

PENGARUH PROBIOTIK DADIAH TERHADAP PERBAIKAN SEL HEPATOSIT JARINGAN HATI PADA TIKUS MODEL DIABETES**Effect of *Dadiah* Probiotics on Liver Tissue Hepatocyte Cell Repair In Diabetic Model Mice**

Rinita Amelia^{*1}, Nadia Purnama Dewi², Meta Zulyati Oktora³, Mhd Nurhuda⁴, Sarah Lativa⁵

^{*1,2,3,4,5}Universitas Baiturrahmah

***Correspondence Author:** rinitaamelia@fk.unbrah.ac.id

Abstract

The high incidence of DM causes diabetes to become a health problem. For this reason, other supportive therapies are needed such as the use of probiotics which are known to have antidiabetic effects, high antioxidants and as anti-inflammatory that can improve the structure and function of organs. This study aims to determine the effect of dadiah administration on the histopathological picture of liver hepatocyte cells in diabetic model mice. The research method was an experimental study of male white rats of the wistar strain of white rats, which were divided into control groups and treatment groups. The previous treatment group in Induction became a type 2 diabetes rat model by injecting Streptozotocin (STZ) 45 mg/kgBB intraperitoneally. Dadiah intervention and BAL isolates were administered for 2 months and were analyzed the histopathological picture of rat liver tissue after the intervention and compared with controls. The results of the study showed an improvement in the histopathological structure of the liver in DM rats that experienced damage to liver tissue hepatocyte cells by the administration of dadiah and probiotics (*L. Fermentum*) at both low dose and high dose (p-value 0.001). The conclusion that dadiah and probiotic dadiah have been shown to be pathologically anatomically beneficial to degenerative and necrotic liver hepatocyte cells in diabetic rat model, due to their antioxidant and anti-inflammatory activity.

Keywords: Diabetes, Diabetes Mellitus, Probiotics, Liver Histopathology

Abstrak

Tinggi nya angka kejadian DM menyebabkan diabetes menjadi masalah kesehatan. Untuk itu, diperlukan terapi penunjang lain seperti penggunaan probiotik yang diketahui memiliki efek antidiabetes, antioksidan tinggi dan sebagai anti inflamasi yang dapat memperbaiki struktur dan fungsi organ. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian dadiah terhadap gambaran histopatologi sel hepatosit hati pada tikus model diabetes. Metode penelitian yang dilakukan adalah studi eksperimental hewan coba tikus putih jantan *Rattus norvegicus* strain wistar, yang dibagi atas kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan sebelumnya di Induksi menjadi tikus model diabetes tipe 2 dengan menyuntikan Streptozotocin(STZ) 45 mg/kgBB secara intraperitoneal. Intervensi dadiah dan isolat BAL dadiah diberikan selama 2 bulan dan di analisis gambaran histopatologi jaringan hati tikus setelah Intervensi dan dibandingkan dengan kontrol. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbaikan struktur histopatologi hati pada tikus DM yang mengalami kerusakan pada sel hepatosit jaringan hati dengan pemberian dadiah dan probiotik dadiah (*L. Fermentum*) baik pada pemberian low dose dan high dose yang signifikan (p-value 0.001). Kesimpulan bahwa Dadiah dan probiotik dadiah telah terbukti secara patologi anatomi memberikan perbaikan terhadap sel-sel

hepatosit hati yang mengalami degeneratif dan nekrosis pada tikus model diabetes, karena aktivitas antioksidan dan anti inflamasi nya.

Kata Kunci: *Dadih, Diabetes Mellitus, Probiotik, Histopatologi Hati*

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan sebagai suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia akibat defek pada kerja insulin di hati dan di jaringan perifer, sekresi insulin oleh sel beta pankreas atau kedua nya (Koampa, Pandelaki and Wongkar, 2016; Putri, Karimi and Nugraha, 2017; Prasetyo, 2019; Michille, Situmorang and Wika, 2022).

Kondisi ini dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang berhubungan dengan risiko tinggi terhadap Morbiditas dan mortalitas pada pasien. Saat ini, DM menjadi perhatian khusus di negara-negara miskin dan berkembang dengan tingkat pendidikan yang masih rendah (Tjok and Made, 2020). International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2019 mengemukakan data bahwa prevalensi DM di dunia sebesar 9,3% dari total penduduk dunia atau sekitar 463 juta penduduk dunia usia 20-79 tahun menderita DM. Prevalensi DM pada perempuan sekitar 9% dan 9,65% terjadi pada laki-laki. Prevalensi DM akan terus meningkat seiring bertambah nya umur, sekitar 19,9% atau 111,2 juta penduduk pada umur 65-79 tahun. Angka ini diprediksi akan terus meningkat hingga mencapai 578 juta pada tahun 2030 dan 700 juta pada tahun 2045. IDF mengemukakan bahwa prevalensi DM di Indonesia pada tahun 2019 sebesar 11,3% atau sekitar 10,7 juta orang. Indonesia menjadi satu-satunya negara di Asia Tenggara dan peringkat ke-7 diantara 10 negara dengan penderita DM terbanyak di dunia (Siregar *et al.*, 2023). Menurut data Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat tahun 2018 kasus tertinggi berada di Padang dengan 12.231 kasus (Kesehatan, 2021). Diabetes Melitus terdiri dari dua tipe yaitu tipe I diabetes melitus yang bergantung insulin, dan tipe 2 diabetes mellitus yang tidak bergantung pada insulin. Klasifikasi lainnya adalah diabetes melitus yang berhubungan dengan keadaan atau sindrom lainnya dan diabetes melitus gestasional (GDM) atau diabetes pada kehamilan (Chandra and Ani, 2013). Faktor risiko Diabetes Melitus dapat diklasifikasikan menjadi dua, yang pertama faktor risiko yang berisiko tapi dapat diubah antara lain, pola makan, pola istirahat, pola aktivitas dan pola tidur. Sedangkan untuk faktor risiko yang tidak dapat diubah antara lain usia, jenis kelamin, serta faktor keturunan dari keluarga yang memiliki riwayat penyakit DM. Dari faktor risiko yang tidak bisa diubah didapatkan bahwa seseorang yang memiliki riwayat atau keturunan dengan DM berisiko 10,398 kali menderita DM.

DM juga menjangkiti hampir di semua usia, DM tipe 2 rentan juga terjadi pada anak – anak dan orang dewasa, semakin bertambah usia semakin rentan seseorang berisiko terkena DM, terutama pada usia ≤ 45 tahun berisiko 8 kali lebih besar untuk menderita DM (Imelda, 2019). Diabetes Melitus memiliki gejala khas, termasuk polyuria, polydipsia, polifagia dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas, sedangkan gejala tidak khas meliputi lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada wanita. DM dapat di diagnosis dengan tiga kriteria diagnosis yaitu adanya gejala khas DM, Glukosa Darah Sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dL atau Glukosa Darah Puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL, glukosa plasma 2 jam pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) ≥ 200 mg/dL. Tingginya angka kejadian Diabetes Melitus menyebabkan diabetes menjadi masalah kesehatan global yang sering dikaitkan dengan masalah

kesehatan lain dan biaya perawatan kesehatan yang tinggi.¹³ Untuk itu, diperlukan terapi pedamping seperti penggunaan probiotik. Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang jika diberikan dengan jumlah yang adekuat dapat memberikan manfaat kesehatan bagi organisme lain/inangnya (Mardika Sari Puspita, 2024). Probiotik bisa ditemukan dalam produk-produk makanan dan minuman, misalnya yoghurt, susu, tempe, acar, kefir dan juga dalam bentuk suplemen (Jainata, Utama and Desmawati, 2022).

Selain produk-produk di atas, bentuk probiotik lainnya dapat ditemukan pada dadiah. Dadiah (Dadih) merupakan salah satu jenis susu fermentasi tradisional Indonesia dan cukup terkenal di Sumatera Barat, Jambi, dan Riau. Namun, dalam perkembangannya dadiah mulai ditinggalkan oleh masyarakat setempat. Bahkan, kalangan generasi muda hampir tidak mengenal dadiah, padahal dadih sangat berpotensi sebagai salah satu pangan fungsional sumber probiotik. Malaysia dan Jepang telah memanfaatkan bakteri yang diisolasi dari dadiah untuk memproduksi susu fermentasi secara komersial. Dadiah dibuat dari susu kerbau yang dituang ke dalam tabung bambu dan dibiarkan terfermentasi secara alamiah pada suhu ruang selama 24–48 jam. Hasil isolasi bakteri asam laktat (BAL) pada dadiah ditemukan 36 strain *Lactobacillus*, *Streptococcus* dan *Lactococcus*. Selain itu ditemukan bakteri non-BAL, yaitu *Micrococcus varians*, *Bacillus cereus*, dan *Staphylococcus saprophyticus*, serta khamir *Endomyces lactis*. *Lactobacillus plantarum* merupakan BAL yang paling dominan pada dadiah Sumatera Barat. Dadiah susu kerbau dari Sumatera Barat terdiri atas bakteri Gram-positif 73,74% dan bakteri Gram-negatif 26,26%. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Amelia dan Oktora tahun 2021 menunjukkan bahwa karakterisasi dan potensi probiotik BAL yang diisolasi dari dadiah Sumatera Barat, didapatkan bahwa dadiah memiliki kandungan *L. fermentum* yang memiliki karakteristik sebagai probiotik dan menstimulasi antioksidan endogen (Amelia, Abdullah, *et al.*, 2021; Amelia, Philip, *et al.*, 2021; U Pato1, Y Yusmarini, S Fitriani, N.N Jonnaidi1, M.S Wahyuni1, 2021; Amelia, Said, Yasmin and Harun, 2023; Amelia, Said, Yasmin, Harun, *et al.*, 2023).

Hasil penelitian Mahajan dkk tahun 2019 menemukan pengaruh *Lactobacillus fermentum* sebagai probiotik pada perkembangan diabetes tipe 2, berdasarkan analisis histopatologi pankreas dan hati, menunjukkan efek perlindungan pada organ-organ dalam tikus diabetes. *L.fermentum* memberikan efek antidiabetes, antioksidan dan antiinflamasi pada tikus diabetes.(Mahajan, Kumar Snehi and Singh, 2019; Abdullah *et al.*, 2023; Dewi *et al.*, 2023).

METODE

Metode penelitian pada penelitian ini adalah penelitian Ekperimetel hewan coba dengan desain post test only control group design yaitu melakukan pengukuran atau observasi setelah diberikan perlakuan dalam waktu yang telah ditetapkan dibandingkan dengan kontrol. Variabel penelitian adalah pemberian dadiah dan probiotik dadiah (*L.fermentum*) dan gambaran histopatologi hati tikus DM. Populasi penelitian ini adalah tikus putih jantan *Rattus norvegicus* strain wistar yang di perolah dari Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah simple random sampling dengan sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan *Rattus norvegicus* strain wistar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah

sampel objek penelitian yang digunakan sebanyak 25 ekor hewan uji. Setiap kelompok terdiri dari 5 ekor tikus jantan putih rattus norvegikus strain wistar.

Perhitungan Dosis Dadiah

Berdasarkan tabel konversi perhitungan dosis untuk berbagai jenis hewan uji dari berbagai spesies dan manusia, maka konversi dosis manusia dengan berat badan 70 kg pada tikus dengan berat badan 200 g adalah 0,018. Maka perhitungan dosisnya sebagai berikut :

Dosis manusia = 104 g/70 KgBB

Dosis tikus = dosisi manusia x nilai konveksi = 104 g x 0,0018 = 1, 87g

Dosis dadiah yang dipakai untuk orang dewasa adalah 104 g, jadi dosis untuk tikus 200g adalah 1,87g. Dosis untuk tikus 100g adalah 0,935g. Maka perhitungan dosis untuk berat badan tikus 300g adalah : dosis tikus 100g x 3= 0.935 x 3= 2,805 (3g).

Perhitungan dosis Isolat Probiotik dadiah

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rinita Amelia 2021, didapatkan hasil bahwa total koloni probiotik (*L. Fermentum*) di dalam 1 gr dadiah yaitu (7.1×10^{10} CFU/mL). Maka perhitungan dosis sebagai berikut:

Dosis low dose = 7.1×10^{10} CFU/mL

Dosis high dose = 2 (7.1×10^{10} CFU/mL)

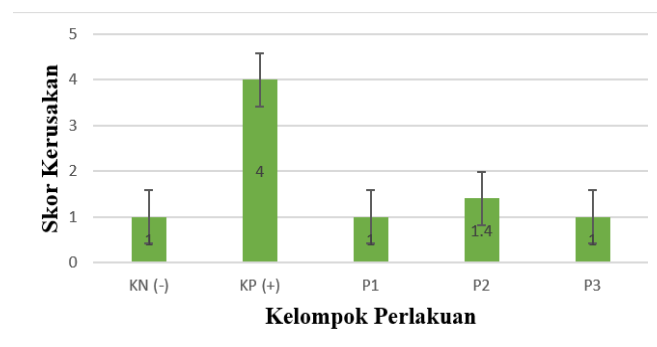
Bahan lain dan alat yang digunakan seperti makanan standar tikus+ Aquadest ad libitum; Ether untuk terminasi; STZ 45mg/kgBB; NaCl 0,9%; Buffer neutral formalin (BNF) 10%; Glucometer one touch easy; Sonde, Sputit; Minor set.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Gambaran Histopatologi Hati Tikus Diabetes

Tabel 1 Gambaran Histopatologi Hati Tikus Diabetes terhadap Pengaruh Probiotik Dadiah pada Tikus Diabetes

Kelompok Perlakuan	n	Skor histopatologi hati hewan uji					Mean	Standar Deviasi
		0	1	2	3	4		
Kontrol negative (-)	5	0	5	0	0	0	1.00	.000
Kontrol positif (+)	5	0	0	0	0	5	4.00	.000
Perlakuan 1	5	0	5	0	0	0	1.00	.000
Perlakuan 2	5	0	3	2	0	0	1.40	.548
Perlakuan 3	5	0	5	0	0	0	1.00	.000



Berdasarkan hasil pengamatan yang tersaji ditabel 1 struktur histopatologi hati tikus putih jantan Rattus Norvegicus Strain Wistar yang diinduksi STZ, pada kelompok perlakuan yang diberikan dadiah (P1) yang diberikan probiotik dadiah

(*L. Fermentum*) low dose (P2), probiotik dadiah (*L. Fermentum*) high dose (P3), memperlihatkan perbaikan histopatologi hati dibanding kelompok kontrol positif (K+). Perlakuan dengan pemberian dadiah 3g/300g BB (P1) dan probiotik dadiah (*L. Fermentum*) high dose (P3), memperlihatkan gambaran histopatologi paling mendekati kelompok kontrol negatif (K-).

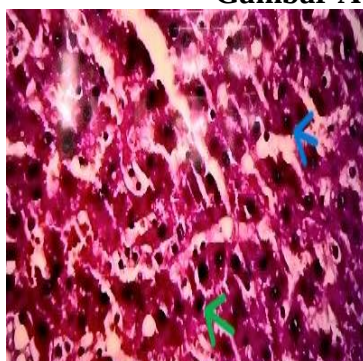
Berdasarkan hasil observasi pada hati tikus normal tanpa perlakuan dapat dilihat pada (Gambar A) menunjukkan pada panah kuning menunjukkan sel hepatosit normal tidak mengalami nekrosis dan sel degenerasi. Rerata persentase sel degenerasi dan nekrosis pada kontrol negatif = 3,6% dan rerata skor 1. Berdasarkan hasil observasi pada hati tikus DM tanpa perlakuan dapat dilihat pada (Gambar B) menunjukkan pada panah hijau menunjukkan terdapat sel hepatosit mengalami nekrosis dan panah biru menunjukkan terdapat sel hepatosit mengalami sel degenerasi. Rerata persentase sel degenerasi dan nekrosis pada kontrol positif 90,2% dan rerata skor 4. Berdasarkan hasil observasi pada hati tikus DM yang diberikan dadiah perlakuan (P1) dapat dilihat pada (Gambar C), panah hijau menunjukkan terdapat sel hepatosit mengalami nekrosis dan panah biru terdapat sel hepatosit mengalami sel degenerasi. Rerata persentase sel degenerasi dan nekrosis pada perlakuan 1 = 4,6% dan rerata skor 1. Berdasarkan hasil observasi pada hati tikus DM dengan pemberian probiotik dadiah dosis rendah (P2) dapat dilihat pada (Gambar D), panah hijau menunjukkan terdapat sel hepatosit mengalami nekrosis dan panah biru menunjukkan terdapat sel hepatosit mengalami sel degenerasi. Rerata persentase sel degenerasi dan nekrosis pada perlakuan 2 = 15,6% dan rerata skor 1.4. Berdasarkan hasil observasi pada hati tikus DM dengan pemberian probiotik dadiah dosis tinggi (P3) dapat dilihat pada (Gambar E), panah hijau menunjukkan terdapat sel hepatosit mengalami nekrosis dan panah biru menunjukkan terdapat sel hepatosit mengalami sel degenerasi. Rerata persentase sel degenerasi dan nekrosis pada perlakuan 3 = 5% dan rerata skor 1



Gambar A



Gambar B



Gambar C



Gambar D



Gambar E

Gambar A dan B adalah gambaran histopatologi tikus Kontrol Negatif (K-) yang merupakan tikus Normal tanpa Intervensi. Sedangkan Gambar B adalah kelompok tikus kontrol positif (K+) yaitu kelompok tikus diabetes tanpa Intervensi. Gambar C,D dan E adalah kelompok tikus dengan Intervensi Dadiah 3 g/hari; BAL dosis low dose; BAL high dose.

Hasil penelitian menemukan bahwa struktur histopatologi hati tikus putih jantan *Rattus Norvegicus* Strain Wistar yang diinduksi STZ, pada kelompok perlakuan yang diberikan dadiah (P1) yang diberikan probiotik dadiah (*L. Fermentum*) low dose (P2), probiotik dadiah (*L. Fermentum*) high dose (P3), memperlihatkan perbaikan histopatologi hati dibanding kelompok kontrol positif (K+). Perlakuan dengan pemberian dadiah 3g/300g BB (P1) dan probiotik dadiah (*L. Fermentum*) high dose (P3), memperlihatkan gambaran histopatologi paling mendekati kelompok kontrol negatif (K-). Berdasarkan keterangan di atas, dapat peneliti tarik kesimpulan bahwa pemberian dadiah dan semakin tinggi dosis probiotik dadiah yang diberikan maka akan semakin kecil sel degenerasi dan nekrosis yang ditemukan dan perbaikan kerusakan sel pada hati tikus DM akan semakin cepat.

Hasil penelitian yang telah dilakukan Trisia dan Agustina tahun 2022 menunjukkan bahwa pada tikus DM pada hatinya timbulnya perlemakan hati dan degenerasi lemak. Pada penelitian ini ditemukan infiltrasi lemak, nekrosis, hemoragi, kongesti, hiperemi, serta ditemukannya pelebaran daerah sinusoid. Kerusakan hati dapat bersifat irreversibel dan reversibel perubahan degenerasi merupakan perubahan yang bersifat sementara atau reversibel, degenerasi yang terjadi secara terus menerus dapat mengakibatkan kematian sel (nekrosis). Degenerasi dapat terjadi pada sitoplasma. Degenerasi sitoplasma hati kadang-kadang disertai kelainan inti sekunder, atropi dan nekrosis sel, sehingga sel-sel menjadi hilang karenanya. Luas degenerasi lebih penting daripada jenisnya bagi gangguan fungsi hati. Ciri nekrosis adalah tampaknya fragmen sel atau sel hati tanpa pulasan inti atau tidak tampaknya sel disertai reaksi radang, kolaps atau bendungan rangka hati dengan eritrosit. Kematian sekelompok sel akibat cedera irreversibel tersebut di sebut dengan nekrosis (Trisia and Agustina, 2022).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Amelia dan Oktora tahun 2021 menunjukkan bahwa karakterisasi dan potensi probiotik BAL yang diisolasi dari dadiah Sumatera Barat, didapatkan bahwa dadiah memiliki kandungan *L. fermentum* yang memiliki karakteristik sebagai probiotik dan menstimulasi antioksidan endogen. Dadiah dapat digolongkan sebagai produk pangan probiotik karena merupakan produk hasil susu fermentasi dan mengandung Bakteri Asam Laktat (BAL). BAL yang diisolasi dari dadiah memiliki potensi sebagai probiotik

alami, nonpatogen, viabel pada media dengan pH rendah dan garam empedu konsentrat tinggi serta memiliki aktivitas antibakteri. Hasil penelitian Kanmani tahun 2018 menemukan bahwa pemberian probiotik juga mengurangi steatosis hepar serta mencegah kerusakan hepar dengan sekresi mediator anti inflamasi, memperbaiki formasi tight junction, dan memelihara integritas sel epitel. Probiotik juga diketahui menekan produksi TNF α di kolon dan interferon γ (IFN- γ) dan IL-6 di hepar dengan supresi jalur NF- κ B. Namun efek ini dipengaruhi oleh jenis dan kuantitas strain probiotik yang diberikan (Kodariah *et al.*, 2019).

Probiotik berperan dalam mengontrol homeostasis glukosa dengan merangsang sel pankreas untuk melepaskan insulin, sehingga mengurangi sekresi glukagon di sel pancreas. GLP-1 juga dapat menghambat apoptosis sel pancreas dan berkontribusi pada peningkatan fungsi sel beta pancreas, sehingga dapat menginduksi insulin. Probiotik secara signifikan mengurangi ekspresi protein dari faktor inflamasi TNF- α , IL-1 β dan IFN- γ , menghambat ekspresi protein pro-apoptosis (Bax dan caspase-3) dan meningkatkan anti-apoptosis.²⁴ Semakin tinggi dosis probiotik dadiah yang diberikan pada penderita DM tipe 2, maka akan semakin besar dampaknya terhadap perbaikan hepar. Hasil penelitian Mahajan dkk tahun 2019 menemukan pengaruh *Lactobacillus fermentum* sebagai probiotik pada perkembangan diabetes tipe 2, berdasarkan analisis histopatologi pankreas dan hati, menunjukkan efek perlindungan pada organ-organ dalam tikus diabetes. *L.fermentum* memberikan efek antidiabetes, antioksidan dan antiinflamasi pada tikus diabetes (Mahajan, Kumar Snehi and Singh, 2019).

Lactobacillus fermentum telah terbukti dapat bertahan dan menempel pada sel epitel sistem pencernaan manusia serta dapat menyeimbangkan jumlah mikroflora usus dengan cara bersifat antagonis terhadap beberapa jenis bakteri patogen. Bakteri ini memiliki kemampuan untuk menekan pertumbuhan bakteri khususnya bakteri Gram-negatif. Jenis bakteri patogen yang dapat dihambat pertumbuhannya oleh *Lactobacillus fermentum* antara lain *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *E. coli*, *S. flexneri*, dan *S. typhimurium*. Bakteri ini dapat pula menghambat produksi beta toksin *Clostridium perfringens* yang dapat menyebabkan beberapa penyakit pada sistem pencernaan (Hafsan *et al.*, 2015).

Untuk melihat apakah terdapat perbedaan gambaran histopatologi hati tikus diabetes dengan pemberian dadiah, probiotik dadiah (*L.fermentum*) dengan dosis rendah dan dosis tinggi maka dilakukan uji statistik menggunakan uji Kruskal wallis, hasilnya diperoleh nilai p-value $0,001 < 0,005$. Artinya terdapat perbedaan gambaran histopatologi hati tikus diabetes dengan pemberian dadiah, probiotik dadiah (*L.fermentum*) dengan dosis rendah dan dosis tinggi.

Untuk melihat perbedaan masing-masing kelompok perlakuan terhadap kelompok positif dan kelompok negatif maka uji statistik pada penelitian ini dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney kelompok perlakuan 1 (P1) pemberian dadiah, perlakuan 2 pemberian probiotik dadiah (*L. fermentum*) low dose (7.1×10^{10} CFU/mL) dan kelompok perlakuan 3 (P3) probiotik dadiah (*L. fermentum*) high dose ($2 \times 7.1 \times 10^{10}$ CFU/mL).

Pengujian Mann-Whitney kelompok perlakuan 1 (P1) terhadap kelompok positif (K+) diperoleh nilai p-value $0,003$ ($P < 0,005$). Artinya terdapat perbedaan kelompok (P1) dengan (K+). Pengujian Mann-Whitney kelompok perlakuan 1 (P1) terhadap kelompok negatif (K-) diperoleh nilai p-value 1.000 ($P > 0,005$). Artinya tidak terdapat perbedaan kelompok (P1) dengan (K-). Pada penelitian ini

dapat disimpulkan bahwa pemberian dadiah dapat memperbaiki kerusakan sel hati tikus putih jantan hiperglikemia yang diinduksi STZ menjadi normal kembali.

Pengujian Mann-Whitney kelompok perlakuan 2 (P2) terhadap kelompok positif (K+) diperoleh nilai p-value 0,005 ($P < 0,005$). Artinya terdapat perbedaan kelompok (P2) dengan (K+). Pengujian Mann-Whitney kelompok perlakuan 1 (P1) terhadap kelompok negatif (K-) diperoleh nilai p-value 0,310 ($P > 0,005$). Artinya tidak terdapat perbedaan kelompok (P2) dengan (K-). Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian probiotik dadiah dengan dosis rendah dapat memperbaiki kerusakan sel hati tikus putih jantan hiperglikemia yang diinduksi STZ menjadi normal kembali.

Pengujian Mann-Whitney kelompok perlakuan 3 (P3) terhadap kelompok positif (K+) diperoleh nilai p-value 0,003 ($P < 0,005$). Artinya terdapat perbedaan kelompok (P3) dengan (K+). Pengujian Mann-Whitney kelompok perlakuan 1 (P1) terhadap kelompok negatif (K-) diperoleh nilai p-value 1,000 ($P > 0,005$). Artinya tidak terdapat perbedaan kelompok (P3) dengan (K-). Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian probiotik dadiah dengan dosis tinggi dapat memperbaiki kerusakan sel hati tikus putih jantan hiperglikemia yang diinduksi STZ menjadi normal kembali.

Berdasarkan hasil penelitian di atas, dapat ditarik kesimpulan bahwa pemberian dadiah dan probiotik dadiah dengan dosis yang tinggi lebih cepat memperbaiki kerusakan sel pada hati tikus DM dan kembali menjadi normal dibandingkan dengan pemberian probiotik dadiah dengan dosis rendah. Namun, pemberian probiotik dadiah dengan dosis rendah tetap dapat memperbaiki kerusakan sel pada hati tikus DM dan kembali menjadi normal.

Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Rinita Amelia dkk tahun 2021 bahwasanya pada dadiah terdapat kandungan BAL yaitu *L. Fermentum* yang memiliki sifat antioksidan dan manfaat kesehatan serta terapi tambahan untuk mengatasi efek samping antibiotik pada saluran cerna. Amelia dkk pada penelitiannya tahun 2023 menemukan bahwa dadiah mengandung probiotik dan antioksidan, sehingga sudah terbukti dadiah dapat mengurangi stres oksidatif dan peradangan, pada tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) hasil penelitian tersebut didapatkan potensi dadiah dan metabolitnya secara signifikan dengan One-Way ANOVA mengurangi hiperglikemia dan kolesterol serum serta menghambat stres oksidatif dengan mengurangi ekspresi NF- κ B di jaringan ginjal setelah pengobatan. Probiotik dadiah harus dipertimbangkan sebagai pendamping nutrisi pada DM dan sebagai target terapi masa depan bagi pasien DM untuk mencegah perkembangan komplikasi mikrovaskuler dan hiperkolesterolemia (Amelia, Said, Yasmin and Harun, 2023).

Penelitian Ostadrahimi dkk tahun 2015 menemukan bahwa susu kefir dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa dan kadar HbA1C. Penurunan ini terkait dengan aktivitas antioksidan susu fermentasi probiotik melalui beberapa jalur yang saling berinteraksi, yang pada akhirnya mengarah pada regulasi gula darah. Selain itu, probiotik bisa efektif untuk mengurangi penyerapan glukosa dari saluran usus dan bisa mengubah penggunaan metabolisme glukosa.

Hasil penelitian Putra dkk tahun 2022 menemukan bahwa *L. fermentum* memiliki pengaruh pada metabolisme glukosa hepar tikus/mencit DM tipe 2. *L. fermentum* juga meningkatkan ekspresi gen IRS. *Lactobacillus* juga dapat meningkatkan ekspresi gen Akt serta ekspresi gen PI3K.28 Mengonsumsi

Lactobacillus fermentum dalam jumlah yang cukup tinggi yaitu lebih dari 1011 cfu/ml telah terbukti tidak memiliki efek yang negatif terhadap tubuh. Oleh karena alasan tersebut, bakteri ini sering diaplikasikan penggunaannya pada berbagai pengolahan pangan serta telah diakui oleh USFDA (United States Food and Drug Administration) sebagai GRAS (Generally Recognized as Safe). *Lactobacillus fermentum* terbukti dapat menurunkan jumlah LDL (low density lipoprotein) dalam tubuh tetapi tidak dapat meningkatkan jumlah HDL (high density lipoprotein) (Hafsan *et al.*, 2015).

Kandungan *L. fermentum* pada dadiah dan produk olahannya yang bisa menjadi probiotik dapat menurunkan permeabilitas mukosa usus terhadap LPS secara langsung. Penurunan LPS dalam tubuh dapat menurunkan respon inflamasi sistemik dan stres oksidatif yang berhubungan dengan resistensi insulin pada patogenesis DM T2. Penurunan LPS akibat fermentasi probiotik akan menurunkan sinyal untuk mengaktifkan sitokin, kemokin dan berbagai mediator pro inflamasi yang dapat mengganggu proses fosforilasi IRS-1 untuk masuknya glukosa ke dalam sel. Dengan penurunan sinyal LPS, TLR-4, dan respon inflamasi terhadap konsumsi probiotik dapat mencegah terjadinya resistensi insulin. Hasil penelitian ini menemukan bahwa pemberian dadiah dan probiotik dadiah low dose dan high dose pada tikus putih jantan DM yang diinduksi STZ, dapat memberikan perbaikan pada kerusakan sel hati, hal ini disebabkan oleh adanya kandungan probiotik yang dimana memiliki dampak positif karena memiliki manfaat sebagai pro-inflamasi dan antiinflamasi, serta dapat menurunkan kadar gula darah (hiperglikemi) dan peningkatan kadar gula darah memiliki dampak pada kerusakan histologi sel hati.

KESIMPULAN

Dadiah dan probiotik dadiah telah terbukti secara patologi anatomi memberikan perbaikan terhadap sel-sel yang mengalami degenerasi dan nekrosis pada hati tikus diabetes, karena adanya aktivitas antioksidan dan probiotik. Pemberian dadiah dan probiotik dadiah dengan dosis yang tinggi lebih cepat memperbaiki kerusakan sel pada hati tikus DM dibandingkan dengan pemberian probiotik dadiah dengan dosis rendah. Namun, pemberian probiotik dadiah dengan dosis rendah tetap dapat memperbaiki kerusakan sel pada hati tikus DM. Studi lanjutan dari penelitian ini adalah uji klinis pada manusia.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan Terimakasih diberikan kepada Ibu Ketua Yayasan Pendidikan Baiturrahmah dan Bapak Rektor Universitas Baiturrahmah yang telah memberikan dukungan moral dan material. Ucapan terima kasih juga kepada Yudha Endra Pratama dan Dr dr Anandia Putriyuni yang telah membantu dalam penelitian dan analisa data

DAFTAR PUSTAKA

1. Abdullah, D. et al. (2023) 'Effectiveness of *Lactobacillus plantarum* from Dadiah Payakumbuh yoghurt as Immunomodulator in hypertension', *Caspian Journal of Environmental Sciences*, 21(2), pp. 439–443. doi: 10.22124/CJES.2023.6538.
2. Amelia, R., Abdullah, D., et al. (2021) 'Antimicrobial Activity of Lactic Acid Bacteria Found in Dadiah on Disease-Causing Skin Infections', *Indian Journal*

- of Forensic Medicine & Toxicology, 15(2), pp. 3314–3318. doi: 10.37506/ijfmt.v15i2.14887.
3. Amelia, R., Philip, K., et al. (2021) ‘Characterization and probiotic potential of lactic acid bacteria isolated from dadiah sampled in West Sumatra’, Food Science and Technology. SBCTA, 41 (Suppl., pp. 746–752. doi: 10.1590/fst.30020.
 4. Amelia, R., Said, F. M., Yasmin, F., Harun, H., et al. (2023) ‘The anti-inflammatory activity of probiotic Dadiah to activate Sirtuin-1 in inhibiting diabetic nephropathy progression’, Journal of Diabetes and Metabolic Disorders. Springer International Publishing, (0123456789). doi: 10.1007/s40200-023-01265-7.
 5. Amelia, R., Said, F. M., Yasmin, F. and Harun, H. (2023) ‘The Potential of West Sumatran Dadiah as The Novel to Alleviate Hyperglycemia, Hypercholesterolemia, and Reducing NF-kB Expression in Nephropathy Diabetes Rat Model’, Trends in Sciences, 20(11). doi: 10.48048/tis.2023.6812.
 6. Chandra, A. P. and Ani, L. S. (2013) ‘Gambaran Riwayat Diabetes Mellitus Keluarga, Indeks Massa Tubuh dan Aktivitas Fisik pada Penderita Diabetes Mellitus’, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, pp. 1–14. Available at: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/download/13818/9500>.
 7. Dewi, N. P. et al. (2023) ‘Evaluation of *Pediococcus acidilactici* from Dadiah Bukittinggi (dairy food) as an insulin promotor by bioinformatics’, Caspian Journal of Environmental Sciences, 21(3), pp. 595–602. doi: 10.22124/CJES.2023.6938.
 8. Hafsan et al. (2015) ‘Penurunan Kadar Kolesterol Oleh Bakteri Asam Laktat Asal Dangke Secara In Vitro’, pp. 174–180. doi: 10.24252/psb.v1i1.2135.
 9. Imelda, S. I. (2019) ‘Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Terjadinya diabetes Melitus di Puskesmas Harapan Raya Tahun 2018’, Scientia Journal, 8(1), pp. 28–39. doi: 10.35141/scj.v8i1.406.
 10. Jainata, D., Utama, B. I. and Desmawati, D. (2022) ‘Pengaruh Probiotik Dalam Menurunkan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2’, Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia, 2(4), pp. 312–320. doi: 10.25077/jikesi.v2i4.487.
 11. Kesehatan, D. (2021) Profil Kesehatan Kota Padang, 2021. Available at: http://scioteca.caf.com/bitstream/handle/123456789/1091/RED2017-Eng-8ene.pdf?sequence=12&isAllowed=y%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.regsciurbeco.2008.06.005%0Ahttps://www.researchgate.net/publication/305320484_SISTEM_PEMBETUNGAN_TERPUSAT_STRATEGI_MELESTARI.
 12. Koampa, P. H., Pandelaki, K. and Wongkar, M. C. P. (2016) ‘Hubungan indeks massa tubuh dengan profil lipid pada pasien diabetes melitus tipe 2’, e-CliniC, 4(1). doi: 10.35790/eci.4.1.2016.12106.
 13. Kodariah, R. et al. (2019) ‘The effect of dadih in BALB/c mice on pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine productions’, Journal of the Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran), 51(04), pp. 292–300. doi: 10.19106/medsci005104201902.
 14. Mahajan, B., Kumar Snehi, S. and Singh, V. (2019) ‘Effect of Probiotic *Lactobacillus Fermentum* Mcc3216 on Progression of Type 2 Diabetes With Their Anti-Inflammatory Activity in High Fructose Fed Diabetic Rats’, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 10(3), p. 1122.

doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(3).1122-32.

15. Mardika Sari Puspita (2024) 'Original Research Original Research Original Research', SAGO: Gizi dan Kesehatan, 5 (2) 446-, pp. 446–455.
16. Michille, Situmorang, S. and Wika, H. (2022) 'Hubungan Karakteristik Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Lipid Profile di RS Royal Prima Tahun 2021', Jambura Journal of Health Sciences and Research, 5(1), pp. 42–50.
17. Prasetyo, A. (2019) 'Tatalaksana Diabetes Melitus pada Pasien Geriatri', Jurnal Bidan Cerdas, 46(6), pp. 420–422. Available at: <https://cdkjournal.com/index.php/cdk/article/view/435/394>.
18. Putri, L. K., Karimi, J. and Nugraha, D. P. (2017) 'Profil Pengendalian Diabetes Melitus Tipe 2 Di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Pekanbaru', Jurnal Ilmu Kedokteran, 8(1), p. 18. doi: 10.26891/jik.v8i1.2014.18-24.
19. Siregar, W. Y. M. et al. (2023) 'Upaya Pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Pendekatan Pelayanan Kedokteran Keluarga', GALENICAL : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Mahasiswa Malikussaleh, 2(4), p. 54. doi: 10.29103/jkkmm.v2i4.9983.
20. Tjok, D. A. P. and Made, R. S. (2020) 'Gambaran Tingkat Pengetahuan Tentang Penatalaksanaan Diabetes Melitus Pada Pasien Diabetes Melitus Di Rsup Sanglah', Jurnal Medika Udayana, 9(8), pp. 1–4.
21. Trisia, A. and Augustina, I. (2022) 'Gambaran Histopatologi Pankreas, Hati, Ginjal Rattus Norvegicus dengan Pemberian Ekstrak Lagerstroemia speciosa (L)Pers', Jurnal Kedokteran Universitas Palangka Raya, 7(1), pp. 754–768. doi: 10.37304/jkupr.v7i1.580.
22. U Pato1, Y Yusmarini, S Fitriani, N.N Jonnaidi1, M.S Wahyuni1, J. . F. and I. J. 1Department (2021) 'IOP Conference Series : Earth and Environmental Science: Antimicrobial Activity of Lactic Acid Bacteria Strains Isolated from Dadih against Escherichia coli', (July). doi: 10.1088/1755-1315/709/1/012019.