

**EFEKTIVITAS PEMBERIAN DADIH TERHADAP KADAR  
GLUKOSA DARAH DAN KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS  
OBESITAS DENGAN MODIFIKASI DIET**

**SKRIPSI**



Diajukan sebagai syarat untuk memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran  
Universitas Baiturrahmah

**VERINDRA ANGGRAENI**

**2210070100037**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BAITURRAHMAH  
PADANG  
2026**

## **PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN**

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Verindra Anggraeni

NIM : 2210070100037

Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran  
Universitas Baiturrahmah, Padang

Dengan ini menyatakan bahwa,

1. Karya tulis saya ini berupa skripsi dengan judul “Efektivitas Pemberian Dadih terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kolesterol Total pada Tikus Obesitas dengan Modifikasi Diet” adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Baiturrahmah maupun di perguruan tinggi lain.
2. Tulisan ini merupakan hasil dari pemikiran, perumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain kecuali pembimbing dan pihak lain yang diketahui oleh pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Jika ada pelanggaran terhadap pernyataan ini, saya bersedia menerima sanksi akademik, termasuk pencabutan gelar yang telah saya peroleh berdasarkan karya ini, serta sanksi lain yang sesuai dengan peraturan dan hukum yang berlaku.

Padang, 23 Januari 2026  
Yang membuat pernyataan,

Verindra Anggraeni

## KATA PENGANTAR

### **Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh**

Puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas limpahan Rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan Skripsi ini dilakukan dalam rangka mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah. Penyelesaian skripsi ini tidak terlepas tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai terselesaiannya skripsi ini. Bersama ini saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Prof. Dr. Ir. H. Musliar Kasim, MS selaku Rektor Univeritas Baiturrahmah yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu di Universitas Baiturrahmah.
2. dr. Yuri Haiga, Sp.N selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah yang telah memberikan saran dan prasarana sehingga saya dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar.
3. dr. Yusti Siana, M. Biomed dan dr. Prima Adelin, Sp.PK, selaku dosen pembimbing saya yang telah begitu sabar dalam rangka memberikan bimbingan, memberikan waktu, pikiran, tenaga, saran serta dukungan sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. dr. Aryaldy Zulkarnaini, Sp.PD dan dr. Sri Nani Jelmila, M.Biomed selaku dosen penguji yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, kritik, saran dan arahan agar terselesaiannya penulisan skripsi ini.

5. Kedua orang tua penulis tercinta, almarhum bapak Taslim dan ibu Misnah. Terima kasih yang tiada terhingga atas limpahan kasih sayang dan cinta yang tulus, doa yang tak pernah putus, pengorbanan, perhatian, nasihat, dukungan moral maupun material yang telah diberikan.
6. Saudara kandung penulis tersayang abang Ronal Novianto dan kakak Dewi Kuswati, selalu memberikan doa, semangat, dan dorongan saat penulis merasa kesulitan pembuatan skripsi ini.
7. Sahabat saya Amanda Almaqfira Amelianti, Marissa Salsabila, Putri Aulia Rahmi yang selalu menemani dan memotivasi saya dalam mengerjakan skripsi ini.
8. Seluruh teman sejawat angkatan 2022 (22ONULAR) yang tidak berhenti memberikan dukungan untuk selalu berjuang dan belajar.
9. Serta pihak lain yang tidak mungkin saya sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

Akhir kata, saya berharap kepada Allah SWT berkenan membalaik kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Padang, 23 Januari 2026

Verindra Anggraeni

## ABSTRAK

# EFEKTIVITAS PEMBERIAN DADIH TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH DAN KOLESTEROL TOTAL PADA TIKUS OBESITAS DENGAN MODIFIKASI DIET

Verindra Anggraeni

**Latar Belakang:** Obesitas merupakan masalah kesehatan global yang berhubungan erat dengan gangguan metabolismik, termasuk peningkatan kadar glukosa darah dan kolesterol total. Pola makan tinggi gula dan tinggi lemak diketahui berperan penting dalam terjadinya obesitas dan dislipidemia. Salah satu pendekatan yang berpotensi memperbaiki gangguan metabolismik tersebut adalah konsumsi probiotik, salah satunya melalui dadih sebagai pangan fermentasi tradisional yang mengandung bakteri asam laktat. Tujuan: Untuk mengetahui efektivitas pemberian dadih terhadap kadar glukosa darah dan kolesterol total pada tikus obesitas dengan diet tinggi gula dan diet tinggi lemak. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *pre-test and post-test*. Subjek penelitian berupa tikus *Sprague Dawley* yang dibagi ke dalam kelompok obesitas akibat diet tinggi gula dan kelompok obesitas akibat diet tinggi lemak. Seluruh kelompok perlakuan diberikan intervensi diet probiotik berbasis dadih selama periode penelitian. Kadar glukosa darah dan kolesterol total diukur sebelum dan sesudah pemberian intervensi. Analisis data dilakukan menggunakan uji *paired t-test* untuk melihat perbedaan sebelum dan sesudah perlakuan serta *independent t-test* untuk membandingkan perbedaan antar kelompok. **Hasil:** Adanya penurunan kadar glukosa darah dan kolesterol total setelah pemberian diet probiotik dadih pada kedua kelompok tikus obesitas. Penurunan tersebut terjadi baik pada tikus obesitas akibat diet tinggi gula maupun diet tinggi lemak, dengan respons yang bervariasi antar kelompok. **Kesimpulan:** Dadih memberikan gambaran perbaikan kadar glukosa darah dan kolesterol total pada tikus obesitas dengan modifikasi diet. Dadih berpotensi sebagai sumber probiotik alami yang dapat membantu memperbaiki gangguan metabolismik pada kondisi obesitas.

**Kata kunci:** obesitas, dadih, probiotik, glukosa darah, kolesterol total, tikus *Sprague Dawley*

## ABSTRACT

### THE EFFECTIVENESS OF DADIH ADMINISTRATION ON BLOOD GLUCOSE LEVELS AND TOTAL CHOLESTEROL IN OBESE RATS WITH DIETARY MODIFICATION

Verindra Anggraeni

**Background:** Obesity is a global health problem that is closely associated with metabolic disorders, including increased blood glucose levels and total cholesterol. Diets high in sugar and fat play an important role in the development of obesity and dyslipidemia. One potential approach to improving these metabolic disturbances is the consumption of probiotics, one of which is dadih, a traditional fermented food containing lactic acid bacteria. **Objective:** To describe blood glucose levels and total cholesterol in obese rats with high-sugar and high-fat diet modifications after dadih administration. **Methods:** This study was an experimental study with a pre-test and post-test design. The subjects were Sprague Dawley rats divided into two groups: obesity induced by a high-sugar diet and obesity induced by a high-fat diet. All treatment groups received a probiotic-based dadih diet during the study period. Blood glucose levels and total cholesterol were measured before and after the intervention. Data were analyzed using a paired t-test to assess differences before and after treatment, and an independent t-test to compare differences between groups. **Results:** There was a decrease in blood glucose levels and total cholesterol after administration of the dadih probiotic diet in both obese rat groups. The reductions were observed in rats with obesity induced by both high-sugar and high-fat diets, with varying responses between groups. **Conclusion:** Dadih demonstrated an improvement in blood glucose levels and total cholesterol in obese rats with diet modifications. Dadih has potential as a natural probiotic source that may help improve metabolic disorders associated with obesity.

**Keywords:** obesity, dadih, probiotics, blood glucose, total cholesterol, Sprague Dawley rats

## DAFTAR ISI

**HALAMAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR SKRIPSI..Error! Bookmark not defined.**

|  |             |
|--|-------------|
| <b>PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN .....</b>              | <b>ii</b>   |
| <b>KATA PENGANTAR .....</b>                              | <b>iv</b>   |
| <b>ABSTRAK .....</b>                                     | <b>vi</b>   |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                    | <b>vii</b>  |
| <b>DAFTAR ISI .....</b>                                  | <b>viii</b> |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                                | <b>xi</b>   |
| <b>DAFTAR GAMBAR .....</b>                               | <b>xii</b>  |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>                             | <b>xiii</b> |
| <b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>                             | <b>xiv</b>  |
| <b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>                           | <b>1</b>    |
| 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.....                              | 4           |
| 1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan.....                 | 4           |
| 1.4.2 Manfaat Bagi Institusi.....                        | 5           |
| 1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat .....                      | 5           |
| 1.4.4 Manfaat Bagi Penulis.....                          | 5           |
| <b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>                      | <b>6</b>    |
| 2.1 Obesitas .....                                       | 6           |
| 2.1.1 Definisi.....                                      | 6           |
| 2.1.2 Epidemiologi.....                                  | 7           |
| 2.1.3 Etiologi dan Faktor Resiko .....                   | 8           |
| 2.1.4 Patofisiologi .....                                | 8           |
| 2.1.5 Diagnosis .....                                    | 10          |
| 2.1.6 Penatalaksanaan .....                              | 11          |
| 2.1.7 Komplikasi.....                                    | 13          |
| 2.1.8 Pencegahan .....                                   | 15          |
| 2.2 Tikus Model Obesitas ( <i>Sprague Dawley</i> ) ..... | 16          |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.2.1 Kriteria Penentuan Tikus Obesitas.....                     | 17        |
| 2.2.2 Kelebihan Model Hewan Tikus <i>Sprague Dawley</i> .....    | 17        |
| 2.2.3 Keterbatasan Model Hewan Tikus <i>Sprague Dawley</i> ..... | 18        |
| 2.2.4 Kadar Glukosa Pada Tikus <i>Sprague Dawley</i> .....       | 18        |
| 2.2.5 Kolestrol Total Pada Tikus <i>Sprague Dawley</i> .....     | 19        |
| 2.3 Diet Tinggi Gula .....                                       | 19        |
| 2.4 Diet Tinggi Lemak.....                                       | 21        |
| 2.5 Probiotik .....  | 24        |
| 2.5.1 Definisi.....  | 24        |
| 2.5.2 Manfaat Probiotik Bagi Pencernaan .....                    | 26        |
| 2.5.3 Hubungan Probiotik Dengan Obesitas.....                    | 27        |
| 2.6 Dadih .....  | 28        |
| 2.6.1 Definisi.....  | 28        |
| 2.6.2 Manfaat Bagi Kesehatan.....                                | 29        |
| 2.6.3 Mekanisme Kerja Dadih dalam Mengontrol Glukosa Darah ..... | 32        |
| 2.6.4 Mekanisme Kerja Dadih Dalam Mengontrol Kolestrol.....      | 33        |
| <b>BAB III KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS .....</b>        | <b>35</b> |
| 3.1 Kerangka Teori .....   | 35        |
| 3.2 Kerangka Konsep .....  | 35        |
| 3.3 Hipotesis .....  | 36        |
| <b>BAB IV METODE PENELITIAN.....</b>                             | <b>37</b> |
| 4.1 Ruang Lingkup Penelitian .....                               | 37        |
| 4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....                            | 37        |
| 4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian .....                         | 37        |
| 4.4 Populasi dan Sampel .....                                    | 37        |
| 4.4.1 Populasi.....  | 37        |
| 4.4.2 Sampel .....   | 37        |
| 4.4.3 Teknik Sampling .....                                      | 38        |
| 4.4.4 Besar Sampling .....                                       | 38        |
| 4.5 Variabel Penelitian .....                                    | 39        |
| 4.5.1 Variabel Bebas.....  | 39        |
| 4.5.2 Variabel Terikat .....                                     | 39        |
| 4.6 Definisi Operasional.....                                    | 40        |
| 4.7 Cara Pengumpulan .....                                       | 40        |
| 4.7.1 Bahan .....  | 40        |
| 4.7.2 Alat.....  | 43        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.7.3 Jenis Data.....   | 43        |
| 4.7.4 Cara Kerja.....   | 44        |
| 4.8 Alur Penelitian .....   | 45        |
| 4.9 Prosedur Penelitian.....  | 47        |
| 4.10 Analisis Data.....   | 47        |
| 4.11 Etika Penelitian.....  | 48        |
| 4.12 Jadwal Penelitian.....   | 49        |
| <b>BAB V HASIL PENELITIAN.....</b>  | <b>50</b> |
| 5.1 Perbedaan Berat Badan Sebelum dan Sesudah Perlakuan .....                               | 50        |
| 5.2 Hasil Kadar Glukosa Darah yang Diberikan Diet Probiotik Dadih pada Tikus Obesitas ..... | 50        |
| 5.3 Hasil Kadar Kolesterol Yang di Berikan Diet Probiotik Dadih Pada Tikus Obesitas .....   | 51        |
| <b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>   | <b>53</b> |
| 6.1 Perbedaan Berat Badan sebelum dan sesudah perlakuan .....                               | 53        |
| 6.2 Kadar Glukosa Darah yang Diinduksi Dadih.....   | 54        |
| 6.3 Kadar Kolesterol Total yang diinduksi Dadih .....                                       | 56        |
| 6.4 Kelebihan dan Kekurangan Penelitian .....   | 58        |
| <b>BAB VII PENUTUP.....</b>   | <b>60</b> |
| 7.1 Kesimpulan.....   | 60        |
| 7.2 Saran .....   | 60        |
| 1. Bagi Penelitian Selanjutnya .....  | 60        |
| 2. Bagi Pendidikan .....  | 61        |
| 3. Bagi Pelayanan Kesehatan.....  | 61        |
| 4. Bagi Masyarakat .....  | 61        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>  | <b>62</b> |
| <b>LAMPIRAN.....</b>  | <b>68</b> |

## DAFTAR TABEL

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabel 2.1</b> Klasifikasi Obesitas Berdasarkan Asia Pasific. <sup>23</sup> .....                 | 10 |
| <b>Tabel 2.2</b> Obesitas Berdasarkan Kategori IMT Secara Nasional. <sup>24</sup> .....             | 11 |
| <b>Tabel 4.1</b> Definisi Operasional .....   | 40 |
| <b>Tabel 4.2</b> Jadwal Penelitian .....  | 49 |
| <b>Tabel 5.1</b> Kenaikan Berat Badan dan Perubahan Indeks Lee Tikus Selama Periode Penelitian..... | 50 |
| <b>Tabel 5.2</b> Hasil Analisis Data Kadar Glukosa Darah.....                                       | 51 |
| <b>Tabel 5.3</b> Hasil Analisis Data Kadar Kolesterol .....   | 51 |

## DAFTAR GAMBAR

|   |    |
|---|----|
| <b>Gambar 2.1</b> Kompensasi Perubahan Asupan Makanan Terhadap Lemak Tubuh. <sup>22</sup>             | 9  |
| <b>Gambar 2.2</b> Penatalaksanaan obesitas. <sup>25</sup>   | 12 |
| <b>Gambar 2.3</b> Efek Asupan Fruktosa Berlebihan Terhadap Berbagai Organ Dan Jaringan. <sup>33</sup> | 20 |
| <b>Gambar 2.4</b> Pengaruh Diet Tinggi Lemak. <sup>39</sup>   | 23 |
| <b>Gambar 2.5</b> Mekanisme Kerja Probiotik. <sup>44</sup>  | 25 |
| <b>Gambar 2.6</b> Mekanisme Kerja Probiotik Terhadap Obesitas. <sup>47</sup>                          | 27 |
| <b>Gambar 3.1</b> Kerangka Teori  | 35 |
| <b>Gambar 3.2</b> Kerangka Konsep   | 35 |
| <b>Gambar 4.1</b> Alur Penelitian   | 46 |
| <b>Gambar 4.2</b> Prosedur Penelitian   | 47 |
| No table of figures entries found.  |    |

## DAFTAR LAMPIRAN

|  |    |
|--|----|
| <b>Lampiran 1</b> Kode Etik (Ethical Clearance) Fakultas Kedokteran Universitas<br>Baiturrahmah..... | 68 |
| <b>Lampiran 2</b> Surat Izin Penelitian.....   | 69 |
| <b>Lampiran 3</b> Master Tabel.....  | 70 |
| <b>Lampiran 4</b> Dummy Table.....   | 75 |
| <b>Lampiran 5</b> Hasil Olah Data.....   | 76 |
| <b>Lampiran 6</b> Dokumentasi Penelitian .....   | 80 |
| <b>Lampiran 7</b> Biodata Peneliti.....  | 81 |

## DAFTAR SINGKATAN

|               |   |
|---------------|---|
| AHA           | : <i>American Heart Association</i>                         |
| BAL           | : Bakteri Asam Laktat                                       |
| BAT           | : <i>Brown Adipose Tissue</i>                               |
| BSH           | : <i>Bile Salt Hydrolase</i>                                |
| FDA           | : <i>Food and Drug Administration</i>                       |
| GABA          | : <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>                            |
| GLP-1         | : <i>Glucagon-Like Peptide-1</i>                            |
| HFD           | : <i>High Fat Diet</i>                                      |
| HMG-CoA       | : <i>3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A</i>              |
| HOMA-IR       | : <i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i> |
| IL            | : Interleukin   |
| IMT           | : Indeks Massa Tubuh  |
| LDL           | : <i>Low-Density Lipoprotein</i>                            |
| LPS           | : Lipopolisakarida  |
| MC4R          | : <i>Melanocortin 4 Receptor</i>                            |
| NAFLD         | : <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>                  |
| OHS           | : <i>Obesity Hypoventilation Syndrome</i>                   |
| OSA           | : <i>Obstructive Sleep Apnea</i>                            |
| SCFA          | : <i>Short-Chain Fatty Acids</i>                            |
| TLR-4         | : <i>Toll-Like Receptor 4</i>                               |
| TNF- $\alpha$ | : <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>                        |
| WHO           | : <i>World Health Organization</i>                          |

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Obesitas merupakan kondisi di mana proporsi jaringan lemak dalam tubuh melebihi batas normal dibandingkan dengan berat badan total. Keadaan ini umumnya disebabkan oleh ketidakseimbangan antara asupan energi dari makanan yang dikonsumsi dengan energi yang dikeluarkan oleh tubuh, sehingga energi yang berlebih disimpan dalam bentuk lemak.<sup>1</sup> Obesitas pada remaja menjadi masalah tersendiri, mengingat usia 10–18 tahun merupakan masa yang sangat rentan terhadap gangguan gizi.<sup>2</sup> Obesitas dipengaruhi oleh berbagai faktor yang saling berkaitan, antara lain faktor genetik, kurangnya aktivitas fisik, kondisi emosional, pola makan yang tidak seimbang, kurang tidur, suhu lingkungan, serta gangguan hormonal.<sup>3</sup> Dampaknya sangat luas karena menjadi faktor risiko utama penyakit kronis seperti hipertensi, jantung koroner, stroke, diabetes tipe 2, kanker tertentu, serta gangguan musculoskeletal.<sup>4</sup>

Menurut *World Health Organization* (WHO), prevalensi obesitas pada perempuan dewasa lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki yang menunjukkan bahwa angka obesitas pada perempuan mencapai 29,6%, lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki sebesar 25%, dengan proporsi tertinggi tercatat pada ibu rumah tangga, yaitu sebesar 20,3%. Di kawasan Amerika Latin, beberapa negara dengan prevalensi obesitas tertinggi antara lain adalah Uruguay (18,1%), Costa Rica (12,4%), Chili (11,9%), dan Meksiko (10,5%). Lebih lanjut, studi tersebut mengungkapkan bahwa lebih dari separuh penderita obesitas di dunia terkonsentrasi di sepuluh negara, yaitu Amerika Serikat, Tiongkok, India, Rusia, Brasil, Meksiko, Mesir, Jerman, Pakistan, dan Indonesia. Menariknya, sekitar

62% kasus obesitas dunia berasal dari negara-negara berkembang.<sup>5</sup>

Obesitas muncul ketika asupan energi yang masuk melampaui kebutuhan energi tubuh, khususnya dari konsumsi karbohidrat sederhana dan lemak jenuh dapat meningkatkan kadar glukosa darah akibat resistensi insulin yang terjadi karena penurunan sensitivitas sel-sel pulau Langerhans. Kondisi ini merangsang peningkatan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, yang menyebabkan hiperinsulinemia.<sup>6</sup> Selain mengganggu metabolisme glukosa, resistensi insulin juga memengaruhi metabolisme lipid. Salah satu dampaknya adalah peningkatan *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL) oleh hati. VLDL ini berperan membawa trigliserida dan kolesterol ke dalam aliran darah, sehingga akumulasi VLDL yang berlebihan dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total dalam sirkulasi.<sup>7,8</sup>

Obesitas berkaitan erat dengan ketidakseimbangan mikrobiota usus, peningkatan peradangan, serta gangguan metabolisme glukosa dan lemak. Untuk membantu mengatasi kondisi ini, salah satu pendekatan alami yang dapat digunakan adalah konsumsi pangan fungsional yang mengandung probiotik. Di Indonesia, dadih merupakan salah satu sumber probiotik alami yang berasal dari fermentasi susu kerbau. Produk tradisional khas Sumatera Barat ini, terutama dari daerah Bukittinggi, dihasilkan melalui fermentasi alami tanpa penambahan starter. Proses ini menghasilkan Bakteri Asam Laktat (BAL) yang mampu mengubah glukosa menjadi asam laktat dan membantu menjaga keseimbangan mikrobiota usus, sehingga mendukung pengendalian metabolisme tubuh.<sup>9</sup>

*Short-Chain Fatty Acids* (SCFA) seperti asetat, propionat, dan butirat dihasilkan dari fermentasi serat oleh bakteri baik di usus, termasuk BAL dalam dadih. SCFA memiliki beberapa peran penting dalam tubuh. Propionat dapat masuk ke hati dan menghambat enzim pembentuk kolesterol HMG-CoA reduktase, sehingga membantu menurunkan kadar kolesterol darah. Butirat digunakan sebagai sumber energi oleh sel-sel usus dan membantu memperkuat dinding usus agar tidak bocor. Dinding usus yang sehat mencegah zat berbahaya seperti lipopolisakarida (LPS) masuk ke darah, sehingga mengurangi peradangan dan meningkatkan kerja insulin. Selain itu, SCFA juga merangsang pelepasan hormon seperti *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1) yang membantu mengontrol kadar gula darah dan nafsu makan.<sup>10</sup>

Obesitas meningkatkan risiko gangguan metabolismik seperti hiperglikemia dan dislipidemia. Salah satu alternatif penanganan adalah penggunaan probiotik, yang terbukti dapat memperbaiki profil lipid. Momin et al. (2023) menunjukkan bahwa probiotik menurunkan kolesterol total pada pasien dengan sindrom metabolismik. Dadih mengandung BAL yang berpotensi sebagai sumber probiotik alami. BAL dapat memodulasi mikrobiota usus dan metabolisme, termasuk kadar glukosa dan lipid.<sup>11</sup>

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, kadar glukosa darah dan kolesterol yang tinggi merupakan masalah metabolismik yang sering menyertai obesitas. Salah satu pendekatan untuk menurunkan kedua parameter tersebut adalah melalui modifikasi mikrobiota usus dengan konsumsi probiotik. Dadih, sebagai sumber probiotik alami yang mengandung BAL yang berpotensi memberikan manfaat dalam mengatur metabolisme lipid dan glukosa. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul Efektivitas

Pemberian Dadih terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kolesterol Total pada Tikus Obesitas dengan Modifikasi Diet, untuk mengevaluasi efektivitas probiotik dadih dalam menurunkan kadar glukosa darah dan kolesterol pada model hewan obesitas.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana efektivitas pemberian probiotik dadih terhadap penurunan kadar glukosa darah dan kolesterol total pada tikus obesitas akibat diet tinggi gula, dan tikus obesitas akibat diet tinggi lemak?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian diet probiotik dadih terhadap kadar glukosa darah dan kolesterol total pada tikus obesitas (*Sprague Dawley*).

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui berat badan tikus sebagai dasar penentuan kategori obesitas sebelum dilakukan intervensi diet probiotik dadih.
2. Mengetahui kadar glukosa darah dan kolesterol total sebelum dan sesudah pemberian diet probiotik dadih pada tikus obesitas akibat diet tinggi gula.
3. Mengetahui kadar glukosa darah dan kolesterol total sebelum dan sesudah pemberian diet probiotik dadih pada tikus obesitas akibat diet tinggi lemak.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan**

Manfaat penelitian ini bagi ilmu pengetahuan adalah memberikan pemahaman lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian diet probiotik dadih

terhadap kadar glukosa darah dan kolesterol total pada tikus obesitas (*Sprague Dawley*), serta berkontribusi dalam pengembangan penanganan gangguan metabolismik yang berkaitan dengan obesitas.

#### **1.4.2 Manfaat Bagi Institusi**

Manfaat penelitian ini bagi institusi adalah untuk mengembangkan penelitian di bidang ilmu gizi, khususnya terkait penggunaan diet probiotik berbasis dadih sebagai alternatif intervensi pada obesitas.

#### **1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat**

Manfaat penelitian ini bagi masyarakat adalah untuk meningkatkan pemahaman tentang pentingnya probiotik khususnya yang berbasis dadih, sebagai pangan lokal yang berpotensi mencegah dan membantu mengatasi obesitas serta gangguan metabolismik, seperti peningkatan kadar glukosa darah dan kolesterol.

#### **1.4.4 Manfaat Bagi Penulis**

Manfaat penelitian ini bagi penulis adalah untuk menambah wawasan dan kemajuan dalam penelitian ilmiah, serta mengembangkan pemahaman tentang potensi pemberian diet probiotik dadih dalam mempengaruhi kadar glukosa darah dan kolesterol total pada tikus obesitas. Penelitian ini juga memberikan pengalaman berharga dalam menggali lebih dalam hubungan antara probiotik dan gangguan metabolismik yang berkaitan dengan obesitas.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Obesitas**

##### **2.1.1 Definisi**

Obesitas diartikan sebagai gangguan status gizi yang ditandai dengan penumpukan lemak tubuh secara berlebihan atau tidak normal, yang dapat berdampak negatif terhadap kesehatan.<sup>12</sup> Kelebihan asupan energi dalam jangka waktu panjang tanpa diimbangi dengan aktivitas fisik cukup dapat memicu penumpukan lemak di dalam tubuh. Individu yang mengonsumsi energi berlebih biasanya tidak langsung menyadari perubahan tersebut, karena proses terjadinya obesitas berlangsung secara perlahan dan bertahap.<sup>13</sup> Perempuan memiliki risiko lebih tinggi mengalami obesitas karena secara fisiologis memiliki persentase jaringan lemak tubuh yang lebih besar dibandingkan laki-laki.<sup>14</sup>

Obesitas dapat dipicu oleh pola makan yang tinggi lemak maupun tinggi gula, namun masing-masing memiliki karakteristik dan dampak metabolik yang berbeda. Diet tinggi lemak umumnya mengandung persentase lemak yang tinggi, sehingga berkontribusi terhadap peningkatan kadar kolesterol, terutama LDL, serta dapat menyebabkan resistensi insulin dan gangguan keseimbangan mikrobiota usus. Sementara itu, obesitas yang disebabkan oleh konsumsi gula berlebih, seperti glukosa atau fruktosa, cenderung lebih cepat meningkatkan kadar glukosa darah dan merangsang pembentukan lemak melalui proses lipogenesis. Selain itu, asupan gula tinggi juga dapat memicu peningkatan kadar trigliserida dan berdampak negatif terhadap mikrobiota usus, meskipun mekanismenya berbeda dengan diet tinggi lemak. Dengan demikian, baik pola makan tinggi lemak maupun tinggi gula sama-sama dapat memicu obesitas, namun melalui

jalur fisiologis yang berbeda.<sup>15</sup>

## 2.1.2 Epidemiologi

Menurut WHO, obesitas termasuk masalah epidemiologis global yang hingga kini memiliki implikasi serius terhadap kesehatan masyarakat di tingkat global.<sup>16</sup> Diperkirakan sekitar 2,8 juta orang di seluruh dunia meninggal akibat komplikasi yang berkaitan dengan obesitas. Berdasarkan data *American Heart Association* (AHA) tahun 2011, sekitar 32,9% atau 72 juta orang dewasa di Amerika Serikat mengalami obesitas.<sup>1</sup> Pada tahun 2022, tercatat sekitar 2,5 miliar orang dewasa usia 18 tahun ke atas mengalami kelebihan berat badan, termasuk lebih dari 890 juta di antaranya yang tergolong obesitas. Angka ini mencerminkan 43% populasi dewasa secara global (43% pria dan 44% wanita) meningkat tajam dibandingkan tahun 1990 yang hanya sebesar 25%. Prevalensi kelebihan berat badan juga bervariasi antar wilayah, mulai dari 31% di Asia Tenggara dan Afrika, hingga 67% di wilayah Amerika<sup>17</sup>

Ibu rumah tangga dengan tingkat pendidikan dan penghasilan yang rendah cenderung memilih makanan rendah serat dibandingkan makanan sehat, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap penumpukan lemak dalam tubuh.<sup>5</sup> Berdasarkan data Riskesdas 2018, prevalensi obesitas tertinggi di Indonesia tercatat di Provinsi Sulawesi Utara sebesar 31,2%, sedangkan yang terendah berada di Nusa Tenggara Timur sebesar 10,3%. Jika dilihat berdasarkan jenis pekerjaan, kelompok tidak bekerja mencatat kasus tertinggi, yaitu sebesar 39,7%. Di Kabupaten Minahasa Utara, prevalensi obesitas mencapai 34,5%, lebih tinggi dibandingkan rata-rata provinsi. Sementara itu, menurut prediksi Steven et al. (2012), pada tahun 2030 diperkirakan 38% populasi orang dewasa di dunia akan

mengalami kelebihan berat badan dan 20% lainnya mengalami obesitas.<sup>18</sup>

### **2.1.3 Etiologi dan Faktor Resiko**

Obesitas muncul akibat ketidakseimbangan antara energi yang dikonsumsi dan energi yang digunakan oleh tubuh, sehingga kelebihan energi disimpan sebagai lemak. Kondisi ini bersifat kompleks dan berkembang secara bertahap, dipengaruhi oleh berbagai aspek yang saling berkaitan. Secara umum, obesitas tidak hanya berkaitan dengan peningkatan berat badan, tetapi juga dengan perubahan metabolisme tubuh yang dapat memengaruhi fungsi fisiologis secara keseluruhan.<sup>19</sup>

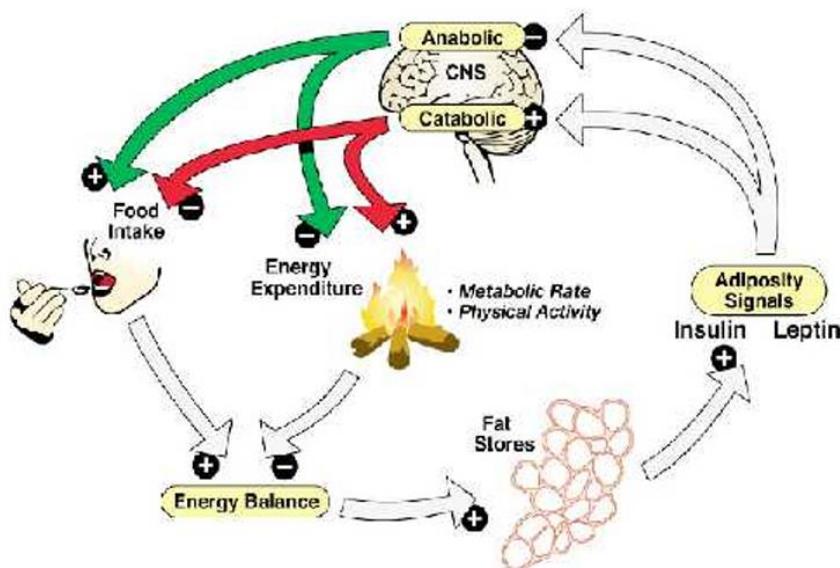
Sejumlah penelitian genetik menunjukkan bahwa obesitas memiliki sifat herediter yang kuat, dengan banyak gen yang berperan dalam regulasi lemak tubuh dan peningkatan berat badan. Selain faktor genetik, obesitas juga dapat dipicu oleh rendahnya tingkat aktivitas fisik, gangguan tidur, ketidakseimbangan hormon, penggunaan obat-obatan tertentu, serta pola konsumsi makanan tinggi gula dan karbohidrat yang berlebihan. Penurunan laju metabolisme energi turut berkontribusi. Beberapa sindrom yang sering dikaitkan dengan obesitas antara lain sindrom *Prader-Willi*, mutasi *Melanocortin 4 Receptor* (MC4R), sindrom X rapuh, *Bardet-Biedl*, defisiensi leptin bawaan, sindrom *Wilson-Turner*, dan sindrom *Alström*.<sup>20</sup>

### **2.1.4 Patofisiologi**

Obesitas terjadi akibat pengaruh berbagai faktor seperti genetik, metabolismik, perilaku, budaya, dan lingkungan. Ketidakseimbangan antara asupan kalori yang tinggi dan rendahnya pengeluaran energi menyebabkan kelebihan energi dalam tubuh, yang ditandai dengan peningkatan berat badan secara bertahap serta

meningkatnya angka kejadian obesitas, terutama pada anak dan remaja.<sup>21</sup>

Pengaturan keseimbangan energi dikendalikan oleh hipotalamus melalui tiga mekanisme utama, yaitu mengatur rasa lapar dan kenyang, memengaruhi jumlah energi yang dikeluarkan tubuh, serta mengatur sekresi hormon. Mekanisme ini bekerja dengan menerima sinyal aferen dari jaringan perifer seperti jaringan lemak, usus, dan otot, kemudian memprosesnya di hipotalamus dan mengirimkan sinyal eferen. Sinyal tersebut bisa bersifat anabolik, yaitu merangsang rasa lapar dan mengurangi pengeluaran energi, atau bersifat katabolik, yaitu menekan nafsu makan dan meningkatkan pembakaran energi.<sup>21</sup>



**Gambar 2.1** Kompensasi Perubahan Asupan Makanan Terhadap Lemak Tubuh.<sup>22</sup>

Leptin adalah hormon yang berperan dalam menjaga keseimbangan energi dengan memberikan sinyal umpan balik negatif. Hormon ini mengalir melalui darah menuju otak dan berikatan dengan reseptor pada sel saraf, yang kemudian memengaruhi pengaturan energi tubuh. Leptin membantu mengurangi jumlah lemak dengan menekan nafsu makan dan meningkatkan proses pembakaran energi (termogenesis). Ketika jumlah lemak dalam tubuh berubah, kadar leptin juga ikut

berubah. Perubahan ini akan diterima oleh otak sebagai sinyal untuk menyesuaikan kembali asupan makanan dan energi yang dikeluarkan, serta menjaga cadangan lemak tubuh agar tetap seimbang.<sup>22</sup>

Individu dengan obesitas sering terjadi kondisi yang disebut resistensi leptin, yaitu ketika otak tidak lagi merespons sinyal leptin secara efektif meskipun kadarnya tinggi dalam darah. Akibatnya, otak tetap menganggap tubuh kekurangan energi, sehingga meningkatkan rasa lapar dan mengurangi pembakaran energi. Kondisi ini menyebabkan siklus peningkatan asupan makanan dan penumpukan lemak yang berkelanjutan, memperburuk obesitas. Resistensi leptin menjadi salah satu faktor utama yang membuat pengaturan berat badan menjadi semakin sulit pada penderita obesitas.<sup>22</sup>

### **2.1.5 Diagnosis**

Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan ukuran yang digunakan oleh WHO untuk menilai proporsi berat badan terhadap tinggi badan seseorang. IMT dihitung dengan membagi berat badan (kg) dengan tinggi badan (m<sup>2</sup>), lalu dinyatakan dalam satuan kg/m<sup>2</sup>. Penilaian IMT diklasifikasikan ke dalam kategori berdasarkan nilai yang diperoleh, yaitu:<sup>22</sup>

**Tabel 2.1** Klasifikasi Obesitas Berdasarkan Asia Pasific.<sup>23</sup>

| <b>Klasifikasi</b> | <b>IMT (kg/m<sup>2</sup>)</b> |
|--------------------|-------------------------------|
| <i>Underweight</i> | < 18.5                        |
| Normal             | 18.5-22.9                     |
| <i>Overweight</i>  | 23-24.9                       |
| Obesitas           | ≥ 25                          |

**Tabel 2.2** Obesitas Berdasarkan Kategori IMT Secara Nasional.<sup>24</sup>

| <b>Klasifikasi</b> |        | <b>IMT</b>  |
|--------------------|--------|-------------|
| Kurus              | Ringan | < 17,0      |
|                    | Berat  | 17,0 – 18,4 |
| Normal             |        | 18,5 – 25,0 |
|                    | Ringan | 25,1 – 27,0 |
| Gemuk              |        | > 27        |

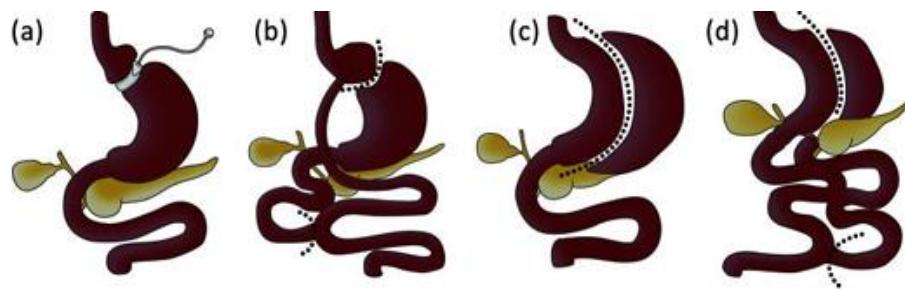
### 2.1.6 Penatalaksanaan

Obesitas dapat menimbulkan berbagai penyakit penyerta dan gangguan kesehatan kronis, sehingga penanganannya memerlukan pendekatan yang menyeluruh. Tenaga medis harus menyesuaikan terapi sesuai kondisi individu pasien, mengidentifikasi serta menangani penyebab sekunder yang mendasari obesitas, dan memberikan perhatian khusus pada penatalaksanaan penyakit penyerta yang berkaitan. Strategi penanganan mencakup perubahan pola makan, modifikasi perilaku, pemberian obat-obatan, serta tindakan bedah apabila dianggap perlu.

Individu dengan obesitas dianjurkan menurunkan berat badan minimal 10% melalui diet rendah kalori, aktivitas fisik, dan perubahan gaya hidup. Diet harus disesuaikan secara individu dan dipantau rutin. Diet rendah karbohidrat kerap menunjukkan penurunan berat badan lebih cepat dibandingkan diet rendah lemak, namun untuk mempertahankan berat badan dalam jangka panjang diperlukan aktivitas fisik yang konsisten serta dukungan berkelanjutan dari tenaga kesehatan. Perubahan gaya hidup sering kali efektif menurunkan berat badan dan risiko penyakit jantung. Intervensi perilaku seperti terapi kognitif dan wawancara motivasi menjadi lebih efektif jika dikombinasikan dengan diet dan olahraga.

Terapi obat disarankan untuk individu yang memiliki indeks massa tubuh

IMT  $\geq 30$  atau  $\geq 27$  yang disertai kondisi medis tertentu. Penggunaan obat dapat dipadukan dengan pengaturan pola makan, aktivitas fisik, dan pendekatan perilaku, beberapa obat anti-obesitas yang telah disetujui oleh FDA antara lain phentermine, orlistat, lorcaserin, liraglutide, serta kombinasi phentermine/topiramate, naltrexone/bupropion, dan phendimetrazine. Obat-obatan ini ditujukan untuk pengelolaan berat badan jangka panjang. Orlistat sering dijadikan pilihan utama karena memiliki efek sistemik yang minimal akibat penyerapannya yang terbatas, sedangkan lorcaserin sebaiknya tidak digunakan bersamaan dengan obat serotonergik lainnya karena risiko terjadinya sindrom serotonin.



Gambar 2.2 Penatalaksanaan obesitas.<sup>25</sup>

Pembedahan diindikasikan untuk individu dengan IMT  $\geq 40$ , atau IMT  $\geq 35$  yang disertai kondisi komorbid berat. Setelah operasi, pasien diharuskan menjalani perubahan gaya hidup, rutin melakukan kontrol medis, serta mengikuti program olahraga. Sebelum tindakan, pasien perlu menjalani evaluasi menyeluruh guna menilai risiko operatif. Beberapa jenis operasi bariatrik yang umum antara lain *adjustable gastric banding*, *Roux-en-Y gastric bypass*, dan *sleeve gastrectomy*. Di antara prosedur tersebut, *gastric bypass* paling sering dilakukan karena mampu menghasilkan penurunan berat badan yang signifikan dalam waktu relatif singkat.<sup>25</sup>

## 2.1.7 Komplikasi

### 1. Komplikasi Kardiovaskular

Obesitas memiliki kontribusi signifikan terhadap timbulnya gangguan kardiovaskular. Akumulasi lemak, khususnya di daerah abdomen, dapat menimbulkan inflamasi sistemik yang mempercepat terjadinya aterosklerosis dan meningkatkan kerentanan terhadap penyakit jantung koroner. Selain itu, obesitas sering dikaitkan dengan hipertensi, yang disebabkan oleh peningkatan volume darah dan resistensi vaskular. Disfungsi pembuluh darah serta kecenderungan terbentuknya trombus juga menjadikan obesitas sebagai faktor risiko utama terjadinya stroke iskemik.<sup>26</sup>

### 2. Komplikasi Metabolik

Salah satu konsekuensi utama dari obesitas adalah munculnya gangguan metabolismik, terutama diabetes melitus tipe 2. Akumulasi lemak di organ seperti hati dan pankreas dapat menghambat produksi serta efektivitas insulin, sehingga memicu resistensi insulin. Kondisi ini dikenal dengan istilah “*diabesity*” karena keterkaitan yang kuat antara obesitas dan diabetes. Selain itu, obesitas kerap disertai dislipidemia, yaitu kelainan kadar lemak dalam darah, yang turut berperan dalam terbentuknya sindrom metabolik.<sup>26</sup>

### 3. Gangguan Hati dan Saluran Cerna

Obesitas dapat memicu akumulasi lemak di hati, yang dikenal sebagai NAFLD. Bila tidak diobati, kondisi ini berisiko berkembang menjadi sirosis atau bahkan kanker hati. Selain itu, obesitas juga berkaitan dengan gangguan pada sistem pencernaan, seperti GERD, *Barrett's esophagus*, dan kanker esofagus bagian bawah. Hal ini terutama disebabkan oleh peningkatan tekanan

intra-abdomen dan perubahan hormonal yang menyertai obesitas.<sup>26</sup>

#### 4. Gangguan Ginjal

Peningkatan berat badan yang berlebihan dapat berdampak negatif terhadap fungsi ginjal. Kelebihan berat badan yang ekstrem menjadi salah satu pemicu penting dalam terjadinya penyakit ginjal kronis, bahkan dapat berkembang hingga ke tahap gagal ginjal terminal, terutama akibat kondisi penyerta seperti tekanan darah tinggi dan diabetes melitus. Selain itu, obesitas turut memperbesar kemungkinan terbentuknya batu ginjal, baik melalui gangguan metabolisme maupun sebagai konsekuensi dari tindakan bedah penurunan berat badan.<sup>26</sup>

#### 5. Komplikasi Pernafasan

Masalah pernapasan seperti *obstructive sleep apnea* (OSA) sering terjadi pada individu dengan obesitas, terutama akibat akumulasi lemak di area leher yang dapat menghalangi saluran udara selama tidur. Selain itu, terdapat gangguan yang lebih parah yaitu *Obesity Hypoventilation Syndrome* (OHS), di mana kemampuan tubuh untuk mempertahankan ventilasi yang cukup terganggu, bahkan ketika tidak sedang tidur.<sup>26</sup>

#### 6. Gangguan Reproduksi dan Urologi

Obesitas turut berdampak pada sistem reproduksi dan saluran kemih. Individu dengan obesitas cenderung lebih mudah mengalami masalah seperti sulit menahan urin, pembesaran prostat pada pria, serta gangguan kesuburan dan disfungsi seksual. Hal ini umumnya disebabkan oleh ketidakseimbangan hormon serta tekanan fisik dari jaringan lemak berlebih.<sup>26</sup>

#### 7. Gangguan Muskuloskeletal

Kelebihan berat badan memberikan tekanan berlebih pada persendian, terutama di bagian lutut dan panggul, sehingga meningkatkan risiko terjadinya osteoarthritis. Selain itu, wanita dengan obesitas juga lebih rentan terhadap artritis reumatoid. Kedua kondisi ini dapat membatasi aktivitas fisik dan berdampak negatif terhadap kualitas hidup.<sup>26</sup>

#### 8. Risiko Kanker

Obesitas dapat memperbesar kemungkinan terkena sejumlah jenis kanker. Penumpukan lemak yang berlebihan dalam tubuh bisa mengacaukan keseimbangan hormon dan memicu peradangan kronis, yang pada akhirnya mendorong perkembangan sel kanker. Beberapa jenis kanker yang sering dikaitkan dengan obesitas antara lain kanker payudara, kanker usus besar, ginjal, endometrium, dan bagian bawah esofagus.<sup>26</sup>

#### 9. Gangguan Psikososial dan Kognitif

Secara psikologis, obesitas dapat menimbulkan masalah seperti depresi, kecemasan, dan penurunan rasa percaya diri. Individu dengan obesitas sering mengalami stigma sosial serta diskriminasi di lingkungan kerja, pendidikan, maupun layanan kesehatan. Di samping itu, berat badan berlebih pada usia paruh baya juga dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan kognitif, termasuk demensia dan penyakit Alzheimer.<sup>26</sup>

#### **2.1.8 Pencegahan**

Kondisi obesitas pada anak-anak dan remaja berpotensi menimbulkan berbagai gangguan kesehatan serius di masa mendatang, sehingga pencegahan sangat penting. Mengurangi pola makan buruk dan kurangnya aktivitas fisik perlu dilakukan. Kemenkes RI mengusung slogan “CERDIK” sebagai upaya mencegah

penyakit tidak menular, termasuk obesitas, melalui intervensi diet seimbang dan aktivitas fisik. Salah satu cara menurunkan prevalensi obesitas di Indonesia adalah dengan mendeteksi kasus obesitas sejak dini, sehingga intervensi dapat dilakukan lebih cepat dan efektif.<sup>27</sup>

Salah satu upaya pencegahan obesitas adalah melalui pelaksanaan kegiatan Pos Pembinaan Terpadu di masyarakat, serta pemeriksaan kesehatan mandiri seperti IMT secara rutin, minimal sebulan sekali. Selain itu, edukasi dan promosi kesehatan juga berperan penting dalam meningkatkan kesadaran masyarakat terhadap bahaya obesitas. Penelitian Kurniawan di Jakarta Utara membuktikan bahwa program promosi kesehatan dapat meningkatkan pengetahuan mengenai obesitas, memperbaiki pola konsumsi sayur, mendorong aktivitas fisik, dan membantu mempertahankan IMT yang normal.<sup>27</sup>

## **2.2 Tikus Model Obesitas (*Sprague Dawley*)**

Tikus *Sprague Dawley* merupakan salah satu strain tikus laboratorium yang paling banyak digunakan dalam penelitian biomedis, termasuk studi terkait obesitas. Tikus ini memiliki karakteristik jinak, mudah dikendalikan, serta memiliki ukuran tubuh yang relatif besar, sehingga memudahkan dalam proses pengambilan darah maupun pengamatan organ internal. Selain itu, tikus ini memiliki laju pertumbuhan yang cepat dan kemampuan reproduksi yang tinggi, menjadikannya ideal untuk penelitian jangka panjang.

Dalam penelitian obesitas yang diinduksi oleh diet tinggi lemak maupun gula, tikus *Sprague Dawley* menunjukkan kecenderungan peningkatan berat badan, akumulasi massa lemak, dan gangguan metabolismik seperti resistensi insulin serta intoleransi glukosa. Respon metabolismik tersebut mencerminkan sindrom metabolismik

pada manusia, menjadikan tikus ini sebagai model yang relevan dalam studi obesitas dan komplikasinya. Selain itu, komposisi mikrobiota usus *Sprague Dawley* secara alami kaya akan bakteri *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*, sehingga cocok digunakan untuk mengamati efek intervensi probiotik, seperti yang terkandung dalam produk fermentasi tradisional seperti dadih.<sup>28</sup>

### **2.2.1 Kriteria Penentuan Tikus Obesitas**

*Lee index* sebuah formula yang dikembangkan untuk menilai obesitas pada tikus yang menyerupai konsep *Body Mass Index* (BMI) pada manusia. Indeks ini dihitung dengan rumus:

$$\text{Lee Index} = \sqrt[3]{\frac{\text{Weight}}{\text{NAL}}} \times 1000$$

Rumus ini menggunakan akar pangkat tiga dari berat badan dalam gram, dikalikan 1000, kemudian dibagi dengan panjang tubuh dari ujung hidung hingga anus (*naso-anal length*) dalam sentimeter. Nilai *Lee Index* yang dihasilkan berada dalam kisaran 280 hingga 350.  $\text{Lee Index} \geq 310$  digunakan secara luas sebagai *cut-off point* untuk mengidentifikasi obesitas pada tikus. Tikus dengan nilai di bawah angka tersebut dikategorikan sebagai non-obesitas, yang dapat mencakup status normal maupun kurus, tergantung distribusi berat badan dan komposisi lemak.<sup>29</sup>

### **2.2.2 Kelebihan Model Hewan Tikus *Sprague Dawley***

Tikus *Sprague Dawley* banyak digunakan dalam penelitian obesitas karena memiliki sejumlah keunggulan. Tikus memiliki waktu reproduksi yang singkat, biaya pemeliharaan yang rendah, dan mudah ditangani di lingkungan laboratorium yang steril serta terkontrol. Keunggulan lain adalah kemampuan mereka

merespons secara signifikan terhadap diet tinggi lemak atau tinggi gula, baik dalam bentuk peningkatan berat badan, resistensi insulin, maupun akumulasi lemak viseral. Tikus juga memiliki banyak kesamaan jalur metabolism dengan manusia, terutama dalam hal regulasi hormon leptin, insulin, dan aktivitas adipokin. Dengan dukungan ketersediaan berbagai strain mutan, protokol induksi obesitas, serta fasilitas pengukuran yang lengkap, tikus menjadi hewan model yang efektif dan efisien dalam studi eksperimental obesitas.<sup>30</sup>

### **2.2.3 Keterbatasan Model Hewan Tikus *Sprague Dawley***

Tikus *Sprague Dawley* sebagai model obesitas memiliki sejumlah keterbatasan. Distribusi dan mekanisme metabolisme lemak pada tikus tidak sepenuhnya menyerupai manusia. Sebagian strain tikus dapat mengalami obesitas ekstrem yang tidak mencerminkan kondisi obesitas pada manusia secara fisiologis. Selain itu, obesitas manusia dipengaruhi oleh faktor multifaktorial seperti psikososial dan gaya hidup yang sulit direplikasi dalam studi hewan. Model diet-induksi juga sering mengalami kendala standardisasi, baik dari segi komposisi diet, durasi pemberian, maupun pengukuran parameter, sehingga dapat menimbulkan variasi antar penelitian. Oleh karena itu, meskipun tikus merupakan model yang sangat berguna untuk studi awal dan mekanistik, hasilnya perlu ditafsirkan dengan hati-hati sebelum diterapkan ke konteks manusia.<sup>30</sup>

### **2.2.4 Kadar Glukosa Pada Tikus *Sprague Dawley***

Kadar glukosa darah merupakan salah satu parameter penting dalam menilai status metabolism hewan percobaan, termasuk pada model tikus obesitas. Tikus *Sprague Dawley* yang sehat umumnya memiliki kadar glukosa darah puasa dalam

rentang 50-135 mg/dL. Nilai ini mencerminkan kondisi euglikemik yang stabil pada tikus dewasa dalam kondisi normal dan bebas penyakit. Peningkatan kadar glukosa melebihi batas normal sering diinduksi melalui diet tinggi lemak atau tinggi gula sebagai bagian dari model obesitas. Oleh karena itu, kadar glukosa darah pada tikus Sprague Dawley digunakan secara luas sebagai penanda awal gangguan metabolismik dalam studi eksperimental.<sup>31</sup>

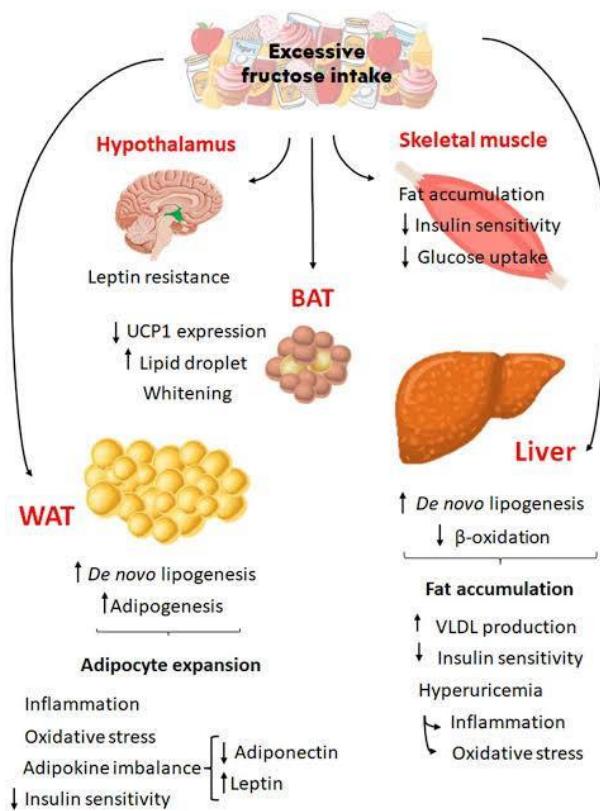
### **2.2.5 Kolesterol Total Pada Tikus *Sprague Dawley***

Kolesterol total merupakan parameter penting dalam evaluasi metabolismik yang umum digunakan pada hewan model, termasuk tikus *Sprague Dawley*. Pengukuran kadar kolesterol total memberikan gambaran awal terhadap status lipid dalam tubuh dan menjadi indikator awal adanya dislipidemia, terutama dalam penelitian yang melibatkan diet tinggi lemak atau intervensi nutrisi. Pada tikus *Sprague Dawley* jantan usia 15 minggu, kadar kolesterol total normal tercatat sebesar 109,72 mg/dL, dengan rentang referensi antara 100,00 hingga 133,33 mg/dL. Pengukuran ini dilakukan dalam kondisi puasa untuk memperoleh hasil yang lebih stabil dan akurat. Nilai referensi tersebut dapat dijadikan acuan fisiologis dalam menilai perubahan kadar kolesterol akibat perlakuan eksperimental seperti induksi obesitas atau pemberian probiotik berbasis fermentasi.<sup>32</sup>

## **2.3 Diet Tinggi Gula**

Asupan fruktosa yang tinggi memengaruhi proses metabolisme melalui beberapa jalur pada organ seperti hipotalamus, otot rangka, hati, jaringan lemak coklat, dan jaringan lemak putih yang berkontribusi terhadap munculnya fenotipe

obesitas dan perkembangan sindrom metabolik.<sup>33</sup>



**Gambar 2.3** Efek Asupan Fruktosa Berlebihan Terhadap Berbagai Organ Dan Jaringan.<sup>33</sup>

Diet tinggi gula terutama yang mengandung fruktosa berperan penting dalam perkembangan obesitas melalui berbagai mekanisme metabolismik dan hormonal. Asupan gula berlebih meningkatkan total energi dalam tubuh yang jika tidak diimbangi dengan aktivitas fisik, akan disimpan sebagai lemak di jaringan adiposa, sehingga menyebabkan peningkatan berat badan, peningkatan massa lemak viseral dan subkutan, serta kenaikan indeks obesitas secara signifikan.<sup>34</sup> Dalam jangka panjang, konsumsi sukrosa dapat meningkatkan efisiensi penggunaan makanan oleh tubuh, yang mengakibatkan lebih banyak energi disimpan meskipun asupan makanannya tidak berubah, sehingga mempercepat terjadinya obesitas.<sup>35</sup>

Fruktosa memiliki jalur metabolisme khusus yang tidak bergantung pada insulin dan sebagian besar dimetabolisme di hati. Proses ini memicu *de novo lipogenesis*, yaitu pembentukan lemak baru dari gula, yang kemudian disimpan dalam bentuk trigliserida dan menyebabkan akumulasi lemak pada hati (*hepatic steatosis*). Proses ini juga meningkatkan kadar trigliserida dalam darah, memperparah kelebihan lemak tubuh, dan mempercepat perkembangan obesitas viseral.<sup>35</sup>

Selain peningkatan penyimpanan lemak, diet tinggi gula juga menyebabkan gangguan dalam regulasi glukosa. Hal ini ditunjukkan dengan meningkatnya kadar glukosa darah puasa, kadar insulin, dan nilai HOMA-IR, yang mengindikasikan resistensi insulin. Resistensi insulin membuat sel-sel tubuh tidak merespons insulin secara optimal, sehingga glukosa tetap tinggi dalam darah dan disimpan kembali sebagai lemak, mempercepat kenaikan berat badan. Di sisi lain, jaringan lemak yang berlebihan menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ , yang menyebabkan inflamasi kronis tingkat rendah dan memperburuk disfungsi metabolismik.<sup>34</sup> Interaksi antara resistensi insulin, hiperglikemia, inflamasi, dan peningkatan lipogenesis membentuk mekanisme berulang yang memperkuat penumpukan lemak dan memperparah kondisi obesitas.<sup>35</sup>

## 2.4 Diet Tinggi Lemak

Obesitas merupakan kondisi kompleks yang dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti genetik, metabolismik, perilaku, gaya hidup, dan lingkungan. Pola makan sehari-hari dan tingkat aktivitas fisik merupakan faktor lingkungan yang berperan besar dalam perkembangan obesitas. Asupan lemak yang tinggi, terutama lemak jenuh, menjadi salah satu faktor risiko utama terjadinya kelebihan berat badan dan

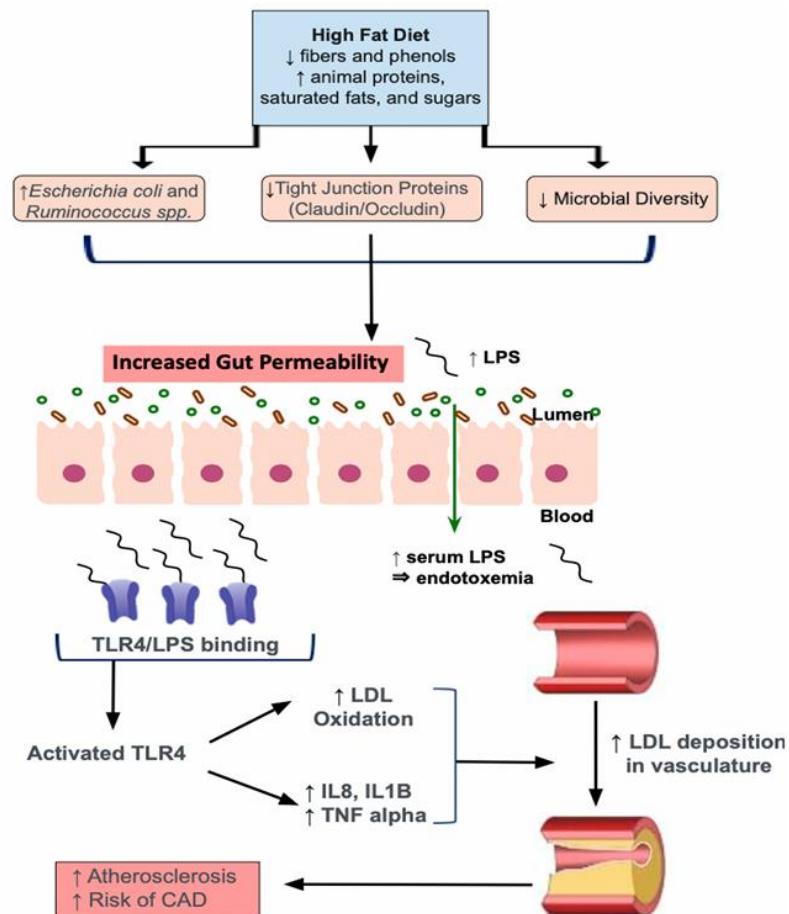
obesitas. Selain itu, konsumsi lemak berlebih juga dapat memengaruhi profil lipid darah, seperti kadar HDL, LDL, trigliserida, dan kolesterol total, serta berkontribusi terhadap penumpukan lemak.<sup>36</sup>

Asupan lemak yang berlebihan pada individu dengan obesitas akan disimpan di dalam jaringan adiposa sebagai cadangan energi. Namun, ketika cadangan tersebut melampaui kapasitas normal, kelebihan lemak akan terakumulasi di organ lain, termasuk hati. Akumulasi lemak di hati berisiko menimbulkan gangguan fungsi hati jika terjadi secara kronis, yang dikenal sebagai perlakuan hati.<sup>37</sup>

Remaja dengan konsumsi lemak berlebih memiliki risiko 6,5 kali lebih tinggi mengalami obesitas. Peningkatan prevalensi obesitas pada usia remaja disebabkan oleh pola makan yang tinggi lemak, kolesterol, dan makanan cepat saji, namun rendah serat. Tubuh memiliki kemampuan menyimpan lemak tanpa batas, ketidakseimbangan energi yang berlangsung terus-menerus menyebabkan penumpukan lemak dan meningkatkan risiko obesitas.<sup>15</sup>

Obesitas dikaitkan dengan ketidakseimbangan kadar lipoprotein dalam serum. Individu dengan obesitas umumnya memiliki kadar trigliserida darah yang lebih tinggi dibandingkan dengan individu non-obesitas. Trigliserida sendiri merupakan senyawa ester yang terbentuk dari alkohol gliserol dan asam lemak, serta berperan sebagai bentuk penyimpanan lemak utama dalam tubuh. Senyawa ini berfungsi sebagai sumber energi, dan akan dipecah oleh enzim lipase dalam sel lemak menjadi asam lemak bebas dan gliserol ketika tubuh membutuhkan energi. Komponen hasil pemecahan ini kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi darah dan dimanfaatkan oleh sel-sel tubuh untuk proses metabolisme, menghasilkan energi, karbon dioksida (CO<sub>2</sub>), dan air (H<sub>2</sub>O), salah satu faktor yang dapat

meningkatkan kadar trigliserida dalam darah adalah pola makan tinggi lemak.<sup>38</sup>



**Gambar 2.4** Pengaruh Diet Tinggi Lemak.<sup>39</sup>

*High-Fat Diet* (HFD) berkaitan erat dengan obesitas karena mengandung lemak jenuh, gula, dan kalori tinggi, serta rendah serat dan senyawa fenolik, yang menyebabkan kelebihan asupan energi dan penumpukan lemak. Konsumsi HFD juga mengganggu keseimbangan mikrobiota usus dengan meningkatkan bakteri Gram-negatif seperti *Escherichia coli* dan *Ruminococcus*, serta menurunkan protein pelindung usus (*occludin* dan *claudin*). Akibatnya, permeabilitas usus meningkat, memungkinkan lipopolisakarida masuk ke aliran darah dan memicu endotoksemia metabolik. LPS ini mengaktifkan reseptor TLR-4, merangsang produksi sitokin proinflamasi dan stres oksidatif, yang berkontribusi terhadap

peradangan sistemik dan obesitas.<sup>39</sup>

Pada kondisi obesitas, sel  $\beta$  pankreas mengalami penurunan kemampuan dalam memproduksi insulin yang memadai untuk mengimbangi kelebihan asupan kalori, sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah. Jaringan lemak (adiposa) turut menghasilkan hormon-hormon tertentu, seperti adipositokin (adipokin), yang berkontribusi terhadap perkembangan resistensi insulin. Resistensi insulin terjadi ketika sel-sel tubuh tidak merespons kerja insulin secara optimal, sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan akhirnya terakumulasi dalam sirkulasi darah.<sup>40</sup>

Pola makan tinggi lemak juga memengaruhi keseimbangan kadar lemak dalam darah. Individu dengan obesitas umumnya memiliki kadar trigliserida dan kolesterol yang lebih tinggi dibandingkan dengan individu berbadan normal. Konsumsi lemak jenuh dalam jumlah berlebihan dapat meningkatkan kadar LDL, sementara kadar HDL cenderung menurun. Ketidakseimbangan ini turut memperparah kondisi obesitas dan memperburuk fungsi metabolismik tubuh.<sup>41,42</sup>

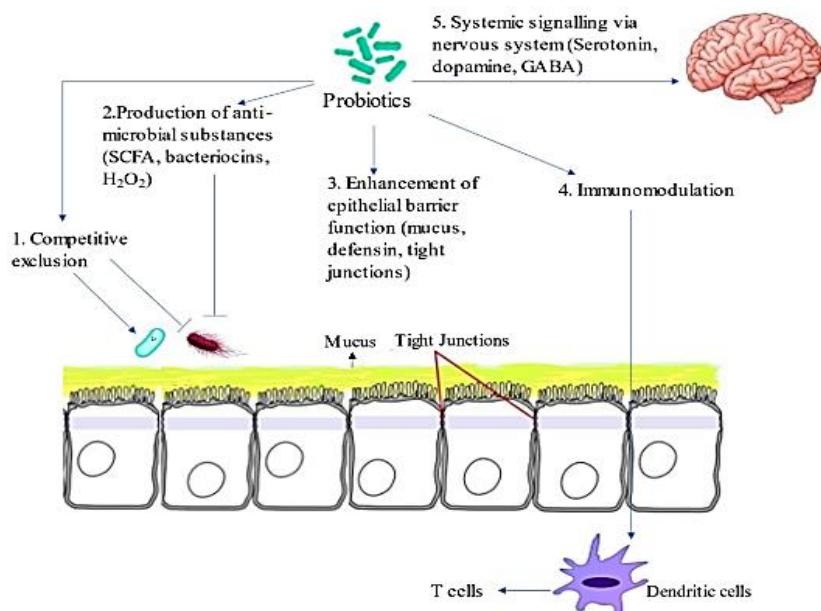
## 2.5 Probiotik

### 2.5.1 Definisi

Probiotik merupakan mikroorganisme hidup yang bila dikonsumsi dalam jumlah tepat dapat memberikan manfaat kesehatan bagi inangnya. Probiotik mampu bersimbiosis dengan mikroorganisme usus dan menekan pertumbuhan bakteri patogen, sehingga mendukung sistem kekebalan tubuh. Genus probiotik yang umum digunakan antara lain *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Enterococcus*, dan *Streptococcus*. *Lactobacillus* dan *Enterococcus* diketahui aman dikonsumsi juga berfungsi menjaga keseimbangan

mikroflora usus, baik pada manusia maupun hewan.<sup>43</sup>

Disbiosis merupakan kondisi ketika keseimbangan mikroorganisme di saluran pencernaan terganggu. Mikroorganisme utama yang terdapat di usus manusia terdiri dari filum *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, dan *Proteobacteria*. Dalam keadaan normal, mikroorganisme ini berperan penting dalam membantu pencernaan dan menjaga sistem kekebalan tubuh. Namun, jika jumlah mikroorganisme tertentu meningkat secara berlebihan, hal ini dapat menimbulkan gangguan kesehatan. Disbiosis dapat menyebabkan masalah sistemik seperti gangguan penyerapan nutrisi dan gangguan metabolismik. Beberapa faktor penyebabnya meliputi pola makan yang tidak sehat, penggunaan antibiotik yang tidak tepat, gaya hidup tidak seimbang, serta sanitasi yang buruk.<sup>43</sup>



**Gambar 2.5** Mekanisme Kerja Probiotik.<sup>44</sup>

- Probiotik bekerja dengan cara bersaing dengan mikroorganisme patogen dalam memperoleh nutrisi dan tempat melekat di permukaan usus, sehingga menghambat pertumbuhan dan kolonisasi patogen.
- Probiotik mampu memproduksi senyawa antimikroba yang berfungsi

menghambat perkembangan bakteri berbahaya.

- c) Probiotik memperkuat penghalang epitel usus dengan merangsang produksi mukus dan meningkatkan ekspresi protein tight junction, yang berperan dalam mencegah perpindahan patogen ke aliran darah.
- d) Probiotik memengaruhi sistem kekebalan tubuh inang dengan mengatur pematangan dan aktivitas sel dendritik, yang kemudian meningkatkan kerja sel T dalam menjaga keseimbangan imun.
- e) Probiotik juga berperan dalam pengaturan produksi zat neurotransmitter seperti serotonin, dopamin, dan GABA yang penting bagi fungsi sistem saraf.<sup>44</sup>

### **2.5.2 Manfaat Probiotik Bagi Pencernaan**

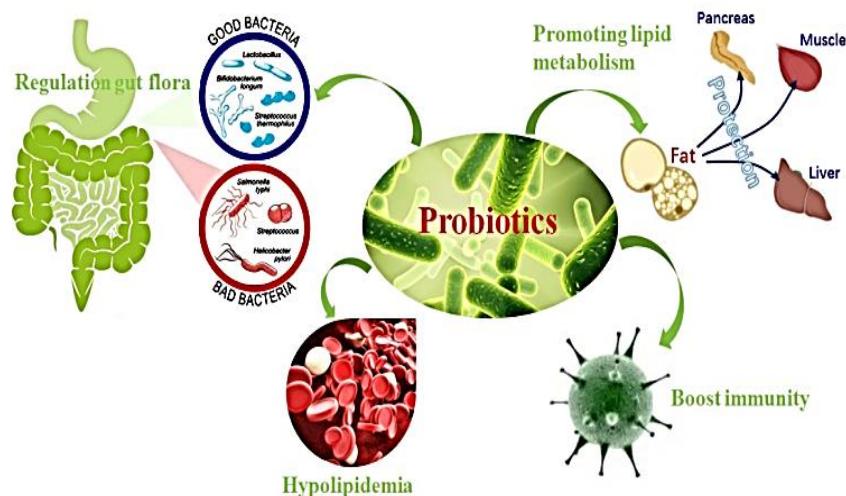
Probiotik merupakan mikroorganisme menguntungkan yang hidup dalam saluran pencernaan dan berkontribusi positif terhadap kesehatan tubuh. Salah satu fungsi utamanya adalah menjaga keseimbangan mikrobiota usus, sehingga membantu mencegah berbagai gangguan pencernaan seperti diare, konstipasi, dan nyeri perut. Selain itu, probiotik juga berperan dalam meningkatkan efisiensi sistem pencernaan, sehingga proses penyerapan nutrisi menjadi lebih optimal. Probiotik diketahui mampu meredakan gejala pencernaan seperti perut kembung dan ketidaknyamanan usus lainnya.<sup>45</sup>

Penelitian oleh Simone et al. (2019) mengungkapkan bahwa penggunaan probiotik dapat meningkatkan kesehatan saluran pencernaan manusia. Selain itu, kombinasi dengan prebiotik juga mulai banyak dikembangkan, sehingga mendorong pertumbuhan pesat dalam industri probiotik, baik dalam bentuk pangan maupun suplemen. Probiotik kini banyak direkomendasikan untuk mengoptimalkan pertahanan tubuh dan memberikan efek positif terhadap kondisi

kesehatan umum. Saat ini juga telah diketahui bahwa mikroba komensal dalam usus manusia dapat berperan dalam munculnya gangguan metabolismik seperti obesitas, diabetes, serta penyakit inflamasi usus.<sup>46</sup>

### 2.5.3 Hubungan Probiotik Dengan Obesitas

Obesitas terjadi saat konsumsi energi melampaui kebutuhan tubuh untuk aktivitas, yang menyebabkan penimbunan jaringan lemak. Sejumlah penelitian terbaru menunjukkan bahwa bakteri asam laktat berpotensi mencegah serta mengurangi obesitas dengan cara menyeimbangkan flora usus, menjaga kestabilan mikroekologi usus, meningkatkan metabolisme lemak, menurunkan kadar lemak dalam darah, dan mendukung fungsi sistem imun.<sup>47</sup>



**Gambar 2.6** Mekanisme Kerja Probiotik Terhadap Obesitas.<sup>47</sup>

Probiotik menghasilkan SCFAs seperti propionat, asetat, dan butirat yang masing-masing memiliki fungsi fisiologis penting. SCFAs ini dapat berikatan dengan reseptor GPR43 pada jaringan adiposa, yang selanjutnya menghambat akumulasi lemak dan merangsang proses lipolisis. Aktivitas ini berkontribusi terhadap penurunan nafsu makan, pengurangan berat badan, serta peningkatan efisiensi metabolisme lemak.<sup>47</sup>

Studi yang dilakukan oleh Ratna Sudha et al. (2019) mengemukakan bahwa pemberian suplemen yang mengandung kombinasi strain *Lactobacillus salivarius*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, dan *Bifidobacterium breve* selama tiga bulan, efektif dalam menurunkan IMT dan berat badan. Efek ini dikaitkan dengan kemampuan probiotik dalam memperkuat integritas barrier usus dengan mencegah translokasi zat toksik, protein, serta lipopolisakarida melalui epitel usus. Proses tersebut berkontribusi terhadap penurunan permeabilitas usus, mengurangi asupan energi, serta memediasi respons antiinflamasi yang secara keseluruhan menghambat akumulasi lemak pada jaringan adiposa, sehingga memberikan efek anti-obesitas.<sup>48</sup>

## **2.6 Dadih**

### **2.6.1 Definisi**

Dadih merupakan produk fermentasi tradisional berbahan dasar susu kerbau yang berasal dari masyarakat Minangkabau di Sumatera Barat. Proses fermentasinya berlangsung secara alami tanpa penambahan kultur starter maupun perlakuan panas seperti pasteurisasi. Pembuatan dadih dilakukan dengan menempatkan susu kerbau segar ke dalam wadah bambu yang kemudian ditutup menggunakan daun pisang, lalu dibiarkan berfermentasi pada suhu kamar selama 1 hingga 3 hari. Selama proses tersebut, BAL yang secara alami terdapat pada susu dan permukaan bambu akan memfermentasi susu, menghasilkan produk dengan tekstur lembut, rasa asam khas, aroma fermentasi, dan warna putih krem. Selain menjadi bagian dari warisan kuliner tradisional, dadih juga memiliki potensi sebagai pangan fungsional yang bermanfaat bagi kesehatan.<sup>49</sup>

## 2.6.2 Manfaat Bagi Kesehatan

Dadih mengandung BAL yang bermanfaat bagi kesehatan karena metabolit yang dihasilkannya memiliki kemampuan untuk menghambat perkembangan mikroorganisme penyebab penyakit dan membantu menstabilkan kadar kolesterol, melawan sel kanker, memperkuat sistem imun, serta memproduksi vitamin. Bakteri asam laktat beserta metabolitnya juga berperan dalam pencegahan berbagai penyakit, seperti menghambat bakteri patogen di usus, menurunkan kolesterol darah, mencegah kanker usus, serta meningkatkan daya tahan tubuh.<sup>50</sup>

Dadih merupakan produk susu fermentasi tradisional yang tersusun atas air ( $\pm 82,40\%$ ), lemak ( $\pm 8,17\%$ ), protein ( $\pm 7,06\%$ ), serta memiliki tingkat keasaman sekitar pH 4,8. Sebagai produk fermentasi susu, dadih secara alami mengandung karbohidrat berupa laktosa 1–3 gram per 100 gram dadih atau setara dengan 10–30 mg per gram namun sebagian besar laktosa tersebut telah difermentasi oleh BAL menjadi asam laktat, sehingga kadar gula sederhana dalam dadih relatif lebih rendah dibandingkan susu segar. Dadih tidak mengandung gula tambahan, dan gula alaminya berasal dari laktosa susu. Proses fermentasi ini menyebabkan indeks glikemik dadih menjadi lebih rendah dan menurunkan potensi peningkatan glukosa darah setelah konsumsi. Selain itu, kandungan protein dan lemak dalam dadih berperan dalam memperlambat pengosongan lambung dan penyerapan glukosa di usus, sehingga membantu menjaga kestabilan kadar glukosa darah. Kehadiran BAL sebagai probiotik juga berkontribusi terhadap perbaikan sensitivitas insulin melalui modulasi mikrobiota usus dan peningkatan produksi SCFA, yang diketahui berperan dalam penghambatan glukoneogenesis hepatis dan peningkatan sekresi hormon inkretin seperti GLP-1. Dengan demikian,

meskipun dadih mengandung sisa gula alami dari susu, komposisi nutrisi dan aktivitas probiotiknya cenderung memberikan efek netral hingga menurunkan kadar glukosa darah, terutama pada kondisi resistensi insulin.<sup>49</sup>

Dalam proses fermentasi dadih tradisional, mikroorganisme yang paling sering digunakan adalah *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus*. Kedua jenis bakteri ini akan mengubah laktosa dalam susu menjadi asam laktat selama fermentasi berlangsung. Produksi asam laktat ini menurunkan pH susu dan menyebabkan koagulasi protein, sehingga menghasilkan tekstur khas yang padat dan lembut pada produk dadih.<sup>20</sup>

Probiotik dalam dadih seperti *Lactobacillus plantarum*, *L. casei*, dan *L. acidophilus*, dapat memodulasi mikrobiota usus dengan meningkatkan jumlah bakteri menguntungkan dan menurunkan populasi patogen. Perbaikan keseimbangan mikrobiota ini merangsang produksi asam lemak rantai pendek seperti asetat, propionat, dan butirat. SCFA tidak hanya berperan sebagai sumber energi epitel usus, tetapi juga memengaruhi metabolisme tubuh secara sistemik. SCFA, terutama propionat, diketahui mampu menghambat enzim HMG-CoA reduktase sehingga menurunkan sintesis kolesterol di hati. Selain itu, SCFA juga merangsang sekresi hormon GLP-1 dari sel L usus, yang berperan dalam meningkatkan sekresi insulin, menghambat glukagon, memperlambat pengosongan lambung, serta menurunkan glukosa darah postprandial.<sup>51</sup>

Bakteri asam laktat dalam dadih mampu menghasilkan enzim *bile salt hydrolase* (BSH) yang mendekonjugasi asam empedu di usus. Asam empedu bebas yang terbentuk lebih sukar diserap kembali dan akan dikeluarkan melalui feses. Untuk menggantikan asam empedu yang hilang, hati menggunakan

kolesterol dari sirkulasi darah untuk mensintesis asam empedu baru. Proses ini menyebabkan penurunan kadar kolesterol plasma. Selain itu, beberapa bakteri probiotik juga mampu mengikat kolesterol secara langsung di permukaan selnya dan mengasimilasikannya, sehingga mengurangi jumlah kolesterol yang diserap tubuh.<sup>52</sup>

Selama proses fermentasi, mikroorganisme dalam dadih, khususnya bakteri asam laktat, menghasilkan enzim proteolitik yang mampu menghidrolisis protein susu menjadi peptida-peptida bioaktif. Peptida ini memiliki aktivitas biologis yang beragam, salah satunya adalah kemampuan menghambat kerja enzim  $\alpha$ -glukosidase, yaitu enzim yang berperan dalam hidrolisis oligosakarida dan disakarida menjadi glukosa di usus halus. Inhibisi terhadap enzim tersebut dapat memperlambat penyerapan glukosa di saluran cerna, sehingga mengurangi lonjakan glukosa darah postprandial dan membantu dalam pengendalian glikemia

proses fermentasi juga menghasilkan senyawa antioksidan alami, baik yang berasal dari degradasi komponen susu maupun metabolit sekunder mikroba. Senyawa-senyawa ini berperan dalam menurunkan stres oksidatif dan peradangan kronis yang sering menyertai kondisi obesitas dan resistensi insulin. Penurunan stres oksidatif berkontribusi terhadap perbaikan sensitivitas insulin, yang selanjutnya meningkatkan ambilan glukosa oleh sel-sel tubuh dan membantu menurunkan kadar glukosa darah. Peningkatan sensitivitas insulin juga mendukung perbaikan metabolisme lipid melalui penghambatan lipogenesis dan stimulasi lipolisis, sehingga berdampak pada penurunan kadar kolesterol total dan trigliserida dalam sirkulasi.<sup>53</sup>

Dadih sebagai produk fermentasi susu tradisional mengandung peptida

bioaktif dan senyawa antioksidan yang terbentuk selama proses fermentasi oleh bakteri asam laktat. Senyawa ini berfungsi menetralkan radikal bebas, sehingga menurunkan stres oksidatif. Selain itu, beberapa peptida bioaktif dalam dadih memiliki efek imunomodulator yang mampu menekan inflamasi dengan menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi dan meningkatkan sitokin antiinflamasi seperti IL-10. Penurunan stres oksidatif dan inflamasi ini secara keseluruhan akan meningkatkan sensitivitas insulin, membantu penyerapan glukosa oleh sel, serta memperbaiki metabolisme lipid. Dengan demikian, konsumsi dadih berpotensi memperbaiki disrupsi metabolismik yang terjadi pada obesitas, melalui jalur peptida bioaktif dan antioksidan.<sup>53</sup>

### **2.6.3 Mekanisme Kerja Dadih dalam Mengontrol Glukosa Darah**

Konsumsi dadih memberikan manfaat ganda, yakni dari kandungan bakteri probiotik serta hasil fermentasi susu kerbau segar yang membuatnya lebih mudah dicerna. Salah satu bakteri utama, *Lactobacillus acidophilus*, memiliki sifat antibakteri, antioksidan, dan mampu menurunkan kadar gula darah. Sebagai agen antidiabetes, bakteri ini bekerja dengan menghambat aktivitas alfa-glukosidase yaitu enzim yang berperan dalam memecah karbohidrat menjadi glukosa di saluran cerna. Dengan menurunnya aktivitas enzim tersebut, lonjakan gula darah setelah makan dapat dicegah, sehingga menjadikan dadih sebagai pangan fungsional yang mendukung pengendalian kadar glukosa darah.<sup>54</sup>

Dadih sebagai produk fermentasi susu tradisional mengandung berbagai bakteri probiotik, terutama *Lactobacillus plantarum*, *L. casei*, dan *L. fermentum*, yang berperan dalam mengatur metabolisme tubuh melalui produksi SCFA. Setelah dikonsumsi, bakteri probiotik tersebut memfermentasi serat dan

karbohidrat non-dicerna di kolon menjadi SCFA seperti asetat, propionat, dan butirat. SCFA ini kemudian berinteraksi dengan reseptor GPR43 dan GPR41 pada sel enteroendokrin tipe L, yang memicu sekresi hormon GLP-1 yang meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan glukagon secara glukosa-dependen, serta menekan nafsu makan dan memperlambat pengosongan lambung. Jalur ini berkontribusi dalam menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki sensitivitas insulin.<sup>55</sup>

SCFA juga memberikan efek metabolik langsung di hati. Propionat, salah satu jenis SCFA, diketahui dapat menghambat aktivitas *enzim 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA* (HMG-CoA) reductase, yaitu enzim kunci dalam jalur biosintesis kolesterol. Penghambatan ini menyebabkan penurunan produksi kolesterol endogen oleh hati, yang berdampak pada penurunan kadar kolesterol total dan LDL dalam darah.<sup>56</sup>

Kehadiran *Lactobacillus casei* dalam dadih turut berkontribusi dalam menurunkan glukosa melalui peningkatan sensitivitas insulin dan pengurangan stres oksidatif. Bukti eksperimental pada tikus diabetes menunjukkan bahwa konsumsi oral dadih dapat menurunkan kadar gula secara signifikan sekaligus memperbaiki kerusakan sel pankreas. Efek serupa berpotensi terjadi pada individu dengan obesitas, mengingat adanya gangguan metabolismik seperti resistensi insulin dan peradangan sistemik. Oleh karena itu, dadih dapat dimanfaatkan sebagai intervensi nutrisi untuk membantu mengontrol glukosa pada kondisi obesitas.<sup>57</sup>

#### **2.6.4 Mekanisme Kerja Dadih Dalam Mengontrol Kolesterol**

Dadih termasuk dalam kategori pangan fungsional karena mengandung BAL yang berperan sebagai probiotik dan memberikan dampak positif bagi kesehatan.

BAL seperti *Lactobacillus* dan *Streptococcus* berkontribusi dalam menjaga keseimbangan mikrobiota usus, menghambat pertumbuhan bakteri patogen penyebab diare, menurunkan risiko mutasi sel, menekan kadar kolesterol, serta memperkuat sistem imun.<sup>58</sup>

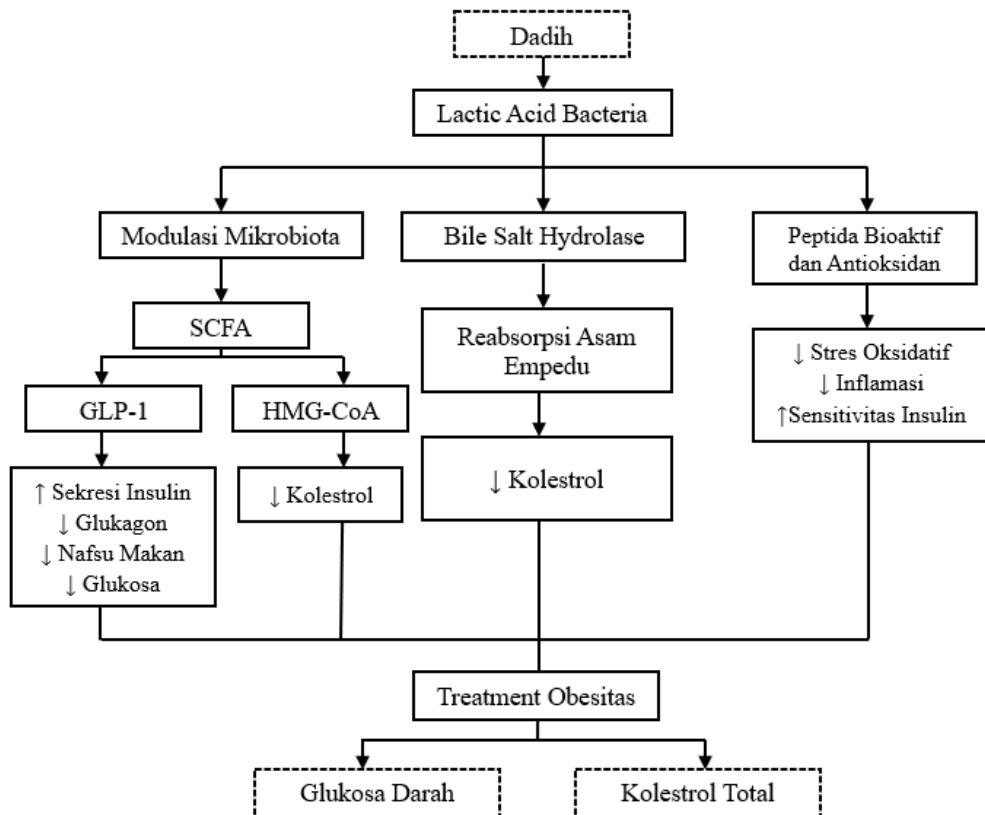
Sebagai hasil fermentasi yang kaya gizi dan mikroorganisme menguntungkan, produk ini menunjang kesehatan pencernaan dan keseimbangan flora usus. Kandungan lemak yang rendah serta efek penurunan LDL mendukung kesehatan jantung. Selain itu, kandungan proteinnya berperan dalam menunjang pembentukan serta pemeliharaan massa otot. Keberadaan vitamin C juga memberi efek antioksidan yang membantu melindungi sel dari stres oksidatif. Oleh karena itu, dadih layak dijadikan sumber nutrisi bergizi yang aman dikonsumsi oleh berbagai kelompok usia, termasuk anak-anak.<sup>59</sup>

Penurunan kadar kolesterol dapat terjadi melalui berbagai mekanisme yang dimiliki oleh Bakteri Asam Laktat. BSH yang dihasilkan BAL mampu mendekonjugasi asam empedu, sehingga tubuh harus menggunakan kolesterol darah untuk membentuk asam empedu baru. Selain itu, BAL juga dapat mengikat dan mengasimilasi kolesterol di usus, serta menghasilkan asam lemak rantai pendek yang menghambat sintesis kolesterol di hati. Kombinasi mekanisme ini mendukung peran probiotik dalam pengendalian kolesterol secara alami.<sup>60</sup>

## BAB III

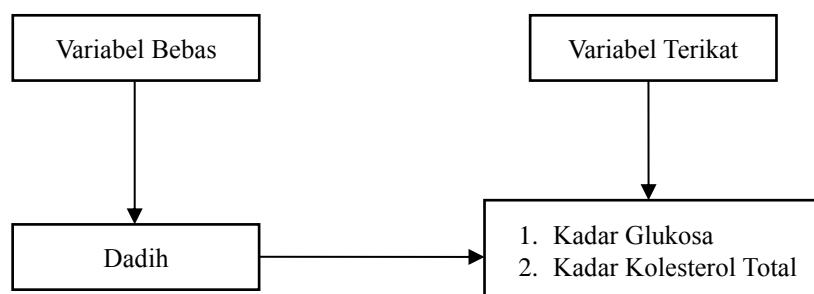
### KERANGKA TEORI, KONSEP DAN HIPOTESIS

#### 3.1 Kerangka Teori



Gambar 3.1 Kerangka Teori

#### 3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

### **3.3 Hipotesis**

H0 : Tidak terdapat perbedaan efek pemberian dadih terhadap kadar glukosa darah dan kolesterol total pada tikus model obesitas (*Sprague Dawley*).

H1 : Terdapat perbedaan efek pemberian dadih terhadap kadar glukosa darah dan kolesterol total pada tikus model obesitas (*Sprague Dawley*).

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Ruang Lingkup Penelitian**

Ruang lingkup penelitian ini adalah bidang kedokteran terutama ilmu penyakit dalam dan ilmu gizi.

#### **4.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dan pengumpulan data dilakukan dari September hingga Desember tahun 2025 di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah.

#### **4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini menggunakan desain *one group pretest-posttest*, di mana pengukuran kadar glukosa darah dan kolesterol total dilakukan sebelum dan setelah pemberian diet probiotik dadih pada tikus obesitas dalam waktu yang telah ditetapkan.

#### **4.4 Populasi dan Sampel**

##### **4.4.1 Populasi**

Populasi penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Sprague Dawley*) yang diperoleh dari Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah.

##### **4.4.2 Sampel**

Sampel pada penelitian ini adalah tikus putih jantan (*Sprague dawley*) yang memenuhi kriteria inklusi dan ekslusi. Adapun kriteria inklusi dan ekslusi adalah sebagai berikut:

1. Kriteria Inklusi

- a) Tikus jantan (*Sprague dawley*) dalam kondisi sehat dengan tanda mata bersinar.
- b) Tidak ada abnormalitas anatomic yang tampak.
- c) Berat badan 200-250 gram berumur 2-3 bulan.

2. Kriteria Eksklusi

- a) Tikus mati saat penelitian.
- b) Tikus sakit saat penelitian berlangsung.

**4.4.3 Teknik Sampling**

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah *total sampling* dengan sampel yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Sprague Dawley*) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

**4.4.4 Besar Sampling**

Sampel adalah objek yang akan diteliti dan dapat dianggap mewakili seluruh populasi. Untuk menentukan besar sampel digunakan rumus *feederer* sebagai berikut :

$$( t - 1 ) ( n - 1 ) \geq 15$$

Keterangan :

t : Jumlah Kelompok

n : Jumlah Sampel

Penelitian menggunakan 5 kelompok perlakuan pada tikus putih jantan (*Sprague Dawley*), antara lain:

- a) Kelompok 1 : Kontrol negative (K-), Tikus normal tanpa perlakuan.
- b) Kelompok 2 : Kontrol positif (K1), Tikus obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi gula tanpa perlakuan.

- c) Kelompok 3 : Kontrol positif (K2), Tikus obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak tanpa perlakuan.
- d) Kelompok 4 : Perlakuan 1 (P1), Tikus obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi gula diberi dadih.
- e) Kelompok 5 : Perlakuan 2 (P2), Tikus obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak diberi dadih.

$$(5 - 1)(n - 1) \geq 15$$

$$4(n - 1) \geq 15$$

$$4n - 4 \geq 15$$

$$4n \geq 15$$

$$n \geq 20 : 4$$

$$n \geq 5$$

Berdasarkan rumus federer diatas, besar sampel setiap kelompok perlakuan minimal 5 ekor tikus putih dan sebagai cadangan 5 tikus. Total penggunaan tikus putih untuk penelitian yaitu 30 ekor tikus putih.

## 4.5 Variabel Penelitian

### 4.5.1 Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian dadih.

### 4.5.2 Variabel Terikat

Variabel terikat penelitian ini adalah Kadar Glukosa Darah dan Kolesterol

Total.

## 4.6 Definisi Operasional

**Tabel 4.1** Definisi Operasional

| No | Variabel Penelitian     | Definisi Operasional  | Alat Ukur   | Hasil Ukur  | Skala Ukur |
|----|-------------------------|---|---|---|------------|
| 1. | Dadih                   | Dadih adalah produk hasil fermentasi tradisional yang berbahan dasar susu kerbau. <sup>49</sup>                           | Sonde oral  | 3 g/ekor/hari selama 14 hari.   | Numerik    |
| 2. | BB tikus model obesitas | Tikus ( <i>Sprague Dawley</i> ) diberikan diet tinggi lemak dan fruktosa untuk menginduksi kondisi oesitas. <sup>61</sup> | kriteria indeks Lee.  | Kurus < 230<br>Normal 231–300<br>Obesitas jika >300   | Numerik    |
| 3. | Kadar Glukosa           | Sumber energi utama bagi sel tubuh dan beredar dalam darah. <sup>31</sup>   | spektrofotometer melalui sampel darah yang diambil dari vena retro-orbital. | Rentang normal kadar glukosa darah pada tikus adalah 50–135 mg/dL. <sup>31</sup>                          | Rasio      |
| 4. | Kolesterol Total        | lipid dalam darah yang berperan dalam fungsi sel dan metabolisme. <sup>32</sup>   | spektrofotometer melalui sampel darah yang diambil dari vena retro-orbital. | normal kolesterol total pada tikus jantan usia 15 minggu adalah 100,00 hingga 133,33 mg/dL. <sup>32</sup> | Rasio      |

## 4.7 Cara Pengumpulan

### 4.7.1 Bahan

1. Tikus putih jantan (*Sprague Dawley*)
2. Dadih

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 :

$$\text{Dosis manusia} = 104 \text{ g}/70 \text{ kg BB}$$

$$\begin{aligned}\text{Dosis tikus} &= \text{dosis manusia} \times \text{nilai konveksi} \\ &= 104 \text{ g} \times 0,018 \\ &= 1,87 \text{ g}\end{aligned}$$

Dosis dadih yang dipakai untuk orang dewasa adalah 104 g, jadi dosis untuk tikus 200 g adalah 1,87 g. Dosis untuk tikus 100 g adalah 0,935g. Maka perhitungan dosis untuk berat badan tikus 300 g adalah :

$$\begin{aligned}\text{Dosis tikus} &= \text{dosis tikus } 100 \text{ g} \times 3 \\ &= 0,935 \times 3 \\ &= 2,805 (3 \text{ g})\end{aligned}$$

3. Pakan diet tinggi lemak dan fruktosa untuk menghasilkan kondisi obesitas hewan coba, Komposisi diet ini disusun mengacu pada buku *Animal Research Diets* oleh Dr. Rifkind Malik, M.Biomed, Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah.

- a) Komposisi Diet Kontrol (AIN-93).

| Bahan                        | AIN 93    |
|------------------------------|-----------|
|                              | 1 Kg      |
| Tepung Jagung                | 619,4     |
| Casein                       | 140       |
| Sukrosa                      | 100       |
| Minyak Jagung                | 40        |
| CMC (carboksimetil selulosa) | 50        |
| Mineral mix                  | 35        |
| Vitamin Mix                  | 10        |
| DL-methione                  | 3         |
| Choline Chlorida             | 2,5       |
| Total                        | 1000 gram |

- b) Komposisi diet tinggi gula

Tikus kelompok diet tinggi gula diinduksi menggunakan larutan fruktosa 10%, yang dibuat dengan melarutkan 10 gram fruktosa dalam 100 mL air. Larutan ini diberikan sebagai satu-satunya sumber cairan selama satu jam setiap hari, kemudian digantikan dengan air minum biasa. Proses induksi dilakukan secara bertahap untuk menstimulasi kondisi hiperlikemia dan obesitas yang diharapkan.

c) Komposisi diet tinggi lemak

| Bahan                        | DTL       |
|------------------------------|-----------|
|                              | 1 Kg      |
| Tepung Jagung                | 420,4     |
| Casein                       | 140       |
| Sukrosa                      | 100       |
| Minyak Jagung                | 40        |
| CMC (carboksimetil selulosa) | 50        |
| Mineral mix                  | 35        |
| Vitamin Mix                  | 10        |
| DL-methione                  | 3         |
| Choline Chlorida             | 2,5       |
| Minyak trans                 | 200       |
| Total                        | 1000 gram |

4. *Aquadest ad libitum*

5. *Ether*

6. NaCl fisiologis 0,9%

#### 4.7.2 Alat

1. Kandang
2. Tempat pakan dan minum
3. Sonde
4. Spuit
5. *Spektrofotometer*
6. Minor set

#### 4.7.3 Jenis Data

Jenis data penelitian ini adalah data primer yaitu hasil Laboratorium Biomedik terhadap hubungan kadar glukosa dan kolesterol total pada tikus model obesitas setelah diberikan intervensi dibandingkan dengan kelompok kontrol.

#### **4.7.4 Cara Kerja**

##### **1. Aklimatisasi tikus**

Menimbang berat badan tikus kemudian tikus diberi tanda dengan cat ataupun spidol. Pengecatan dibuat pada ekor tikus agar mudah dilihat, serta mudah dalam perlakuan. Memasukkan tikus ke dalam kandang yang terbuat dari bahan yang mudah dibongkar pasang, seperti bak plastik yang ditutup dengan kawat. Hal ini dimaksudkan agar tikus tampak dari luar, ini membuat tikus mudah untuk diamati dan diambil karena dapat dibuka serta ditutup dengan mudah. Kandang diberi sekam sebagai alas tidur tikus, yang diganti setiap dua hari sekali agar tidak kotor dan berbau. Kandang yang disiapkan sebanyak 30 kandang dengan tiap kandang terdiri dari 1 tikus. Cara untuk memasukkan tikus yaitu memegang badan tikus dengan hati-hati ke dalam kandang agar tikus tidak merasa ketakutan dan stress, karena dapat mempengaruhi kerja hormonal tikus.

Tikus di aklimatisasi selama 7 hari yang bertujuan agar tikus dapat menyesuaikan diri terhadap lingkungan baru. Dalam masa ini tikus diberi pakan standar sebanyak 30 gram/hari. Diberikan 2 kali sehari yaitu pagi dan sore. Jika terdapat sisa makanan, maka akan dibuang dan diganti dengan yang baru, serta diberi minum aquadest ad libitum.

##### **2. Intervensi hewan coba**

Tikus diberikan pakan tinggi lemak dan tinggi fruktosa selama 8-10 minggu untuk menghasilkan kondisi obesitas ditentukan dengan kriteria *Lee Index*, selanjutnya tikus dikelompokkan ke dalam kelompok-kelompok perlakuan, pengelompokan dilakukan secara acak (*total random sampling*).

Menggunakan 30 kandang yang masing-masing kandang berisi 1 ekor tikus.

Setelah itu kandang diberikan label sesuai dengan perlakuan yaitu kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan 1, dan perlakuan 2.

- a) Kontrol negatif (K-), Tikus normal tanpa intervensi.
- b) Kontrol positif (K1), Tikus obesitas diet tinggi gula.
- c) Kontrol positif (K2), Tikus obesitas diet tinggi lemak.
- d) Perlakuan 1 (P1), Tikus obesitas diet tinggi gula yang di intervensi dengan induksi dadih 3 mg secara oral menggunakan sonde diberikan sekali sehari selama 2-4 minggu.
- e) Perlakuan 2 (P2), Tikus obesitas diet tinggi lemak yang di intervensi dengan induksi dadih 3 mg secara oral menggunakan sonde diberikan sekali sehari selama 2-4 minggu.

Tikus dinyatakan obesitas menggunakan *indeks Lee*, yaitu jika nilai *indeks Lee*  $>300$ . Tikus diukur berat badannya menggunakan timbangan dan panjang badannya diukur menggunakan penggaris. Hasil pengukuran berat badan dan panjang badan tikus lalu dihitung indeks massa tubuh menggunakan rumus berikut:

$$Lee\ Index = \sqrt[3]{\frac{\text{Weight}}{\text{NAL}}} \times 1000$$

Keterangan:

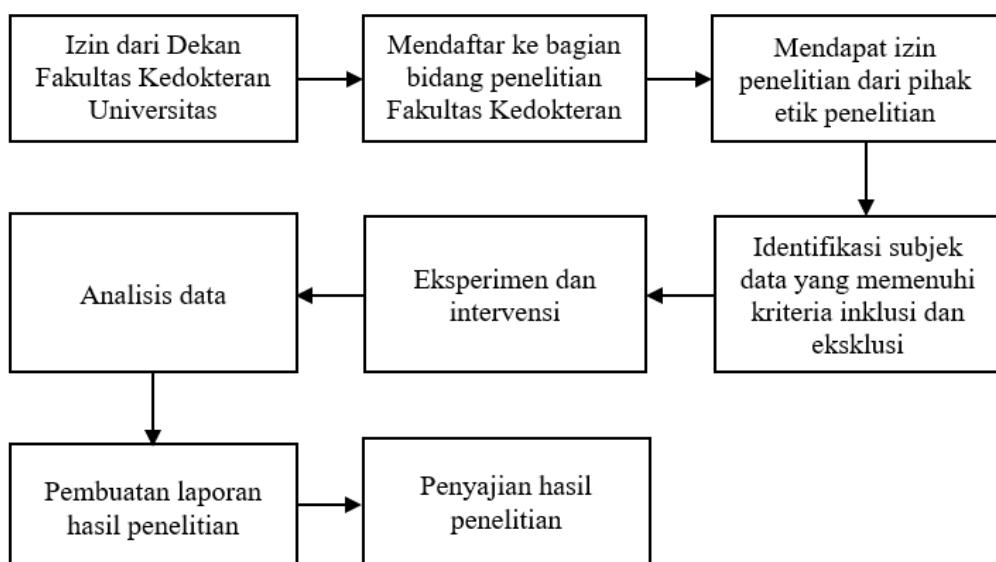
$$Lee\ index = \{Body\ weight\ (g)/3/Naso-anal\ length\ (cm)\} \times 10^3$$

3. Pengambilan darah dilakukan untuk pemeriksaan kadar glukosa darah dan kolesterol total. Sebelum pengambilan darah, tikus dianestesi menggunakan ketamin untuk mengurangi rasa nyeri dan stres selama prosedur. Darah diambil melalui pleksus retro-orbital menggunakan pipet kapiler steril yang

dipatahkan menjadi dua bagian.

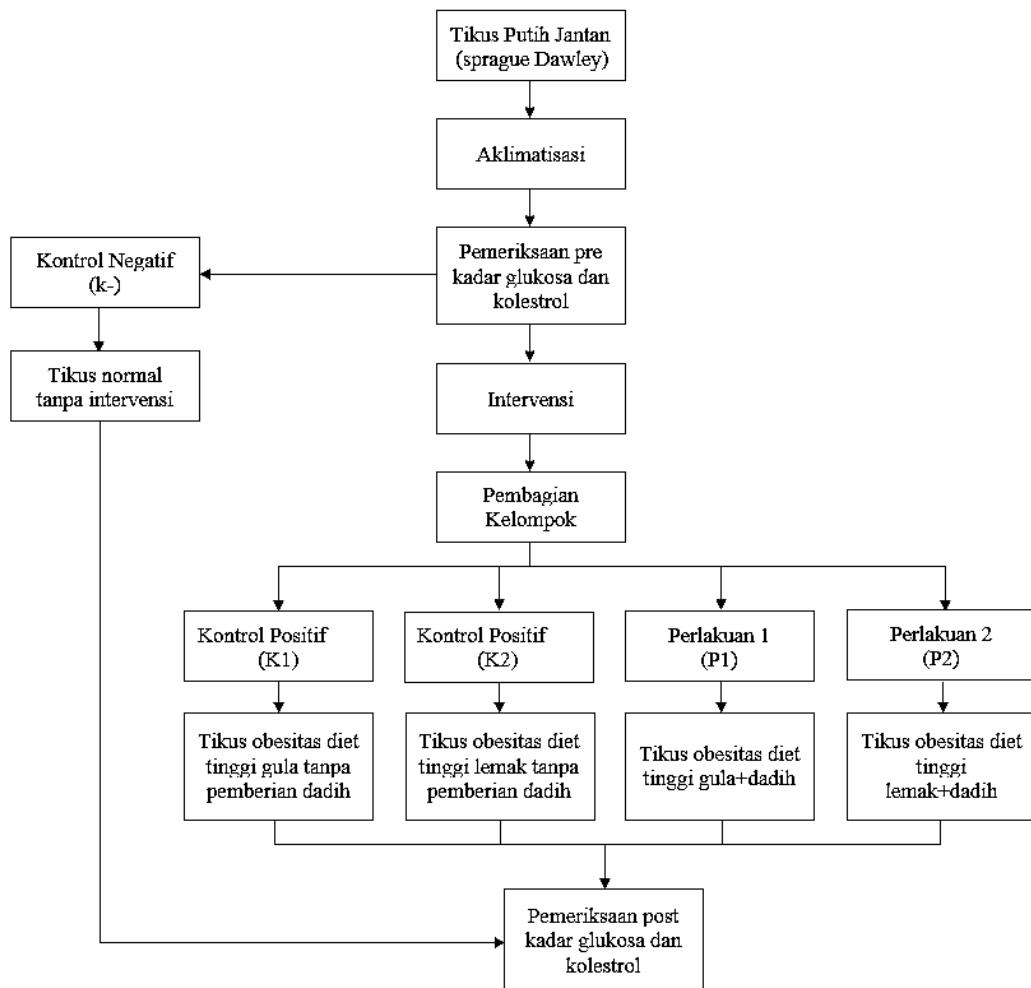
Pipet kapiler diarahkan secara hati-hati melalui medial canthus mata ke arah foramen opticus hingga mengenai pleksus retro-orbital, kemudian darah yang keluar ditampung ke dalam tabung vakum tanpa antikoagulan. Sampel darah selanjutnya didiamkan hingga terjadi koagulasi, kemudian disentrifugasi untuk memisahkan serum. Serum yang diperoleh digunakan untuk pemeriksaan kadar glukosa darah dan kolesterol total menggunakan metode enzimatik dengan kit reagen.

#### 4.8 Alur Penelitian



**Gambar 4.1** Alur Penelitian

## 4.8 Prosedur Penelitian



Gambar 4.2 Prosedur Penelitian

## 4.10 Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan SPSS untuk mengevaluasi perbedaan rata-rata kadar glukosa dan kolesterol antar kelompok serta perubahan sebelum dan sesudah intervensi. Uji normalitas data dilakukan menggunakan *Shapiro-Wilk*. Perbandingan nilai pre dan post dalam satu kelompok dianalisis dengan *paired t-test*, sedangkan perbandingan antar dua kelompok independen dianalisis dengan *independent t-test*. Nilai  $p < 0,05$  dianggap signifikan secara statistik

#### 4.11 Etika Penelitian

Peneliti mengajukan surat permohonan atas kelayakan etik disertai dengan proposal penelitian yang ditujukan kepada Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah dan persetujuan penelitian di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah. Atas dasar persetujuan tersebut peneliti melakukan penelitian. Pada saat melakukan penelitian, peneliti diminta untuk dapat membuat serta dapat menyesuaikan dengan protokol standar penelitian yang telah ditetapkan dalam etik penelitian Kesehatan.

Secara umum etik penelitian Kesehatan tercantum dalam *World Medical Association*, yaitu:

1. *Respect*, yaitu dapat menghormati hak serta martabat sesama mahluk hidup, dengan melimpahkan kebebasan memilih dan berkeinginan, dan dapat bertanggung jawab terhadap dirinya sendiri dan hewan coba.
2. *Beneficence*, peneliti haruslah memastikan bahwa penelitian ini bermanfaat bagi manusia dan manfaat yang didapatkan harus lebih besar dibandingkan dengan resiko yang diterima.
3. *Justice*, bersikap adil dalam memanfaatkan hewan percobaan dan keseimbangan perlakuan harus dipertimbangkan sesuai dengan kebutuhan penelitian.

Dalam penelitian ini peneliti juga harus menerapkan prinsip 3 R dalam protokol penelitian, yaitu:

1. *Replacement* merupakan pemanfaatan hewan coba yang sebelumnya sudah diperhitungkan dengan pertimbangan yang didasari oleh pengalaman peneliti

sebelumnya serta literatur yang dapat menjadi dasar dalam menjawab pertanyaan peneliti, serta tidak dapat dimanfaatkan oleh mahluk hidup lain seperti sela atau biakan jaringan.

2. *Reduction* merupakan pemanfaatan hewan seminimal mungkin, namun tetap memperoleh hasil yang maksimal, yaitu dengan menggunakan rumus sampel yaitu rumus Federer dalam bentuk  $(n-1) (t-1) \geq 15$ , dimana n merupakan jumlah kelompok perlakuan.
3. *Refinement* merupakan memperlakukan hewan percobaan secara manusiawi. Perlakuan yang harus dilakukan diantaranya menghormati hak mencit sebagai hewan coba, memelihara mencit dengan baik, tidak menyakiti mencit, serta meminimalisir perlakuan yang menyatakan sehingga menjamin kesejahteraan mencit sampai akhir penelitian.

#### 4.12 Jadwal Penelitian

**Tabel 4.2** Jadwal Penelitian

| Kegiatan                 | Bulan |   |   |   |   |   |    |    |    |   |  |  |
|--------------------------|-------|---|---|---|---|---|----|----|----|---|--|--|
|                          | 4     | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 |  |  |
| Penyusunan proposal      |       |   |   |   |   |   |    |    |    |   |  |  |
| Ujian proposal           |       |   |   |   |   |   |    |    |    |   |  |  |
| Perizinan dan penelitian |       |   |   |   |   |   |    |    |    |   |  |  |
| Pengambilan data         |       |   |   |   |   |   |    |    |    |   |  |  |
| Pengolahan data          |       |   |   |   |   |   |    |    |    |   |  |  |
| Penyusunan laporan akhir |       |   |   |   |   |   |    |    |    |   |  |  |
| Ujian akhir dan revisi   |       |   |   |   |   |   |    |    |    |   |  |  |