

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik peningkatan kadar glukosa dalam darah yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Penyakit ini dapat dikatakan sebagai penyakit kronis karena dapat terjadi secara menahun (PERKENI, 2021).

International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2021 mengumumkan bahwa 537 juta orang hidup dengan diabetes dan diperkirakan tahun 2045 kasus ini akan meningkat menjadi 783 juta orang. Indonesia menempati peringkat ke-5 di dunia dengan 19,47 juta orang penyandang diabetes. Jumlah kematian akibat diabetes di dunia diperkirakan 2,3 juta orang pada tahun 2021 (IDF, 2021). Diabetes melitus nomor 9 dari 10 penyebab kematian terbanyak di dunia dengan peningkatan persentase yang signifikan sebesar 70% sejak tahun 2000 (WHO, 2020).

Data RISKEDAS tahun 2018 prevalensi diabetes melitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur  $\geq 15$  tahun meningkat dari 1,5% pada tahun 2013 menjadi 2,0% pada tahun 2018. Prevalensi diabetes melitus di Sumatera Barat adalah 1,6% dengan jumlah kasus sebanyak 13.834 kasus (RISKESDAS, 2018).

Tingginya angka kejadian diabetes melitus menjadi masalah kesehatan global saat ini. Diabetes melitus merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan, hanya dapat dikontrol dengan pola hidup sehat dan penggunaan antidiabetika oral atau insulin. Tujuan pengobatan diabetes melitus adalah mencapai dan mempertahankan

kadar glukosa darah mendekati normal untuk mencegah perkembangan berbagai komplikasi diabetes (Decroli, 2019). Beberapa penelitian menunjukkan sebagian besar pasien diabetes melitus yang menggunakan antidiabetika tidak mencapai kontrol glikemik, banyak pasien gagal mencapai target HbA1c yang direkomendasikan. Studi di Sudan mendapatkan sebanyak 387 pasien diabetes melitus 85% pasien tidak mencapai HbA1c < 7% (Noor et al., 2017). Penelitian di Makasar dari 291 pasien diabetes melitus ditemukan 161 (55,3%) pasien memiliki kontrol glikemik buruk (Haskas *et al.*, 2022). Penelitian di Ethiopia sebanyak 398 pasien diabetes melitus 71,4% pasien memiliki kontrol glikemik yang buruk, salah satu faktor penyebabnya adalah kepatuhan dalam pengaturan makan (Digssie *et al.*, 2020). Pengaturan makan dengan memilih pangan fungsional probiotik saat ini menjadi salah satu alternatif untuk pencegahan sekunder komplikasi penyakit diabetes melitus (Rezaei *et al.*, 2016). Beberapa penelitian menunjukkan bakteri probiotik dapat menurunkan kadar glukosa darah penderita diabetes melitus dengan tidak menimbulkan efek samping (Chen *et al.*, 2014).

Probiotik adalah mikroorganisme hidup yang jika diberikan dengan jumlah adekuat dapat memberikan manfaat kesehatan bagi organisme lain/inangnya (Arnold *et al.*, 2021). Schwartz (2016) menyampaikan salah satu patogenesis dalam diabetes melitus adalah ketidakseimbangan mikrobiota. Perubahan komposisi mikrobiota berkontribusi dalam keadaan hiperglikemia, probiotik diperkirakan sebagai mediator untuk menangani keadaan tersebut (PERKENI, 2021).

Penelitian Larsen (2010) mendapatkan jumlah mikroorganisme *Firmicutes* menurun dan *Bacteroides* meningkat pada penderita diabetes melitus. Jenis bakteri

yang mendominasi mikrobiota usus diabetes melitus adalah bakteri Gram negatif yang berasal dari mikroorganisme *Bacteroides* dan *Actinobacteria*. Hal ini menjelaskan terjadinya peningkatan lipopolisakrida (LPS) bakteri Gram negatif dan mencetuskan terjadinya *systematic low grade inflammation*, menyebabkan gangguan metabolik seperti perubahan homeostatis glukosa dan lipid pada penderita diabetes melitus (Allin *et al.*, 2015).

Pengaruh LPS pada diabetes melitus dimulai dengan respon inflamasi oleh *Toll-like receptor-4* (TLR-4). *Toll-like receptor-4* adalah sekelompok glikoprotein yang berfungsi sebagai reseptor transmembran di usus dan terlibat dalam respons imun bawaan. Interaksi LPS dan TLR-4 mengaktifkan jalur pensinyalan sitokin, kemokin dan berbagai mediator proinflamasi menghasilkan peradangan tingkat rendah (Allin *et al.*, 2015). Pemberian probiotik dapat memodulasi mikrobiota menurunkan permeabilitas usus sehingga menggagu aktivasi TLR4 oleh LPS. Akibatnya jalur aktivasi NFkB diblokir, Induksi sel TH17 juga dihambat, mencegah infiltrasi sel T CD8+ ke pankreas (Gomez *et al.*, 2014). Selain itu produk *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) yang dibentuk oleh probiotik di usus kecil dan usus besar tidak hanya bertindak sebagai sumber energi tetapi juga sebagai modulator sinyal ke berbagai sistem tubuh. *Short Chain Fatty Acid* memodulasi beberapa hormon usus salah satunya *glukagon-like peptide-1* (GLP 1) untuk mengurangi kadar glukosa darah selama kondisi hiperglikemia dengan merangsang sekresi insulin (Salazar *et al.*, 2020).

Tonucci (2017) melaporkan pemberian probiotik pada pasien diabetes melitus dapat mengontrol kadar glukosa dan penurunan kadar sitokin proinflamasi

yang juga berkorelasi dengan penurunan kadar stress oksidatif. Interaksi stres oksidatif dan inflamasi memiliki hubungan yang tidak dapat dipisahkan, stres oksidatif dapat memicu proses inflamasi melalui aktivasi NF- $\kappa$ B dan sebaliknya inflamasi dapat melepaskan ROS (Lobet *et al.*, 2015). Produksi ROS yang berlebihan menyebabkan ROS bereaksi dengan asam lemak ganda dari membran sel sehingga terjadi peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid mengakibatkan terputusnya rantai asam lemak menjadi senyawa toksik serta merusak membran sel, dan membentuk produk akhir berupa malondialdehid (MDA) (Newsholme *et al.*, 2016). Stres oksidatif berperan dalam terjadinya komplikasi pada diabetes melitus. Studi menunjukkan bahwa peningkatan glikemik yang diinduksi probiotik dapat dikaitkan dengan sifat antioksidan dari probiotik (Ejtahed *et al.*, 2012). Dengan kata lain, probiotik dapat memengaruhi kontrol glukosa dengan modulasi stres oksidatif.

Probiotik bisa ditemukan dalam produk-produk makanan dan minuman, misalnya yoghurt, susu, kefir dan juga dalam bentuk suplemen (Bastani, 2016). Selain itu, terdapat produk olahan makanan tradisional yang dikembangkan sebagai salah satu pangan fungsional sumber probiotik yaitu dadih. (Arnold *et al.*, 2021)

Dadiah adalah produk susu kerbau yang difermentasi dalam tabung bambu. Dadiah ini seperti yogurt dengan permukaan halus dan mengkilap, konsistensi merata, aroma harum, dan rasa asam. Orang Minang menyebutnya dadiah. Dadiah dikenal sebagai probiotik potensial karena memiliki bakteri asam laktat (BAL) yang berpotensi menopang dinding usus dan memiliki banyak manfaat bagi kehidupan dan kesehatan (Arnold *et al.*, 2021).

Penelitian sebelumnya pemberian *Lactobacillus plantarum* selama 14 hari pada tikus diabetes melitus mendapatkan penurunan kadar glukosa darah pada kelompok probiotik ( Kartikasari *et al.*, 2019). Penelitian Sari (2017) pemberian susu fermentasi yang mengandung *Lactobacillus casei* selama 14 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa pada mencit diabetes melitus kelompok probiotik. Penelitian pemberian probiotik *Lactobacillus casei* NL41 secara signifikan menurunkan HbA1c dan MDA pada tikus diabetes melitus kelompok probiotik ( Zeng *et al.*, 2019 ). Penelitian lain pemberian yoghurt dengan penambahan *Lactobacillus acidophilus* La5 dan *Bifidobacterium lactis* Bb12 secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah puasa, HbA1c dan Malondialdehyde (MDA) serum pada kelompok probiotik (Ejtahed *et al.*, 2012).

Penelitian pemberian kapsul probiotik yang mengandung *Lactobacillus casei* pada pasien diabetes melitus mendapatkan hasil penurunan secara signifikan kadar glukosa darah puasa, tetapi HbA1c tidak terjadi penurunan yang signifikan pada kelompok probiotik (Khalili *et al.*, 2019). Pada penelitian lain pemberian probiotik dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa, *Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance* (HOMA IR) , dan MDA pada pasien diabetes melitus, namun perubahan itu tidak signifikan secara statistik (Mazloom *et al.*, 2013).

Manfaat kesehatan yang ditawarkan oleh probiotik telah terbukti dari berbagai penelitian, tapi pengaruh probiotik terhadap kontrol glikemik dan perannya terhadap stress oksidatif tidak begitu konsisten. Kendati sudah banyak laporan manfaat probiotik, informasi probiotik dadih terhadap diabetes melitus masih belum banyak tersedia. Banyak penelitian menggunakan susu fermentasi dengan menambahkan

starter bakteri probiotik didalamnya. Dadih adalah susu fermentasi yang memiliki BAL, fermentasi dadih dilakukan dengan mengandalkan mikroba yang ada di alam sebagai inokulan atau tanpa starter (Usmiati, 2012). Dadih mengandung BAL seperti *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis subsp cremoris*, dan *Lactococcus lactis subsp lactis* (Wirawati *et al.*, 2019). Penelitian Jurnal (2020) melaporkan probiotik dadih dapat memengaruhi keseimbangan mikroflora usus dengan meningkatkan jumlah bakteri asam laktat dan menurunkan jumlah bakteri patogen pada mencit yang di induksi *E.coli*. Penelitian yang melakukan pengamatan pada tikus obesitas membuktikan pemberian probiotik dadih secara signifikan meningkatkan jumlah bakteri asam laktat dan menurunkan kadar MDA adiposa pada tikus obesitas (Kusuma *et al.*, 2015).

Informasi yang membahas manfaat probiotik dadih terhadap diabetes melitus saat ini masih terbatas, hal ini mendorong penulis untuk melakukan penelitian pengaruh probiotik dadih terhadap kadar glukosa darah puasa, HbA1c, dan MDA pada tikus diabetes melitus dengan induksi aloksan. Dosis probiotik dadih didasarkan kepada anjuran pemberian susu fermentasi bagi manusia yaitu 100 – 200 mL/hari. Dosis tersebut dikonversi berdasarkan tabel konversi dosis manusia dengan antar jenis hewan untuk tikus/200gBB, sehingga didapatkan dosis probiotik dadih 1,87 g/200gBB dan 3,74 g/200gBB (Firdaini, 2016).

Berdasarkan uraian diatas penulis akan melakukan pengamatan terhadap kadar glukosa darah puasa, HbA1c, dan MDA pada tikus diabetes melitus dengan induksi aloksan yang diberikan probiotik dadih dengan dengan dosis 1,87 g/200gBB dan 3,74 g/200gBB.