleh alternatif pengobatan yang tidak memiliki efek samping meskipun digunakan dalam jangka waktu yang lama

Pada dasarnya analisis aktivitas enzim α -amilase dapat dilakukan dengan tiga pengamatan utama, yaitu peningkatan daya reduksi, penurunan intensitas warna biru dan perubahan kerapatan optik. Peningkatan daya pereduksi dipantau dengan mengukur produk gula pereduksi dari substrat pati. Penurunan intensitas warna biru pada kompleks pati-yodium disebabkan oleh berkurangnya jumlah substrat akibat kemampuan enzim dalam menghidrolisis pati. Perubahan densitas optik terjadi akibat lepasnya substrat dari gugus kromogenik ke dalam pelarut (Rijai et al., 2018).

2.4.2 Enzim lipase

Pencernaan lemak melibatkan enzim gastrointestinal seperti lipase praduodenum, lipase pankreas, lipase kolesterol-ester, dan lipase yang distimulasi

garam empedu. Trigliserida adalah lemak makanan yang paling banyak dicerna (90-95%). Hidrolisis mereka dimulai di mulut, diikuti oleh lipase lambung yang stabil asam di lambung dan aksi sinergis dari lipase pankreas yang bergantung pada lambung dan kolipase di duodenum. Akibatnya, monogliserida dan asam lemak bebas terbentuk, yang terakhir diserap oleh enterosit untuk menyintesis molekul trigliserida baru, yang diangkut oleh lipoprotein (kilomikron) ke organ yang berbeda setelah makan (Duarte et al., 2020).

Lipase adalah keluarga enzim yang memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol dengan mengkatalisis hidrolisis ikatan ester dalam trigliserida. Ada yang diekspresikan dan aktif di beberapa jaringan; misalnya, lipase hepatik ada di hati, lipase peka hormon ada di adiposit, lipoprotein lipase ada di permukaan endotel vaskular, dan lipase pankreas ada di usus kecil. Lipase dalam sekresi pankreas bertanggung jawab untuk pencernaan dan hidrolisis lemak dan penyerapan vitamin yang larut dalam lemak (Holmes et al., 2010).

Lipase ditemukan dalam sekresi pankreas dan terlibat dalam pencernaan dan metabolisme lemak. Mereka memainkan peran penting dalam transportasi lipid dan melakukan fungsi individu dalam beberapa jaringan, termasuk lipase hati di hati, lipase hormon-sensitif dalam adiposit, lipoprotein lipase dalam sel endotel, dan lipase pankreas dalam usus kecil. Lipase hati memecah trigliserida yang tersisa menjadi lipoprotein densitas menengah. Lipase sensitif-hormon ditemukan di jaringan adiposa dan bertanggung jawab untuk hidrolisis trigliserida yang disimpan di jaringan adiposa. Lipoprotein lipase ditemukan dalam sel endotel vaskular dan menyebabkan pemecahan trigliserida yang bersirkulasi dari kilomikron dan lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL) (Waldmann & Parhofer, 2019)

Enzim lipase pankreas (*triacylglycerol acylhydrolase*) adalah enzim kunci yang terlibat dalam penyerapan trigliserida makanan dan mengkatalisis pemecahan trigliserida makanan. Di antara berbagai lipase, lipase pankreas menghidrolisis 50-70% dari semua lemak makanan. Mengurangi asupan energi dari lemak makanan dengan menghambat enzim lipase merupakan strategi potensial untuk mengurangi kelainan lipid (G.-N. Kim et al., 2016).

Orlistat adalah satu-satunya obat diet penghambat lipase yang saat ini digunakan secara klinis dan merupakan satu-satunya obat anti-obesitas yang tidak bekerja pada sistem saraf pusat atau memasuki aliran darah. Orlistat berasal dari hidrogenasi lipstatin yang merupakan turunan tetrahydro dari lipstatin dan telah

disetujui oleh FDA sebagai obat anti-obesitas pada tahun 1997, obat ini memberikan efek penghambatan dengan mengikat secara kovalen ke serin residu di situs aktif lipase dan sedikit meningkatkan konsentrasi kolesterol total, lipoprotein densitas rendah, tekanan darah, glukosa darah puasa, dan insulin. Saat ini, eksperimen sintesis kimia atau pencarian bahan alam pada dasarnya menggunakan aktivitas penghambatan orlistat sebagai referensi untuk studi banding (T. Liu et al., 2020) dosis penggunaan orlistat pada tikus yaitu 1,08 mg/200g/hari (Othman et al., 2021)

Peptida bioaktif yang diturunkan dari makanan berpotensi sebagai kandidat yang cocok untuk penggunaan terapeutik yang dikaitkan dengan keanekaragamannya yang lebih tinggi, spesifisitas bio, keamanan dan spektrum aksi yang luas. Faktor-faktor ini menjadikannya kandidat ideal untuk eksplorasi inhibitor enzim pencernaan. Banyak penelitian yang menyelidiki potensi khasiat senyawa bioaktif makanan dan susu sebagai molekul anti-diabetes melitus dengan menghambat enzim amilase pankreas. Peptida bioaktif susu sapi terbukti mampu menghambat aktivitas enzim lipase pankreas sehingga menurunkan penyerapan kolesterol di usus (Mudgil et al., 2022).

2.5 Usus Halus (*Intestinum tenue*)

Usus halus adalah struktur tubular berongga dengan panjang rata-rata orang dewasa 6-7 meter, merupakan organ terpanjang dalam saluran gastrointestinal dan tempat sebagian besar pencernaan terjadi. Usus halus memanjang dari pilorus lambung ke persimpangan ileocecal dan dibagi menjadi tiga bagian: duodenum, jejunum, dan ileum. Dibutuhkan hingga lima jam untuk sekali makan diproses melalui seluruh panjang usus kecil, selama waktu itu berkoordinasi dengan perut, kantong empedu, dan pankreas untuk memberi isyarat agar cairan pencernaan memecah dan menyerap 95% nutrisi makanan. Usus kecil mengekstrak kelebihan air dan mengirimkan sisa-sisa makanan ke usus besar untuk dibentuk menjadi tinja (Volk & Lacy, 2017).

Usus halus terdiri dari empat lapisan yaitu mukosa, submukosa, muskularis propria, dan serosa. **Mukosa** adalah lapisan terdalam dari usus halus yang dilapisi oleh epitel kolumnar sederhana dan terdiri dari sel-sel absorptif (enterosit), sel goblet, dan sel enteroendokrin. Enterosit memiliki sekitar 3000 mikrovili pada permukaannya, membantu meningkatkan luas permukaan untuk memfasilitasi penyerapan yang efektif. Evaginasi disebut plicae circularis dan vili ditemukan di

lapisan mukosa dan bekerja untuk meningkatkan luas permukaan untuk penyerapan maksimal. Invaginasi, atau kriptus, juga ditemukan di lapisan mukosa dan merupakan tempat yang dilindungi untuk sel punca. Di dalam crypt inilah pembaharuan dan proliferasi sel terjadi. **Submukosa** Lapisan jaringan ikat yang mengandung pembuluh darah, saraf, dan limfatik. Lapisan usus kecil ini terutama tidak terspesialisasi, kecuali di duodenum, di mana ia mengandung kelenjar Brunner yang mengeluarkan lendir. **Muskularis propria** terdiri dari dua lapisan otot polos: lapisan longitudinal luar yang tipis dan lapisan melingkar dalam yang tebal. Lapisan longitudinal luar bertanggung jawab atas pemendekan dan pemanjangan usus, sedangkan lapisan sirkular dalam bertanggung jawab atas kontraksi. Di antara dua lapisan otot polos ini terdapat pleksus myenteric (Auerbach) dari sistem saraf enterik (ENS), yang berfungsi sebagai pengatur saraf pergerakan usus. **Serosa** Lapisan terluar dari usus kecil yang terdiri dari epitel dan mesothelium. Serosa menutupi jejunum, ileum, dan permukaan anterior duodenum. Aspek posterior duodenum adalah retroperitoneal dan tidak ditutupi oleh serosa (Collins et al., 2017).

Fungsi utama usus kecil adalah memecah makanan, menyerap nutrisi, mengekstraksi air, dan memindahkan makanan di sepanjang saluran pencernaan. Usus halus terbagi menjadi 3 bagian yaitu *duodenum* (usus dua belas jari), *jejunum* (usus kosong), dan *ileum*. **Duodenum** berbentuk huruf C dengan panjang 20-25 cm. Lumen duodenum terluas dibandingkan organ intestinum tenue yang lain, duodenum menerima makanan dari lambung melalui pilorus. menerima cairan pencernaan dari hati, pankreas, dan kantong empedu melalui saluran yang menghubungkan organ-organ ini ke duodenum. Dengan adanya makanan, kelenjar hormon di lapisan duodenum memberi sinyal pada organ-organ ini untuk melepaskan bahan kimianya, zat besi dan beberapa folat diabsorpsi di duodenum (Ida, 2019).

Jejunum, terletak di kuadran kiri atas perut dan merupakan tempat penyerapan folat (B9). Jejunum memiliki banyak pembuluh darah, memberikan warna merah tua pada pemeriksaan. Pleksus myenteric memicu dinding usus jejunum untuk mengalami segmentasi, mengocok makanan bolak-balik dan mencampurnya dengan cairan pencernaan. Pergerakan peristaltik makanan ke saluran pencernaan, terjadi pada bagian ini. Mukosa duodenum dan jejunum tebal dengan banyak lipatan dan tonjolan, membuat luas permukaannya 100x lebih

besar dari kulit Anda. Fisiologi inilah yang memungkinkan 95% karbohidrat dan protein diserap di usus kecil, serta 90% air yang diterimanya selama pencernaan, dan sisanya diserap di usus besar (Montoro-Huguet et al., 2021).

Ileum adalah bagian ketiga dan terakhir dari usus kecil. Terletak di kuadran kanan bawah perut, ileum adalah bagian terpanjang dari usus kecil. Ileum lebih tipis, dengan dinding yang lebih sempit dan lebih sedikit pembuluh darah. Makanan menghabiskan sebagian besar waktunya di ileum. Di dalam ileum, segmentasi melambat. Katup ileocecal memisahkan ileum dari usus besar (kolon). Hormon dan saraf memberi sinyal pada katup untuk membuka dan menutup, membiarkan makanan lewat sambil mencegah bakteri keluar. Sel kekebalan khusus, sel Paneth, melapisi ileum untuk melindungi dari bakteri. Ileum adalah tempat penyerapan vitamin B12 dan garam empedu. Baik jejunum dan ileum dipersarafi oleh pleksus mesenterika superior, kelanjutan dari bagian bawah pleksus celiac, dengan persarafan simpatik menjadi saraf splanchnikus mayor dan minor, sedangkan persarafan parasimpatis adalah saraf vagus (Ida, 2019; Santaolalla & Abreu, 2012).

Karbohidrat, protein, dan lipid dicerna dan diserap oleh usus kecil. Karbohidrat makanan dimulai sebagai polisakarida, seperti amilosa, atau disakarida, seperti laktosa, sukrosa, maltosa, atau trehalosa. Setiap disakarida terdiri dari dua monosakarida, yang meliputi glukosa, fruktosa, dan galaktosa. Agar enterosit usus kecil menyerap karbohidrat, mereka harus dipecah menjadi monosakarida (Kluch et al., 2020). Enzim yang bertanggung jawab untuk pencernaan karbohidrat adalah amilase, yang ditemukan dalam air liur dan pankreas. Alfa-amilase terletak di mulut dan memulai pencernaan karbohidrat, sedangkan amilase pankreas terutama bertanggung jawab untuk menghidrolisis pati. Bersama dengan amilase, batas sikat usus kecil mengandung enzim yang mencerna karbohidrat, termasuk maltase, isomaltase, sukrase, beta-galactosidase, dan kompleks trehalase. Monosakarida diserap pada membran apikal melalui transporter yang dimediasi pembawa SGLT1 dan GLUT5. Glukosa dan galaktosa menggunakan SGLT1 (berbahan bakar natrium), sedangkan GLUT5 mengangkut fruktosa (Koepsell, 2020).

Mekanisme Pencernaan protein adalah dengan hidrolisis ikatan peptida oleh enzim proteolitik. Salah satu enzim proteolitik yang terdapat dalam usus halus

yang berfungsi untuk memecah ikatan peptida protein adalah Pepsin. Pankreas mengeluarkan tripsin, chymotrypsin, elastase, dan carboxypeptidase A dan B. Protease dari pankreas ini dilepaskan setelah duodenum melepaskan cholecystokinin yang merupakan sinyal keberadaan protein. Bentuk tidak aktif dari protease pankreas ini dilepaskan terlebih dahulu, dan enteropeptidase mengubahnya menjadi bentuk aktif. Setelah tripsin diaktifkan, ia dapat mengaktifkan lebih banyak secara otomatis untuk mempercepat pencernaan. Pencernaan protein menghasilkan asam amino bebas, dipeptida, tripeptida, dan oligopeptida. Dipeptida dan tripeptida diangkut melalui Pept-1, yang membutuhkan gradien ion hidrogen. Penyerapan asam amino melibatkan banyak protein transpor aktif dan terfasilitasi (Bragado et al., 2000; Volk & Lacy, 2017).

Lemak makanan masuk dalam bentuk trigliserida biasanya berasal dari sumber hewani. Trigliserida dipecah menjadi 2-monogliserida dan asam lemak. Enzim pencernaan lipid berasal dari banyak area sebelum duodenum, termasuk lipase lingual, lambung, dan pankreas. Pelepasan cholecystokinin dari duodenum menyebabkan pengosongan lambung yang lambat, memberikan lebih banyak waktu untuk pencernaan lipid oleh lipase lingual dan lambung. Ada juga lipase di dalam makanan, disebut *within foods lipase*, yang dapat mulai mencerna dirinya sendiri secara otomatis. Colipase, lipase, fosfolipase A2, dan kolesterol ester hidrolase adalah enzim pankreas yang memecah lemak. Garam empedu menyebabkan inaktivasi lipase. *Colipase* mencegah inaktivasi lipase. Emulsifikasi sangat penting dalam pencernaan lemak karena memecah gumpalan lemak menjadi bentuk yang lebih kecil, meningkatkan luas permukaan lipase pankreas. Penyerapan lipid pada awalnya dianggap sebagai proses pasif, namun penemuan protein pengikat asam lemak mendukung proses aktif. Asam lemak dipindahkan ke retikulum endoplasma enterosit dan direformasi. Asam lemak bebas paling sering diserap di jejunum usus kecil (Iqbal & Hussain, 2009).

Usus kecil juga menyerap vitamin dan mineral. Folat dihidrolisis dan diserap di duodenum dan bagian atas jejunum, dan secara aktif diangkut ke dalam sirkulasi portal. Vitamin B12 diserap di terminal ileum. B12 akan berikatan dengan protein R di lambung, setelah kompleks B12-R mencapai duodenum, protein R dihidrolisis, dan B12 berikatan dengan faktor intrinsik, yang disekresikan oleh sel parietal lambung. Kompleks B12-IF bergerak ke terminal ileum dan memasuki enterosit melalui reseptor ileum. Vitamin A, D, E, dan K larut dalam lemak dan dapat diserap

secara pasif di usus kecil. Sekitar 9 Liter air mengalir ke saluran pencernaan per hari, dan usus kecil menyerap 7 hingga 8 liter, sedangkan usus besar menyerap 1 hingga 2 Liter sisanya. Penyerapan air diperkirakan terjadi melalui gradien osmotik dan aquaporin pada membran usus (Visentin et al., 2014; Volk & Lacy, 2017).

2.6 Pakan Tinggi Lemak Dan Fruktosa

Sejumlah penelitian terkait gangguan metabolisme menggunakan model hewan telah dilakukan dengan menggunakan berbagai jenis diet dan komposisi spesifiknya, baik dalam bentuk diet tunggal, diet tinggi lemak atau kombinasi diet tinggi fruktosa tinggi lemak atau diet tinggi sukrosa tinggi lemak. Diet memainkan peran penting dalam mengembangkan manifestasi klinis sindrom metabolik. Diet dapat mempengaruhi metabolisme dan regulasi tubuh melalui hormon, jalur metabolisme glukosa, dan metabolisme lipid. (Wong et al., 2016).

Fruktosa umumnya dikenal sebagai gula buah, yang sering digunakan sebagai penambah rasa dalam makanan. Fruktosa adalah molekul perantara dalam metabolisme glukosa dan cepat diserap dan dimetabolisme oleh hati. Konsentrasinya dalam darah perifer kurang dari glukosa. Sejumlah kecil fruktosa menghasilkan respons glikemik yang lebih rendah untuk menggantikan sukrosa dan pati dalam makanan pasien diabetes. Sayangnya asupan fruktosa saat ini berlebihan karena konsumsi minuman dan makanan yang diberi pemanis buatan, hal ini menyebabkan akumulasi trigliserida dan kolesterol karena efek stimulasi lipogenesis, mengurangi sensitivitas insulin yang menyebabkan resistensi insulin dan intoleransi glukosa (Gunawan et al., 2021).

Diet tinggi Fruktosa dapat mempengaruhi profil lipid dan mengakibatkan resistensi leptin, fruktosa yang diserap di usus kemudian dimetabolisme menjadi lipid di hati sekitar 50-75%. Dalam metabolisme fruktosa menjadi fruktosa-1 fosfat membutuhkan bantuan enzim fruktokinase dengan bantuan ATP, Fruktosa-1 fosfat diubah menjadi dihidroksiaseton fosfat dan gliseraldehida 3-fosfat yang merupakan bahan utama pembentukan gliserol-3 fosfat dan asetil-KoA. Selanjutnya asetil-KoA. diubah menjadi asil-KoA yang akan berikatan dengan gliserol-3 fosfat membentuk trigliserida. Stimulasi pembentukan trigliserida menyebabkan peningkatan resistensi insulin dan meningkatkan stabilitas apo B dan microsomal triglyceride transfer protein (MTP) sehingga mengakibatkan peningkatan sintesis VLDL (Prahastuti, 2011)

Asupan fruktosa yang tinggi juga mendorong kegagalan toleransi glukosa, resistensi insulin dan hiperinsulinemia melalui mekanisme pembentukan asam urat. Pembentukan asam urat memiliki efek sistemik dengan mengurangi nitric oxide (NO), sehingga terjadi vasokonstriksi dan penurunan ambilan glukosa pada otot rangka, karena aksi sistemik dan seluler asam urat menyebabkan resistensi insulin. Selain itu, peningkatan sintesis VLDL di hati juga dapat menyebabkan resistensi insulin (Prahastuti, 2011).

Dalam studi untuk mendapatkan hewan model hiperlipidemia, dapat digunakan metode induksi gabungan atau kombinasi. Beberapa contoh kombinasi induksi pada hewan model hiperlipidemia adalah diet tinggi lemak dikombinasi dengan induksi streptozotocin, atau menggunakan diet tinggi lemak disertai dengan induksi aloksan, atau diet tinggi lemak dan induksi PTU dan pemberian diet tinggi lemak dan fruktosa. (Handajani, 2021).

Model diet tinggi lemak dikembangkan pada akhir 1980-an. Hewan model bisa menjadi gemuk saat asupan lemak meningkat hingga 40-60% dari total kalori. Kebutuhan kalori harian tikus adalah 10-15 kkal/hari dan tersedia pakan standar dengan komposisi mengandung 65-70% karbohidrat, 20-25% protein dan 5-12% lemak dengan total kalori 2900 kkal/kg. Peningkatan kadar lemak (<85% dari total kalori), karbohidrat, garam, dan kolesterol dapat menyebabkan obesitas, resistensi insulin, hipertensi, arteriosklerosis, dan dislipidemia pada model hewan (Husna et al., 2019).

2.7 Tikus Sebagai Hewan Coba

Hewan coba laboratorium atau hewan coba merupakan hewan yang sengaja dipelihara diperuntukkan untuk uji klinis laboratorium, berguna untuk mempelajari dan mengembangkan berbagai macam ilmu mengenai penelitian dan pengamatan. Hewan coba telah digunakan sejak zaman Yunani kuno untuk menggambar anatomi dan fisiologi manusia, hingga pada pengembangan dan penelitian terapi baru (Widiartini et al., 2013).

Sampai saat ini, tikus, mencit, anjing, babi, dan kelinci telah digunakan sebagai hewan model. Namun, tidak semua penelitian dapat menghasilkan manifestasi klinis MetS seperti pada manusia. Tikus dan mencit dari kelompok hewan pengerat adalah model yang paling sering digunakan untuk meniru fenotipe dan patogenesis penyakit manusia, terutama hipertensi, diabetes, dan obesitas. Tikus Wistar dan Sprague-Dawley dapat dianggap sebagai hewan pengerat yang paling

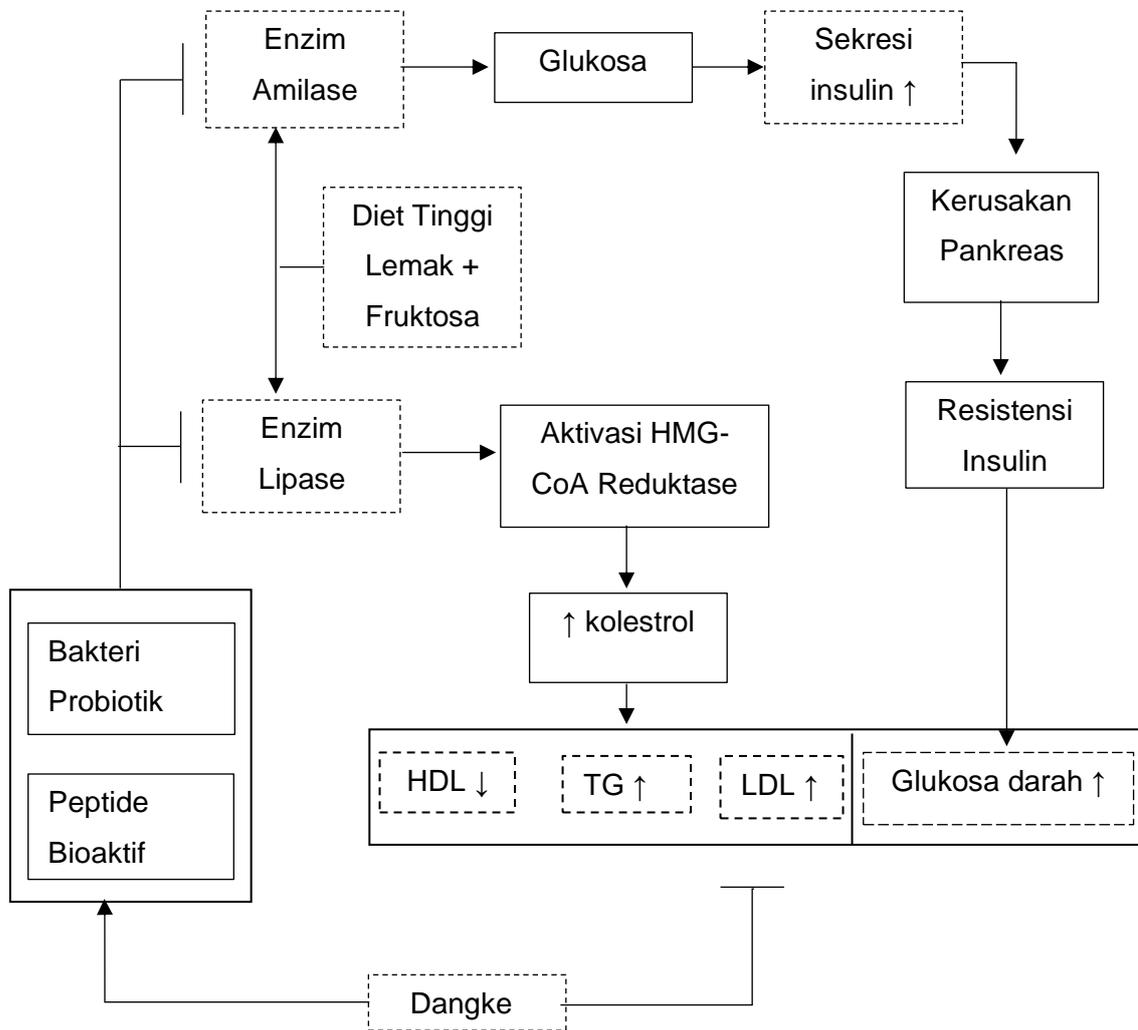
umum digunakan untuk mengembangkan model sindrom metabolik karena rentan terhadap obesitas yang diinduksi diet dan resistensi dengan karakteristik individu (Gunawan et al., 2021).

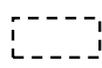
Dalam penelitian bidang kedokteran dan biomedis hewan coba mencit dan tikus merupakan hewan coba yang sering digunakan, hal ini karena hewan tersebut memiliki kelebihan antara lain: sebagai mamalia yang lebih baik sebagai model biologis, mudah diperoleh, mudah ditenakkan untuk memperoleh galur murni, mudah perawatannya, harganya relatif murah, dapat diaklimatisasi dengan sentuhan manusia dan yang paling penting adalah kita dapat melakukan percobaan dengan berbagai cara yang tidak mungkin dilakukan pada manusia (Handajani, 2021).

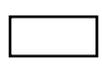
Tikus putih adalah hewan yang sering dijadikan sebagai hewan coba untuk keperluan penelitian. Terdapat tiga jenis Galur tikus putih yang sering dijadikan hewan percobaan di antara-Nya *wistar*, *Long Evans* dan *sprague dawley* karena jenis ini memiliki ciri khas yang membedakan di antara mereka. Dalam Suatu penelitian ketika memilih jenis tikus yang digunakan maka harus memperhatikan beberapa hal seperti pakan, kontrol Kesehatan, perkawinan, umur, berat badan, jenis kelamin, karena jenis tikus yang berbeda maka memerlukan penanganan yang berbeda pula (Widiartini et al., 2013). Tikus jenis *Sprague Dawley* dan *Long Evans rats* adalah jenis tikus yang banyak digunakan dalam penelitian obesitas dengan pemberian pakan tinggi lemak dan fruktosa, karena tikus ini dapat menunjukkan kelainan dan gejala yang serupa dengan sindrom metabolik pada manusia yang banyak mengonsumsi makanan tinggi lemak (Kanasaki & Koya, 2011).

Pemilihan tikus *Spargue Dawley* sebagai hewan coba adalah karena ukuran tubuh tikus yang lebih besar dibandingkan dengan mencit, mudah beradaptasi dengan laboratorium, memiliki darah yang lebih banyak sehingga memungkinkan untuk pemeriksaan beberapa parameter dan lebih resistan terhadap suatu penyakit. Selain itu penentuan pemilihan jenis kelamin hewan coba sangat berpengaruh terhadap hasil penelitian yang diperoleh. Dalam penelitian ini menggunakan tikus jantan dengan beberapa pertimbangan. Pada tikus betina ada beberapa faktor yang dapat meningkatkan metabolisme lemak yang dapat berakibat adanya hasil bias pada penelitian (Andini & Ardiaria, 2016).

2.8 Kerangka Teori

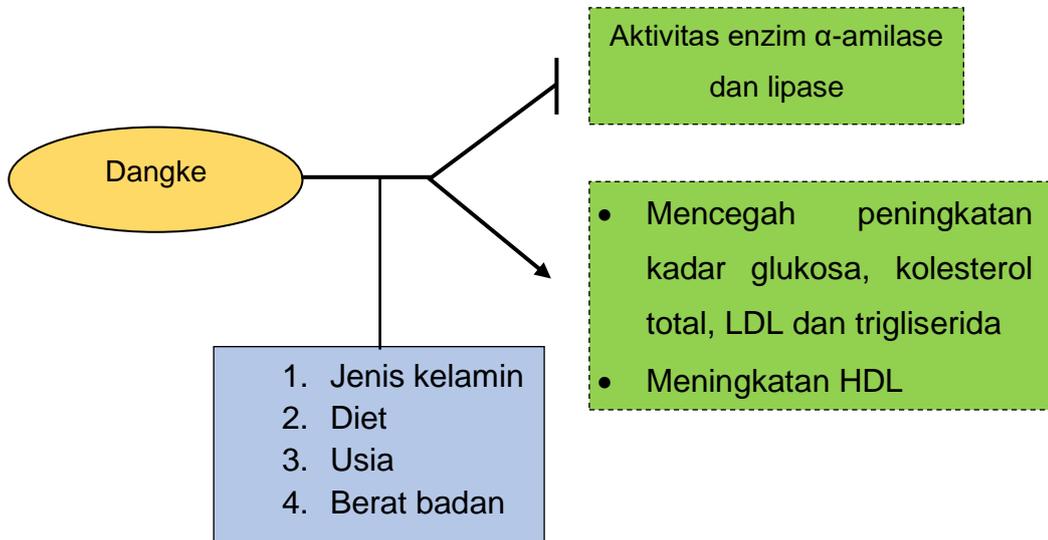


 → Variabel yang diteliti

 → Variabel yang tidak diteliti

 → Menghambat

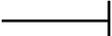
2.9 Kerangka Konsep



 : Variabel terikat

 : Mencegah

 : Variabel bebas

 : Menghambat

 : Variabel kontrol

2.10 Hipotesis

1. Dangke mampu menurunkan kadar glukosa darah dan profil lipid serum tikus yang diinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa
2. Dangke mampu menurunkan aktivitas enzim α -amilase dan lipase usus halus tikus yang diinduksi diet tinggi lemak dan fruktosa