

EFEK PEMBERIAN DADIAH LINTAU SUMATERA BARAT TERHADAP PERUBAHAN STRUKTUR HISTOPATOLOGI PADA JARINGAN PANKREAS TIKUS MODEL DIABETES

The Effect Of Giving West Sumatera Lintau Dadiah On Histopathological Structural Changes In Pancreatic Tissue Of Diabetes Model Rats

Rinita Amelia^{*1}, Rini Yulia², Putri Lisna³, Anandia Putriyuni⁴, Nadia Purnama D⁵, Dessy Abdullah⁶, Ade Teti Vani⁷, Harnavi Harun⁸

^{*1,2,3,4,5,6,7}Universitas Baiturrahmah

⁸Universitas Andalas

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

Abstract

*Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by the loss or progressive dysfunction of insulin-producing cells in the pancreas, leading to multiple long-term complications and organ damage. Dadiah is one of the traditional probiotic milk products in West Sumatra that is rich in lactic acid bacteria (BAL). Dadiah contains *Lactobacillus fermentum* which has characteristics as a probiotic and stimulates endogenous antioxidants. The study aimed to determine the difference in the effect of giving curd with dadiah probiotics (*L. Fermentum*) on changes in the structure of Langerhans pancreatic islets in streptozotocin-induced diabetes model rats. Methods This study was experimental with animals using 2 control groups and 3 intervention groups, namely the negative control was normal intervention mice, the positive control was diabetic mice without intervention. P1 in the 3g/300g BB intervention group, P2 in the low dose (*L. Fermentum*) probiotic intervention (7.1×10^{10} CFU/mL) and P3 in the high dose 2 probiotic intervention (7.1×10^{10} CFU/mL) each group consisted of 5 mice, the intervention lasted for 8 weeks, then organ sampling was carried out. The results of pancreatic histopathology and Langerhans islets showed that in the 3g/300g BB treatment of curd gave an overview of the best cell repair close to negative control (-)/normal Conclusion: Dadiah and probiotic have been pathologically proven to provide anatomical improvement to Langerhans islet cells that undergo degeneration and necrosis in diabetic model mice, due to the presence of antioxidant and probiotic activity. Therefore, dadiah and probiotic dadiah have proven to be useful as a supportive therapy for diabetics.*

Keywords: *Diabetes Mellitus, Dadiah, Lactobacillus Fermentum, Probiotics, Histopathology Pancreas*

Abstrak

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hilangnya atau pun disfungsi progresif sel penghasil insulin pada pankreas, yang menyebabkan komplikasi jangka Panjang yang multipel serta terjadinya kerusakan organ. Dadiah merupakan salah satu produk susu probiotik tradisional di Sumatera Barat yang kaya akan bakteri asam laktat (BAL). Dadiah memiliki kandungan *Lactobacillus fermentum* yang memiliki karakteristik sebagai probiotik serta menstimulasi antioksidan endogen. Penelitian bertujuan untuk mengetahui perbedaan efek pemberian dadiah dengan probiotik dadiah (*L. Fermentum*) terhadap perubahan struktur pulau Langerhans pankreas tikus model diabetes yang diinduksi streptozocin. Metode Penelitian ini eksperimental hewan coba dengan menggunakan 2 kelompok kontrol dan 3

kelompok intervensi, yaitu kontrol negatif adalah tikus normal intervensi, kontrol positif adalah tikus diabetes tanpa intervensi. P1 kelompok yang di intervensi dadiah 3g/300g BB , P2 kelompok yang di intervensi Probiotik dadiah (*L. Fermentum*) low dose (7.1×10^{10} CFU/mL) dan P3 di intervensi probiotik high dose ($2 \times 7.1 \times 10^{10}$ CFU/mL) masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus, intervensi selama 8 minggu, kemudian dilakukan pengambilan sampel organ. Hasil Histopatologi pankreas dan pulau Langerhans, menunjukkan dimana pada perlakuan dadiah 3g/300g BB memberikan gambaran perbaikan sel paling signifikan mendekati kontrol negatif (-)/normal Kesimpulan : Dadiah dan probiotik dadiah telah terbukti secara patologi anatomi memberikan perbaikan terhadap sel-sel pulau Langerhans yang mengalami degeneratif dan nekrosis pada tikus model diabetes, karena adanya aktivitas antioksidan dan probiotik. Maka dari itu, dadiah dan probiotik dadiah terbukti berguna sebagai terapi penunjang bagi penderita diabetes

Kata Kunci: Dadiah, *Lactobacillus Fermentum*, Probiotik, Histopatologi Pankreas

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hilangnya ataupun disfungsi progresif sel penghasil insulin pada pankreas, yang menyebabkan komplikasi jangka Panjang yang multipel serta terjadinya kerusakan organ (1). Jenis-jenis diabetes melitus terdiri dari, diabetes melitus karena defisiensi insulin absolut (DM tipe 1), diabetes melitus karena defisiensi insulin relatif ataupun resistensi insulin (DM tipe 2) dan diabetes melitus jenis lainnya (2). Menurut International Diabetes Federation (IDF), pada tahun 2019 diabetes menyebabkan 4,2 juta kematian dan 463 juta orang dewasa berusia antara 20 dan 79 tahun hidup dengan diabetes(3). Diabetes diperkirakan mempengaruhi sekitar 439 juta pada tahun 2030 dan 642 juta pada tahun 2040. Mayoritas (90-95%) memiliki DM tipe 2 sedangkan minoritas (5-10%) di diagnosis dengan DM tipe 1 (4). Menurut data Riskesdas 2018, prevalensi diabetes melitus di Indonesia pada penduduk semua umur yaitu 1,5% dan Sumatera Barat berada di urutan ke 21 dengan presentasi 1,2% dengan kota Padang 1,79%. (5).

Meningkatnya konsumsi makanan yang tidak sehat serta gaya hidup yang tidak aktif, mengakibatkan peningkatan indeks massa tubuh serta peningkatan glukosa plasma puasa. Secara khusus, orang dengan indeks massa tubuh yang tinggi lebih mungkin untuk terkena diabetes melitus tipe 2. Diabetes mempengaruhi kapasitas fungsional individu serta kualitas hidup, yang menyebabkan morbiditas yang signifikan serta kematian dini (6).

Diabetes melitus dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi mikro serta makro vascular penurunan kualitas hidup, serta peningkatan mortalitas. Peningkatan stres oksidatif dianggap sebagai salah satu sumber utama pemicu komplikasi diabetes yang diinduksi oleh hiperglikemia. Di sisi lain, stres oksidatif telah mencetuskan patogenesis diabetes yang menyebabkan resistensi insulin, dislipidemia, disfungsi sel β yang mana sel ini berfungsi sebagai penghasil insulin, serta gangguan toleransi glukosa (7). Telah diketahui bahwa hiperglikemia, hiperlipidemia, serta peradangan, merupakan karakteristik umum pada kondisi diabetes, yang berkontribusi terhadap kerusakan sel β dan dediferensiasi sel β terutama melalui peningkatan stress retikulum endoplasma (RE), disfungsi mitokondria dan stres oksidatif. Stres oksidatif menyebabkan peningkatan reactive oxygen species (ROS) yang dihasilkan oleh

hiperglikemia secara kausal terkait dengan peningkatan kadar glukosa dan gangguan metabolisme lainnya yang penting untuk perkembangan terhadap komplikasi diabetes. Dengan demikian, intervensi terapeutik tambahan pada pasien diabetes melitus yaitu dengan peningkatan kapasitas antioksidan sel β akan memainkan peran penting dalam pelestarian sel β dalam kondisi diabetes (8,9)

Antioksidan adalah senyawa yang dapat membantu mengurangi stres oksidatif. Antioksidan diproduksi oleh sistem perlindungan berbagai organisme untuk menanggapi efek merusak dari radikal bebas serta dapat mengurangi kerusakan yang disebabkan oleh ROS. Antioksidan dapat diperoleh dari salah satu sumber yang mudah didapatkan yaitu dari kebiasaan mengkonsumsi suplemen serta makanan yang tinggi probiotik. BAL merupakan bakteri yang aman serta merupakan antioksidan xenogeneik alami yang kuat dengan mempertimbangkan nilai gizi, keamanan, dan fungsi probiotik (9–11). Probiotik di definisikan sebagai mikroorganisme hidup, yang bila diberikan dalam jumlah yang cukup memberikan manfaat kesehatan pada inangnya.¹³ Pada diabetes terjadi penekanan reaksi imun dan stres oksidatif yang dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas serta resistensi insulin, maka dari itu kita dapat memberikan probiotik yang memiliki efek potensial untuk mencegah resistensi insulin serta mencegah peningkatan glukosa darah (12–15)

Sebagai terapi untuk diabetes melitus tipe 2, probiotik dapat menurunkan nilai gula darah puasa (GDP), hemoglobin A1C (HbA1C), homeostatic model assesment of insulin resistance (HOMAIR), serta meningkatkan kadar insulin. Probiotik bekerja untuk menghambat peroksidasi lipid dan meningkatkan antioksidan endogen seperti katalase, glutathione serta memiliki manfaat sebagai terapi peroksidase, dan superoksida dismutase (SOD) dapat mencegah timbulnya diabetes melitus tipe 2. Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Rinita Amelia 2021, didapatkan bahwa dadiah memiliki kandungan *Lactobacillus fermentum* yang memiliki karakteristik sebagai probiotik serta menstimulasi antioksidan endogen. Dadiah merupakan salah satu produk susu probiotik tradisional di Sumatera Barat yang kaya akan bakteri asam laktat (BAL) yang diisolasi dari dadiah dengan memiliki potensi sebagai probiotik alami, non patogen, serta viabel pada media dengan pH rendah dan garam empedu konsentrat tinggi dan memiliki aktivitas antibakteri (16). Probiotik *Lactobacillus fermentum* menunjukkan efek perlindungan pada organ-organ dalam tikus diabetes tipe 2. *L. fermentum* memberikan efek anti diabetes, antioksidan dan juga memiliki efek anti inflamasi pada tikus diabetes tipe 2 (17). Pengobatan dengan menggunakan *Lactobacillus* juga dapat memperbaiki kerusakan pada pulau pankreas, dapat menormalkan bentuk dan memperbaiki kerusakan sel pulau pankreas pada tikus (18).

Berdasarkan uraian atas, pengobatan diabetes melitus dengan pemberian probiotik alami berpotensi memberikan efek memperbaiki pada kerusakan histologi organ pankreas pada tikus karena memiliki kandungan BAL yang berfungsi sebagai antioksidan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan efek pemberian dadiah dengan probiotik dadiah (*L. fermentum*) terhadap perubahan struktur dan diameter pulau langerhans pankreas tikus model diabetes.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental hewan coba dengan desain *pre and post control group design* yaitu melakukan pengukuran atau observasi sebelum dan setelah diberikan perlakuan dalam waktu yang telah ditetapkan dan dibandingkan dengan kontrol.

Instrumen Pengumpulan Data

- Tikus putih jantan *Rattus Norvegicus strain wistar*
- 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 dengan tikus dengan berat badan 100-200 ml per hari adalah 0,018. Maka perhitungan dosisnya sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Dosis manusia} &= 1,04 \text{ g/ml} \times 100 \text{ ml} \\ &= 104 \text{ g dadiah} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis tikus} &= \text{Dosis dadiah untuk manusia} \times \text{Nilai konversi} \\ &= 0,018 \times 104 \\ &= 1,87 \text{ g/200 g berat tikus} \end{aligned}$$

Dosis dadiah yang dipakai untuk orang dewasa dengan berat 70 Kg adalah 104 g dengan dosis untuk tikus dengan berat 200 g adalah 1,87 g/200 g berat tikus adalah 9,35 g/kgBB. Dadiah (g/mL) untuk pengobatan 1:K = 9,35g/kgBB x 0,2 Kg.

$$\begin{aligned} 2 \text{ ml} &= 0,935 \text{ g/mL berat tikus jantan: } \pm 300 \text{ g} = 0,3 \text{ Kg} \\ \text{Volume pemberian (mL)} &= 9,35 \text{ g/kgBB} \times 0,3 \text{ kg} \\ 0,935 \text{ g/ml} &= 3\text{ml/hari} \end{aligned}$$

Larutan dadiah sebanyak 1 g/mL dibuat dengan cara mensuspensikan dadiah dengan aquadest

- Probiotik *L. fermentum* dadiah low dose ($7,1 \times 10^{10}$ CFU/g)
- Probiotik *L. fermentum* dadiah high dose ($2 \times 7,1 \times 10^{10}$ CFU/g)
- Makanan standar tikus + *Aquadest ad libitum*
- *Ether*
- NaCl fisiologi 0,9%

Alat:

- Kandang
- Tempat pakan dan minum
- Sonde
- Sduit
- Accu check
- Minor set

Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini adalah tikus putih jantan *Rattus norvegicus strain wistar* yang di peroleh dari Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Sampel pada penelitian ini adalah tikus putih jantan *Rattus norvegicus strain wistar* yang memenuhi kriteria yaitu tikus jantan, tidak ada abnormalitas anatomis yang

tampak, sehat dengan tanda mata bersinar, berat badan 300 gram, dengan umur 2-3 bulan.

Setelah aklimasi selama 7 hari, kemudian hari ke-8 kecuali kelompok negatif, semua kelompok lainnya diinduksi streptozotocin (STZ), dosis STZ yang diberikan 45 mg/kg BB tikus. Semua kelompok tikus diberi pakan pelet standar. Selanjutnya akan diberikan kelompok perlakuan dadiah dan probiotik dadiah (*L. fermentum*) low dose dan high dose. Eksperimen dilakukan dengan 5 kelompok perlakuan dan 2 kelompok kontrol.

Pada penelitian ini tikus dibagi menjadi 5 kelompok dengan jumlah tiap kelompok 5 ekor tikus. Sehingga 5 ekor tikus diabetes diberi perlakuan dadiah 3g/hari (kelompok P1) dan sampel probiotik dadiah (*L. fermentum*) (7.1×10^{10} CFU/mL) low dose dan high dose ($2 \times 7.1 \times 10^{10}$ CFU/mL), yang diisolasi dari dadiah 1 dan 2 mL/hari (kelompok P2 dan P3). Kelompok kontrol sebanyak 5 ekor tikus diabetes tanpa diberi perlakuan (Kontrol positif/K+) dan 5 ekor tikus normal (kontrol negatif/K-) tanpa pemberian STZ. Sampel minimal penelitian ini ditentukan berdasarkan rumus Federer adalah $(t - 1) (n - 1) \geq 15$, t adalah jumlah kelompok perlakuan. Penelitian ini merupakan penelitian hewan percobaan dengan menggunakan 5 kelompok, masing-masing kelompok 5 ekor tikus, intervensi 8 minggu. Jaringan pankreas diperiksa setelah 8 minggu fase terminasi. Jumlah sampel yang diperoleh sebanyak 25 ekor tikus.

Terminasi dan Pemeriksaan Patologi Anatomi

Proses terminasi dilakukan dengan cara tikus terlebih dahulu dibius menggunakan ether sebanyak 20 – 30 ml di dalam wadah plastik yang tertutup / killing bottle. Selanjutnya tikus dibedah kemudian diambil organ pankreas nya. Organ pankreas tikus kemudian dicuci dengan NaCl fisiologis 0,9% dan di fiksasi dengan buffer neutral formalin (BNF) 10% untuk dilanjutkan dengan pembuatan preparat histopatologi. Pankreas tikus dikirim ke laboratorium patologi anatomi untuk dilakukan pembuatan preparat histologi yang dilakukan dengan beberapa Langkah yaitu meliputi proses fiksasi, dehidrasi, penjernihan (clearing), perendaman (embedding), pencetakan (Blocking) untuk pembuatan parafin blok, pemotongan jaringan, pewarnaan Hematoxylin Eosin (HE).

Pemeriksaan Preparat Histopatologi

Pemeriksaan dan penilaian preparat pankreas dilakukan dengan melakukan pengamatan histologi di bawah mikroskop pada 5 lapang pandang dilakukan dengan pembesaran 100x lalu dilanjutkan dengan pembesaran 400x. Penilaian dilakukan pada tiap-tiap kelompok, dengan di bandingkan dengan kelompok kontrol. Perubahan histologi pulau langerhans dilakukan pencatatan berdasarkan hasil skoring kerusakan pulau langerhans pankreas dengan skor 0-4 kriteria yang diamati berupa batas sel, tingkat degeneratif dan nekrosis, dan bentuk sel. Juga dilakukan pengukuran diameter pulau (19).

Analisis Data

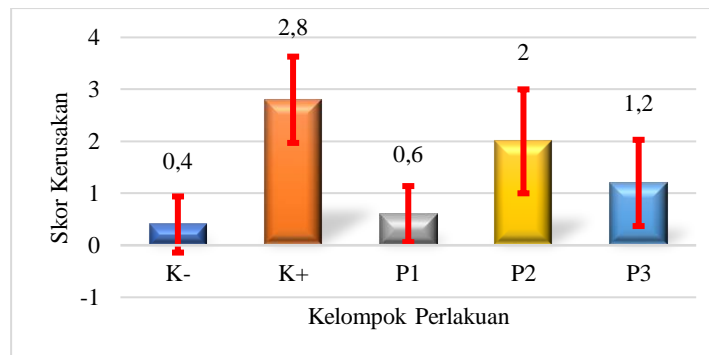
Kerusakan yang terjadi pada pulau langerhans pankreas dilakukan skoring dan di analisis secara statistik menggunakan non parametrik Kruskal Wallis test dan dilanjutkan dengan man-whitney test untuk mengetahui perbedaan antar semua kelompok perlakuan, selanjutnya data struktur histologi pankreas di sajikan secara deskriptif dengan berdasarkan skoring kerusakan pulau langerhans pankreas. Data

pengamatan diameter pulau Langerhans di analisis dengan secara statistik menggunakan uji one way ANOVA. Analisis data dilakukan dengan menggunakan program software SPSS.

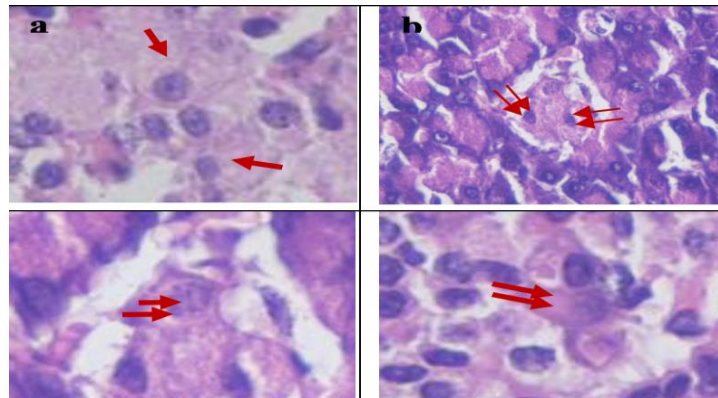
HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Skoring dan Pengamatan Histologi Pankreas

Kelompok Perlakuan	Skor Histologi Pankreas Hewan Uji					Rata-rata	Standar Deviasi
	1	2	3	4	5		
(K-) Kontrol Negatif	0	1	1	0	0	0,40	0,54
(K+) Kontrol Positif	3	3	2	4	2	2,80	0,83
(P1) <i>Dadih</i> 3g/300g BB	1	1	0	0	1	0,60	0,54
(P2) Probiotik <i>Dadih</i> (<i>L. fermentum</i>) Low Dose (7.1×10^{10} CFU/mL)	2	3	1	1	3	2	1
(P3) Probiotik <i>Dadih</i> (<i>L. fermentum</i>) High Dose ($2 (\times 7.1 \times 10^{10})$ CFU/mL)	1	0	1	2	2	1,20	0,83

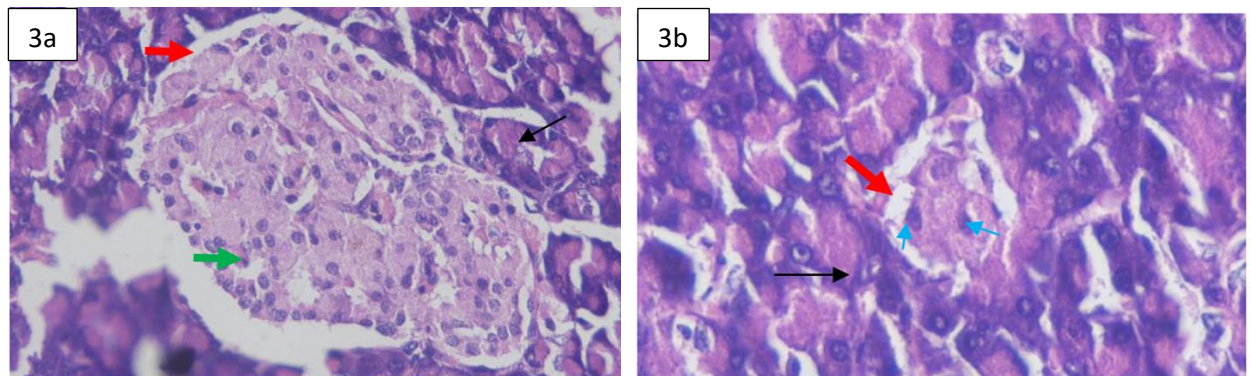


Gambar 1 Hasil Skoring dan Pengamatan Histologi Pulau Langerhans Pankreas.



Gambar 2 Bentuk Kerusakan Sel a. Degeneratif (↓), Nekrosis (↓↓) b. Piknosis c. Karioreksis d. Kariolisis

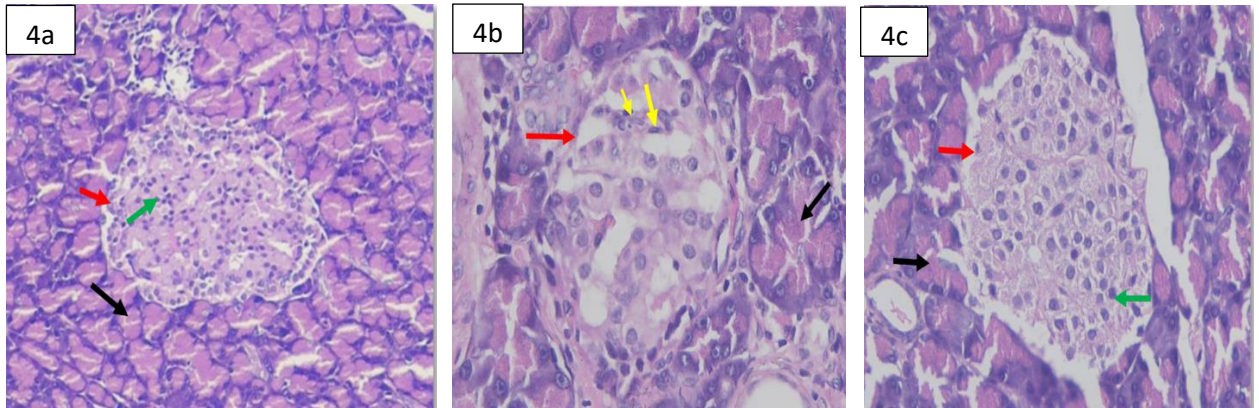
Berdasarkan hasil pengamatan yang tersaji di tabel 1, struktur histologis pankreas tikus putih jantan *Rattus norvegicus strain wistar* hiperglikemia yang diinduksi STZ, pada kelompok perlakuan yang diberikan probiotik *dadiah* (*L. fermentum*) low dose (P2), probiotik *dadiah* (*L. fermentum*) high dose (P3), memperlihatkan perbaikan histologi pankreas dibanding kelompok kontrol positif (K+). Perlakuan dengan pemberian *dadiah* 3g/300g BB (P1) memperlihatkan gambaran histologi paling mendekati kelompok kontrol negatif (K-). Pada penelitian ini didapatkan adanya kerusakan sel yang dapat dilihat pada (Gambar 2), mulai dari degeneratif yang ditandai dengan edema pada sitoplasma, kemudian adanya nekrosis yaitu kerusakan yang terjadi pada inti sel terdiri dari beberapa jenis yaitu piknosis terjadinya pengecilan dan penyusutan inti sel dan warna inti yang lebih gelap, karioreksis dengan inti sel berfragmentasi atau terpecah-pecah, serta kariolisis dengan inti sel lisis atau hilang.



Gambar 3a dan 3b Histopatologi Pancreas Kelompok Kontrol

Gambar 3a. Histopatologi Jaringan Pankreas Tikus Normal Kelompok Kontrol Negatif (K-). Pulau Langerhans Batas Sel Tampak Jelas (Panah Merah) dengan Banyak Sel Normal (Panah hijau), Sel Acinar (Panah Hitam). Pada Gambar 3b tampak

gambaran Histopatologi Jaringan Pankreas Tikus Hiperglikemia yang Diinduksi STZ Pada Kelompok Kontrol Positif (K+),Tampak Pulau Langerhans dengan batas sel sangat tidak Jelas (Panah Merah), Pulau Langerhans menyusut, nekrosis sel lebih dominan (Panah Biru), sel pulau Langerhans hampir seluruh nya Memiliki Bentuk yang Abnormal, Sel acinar degeneratif (Panah Hitam).



Gambar 4a,b,c Histopatologi Kelompok Tikus Intervensi

Gambar 4a. memperlihatkan gambaran histopatologi pankreas tikus hiperglikemia yang di Induksi STZ dengan perlakuan 1 (P1) diberi intervensi dadiah 3g/300g BB, tampak pulau Langerhans dengan batas sel jelas (Panah Merah), banyak sel normal (Panah Hijau), Sel acinar sebagian besar normal (Panah Hitam). Gambar 4b. histopatologi pankreas tikus hiperglikemia yang di Induksi STZ dengan Perlakuan 2 (P2) Probiotik Dadiah (*L. fermentum*) Low Dose (7.1×10^{10} CFU/mL), Pulau Langerhans tampak batas mulai jelas (Merah), tetapi masih terdapat nekrosis (Panah Kuning) namun sel normal masih lebih banyak dibandingkan sel yang Abnormal, sel asinar sebagian besar normal (Panah Hitam). Gambar 4c. Histopatologi pankreas tikus hiperglikemia di Induksi STZ dengan Perlakuan 3 (P3) Probiotik Dadiah (*L. fermentum*) High Dose 7.1×10^{10} CFU/mL diberikan 2 kali sehari. Pulau Langerhans tampak batas sel tegas (Panah Merah), Sel Normal Banyak (Panah Hijau), Sel Asinar sebagian besar normal (Hitam).

Hasil statistik nonparametric dengan uji Kruskal Wallis menunjukkan adanya perbedaan signifikan antar kelompok perlakuan. Hal tersebut dapat dibuktikan dengan melihat nilai signifikansi $p=0,005$ ($p<0,05$) yang artinya, terdapat perbedaan efek pemberian dadiah dan probiotik dadiah (*L. fermentum*) terhadap perubahan struktur pulau langerhans pankreas tikus model diabetes, kemudian digunakan uji man-whitney untuk mengetahui perbedaan pada tiap perlakuan.

Pengujian Mann-whitney kelompok perlakuan 1 (P1) dadiah 3g/300g BB berbeda signifikan terhadap kelompok kontrol positif (K+), ($p<0,05$), tetapi tidak berbeda signifikan terhadap kelompok kontrol negatif (K-) atau tikus normal ($p>0,05$). Artinya, bahwa dengan pemberian dadiah 3g/300g BB memperbaiki jaringan pankreas tikus hiperglikemia yang diinduksi STZ menjadi normal kembali. Pengujian Mann-whitney kelompok perlakuan 2 (P2) probiotik dadiah (*L. fermentum*) low dose ($7.1 \times$

1010 CFU/mL) berbeda signifikan terhadap kelompok kontrol negatif (K-) ($p < 0,05$), tetapi tidak berbeda signifikan terhadap kelompok kontrol positif (K+) ($p > 0,05$). Artinya, bahwa dengan pemberian probiotik dadiah (*L. fermentum*) low dose (7.1×10^{10} CFU/mL) tidak maksimal dalam memperbaiki jaringan pankreas tikus hiperglikemia yang diinduksi STZ. Pengujian man-whitney kelompok perlakuan 3 berbeda signifikan terhadap kelompok kontrol positif (K+) ($p < 0,05$), tetapi tidak berbeda signifikan terhadap kelompok kontrol negatif (K-) ($p > 0,05$). Artinya, bahwa dengan pemberian probiotik dadiah (*L. fermentum*) high dose ($2 \times 7.1 \times 10^{10}$ CFU/mL)) sudah optimal dalam memperbaiki jaringan pankreas tikus hiperglikemia yang diinduksi STZ menjadi normal kembali.

Berdasarkan hasil pengamatan preparat histopatologi pankreas tikus dan statistik yang dilakukan, maka dapat diketahui bahwa dadiah 3g/300g BB dan probiotik dadiah (*L. fermentum*) dalam dosis low dose (7.1×10^{10} CFU/mL) dan high dose ($2 \times 7.1 \times 10^{10}$ CFU/mL)) telah memberikan perbaikan terhadap regenerasi jaringan pankreas tikus hiperglikemia yang Induksi STZ, namun pada pemberian dadiah 3g/300g BB mempunyai efek perbaikan pada jaringan pankreas yang lebih maksimal dari pada probiotik dadiah (*L. fermentum*) high dose ($2 \times 7.1 \times 10^{10}$ CFU/mL)), sedangkan probiotik dadiah (*L. fermentum*) low dose (7.1×10^{10} CFU/mL) tidak memberikan efek perbaikan pada jaringan pankreas yang maksimal.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Adelgrit Trisia et al tahun 2022, didapatkan hasil bahwa pemberian ekstrak bungur yang memiliki kandungan flavonoid yang merupakan senyawa polifenol sebagai antioksidan berpengaruh terhadap perlindungan dan perbaikan sel pankreas pada tikus hiperglikemia yang diinduksi STZ.(20)

Pada penelitian Turan Yaman dkk tahun 2017, bahwa pemberian ekstrak HP telah terbukti mencegah dan memperbaiki kerusakan sel pankreas yang ditunjukkan dengan banyaknya sel normal pada tikus hiperglikemia yang induksi STZ yang kemungkinan karena adanya aktivitas antioksidan.(21)

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, dan juga sesuai dengan penelitian Rinita Amelia dkk tahun 2023, 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-kB di jaringan ginjal setelah pengobatan. Probiotik dadiah harus dipertimbangkan sebagai pendamping nutrisi pada DN dan sebagai target terapi masa depan bagi pasien DM untuk mencegah perkembangan komplikasi mikrovaskuler dan Hiperkolesterolemia. (13,16,22)

Diabetes melitus merupakan salah satu kondisi terjadinya stres oksidatif yang di mana radikal bebas meningkat dan/atau mekanisme antioksidan dihambat. Radikal bebas menginduksi stres oksidatif dan dapat menyebabkan cedera membran sel. Pembentukan radikal bebas telah dilaporkan sebagai akibat langsung dari

hiperglikemia, yang berkontribusi terhadap kerusakan sel serta dediferensiasi terutama melalui peningkatan stres RE, disfungsi mitokondria, dan stres oksidatif. Sel β pankreas sangat rentan terhadap stres oksidatif karena produksi endogen yang tinggi dari reactive oxygen species (ROS) serta kapasitas antioksidannya yang rendah, menunjukkan bahwa stres oksidatif memainkan peran penting dalam kegagalan sel. Ini membuktikan bahwa dengan pemberian dadiah pada tikus hiperglikemia yang diinduksi STZ memiliki banyak potensi yaitu sebagai antioksidan, probiotik, pro-inflamasi dan anti inflamasi, yang berguna untuk memperbaiki kerusakan yang dikaitkan oleh hiperglikemia pada pulau langerhans pankreas, agar proses sekresi insulin dapat terpenuhi oleh sel beta pankreas dan mencegah terjadinya hiperglikemia karena gangguan kerja insulin yang mengakibatkan resistensi insulin pada tikus diabetes. (8) (23)

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian probiotik dadiah low dose dan high dose sama-sama memperbaiki kerusakan sel pankreas tikus putih jantan hiperglikemia yang diinduksi STZ, namun pemberian perlakuan dengan probiotik dadiah high dose lebih memberikan perbaikan pada pulau langerhans pankreas yang lebih signifikan.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian Alireza Ostadrahimi dkk tahun 2015, yang mana pada 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.(23). Sejalan dengan penelitian Ria Kodariah dkk tahun 2019, bahwa pada dadiah terdapat Bakteri yang ditemukan pada dadiah adalah *Lactococcus lactis* subsp terdapat 3×10^7 CFU/mL, laktis merupakan salah satu jenis bakteri yang terdapat pada dadiah yang di evaluasi in vitro untuk sifat probiotik potensial berdasarkan resistensi garamnya, toleransi pH rendah, aktivitas antimikroba, kerentanan antibiotik, dan kepatuhan terhadap sel kanker usus besar Caco-2 yang dimana pada penelitian ini didapatkan bahwa pada dadiah dapat meningkatkan kadar pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Pada diabetes stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia terjadi sebelum gangguan klinis lainnya. Pada diabetes atau status resistensi insulin, kegagalan penyerapan glukosa yang distimulasi insulin oleh lemak dan otot menyebabkan tingginya konsentrasi glukosa dalam darah, sehingga penyerapan glukosa di jaringan yang tidak bergantung pada insulin meningkat. Akibatnya kondisi ini menyebabkan peningkatan produk oksidan dan kerusakan pertahanan antioksidan pada diabetes melitus melalui berbagai jalur yang saling berinteraksi. Probiotik memiliki manfaat sebagai anti-diabetes yaitu melalui peningkatan toleransi glukosa, mengatur metabolisme lipid, serta meningkatkan status antioksidan dan probiotik juga dapat mengurangi respon inflamasi, autoimun, serta stres oksidatif.(24)(25)

Dalam penelitian ini perlakuan dengan memberikan probiotik dadiah low dose dan high dose pada tikus putih jantan hiperglikemia yang diinduksi STZ, dapat memberikan perbaikan pada kerusakan sel pada histologi pankreas dikarenakan adanya kandungan probiotik yang dimana memiliki dampak positif karena memiliki manfaat sebagai pro-inflamasi dan anti-inflamasi, serta dapat menurunkan kadar gula darah

(hiperglikemi) yang mana peningkatan kadar gula darah memiliki dampak pada kerusakan histologi sel pada pankreas.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian eksperimental pada tikus putih jantan hiperglikemia yang diinduksi STZ, setelah diberikan perlakuan selama 8 minggu, maka dapat disimpulkan bahwa, Dadiah dan probiotik dadiah telah terbukti secara patologi anatomi memberikan perbaikan terhadap sel-sel pulau langerhans yang mengalami degeneratif dan nekrosis pada tikus model diabetes, karena adanya aktivitas antioksidan dan probiotik. Maka dari itu, dadiah dan probiotik dadiah terbukti berguna dalam pengobatan diabetes. Dadiah 3g/300g BB merupakan perlakuan paling efektif memperbaiki pulau langerhans pankreas pada tikus putih jantan hiperglikemia yang diinduksi STZ. Pada perlakuan ini mampu memberikan gambaran yang paling mendekati gambaran histo PA kelompok kontrol negatif (K-).

DAFTAR PUSTAKA

1. Bakaç MS, Dogan A, Yılmaz MA, Altındag F, Donmez F, Battal A. Ameliorative effects of *Scutellaria Pinnatifida* subsp. *pichleri* (Stapf) Rech.f. Extract in streptozotocin-induced diabetic rats: chemical composition, biochemical and histopathological evaluation. *BMC Complement Med Ther.* 2023;23(1):1–16.
2. NUGROHO AE. Animal Models of Diabetes Mellitus : Pathology and Mechanism of Some Diabetogenics. *Biodiversitas, J Biol Divers.* 2006;7(4):378–82.
3. Galicia-garcia U, Benito-vicente A, Jebari S, Larrea-sebal A. *Costus ignus*: Insulin plant and it's preparations as remedial approach for diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;1–34.
4. Lundberg M, Skog O, Korsgren O, Campbell-Thompson M. Characterization of the Pancreas in Type 1 and Type 2 Diabetes. 2018.
5. Kemenkes RI. Laporan Riskesdas 2018 Kementrian Kesehatan Republik Indonesia [Internet]. Vol. 53, Laporan Nasional Riskesdas 2018. 2018. p. 154–65. Available from: [http://www.yankes.kemkes.go.id/assets/downloads/PMK No. 57 Tahun 2013 tentang PTRM.pdf](http://www.yankes.kemkes.go.id/assets/downloads/PMK%20No.%2057%20Tahun%202013%20tentang%20PTRM.pdf)
6. Moien Abdul Basith Khan¹ MJH, , Jeffrey Kwan King¹ RDG, Mustafa¹ H, Kaabi² J Al, ¹Department. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends Moien. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(1):107–11.
7. Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, Makrilakis K. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications. *J Diabetes Res.* 2020;2020.
8. Eguchi N, Vaziri ND, Dafoe DC, Ichii H. The role of oxidative stress in pancreatic β cell dysfunction in diabetes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1–18.
9. Pasupuleti VR, Arigela CS, Gan SH, Salam SKN, Krishnan KT, Rahman NA, et al. A review on oxidative stress, diabetic complications, and the roles of honey polyphenols. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020.
10. Kim S, Lee JY, Jeong Y, Kang CH. Antioxidant Activity and Probiotic Properties of Lactic Acid Bacteria. *Fermentation.* 2022;8(1).

11. Flieger J, Flieger W, Baj J. Antioxidants : Classification , Natural Sources , Activity / Capacity. 2021;
12. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–14.
13. Amelia R, Said FM, Yasmin F, Harun H. The Potential of West Sumatran Dadiah as The Novel to Alleviate Hyperglycemia, Hypercholesterolemia, and Reducing NF-kB Expression in Nephropathy Diabetes Rat Model. *Trends Sci*. 2023;20(11).
14. Anisah, Harun H, Jannah H, Amelia R, Purwati E. Molecular Identification and Antimicrobial Potency of Probiotic Lactic Acid Bacteria Pado (Fish Fermentation) Nagari Balingka IV Koto District-West Sumatra as a Functional Food. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2023;1188(1):012039.
15. Amelia R, Said FM, Yasmin F, Harun H, Tofrizal T. The anti-inflammatory activity of probiotic Dadiah to activate Sirtuin-1 in inhibiting diabetic nephropathy progression. *J Diabetes Metab Disord* [Internet]. 2023;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01265-7>
16. Amelia R, Philip K, Pratama YE, Purwati E, AMELIA R, PHILIP K, et al. Characterization and probiotic potential of lactic acid bacteria isolated from dadiah sampled in West Sumatra. *Food Sci Technol* [Internet]. 2021 Dec 11 [cited 2021 Dec 12];41 (Suppl.:746–52. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-20612020005030202&tlng=en
17. Mahajan B, Kumar Snehi S, Singh V. Effect of Probiotic *Lactobacillus Fermentum* Mcc3216 on Progression of Type 2 Diabetes With Their Anti-Inflammatory Activity in High Fructose Fed Diabetic Rats. *Int J Pharm Sci Res* [Internet]. 2019;10(3):1122. Available from: <http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10>
18. Li X, Xu Q, Jiang T, Fang S, Wang G, Zhao J, et al. A comparative study of the antidiabetic effects exerted by live and dead multi-strain probiotics in the type 2 diabetes model of mice. *Food Funct*. 2016;7(12):4851–60.
19. Anggi V, Ningrum TA, Tandi J. Uji Efek Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Kenitu Terhadap Tikus Putih Jantan Yang Diinduksi Streptozotocin. *Farmakol J Farm*. 2021;XVIII(1):94–106.
20. Trisia A, Augustina I. GAMBARAN HISTOPATOLOGI PANKREAS, HATI ,GINJAL *Rattus Norvegicus* DENGAN PEMBERIAN EKSTRAK *Lagerstroemia speciosa* ?L.? Pers. *J Kedokt Univ Palangka Raya*. 2022;7(1):754–68.
21. Yaman T, Uyar A, Celik I, Alkan EE, Keles OF, Yener Z. Histopathological and immunohistochemical study of antidiabetic effects of *Heracleum persicum* extract in experimentally diabetic rats. *Indian J Pharm Educ Res*. 2017;51(3):S450–7.
22. Amelia R, Oktora M. The Effects of Giving Probiotics in Dadiah Sampled on Increasing Immunoglobulin A (Iga) of Intestinal Tissue in Rats Model of Diabetic Nephropathy. *Proc 1st Int Conf Heal Sci Biotechnol (ICHB 2021)*. 2022;47(Ichb 2021):130–4.
23. Sailaxmi G, Lalitha K. Impact of a stress management program on stress



- perception of nurses working with psychiatric patients. Asian J Psychiatr [Internet]. 2015;14(2015):42–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2015.01.002>
24. Kodariah R, Armal HL, Wibowo H, Yasmon A. The effect of dadih in BALB/c mice on pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine productions. J thee Med Sci (Berkala Ilmu Kedokteran). 2019;51(04):292–300.
 25. Pasupuleti VR, Arigela CS, Gan SH, Kuttulebbai S, Salam N, Krishnan KT, et al. A Review on Oxidative Stress-Honey polyphenols.pdf. 2020;2020.