

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia persisten akibat produksi insulin yang menurun atau aktivitas insulin yang terganggu, sehingga mengakibatkan gangguan homeostasis glukosa pada individu dengan diabetes (Banday et al., 2020; Baynest, 2015). Berdasarkan klasifikasi menurut World Health Organization (WHO) (2019), diabetes dapat dibagi menjadi empat jenis atau kategori utama: diabetes melitus tipe 1 (DMT1), diabetes melitus tipe 2 (DMT2), diabetes melitus gestasional (DMG), dan diabetes yang disebabkan atau terkait dengan kondisi, patologi, dan/atau gangguan tertentu (Banday et al., 2020; WHO, 2019).

International Diabetes Federation (IDF) melaporkan telah terjadi peningkatan yang signifikan terhadap kejadian diabetes melitus di seluruh dunia dari 463 juta orang dewasa (berusia 20-79 tahun) atau 9,3% dari total populasi dalam kelompok usia tersebut pada tahun 2019 menjadi 578 juta (10,2% dari total populasi). Angka ini diprediksi akan terus meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045 (IDF, 2019; Saeedi et al., 2019). Hasil studi tersebut menggambarkan prevalensi gabungan antara seluruh tipe diabetes melitus, dimana DM tipe 2 menyumbangkan sebagian besar (sekitar 90% kasus) kasus diabetes di seluruh dunia. Namun, kasus diabetes tipe 1 sebagai penyebab utama diabetes pada masa anak-anak, juga memiliki prevalensi yang semakin meningkat.

Diperkirakan bahwa insiden DMT1 pada anak-anak dan remaja meningkat di banyak negara, dimana secara keseluruhan diperkirakan ada 1.110.100 anak dan remaja di bawah usia 20 tahun yang menderita diabetes tipe 1 secara global. Diperkirakan sekitar 98.200 anak dan remaja di bawah usia 15 tahun didiagnosis dengan diabetes tipe 1 setiap tahun, dan perkiraan jumlah ini meningkat menjadi 128.900 ketika rentang usia diperluas hingga di bawah 20 tahun (Esposito et al., 2019; IDF, 2019).

Di Indonesia, insiden DMT1 pada anak tidak diketahui secara pasti karena kesulitan pendataan secara nasional. Di beberapa negara barat, kasus DMT1

menyumbang 5-10% dari total jumlah penderita diabetes di negara masing-masing, dan lebih dari 90% penderita diabetes pada anak dan remaja adalah DMT1 (IDAI, 2017). Pada tahun 2018, terdapat catatan sebanyak 1.220 anak mengidap DMT1 di Indonesia, dimana terjadi peningkatan sekitar tujuh kali lipat, dari 3,88 menjadi 28,19 per 100 juta penduduk, antara tahun 2000 dan 2010. Pada tahun 2017, 71% anak yang menderita DMT1 pertama kali didiagnosis dengan Ketoasidosis Diabetikum (KAD), meningkat dari tahun 2015 yang mencapai 63%. Prevalensi sebenarnya dari DMT1 pada anak-anak diperkirakan lebih tinggi seiring dengan bertambahnya jumlah penduduk anak dan remaja, disebabkan karena tingginya kasus yang tidak terdeteksi dan kesalahan diagnosis (Pulungan et al., 2019, 2021).

Diabetes melitus tipe 1 adalah penyakit kronis yang dimediasi oleh sistem imun tubuh, ditandai dengan penghancuran sel beta yang memproduksi insulin di pankreas. Penghancuran sel beta mengakibatkan penurunan sekresi insulin yang akhirnya menimbulkan gejala klinis DMT1 karena terjadinya hiperglikemia (Katsarou et al., 2017; Norris et al., 2020). Hiperglikemia adalah suatu kondisi medis berupa peningkatan kadar glukosa darah melebihi batas normal dikarenakan tubuh tidak memproduksi insulin atau insulin tidak bekerja dengan baik (Pieme et al., 2017; Wang et al., 2021). Berdasarkan WHO (2019), kondisi hiperglikemia terjadi ketika kadar glukosa dalam plasma $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL), dengan kadar glukosa 110-126 mg/dL (6,1 sampai 7,0 mmol/L) dikatakan sebagai kondisi toleransi glukosa.

Kondisi hiperglikemia sendiri terkait dengan komplikasi makro- dan mikrovaskular akibat diabetes tipe 1, seperti penyakit kardiovaskular, neuropati perifer, dan kerusakan retina (Hariyanto et al., 2022; Li et al., 2022; Nakashima et al., 2022). Hiperglikemia pada diabetes dapat menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) atau spesies oksigen reaktif, yang dapat merusak DNA, lipid, dan protein, serta dianggap menjadi mediator atau kontributor yang signifikan dalam perkembangan komplikasi diabetes (Kumar et al., 2017; Suresh et al., 2020). Kondisi dimana konsentrasi ROS lebih tinggi di dalam tubuh dengan jumlah enzim antioksidan yang minimal akan menyebabkan stres oksidatif (Suresh et al., 2020; Valenlia et al., 2018).

Stress oksidatif dapat memicu peroksidasi lipid di membran sel dan menghasilkan produk akhir yang tidak stabil berupa Malondialdehida (MDA) (Ito et al., 2019; Newsholme et al., 2016). Malondialdehida (MDA) adalah aldehida tiga-karbon yang sangat reaktif, diproduksi sebagai produk akhir peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid pada membran sel menimbulkan gangguan permeabilitas membran sel, sehingga meningkatkan risiko terjadinya jejas dan kematian sel (Astari et al., 2017; Rendra et al., 2019) bahkan komplikasi makroangiopati diabetik (Sanjaya et al., 2020). Oleh karena itu, MDA dapat menggambarkan aktivitas radikal bebas di dalam sel sehingga dijadikan sebagai salah satu petunjuk terjadinya stress oksidatif akibat radikal bebas (Ito et al., 2019; Muhajirin et al., 2019).

Dalam menghadapi serangan radikal bebas, tubuh memiliki mekanisme perlindungan, yaitu sistem antioksidan, dimana status antioksidan yang tinggi biasanya diikuti oleh penurunan kadar MDA (Meilina, 2017; Mishra & Mishra, 2017). Antioksidan adalah suatu substansi yang dapat menghambat oksidasi molekul- molekul penting seperti protein, lemak, dan DNA yang diakibatkan oleh radikal bebas, yaitu dengan cara mendonorkan elektronnya atau berperan sebagai reduktan (Ullah et al., 2016; Rahmawati et al., 2014). Telah banyak manfaat kesehatan dari antioksidan, terutama fungsinya dalam melawan stres oksidatif, dengan cara mengurangi pembentukan spesies oksigen reaktif dan dengan demikian berperan dalam mencegah atau mengobati diabetes dan komplikasi yang terkait (Forman & Zhang, 2021; Suresh et al., 2020).

Superoksida dismutase (SOD) merupakan antioksidan primer yang memegang peranan dalam menanggulangi radikal bebas, yaitu anion superoksida (Ávila-Escalante et al., 2020; Rahmawati et al., 2014). Anion superoksida merupakan radikal bebas yang dikatalisis SOD menjadi hidrogen peroksida dan molekul oksigen (Ávila-Escalante et al., 2020; Rendra et al., 2019). Akibatnya, superoksida akan terurai menjadi yang lain senyawa yang kurang toksik oleh SOD (Ullah et al., 2016; Forman & Zhang, 2021). Telah terbukti bahwa pada tikus putih yang mengalami stres oksidatif akibat hiperglikemia terjadi penurunan nyata kadar enzim SOD dalam serum, hati, testis dan jantung (Aprila et al., 2018) serta terjadi penurunan glukosa darah perbaikan fungsi sel β melalui pemberian susu fermentasi pada studi oleh Widodo et al (2019).

Pengobatan dan pencegahan diabetes mellitus telah menjadi tujuan utama, dengan diet dan olahraga terbukti mencegah atau menunda timbulnya diabetes melitus. Namun, perubahan gaya hidup seringkali bersifat sementara dan sulit untuk dipertahankan (Bejar et al., 2013; Hampe & Roth, 2017). Konsumsi obat-obatan farmakologis sebagai terapi memiliki efek samping jangka panjangnya sendiri seperti gangguan ginjal, penyakit kardiovaskular, kehilangan nafsu makan, retensi cairan, dan gangguan saluran gastrointestinal, seperti nafsu makan menurun dan muntah (Artasensi et al., 2020; Qi et al., 2022). Hal ini menjadi latar belakang untuk dilakukan pencarian terhadap pencegahan serta terapi pengobatan dalam mengontrol glukosa darah (Aziz et al., 2015; Hampe & Roth, 2017).

Dalam beberapa tahun terakhir, probiotik, sebagai makanan tambahan yang aman, telah mendapatkan perhatian luas terhadap diabetes (Wang et al., 2021; Zhang et al., 2020). WHO mendefinisikan probiotik sebagai mikroorganisme hidup yang memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya bila diberikan dalam jumlah yang tepat (Aluwong et al., 2016; Won et al., 2021). Organisme ini mempunyai keuntungan unik dalam kaitannya dengan kesehatan manusia karena biayanya yang rendah, profil keamanan yang baik dan keandalan yang tinggi (Bodke & Jogdand, 2022; Wang et al., 2021).

Saat ini, semakin banyak model hewan dan percobaan klinis menunjukkan efek menguntungkan dari probiotik untuk meredakan gejala diabetes, yang meliputi penurunan konsentrasi glukosa darah, perbaikan resistensi insulin, regulasi mikrobiota usus, dan gejala terkait diabetes (Aljutaily et al., 2020; Holowacz et al., 2015; Wang et al., 2021). Penelitian telah menunjukkan bahwa probiotik berperan dalam resistensi insulin dengan mengatur usus dan hati (Hulston et al., 2015; Qi et al., 2022). Setelah masuk ke dalam tubuh, probiotik pertama kali mencapai usus, kemudian probiotik dapat memperbaiki resistensi insulin dengan merangsang sel L dan meningkatkan sekresi hormon usus seperti peptida mirip glukagon 1 (GLP-1) dan peptida YY (PYY) (Kumari et al., 2022; Miraghajani et al., 2017).

Salah satu jenis mikroorganisme probiotik yang paling banyak diteliti karena manfaat kesehatannya dan dikenal di seluruh dunia, adalah Bakteri Asam Laktat (BAL) (Gupta et al., 2018). BAL memberikan banyak manfaat kesehatan bagi *host*, terutama ketika dikonsumsi (Huligere et al., 2023; G. Wang et al., 2021).

Salah satu BAL dari strain *Lactobacillus*, yaitu *Lactiplantibacillus. pentosus* menunjukkan fungsi peningkatan kesehatan primer, seperti sifat imunomodulator dan antiproliferatif, dan dianggap sebagai galur probiotik potensial (Stergiou et al., 2021) dengan sifat GRAS (*Generally Recognized As Safe*) yang dimiliki oleh probiotik tersebut (Bharti et al., 2017; Surve et al., 2022).

Alzahra (2021) telah melakukan isolasi BAL dari dadih yang berasal dari Lintau, Tanah Datar Provinsi Sumatera Barat. Dari hasil isolasi tersebut, didapatkan *Lactiplantibacillus pentosus* strain HBUAS53657 sebagai isolat BAL dominan dari dadih tersebut yang memiliki sifat sebagai probiotik. Isolat *Lactiplantibacillus pentosus* strain HBUAS53657 digunakan untuk pembuatan susu fermentasi dengan menambahkan sari jeruk. Dari hasil penelitian didapatkan komposisi starter 6% probiotik *L. pentosus* HBUAS53657 dan sari jeruk 20% memberikan hasil yang optimum dilihat dari kadar protein 5,81-6,33%, kadar lemak 6,14-6,35%, kadar air 81,63-85,78%, pH 3,57- 4,23, nilai TTA 1,30-1,85, dan jumlah koloni BAL antara $4.7-9.0 \times 10^9$ CFU/mL, aktivitas antioksidan 25,04 - 37,71%, dan total fenol 38,32-67,20 mgGAE/gr (Alzahra et al., 2022; Susmiati et al., 2022). Produk ini menghasilkan sifat fisik dan kimia, uji antioksidan, serta jumlah bakteri asam laktat, dan uji organoleptik terbaik, serta memenuhi kualifikasi sebagai minuman probiotik, dengan kandungan minimal probiotik harus mengandung 10^6-10^7 CFU/g (SNI, 2018; Tavakoli et al., 2019).

Pada susu fermentasi tersebut juga ditambahkan sari jeruk yang berfungsi sebagai antioksidan, meningkatkan kualitas dan menambah cita rasa susu fermentasi sehingga dapat dibuat menjadi minuman fungsional (Multari et al., 2020; Pimentel et al., 2015). Penelitian lebih lanjut dilakukan oleh Susmiati et al., (2023) untuk mengetahui efek suplementasi susu fermentasi probiotik dengan dosis 1×10^9 CFU/ml *L. pentosus* HBUAS53657 pada tikus model *High-Fat Diet*. Dari penelitian tersebut ditemukan adanya perlambatan kenaikan berat badan pada kelompok tikus yang diberikan susu fermentasi probiotik *L. pentosus* HBUAS53657, serta ditemukan pula kadar glukosa darah, kolesterol total, trigliserida, dan LDL yang lebih rendah pada kelompok tikus yang diberikan susu fermentasi probiotik *L. pentosus* HBUAS53657 dibandingkan dengan kelompok tanpa pemberian probiotik *L. pentosus* HBUAS53657.

Berdasarkan uraian diatas penulis telah melaksanakan suatu penelitian dengan judul “Pengaruh Pemberian Probiotik Susu Fermentasi *Lactiplantibacillus pentosus* HBUAS53657 terhadap Kadar Glukosa Darah, kadar MDA, dan aktivitas SOD Serum Tikus Hiperglikemia”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian probiotik susu fermentasi *Lactiplantibacillus pentosus* HBUAS53657 terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus hiperglikemia?
2. Apakah terdapat pengaruh pemberian probiotik susu fermentasi *Lactiplantibacillus pentosus* HBUAS53657 terhadap penurunan kadar MDA serum tikus hiperglikemia?
3. Apakah terdapat pengaruh pemberian probiotik susu fermentasi *Lactiplantibacillus pentosus* HBUAS53657 terhadap peningkatan aktivitas SOD serum tikus hiperglikemia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian probiotik susu fermentasi *Lactiplantibacillus pentosus* HBUAS53657 terhadap kadar glukosa darah, kadar MDA, dan aktivitas SOD serum tikus hiperglikemia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian probiotik susu fermentasi *Lactiplantibacillus pentosus* HBUAS53657 terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus hiperglikemia.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian probiotik susu fermentasi *Lactiplantibacillus pentosus* HBUAS53657 terhadap penurunan kadar MDA serum tikus hiperglikemia.

3. Untuk mengetahui pengaruh pemberian probiotik susu fermentasi *Lactiplantibacillus pentosus* HBUAS53657 terhadap peningkatan aktivitas SOD serum tikus hiperglikemia.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Peneliti berharap penelitian ini dapat menambah informasi ilmiah, wawasan, dan manfaat dari aspek ilmu pengetahuan di bidang gizi, biomedik, dan farmakologi, sehingga dapat berkontribusi terhadap teori yang mendasari manfaat probiotik terhadap kesehatan, terutama kondisi hiperglikemia pada diabetes melitus.

1.4.2 Bagi Klinisi

Peneliti berharap penelitian ini dapat memberikan informasi kepada klinisi mengenai probiotik susu fermentasi *Lactiplantibacillus pentosus* strain HBUAS53657 yang dapat menjadi terapi alternatif pada kasus hiperglikemi pasien diabetes mellitus. Penelitian ini juga dapat dijadikan sebagai pedoman bagi peneliti lain dalam penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh probiotik susu fermentasi *Lactiplantibacillus pentosus* strain HBUAS53657 fermentasi terhadap berbagai kondisi penyakit lainnya.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Peneliti berharap penelitian ini dapat memberikan pengetahuan kepada masyarakat mengenai manfaat susu yang difermentasi dengan probiotik *Lactiplantibacillus pentosus* strain HBUAS53657 sehingga masyarakat dapat merasakan efek protektif susu fermentasi tersebut dalam pencegahan hiperglikemia pada kondisi diabetes mellitus.