

**PENGARUH PEMBERIAN KEFIR MADU TERHADAP KADAR
GLUKOSA DARAH TIKUS GALUR *SPRAGUE DAWLEY*
HIPERGLIKEMIA**

SKRIPSI

Diajukan kepada

Universitas Islam Negeri Walisongo Semarang

untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam Menyelesaikan Program Strata
Satu (S1) Gizi (S.Gz)



Hasna Nurfiani

2007026071

PROGRAM STUDI GIZI

FAKULTAS PSIKOLOGI DAN KESEHATAN

UNIVERSITAS ISLAM NEGERI WALISONGO

SEMARANG

2024



HALAMAN PENGESAHAN

Naskah skripsi berikut:

Judul : Pengaruh Pemberian Kefir Madu terhadap Kadar Glukosa
Darah Tikus Galur *Sprague Dawley* Hiperglikemia

Penulis : Hasna Nurfiani

NIM : 2007026071

Program Studi : Gizi


Telah diujikan dalam sidang *Munaqosah* oleh Dewan Penguji Fakultas Psikologi dan Kesehatan Universitas Islam Negeri Walisongo Semarang dan dapat diterima sebagai salah satu syarat memperoleh gelar sarjana dalam Ilmu Gizi.

Semarang, Desember 2024

DEWAN PENGUJI

Dosen Penguji I

Dosen Penguji II


Zana Fitriana Octavia, S.Gz., M.Gizi


NIP. 199210212019032015



Dr. Widiastuti, M.Ag.

NIP. 197503192009012003

Dosen Pembimbing I

Dosen Pembimbing II


Fitria Susilowati, M.Sc.
NIP. 199004192018012002


Angga Hardiansyah, S.Gz., M.Si.
NIP. 198903232019031012

HALAMAN PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Penulis : Hasna Nurfiani

NIM : 2007026071

Program Studi : Gizi

Menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

“Pengaruh Pemberian Kefir Madu terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Galur Sprague Dawley Hiperglikemia”

Merupakan hasil penelitian atau hasil karya saya sendiri, kecuali pada beberapa bagian tertentu yang mengutip dan atau merujuk dari beberapa sumber.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Semarang, Desember 2024

Pembuatan Pernyataan,



Hasna Nurfiani

NIM. 2007026071

NOTA PEMBIMBING

Hal: Persetujuan Naskah Skripsi
Kepada
Yth. Dekan Fakultas Psikologi dan Kesehatan
UIN Walisongo
di Semarang

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Dengan ini diberitahukan bahwa saya telah melakukan bimbingan, arahan, dan koreksi naskah skripsi dengan:

Judul : Pengaruh Pemberian Kefir Madu terhadap Kadar Glukosa
Darah Puasa Tikus Galur *Sprague Dawley* Hiperglikemia
Nama : Hasna Nurfiyani
NIM : 2007026071
Program Studi : Gizi

Saya memandang bahwa naskah skripsi tersebut sudah dapat diajukan kepada Fakultas Psikologi dan Kesehatan UIN Walisongo untuk diujikan dalam Sidang Munaqosah.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, Desember 2024

Dosen Pembimbing I,



Fitria Susilowati, S.Pd., M.Sc
NIP. 199004192018012002

NOTA PEMBIMBING

Kepada
Yth. Dekan Fakultas Psikologi dan Kesehatan
UIN Walisongo
di Semarang

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Dengan ini diberitahukan bahwa saya telah melakukan bimbingan, arahan, dan koreksi naskah skripsi dengan:

Judul : Pengaruh Pemberian Kefir Madu terhadap Kadar Glukosa
Darah Puasa Tikus Galur *Sprague Dawley* Hiperglikemia

Nama : Hasna Nurfiani

NIM : 2007026071

Program Studi : Gizi

Saya memandang bahwa naskah skripsi tersebut sudah dapat diajukan kepada Fakultas Psikologi dan Kesehatan UIN Walisongo untuk diujikan dalam Sidang Munaqosah.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Semarang, Desember 2024

Dosen Pembimbing II,



Angga Hardiansyah, S.Gz., M.Si
NIP. 198903232019031012

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan nikmat, rahmat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Pengaruh Pemberian Kefir Madu terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Galur *Sprague Dawley* Hiperglikemia”. Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW, yang kami nantikan syafa’atnya di *yaumul akhir* kelak. Perjalanan panjang telah penulis lalui dengan banyak hambatan dan rintangan yang pasti ada dalam proses penyusunan skripsi ini, namun Alhamdulillah dapat terlewati dengan dukungan, doa, dan bantuan dari berbagai pihak. Dalam kesempatan kali dengan kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada:

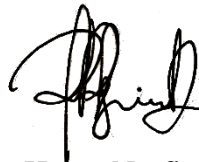
1. Bapak Prof. Dr. Nizar, M.Ag selaku Rektor UIN Walisongo Semarang.
2. Bapak Prof. Dr. Baidi Bukhori, S.Ag., M.Si selaku Dekan Fakultas Psikologi dan Kesehatan UIN Walisongo Semarang.
3. Bapak Angga Hardiansyah, S.Gz., M.Si selaku Ketua Program Studi Gizi UIN Walisongo Semarang sekaligus selaku dosen pembimbing II yang selalu meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, nasehat, motivasi, serta arahan kepada penulis dengan penuh kesabaran dan kemurahan hati.
4. Ibu Fitria Susilowati, S.Pd., M.Sc selaku dosen pembimbing I yang selalu meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, nasehat, motivasi, serta arahan kepada penulis dengan penuh kesabaran dan kemurahan hati.
5. Ibu Zana Fitriana Octavia, S.Gz., M.Gizi selaku dosen penguji I dan Ibu Dr. Widiastuti, M.Ag selaku dosen penguji II yang telah memberikan ilmu dan saran untuk menyempurnakan skripsi penulis.
6. Segenap dosen Program Studi Gizi Fakultas Psikologi dan Kesehatan UIN Walisongo Semarang yang telah memberikan ilmu dan pengalaman selama penulis melaksanakan studi.
7. Segenap tenaga pendidik Fakultas Psikologi dan Kesehatan UIN Walisongo

Semarang yang telah membantu dalam bidang administrasi skripsi penulis.

8. Semua pihak yang telah berkontribusi dan mendanai penelitian ini, Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat (DRTPM) Kemendikbud Republik Indonesia dan LPPM UPN “Veteran” Jakarta.
9. Semua pihak yang telah membantu penulis secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak. Apabila ada kesalahan baik dalam pembuatan maupun isi penelitian penulis memohon maaf.

Semarang, Desember 2024



Hasna Nurfiani
NIM. 2007026071

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk semua pihak yang telah menjadi penyemangat, memberikan kekuatan, dan menjadi pendukung setia dalam setiap langkah perjalanan ini.

1. Cinta pertama dan panutanku Bapak Dahri, yang selalu memberikan do'a, motivasi, dukungan, dan kasih sayang. Terima kasih karena tak pernah lelah berjuang seorang diri dalam mencukupi semua kebutuhan penulis.
2. Pintu syurgaku Ibu Asfiah (Almh), yang selalu menjadi sumber inspirasi, cinta, dan semangat dalam setiap langkah kehidupan penulis. Sesungguhnya do'a, kasih sayang, dan kenanganmu selalu hidup dalam hati penulis.
3. Kakak-kakak terhebat penulis, Hanif Amrullah dan Millatina Amani Fauziza yang selalu memberikan dukungan dan motivasi dalam menyelesaikan skripsi ini. Serta keponakan terlucu penulis, Neo Prada Sakaleswara yang selalu memberikan kebahagiaan melalui tawa dan canda yang tiada hentinya. Kehadiran kalian selalu menjadi sumber inspirasi dan kekuatan dalam setiap langkah yang penulis tempuh.
4. Teman terdekat sekaligus *roommate* tersayang penulis, Ghina Qurrota A'yun Asikin yang selalu menjadi tempat berbagi cerita, motivasi, dan dukungan selama perjalanan studi ini. Terima kasih telah menemani penulis melalui hari-hari yang penuh tantangan, memberikan semangat saat penulis merasa lelah, serta selalu ada dengan kebersamaan dan perhatian yang tiada tara.
5. Teman sesama riset terkeren penulis, Nikmatul Luailiya yang selalu berbagi pengetahuan, ide, serta semangat hingga berdampak besar pada perkembangan riset ini. Terima kasih telah menjadi teman riset yang luar biasa sepanjang perjalanan kemarin. Tanpa bantuan, dukungan, dan kebaikan hati, riset ini tidak akan berjalan dengan lancar hingga terasa lebih ringan untuk dihadapi bersama.
6. Teman-teman terbaik penulis, Fina Dwi Aryanti, Dwi Margi Astuti, Savira Meydiana Rahma, Evana Mufidalia, Anniffatul Mualiyah, dan Sayyidah Sokhwah yang selalu menemani setiap langkah dan membantu penulis melewati berbagai tantangan selama proses penyusunan skripsi ini. Terima

kasih atas segala tawa, dukungan, dan motivasi yang telah diberikan. Kehadiran kalian sungguh sangat berarti, tanpa kalian perjalanan ini mungkin terasa lebih berat dan sepi.

7. Keluarga Kos Sunan Bonang, Bapak Haris dan Ibu Liena yang telah menjadi tempat berteduh serta lingkungan yang nyaman selama penulisan skripsi ini.

MOTO HIDUP

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا

“Allah tidak membebani hambanya, melainkan sesuai kesanggupannya”

(Q.S Al-Baqarah: 286)

“Allah mengambli sesuatu darimu yang tidak pernah engkau sangka kehilangannya, maka Allah akan memberikan sesuatu yang tidak pernah engkau sangka memilikinya”

(Prof. Dr. Muatawalli Assya'rawi)

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	i
HALAMAN PERNYATAAN	ii
NOTA PEMBIMBING	iii
KATA PENGANTAR	v
PERSEMBAHAN	vii
MOTO HIDUP	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
ملخص البحث	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
E. Keaslian Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Landasan Teori.....	7
1. Susu Kambing	7
2. Kefir Susu Kambing.....	12
3. Madu Bunga Randu.....	18
4. Glukosa Darah.....	26
5. Hiperglikemia.....	32
6. Tikus Putih (<i>Rattus Norvegicus</i>) Galur <i>Sprague Dawley</i>	35
7. <i>Streptozotocin</i>	39
8. <i>High Fat Diet</i> (HFD).....	41
9. <i>Quercetin</i>	43
10. Metformin	44
11. <i>Microplate Reader</i>	46

B. Kerangka Teori	48
C. Kerangka Konsep	50
D. Hipotesis	51
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	52
A. Jenis Penelitian.....	52
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	52
C. Subjek Penelitian	53
1. Populasi dan Sampel Penelitian	53
2. Teknik Sampling	53
D. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	54
E. Prosedur Penelitian	54
1. Tahap Persiapan	55
2. Tahap Adaptasi (Aklimatisasi).....	61
3. Tahap Perlakuan.....	61
4. Tahap Pengujian.....	63
F. Pengolahan dan Analisis Data	66
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	67
A. Hasil	67
1. Deskripsi Subjek	67
2. Hasil Analisis Data.....	69
B. Pembahasan.....	74
1. Pencapaian Kondisi Hiperglikemia.....	74
2. Peran Kefir Madu terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah	77
BAB V PENUTUP.....	82
A. Kesimpulan	82
B. Saran	82
DAFTAR PUSTAKA	83
LAMPIRAN.....	96

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	5
Tabel 2. Kandungan Gizi Susu Kambing dan Susu Sapi.....	8
Tabel 3. Standar Nasional Indonesia Susu Kambing.....	10
Tabel 4. Syarat Mutu Kefir	14
Tabel 5. Syarat Mutu Madu	19
Tabel 6. Syarat Mutu Kefir Madu	23
Tabel 7. Keuntungan dan Kerugian Pemeriksaan Glukosa Darah.....	26
Tabel 8. Ciri-ciri Morfologi dari <i>Rattus norvegicus</i>	38
Tabel 9. Konversi Dosis Manusia dan Antar Jenis Hewan.....	39
Tabel 10. Perlakuan yang Diberikan pada Tikus	52
Tabel 11. Definisi Operasional	54
Tabel 12. <i>Plate 96-Well</i> untuk Uji Glukosa Darah	64
Tabel 13. Rerata Kadar Glukosa Darah <i>Pretest</i>	68
Tabel 14. Rerata Kadar Glukosa Darah Aklimasi <i>Pretest</i> dan <i>Posttest</i>	69
Tabel 15. Hasil Uji Normalitas Data Shapiro-Wilk	71
Tabel 16. Hasil Uji Homogenitas <i>Lavene's Test</i>	72
Tabel 17. Hasil Uji One Way ANOVA	73
Tabel 18. Hasil Uji T Berpasangan (<i>Pretest</i> dan <i>Posttest</i>).....	74
Tabel 19. Kadar Glukosa Darah <i>Baseline</i>	104
Tabel 20. Kadar Glukosa Darah <i>Pretest</i>	105
Tabel 21. Kadar Glukosa Darah <i>Posttest</i>	107
Tabel 22. Persen Penurunan Kadar Glukosa Darah <i>Pretest</i> dan <i>Posttest</i>	108

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Jalur Glikogenesis dan Glikogenolisis di Hati	28
Gambar 2. Hubungan aktivitas antioksidan dan stress oksidatif.....	33
Gambar 3. Tikus <i>Sprague Dawley</i>	36
Gambar 4. Struktur Kimia <i>Streptozotocin</i>	40
Gambar 5. Struktur Molekul <i>Quercetin</i>	43
Gambar 6. Struktur Molekul Metformin.....	45
Gambar 7. <i>Microplate Reader</i>	47
Gambar 8. Kerangka Teori.....	50
Gambar 9. Kerangka Konsep	50
Gambar 10. Prosedur Penelitian.....	65
Gambar 11. Diagram Alur Sampel Penelitian.....	67
Gambar 12. Diagram Batang Rerata Kadar GDP <i>Baseline, Pretest, dan Posttest</i> . 70	
Gambar 13. Mekanisme STZ dan HFD dalam menginduksi Hiperglikemia.....	76

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Uji Statistik	96
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i>	100
Lampiran 3. Surat Penerimaan Sampel	101
Lampiran 4. <i>Timeline</i> Penelitian	102
Lampiran 5. Data Kadar Glukosa Darah.....	104
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian	110
Lampiran 7. Riwayat Hidup Penulis	113

ABSTRAK

Latar Belakang: Hiperglikemia adalah keadaan ketika kadar glukosa yang berada dalam plasma darah lebih dari batas normal. Diabetes Melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia. Prevalensi menurut Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023 tercatat sebesar 11,7% dan terus terjadi kenaikan.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian kefir madu terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus galur *Sprague dawley* hiperglikemia.

Metode: Penelitian ini termasuk penelitian eksperimental dengan rancangan *randomized controlled pretest-posttest design*. Sampel penelitian berjumlah 42 ekor tikus *Sprague dawley* jantan yang dirandomisasi dalam enam kelompok yaitu kontrol sehat (KS), kontrol sakit (KN), serta kelompok perlakuan (K1, K2, P1, dan P2). Pengkondisian hiperglikemia dilakukan dengan pemberian *High Fat Diet* selama 60 hari dan diinjeksi *Streptozotocin* 40 mg/kg BB secara berulang. Selanjutnya dilakukan intervensi obat *quercetin* 15 mg/kg BB pada kelompok (K1), obat metformin 62,5 mg/kg BB pada kelompok (K2), dan kefir madu 1,8 ml/200 gr BB pada kelompok (P1) dan (P2). Intervensi diberikan selama 21 hari. Pemberian kefir madu kelompok (P2) juga dilakukan bersamaan ketika tikus dikondisikan hiperglikemia. Kadar glukosa darah puasa tikus diukur setelah adaptasi (hari ke-8), *pretest* (hari ke-73), *posttest* (hari ke-95) menggunakan metode GOD-PAP.

Hasil: Analisis *one-way* ANOVA dan *paired t-test* menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) pada kelompok yang diberikan kefir madu 1,8 ml/200 gr. Dengan persen penurunan kadar glukosa darah puasa pada kelompok P1 yaitu 36% dan kelompok P2 yaitu 45%.

Kesimpulan: Terdapat pengaruh pada pemberian kefir madu dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa pada tikus galur *sprague dawley* hiperglikemia.

Kata Kunci: Glukosa darah puasa, kefir madu, *sprague dawley*, hiperglikemia

ABSTRACT

Background: *Hyperglycemia is a condition when the glucose level in blood plasma is more than normal limits. Diabetes Mellitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia. According to the 2023 Indonesian Health Survey, the prevalence was recorded at 11,7% and continues to increase.*

Objective: *To determine the effect of giving honey kefir on reducing blood glucose levels in hyperglycemic Sprague dawley rats.*

Method: *This research is an experimental study with a randomized controlled pretest-posttest design. The research sample consisted of 42 male Sprague dawley rats which were randomized into six groups, namely healthy controls (KS), sick controls (KN), and treatment groups (K1, K2, P1, and P2). Hyperglycemia conditioning was carried out by administering a High Fat Diet for 60 days and repeated injections of Steptozotocin 40 mg/kg BW. Furthermore, intervention was carried out with the drug quercetin 15 mg/kg BW in group (K1), metformin drug 62.5 mg/kg BW in group (K2), and honey kefir 1.8 ml/200 gr BW in group (P1) and (P2). Intervention was given for 21 days. Giving group (P2) honey kefir was also carried out simultaneously when the mice were conditioned to hyperglycemia. Rats' fasting blood glucose levels were measured after adaptation (day 8), pretest (day 73), posttest (day 95) using the GOD-PAP method.*

Results: *One-way ANOVA and paired t-test analysis showed that there was a significant difference ($p < 0.05$) in the group given 1.8 ml/200 gr honey kefir. With a percent decrease in fasting blood glucose levels in group P1, namely 36% and group P2, namely 45%.*

Conclusion: *There is an effect of giving honey kefir in reducing fasting blood glucose levels in hyperglycemic Sprague dawley rats.*

Keywords: *Fasting blood glucose, honey kefir, Sprague dawley, hyperglycemia*

ملخص البحث

خلفية البحث: فرط سكر الدم هو حالة ترتفع فيها مستويات الجلوكوز في بلازما الدم أعلى من الحدود الطبيعية. مرض السكري هو مرض استقلابي يتميز بفرط سكر الدم. ووفقاً لمسح الصحة في إندونيسيا لعام 2023، تم تسجيل نسبة انتشار قدرها 11.7%، ومن المتوقع أن يستمر في الارتفاع.

الهدف: معرفة تأثير إعطاء الكفير بالعسل على انخفاض مستوى الجلوكوز في الدم لدى الجرذان من نوع *Sprague dawley* المصابة بفرط سكر الدم.

المنهج: يُصنّف هذا البحث كبحث تجريبي بتصميم *pretest-posttest controlled randomized design*. شملت العينة 42 جرذاً ذكراً من نوع *Sprague dawley* تم تقسيمها عشوائياً إلى ست مجموعات: المجموعة الضابطة السليمة (KS)، المجموعة الضابطة المصابة (KN)، وأربع مجموعات تجريبية (K1، K2، K1، P1، P2). تم تحفيز حالة فرط سكر الدم عن طريق إعطاء نظام غذائي عالي الدهون لمدة 60 يوماً وحقن الستبتوزوتوسين بجرعة 40 ملغ/كغ من وزن الجسم بشكل متكرر تم التدخل عبر إعطاء عقار الكيرسيتين 15 ملغ/كغ من وزن الجسم في مجموعة (K1)، وعقار الميتفورمين 62.5 ملغ/كغ من وزن الجسم في مجموعة (K2)، وكفير العسل بجرعة 1.8 مل/200 غرام من وزن الجسم في مجموعتي (P1) و(P2). تم إعطاء هذه التدخلات لمدة 21 يوماً. كما تم إعطاء كفير العسل في مجموعة (P2) في نفس الوقت الذي تم فيه تحفيز حالة فرط سكر الدم لدى الفئران. تم قياس مستويات الجلوكوز في الدم عند الصيام بعد التكيف (اليوم 8)، واختبار ما قبل التدخل (اليوم 73)، واختبار ما بعد التدخل (اليوم 95) باستخدام طريقة GOD-PAP.

النتائج: أظهرت تحليل تحليل التباين الأحادي (ANOVA) واختبار t المرتبط وجود فرق ذو دلالة إحصائية ($p < 0.05$) في مجموعة المعالجة بكفير العسل بجرعة 1.8 مل/200 غرام. حيث كانت نسبة انخفاض مستوى الجلوكوز في الدم في المجموعة P1 (36%) والمجموعة P2 (45%).

الخلاصة: يُظهر إعطاء الكفير بالعسل تأثيراً إيجابياً في خفض مستويات الجلوكوز في الدم لدى الجرذان من نوع *Sprague dawley* المصابة بفرط سكر الدم.

الكلمات المفتاحية: الجلوكوز في الدم عند الصيام، الكفير بالعسل، *Sprague dawley*، فرط سكر الدم.

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hiperglikemia adalah keadaan ketika kadar glukosa yang berada dalam plasma darah lebih dari batas normal. Resistensi insulin merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya hiperglikemia sekaligus faktor resiko dari penyakit diabetes melitus serta sindrom metabolik (Rachma & Adriaria, 2016: 1). Diabetes Melitus atau DM adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia (ADA, 2017: 13). Hormon insulin tidak mampu diproduksi oleh organ pankreas sesuai kebutuhan tubuh sehingga insulin tidak dapat digunakan dengan optimal (Maliangkay *et al.*, 2019: 15). Akhirnya menyebabkan konsentrasi kadar glukosa darah meningkat. Adanya konsentrasi kadar glukosa darah yang tinggi sehingga menimbulkan resistensi insulin yaitu ketidakmampuan sel dalam merespon insulin secara normal (Iftiyanti *et al.*, 2023: 7).

Berdasarkan data *International Diabetes Federation* (IDF) prevalensi DM global pada tahun 2021 sebanyak 10,5% (537 juta orang dewasa) pada umur 20-79 tahun. Pada tahun 2030 diperkirakan mencapai 11,3% (643 juta orang) dan akan naik menjadi 12,2% (783 juta) pada tahun 2045 (Purqoti *et al.*, 2022: 72). IDF menyebutkan bahwa Indonesia berada pada peringkat 5 dengan DM di dunia, dengan jumlah sebanyak 19,47 (Santoso *et al.*, 2024: 95). Perbandingan data Riset Kesehatan Dasar yang tercatat pada tahun 2013 ke 2018 prevalensi DM di Indonesia mengalami peningkatan yaitu sebesar 6,9% menjadi 8,5% (Nursihhah, 2021: 1003). Pada tahun 2023 prevalensinya terus mengalami peningkatan sebesar 11,7% (BKPK, 2023: 239).

Terjadinya DM dapat disebabkan oleh adanya faktor genetik dan lingkungan. Faktor lingkungan dapat dikaitkan dengan pola hidup yang tidak sehat seperti jarang mengonsumsi buah dan sayur tetapi lebih sering mengonsumsi makanan tinggi lemak jenuh serta gula sederhana. Selain itu

konsumsi makanan tersebut juga tidak diimbangi dengan aktifitas fisik sehingga menyebabkan individu mengalami obesitas (Rachma & Adriaria, 2016: 1). Hiperglikemia merupakan tanda dari DM yang dapat menyebabkan komplikasi sangat serius karena kontrol glukosa darah buruk. Sehingga pada pasien DM perlu dilakukan pengontrolan glukosa darah dengan melakukan terapi medis secara teratur. Akan tetapi penatalaksanaan ini memiliki banyak efek samping yang tidak diinginkan. Oleh karena itu, penggunaan sumber alami dapat dijadikan sebagai alternatif dalam penanganan pasien DM khususnya dalam kondisi hiperglikemia (C. E. Wulandari, 2010: 2).

Pangan fungsional dapat dijadikan sebagai salah satu upaya atau terapi non farmakologi yang dilakukan untuk mengelola kondisi hiperglikemia (Suhaema *et al.*, 2019: 115). Salah satu produk minuman fermentasi yang berpotensi sebagai sumber probiotik yaitu kefir. Bakteri probiotik secara signifikan mampu menurunkan kadar glukosa serta perbaikan kadar profil lipid (Maryusman *et al.*, 2021: 297). Kefir adalah minuman yang berasal dari susu hasil fermentasi, di dalam kefir terdapat mikroba yang bermanfaat bagi kesehatan karena dapat menghambat pertumbuhan bakteri sehingga keseimbangan saluran cerna khususnya usus akan terjaga (Kinteki *et al.*, 2019: 42). Di luar manfaatnya yang beragam, kefir susu kambing berasa sangat asam (Hardiansyah & Kusuma, 2022: 279). Asam ini menghasilkan komponen metabolit yang berperan sebagai antimikroba dan antioksidan yang memberikan nilai tambah pada kefir sebagai produk fungsional (Kinteki *et al.*, 2019: 43).

Inovasi produk kefir dari susu kambing dilakukan untuk mengurangi rasa asam khususnya, salah satunya dengan menambahkan pemanis alami seperti madu. Salah satu jenis madu yang dapat digunakan adalah madu bunga randu. Kandungan flavonoid yang ada pada madu memiliki efek antidiabetik. Flavonoid berperan baik dalam mengelola kondisi hiperglikemia yaitu dengan mencegah penyerapan glukosa atau meningkatkan toleransi glukosa. Flavonoid merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan di luar pusat tubuh, mengatur aktivitas dan ekspresi enzim yang terlibat dalam jalur metabolisme karbohidrat,

serta menyamai tindakan insulin melalui pengaruhnya terhadap mekanisme *insulin signaling* (Amalia, 2015: 7–9).

Pada penelitian Saputri (2023:81) menunjukkan bahwa madu bunga randu yang ditambahkan pada kefir susu kambing dapat meningkatkan kandungan antioksidan, flavonoid, total fenolik, serta kandungan gizinya. Penelitian terdahulu dengan pemberian kefir tepung pisang batu memberikan hasil bahwa terjadi penurunan kadar glukosa darah puasa sebesar 22% dan 36% pada 2 kelompok perlakuan yang diberikan ke tikus sindrom metabolik (Salsabila *et al.*, 2020: 25). Penelitian lain mengaitkan kefir dengan peranannya sebagai anti-diabetik telah diteliti mampu mengatur manajemen DM tipe 2. Disebutkan bahwa enzim hidrolitik yaitu α -glucosidase dan α -amilase dapat menurunkan secara signifikan kenaikan dari glukosa darah setelah mencampurkan diet karbohidrat, karena itu hal ini bisa menjadi strategi penting dalam kondisi hiperglikemia (Azizi *et al.*, 2021: 8). Penelitian dengan madu juga dilakukan pada tikus yang menunjukkan hasil bahwa flavonoid dalam madu dapat memodulasi metabolisme lipid, meningkatkan resistensi insulin perifer, mengatasi masalah glukosa abnormal, dan dapat mengurangi komplikasi DM yang disebabkan oleh profil lipid yang tidak normal dan resistensi insulin (Amalia, 2015: 7–9).

Pada penelitian Pambelo (2021: 1728) dengan menggunakan model hewan coba tikus yang diinduksi STZ dosis 40 mg/kgBB selama 5 hari dapat menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan hingga sekitar $334,16 \pm 17,5$ mg/dL pada minggu ke-3. Penelitian lain mengenai perubahan kadar GDP pada tikus *Sprague dawley* yang diinduksi STZ dosis rendah mengatakan bahwa terjadi perubahan bermakna ($p = 0,004$) pada data di dua kelompok hewan coba pada akhir minggu ke-12 setelah induksi (Zulkarnain, 2013: 77). Penelitian yang dilakukan Firdaus *et al.*, (2016) dengan tikus mampu membuktikan bahwa pemilihan tikus putih *Sprague dawley* jantan sebagai hewan coba dapat digunakan sebagai pendekatan model penelitian terkait hiperglikemia menuju DM tipe 2.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dijelaskan di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu:

1. Apakah pemberian kefir madu dapat mempengaruhi perubahan kadar glukosa darah puasa pada tikus galur *Sprague dawley* yang diinduksi hiperglikemia?
2. Bagaimana pengaruh pemberian kefir madu terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus *Sprague dawley* yang mengalami hiperglikemia?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dijelaskan maka tujuan dari penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui apakah pemberian kefir madu dapat mempengaruhi perubahan kadar glukosa darah puasa pada tikus galur *Sprague dawley* yang diinduksi hiperglikemia.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian kefir madu terhadap penurunan kadar glukosa darah pada tikus *Sprague dawley* yang mengalami hiperglikemia.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Masyarakat
Diharapkan mampu menambah informasi mengenai manfaat kefir madu sehingga minat masyarakat untuk mengonsumsinya meningkat.
2. Bagi Peneliti
Diharapkan mampu menjadi bahan referensi dalam penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan gizi pangan.

E. Keaslian Penelitian

Berdasarkan penelitian terdahulu terdapat persamaan dan perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan. Pada penelitian kefir madu atau kefir

susu kambing yang ditambahkan dengan madu bunga randu sebelumnya telah dilakukan. Akan tetapi belum ada penelitian yang mengkaitkan pengaruh dari kefir madu dengan kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemia. Berikut penulis uraikan beberapa judul penelitian terdahulu yang telah dilakukan:

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Nama Peneliti, Tahun, dan Judul	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Muhammad Mukhlis Saputra. 2023. Analisis Total Bakteri Asam Laktat (BAL), Organoleptik, dan Daya Simpan Kefir Susu Kambing dengan Penambahan Madu Bunga Randu (<i>Ceiba pentandra</i> L.).	Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah eksperimen dengan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL) dengan menggunakan formula penelitian berjumlah 5 perlakuan serta 3 ulangan. Analisis data yang digunakan yaitu analisis <i>Shapiro Wilk</i> dan Uji <i>One Way Anova</i> kemudian dilanjutkan dengan uji <i>Post-Hoc Mann-Whitney</i> .	Hasil dari penelitian ini yaitu penambahan madu bunga randu pada setiap formula memberikan pengaruh yang signifikan terhadap total BAL serta kualitas aroma, rasa manis, rasa asam, dan tekstur. Dengan formula yang paling disukai oleh panelis setelah di uji organoleptik yaitu formula P4.
Dhea Marlina Salsabila, Taufik Maryusman, dan Iin Fatmawati. 2020. Pengaruh Sinbiotik Kefir Tepung Pisang Batu (<i>Musa balbisiana</i>) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Sindrom Metabolik.	Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah eksperimen dengan menggunakan hewan uji yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kontrol negatif, kontrol positif, kelompok perlakuan 1, dan kelompok perlakuan 2. Analisis data yang digunakan yaitu analisis <i>Shapiro Wilk</i> yang dilanjutkan dengan <i>Paired Sampel T Test</i> .	Hasil dari penelitian ini yaitu terdapat penurunan GDP yang signifikan pada kelompok yang diberikan perlakuan dengan pemberian bahan uji yaitu kefir tepung pisang batu. Penurunan GDP yang terjadi yaitu sebesar 22% pada kelompok PI dan 36% pada kelompok PII. Sehingga dapat disimpulkan bahwa sinbiotik pada kefir tepung pisang batu dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus sindrom metabolik.
Siska Aprianty, Aan Kunaedi, dan Yuniarti Falya. 2023. Pengaruh Madu Hutan terhadap Kadar Gula Darah Mencit Putih (<i>Mus musculus</i>) Jantan yang Diinduksi Aloksan.	Metode pada penelitian ini yaitu eksperimen dengan 5 perlakuan, diantaranya kontrol positif, kontrol negatif, dosis madu I, dosis madu II, dan dosis madu III. Analisis data yang	Hasil menunjukkan bahwa efek antidiabetes dengan penurunan kadar glukosa terbaik terdapat pada kelompok perlakuan madu III dengan dosis yang diberikan yaitu 42 mg/20 gr BB.

Nama Peneliti, Tahun, dan Judul	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
	dilakukan yaitu uji <i>One Way Anova</i> dan dilanjutkan dengan uji <i>Post-Hoc LSD</i> .	
Tien Wahyu H, Rahmawati Djailolo, Joni Tani, dan Gabriella Lintin. 2022. Pengaruh Kefir Ekstrak Bunga Rosella terhadap Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Streptozotocin.	Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah eksperimental dengan menggunakan hewan uji yang dibagi menjadi 6 kelompok yaitu kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif, dan kelompok dosis bertingkat. Analisis data yang digunakan yaitu dengan uji <i>Kruskall Wallis</i> dan dilanjutkan dengan uji <i>Mann Whitney</i> .	Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa pada sediaan kefir ekstrak bunga rosella dosis 750 mg/kg BB efektif dalam meregenerasi sel beta pankreas dengan nilai kerusakan 0,4 pada tikus putih jantan yang diinduksi streptozotocin.

Meninjau dari beberapa penelitian yang telah dilakukan, terdapat perbedaan pada penelitian yang akan dilakukan. Perbedaan antara penelitian sebelumnya dengan penelitian ini yaitu terdapat pada variabel dan sampel. Variabel bebas pada penelitian ini yaitu pemberian kefir susu kambing dengan penambahan madu bunga randu sesuai dengan perhitungan dosis. Variabel terikat yang akan diteliti adalah kadar glukosa darah puasa pada tikus hiperglikemia. Sampel yang digunakan yaitu kefir susu kambing dengan penambahan madu bunga randu. Metode yang akan digunakan pada uji kadar glukosa darah yaitu GOD-PAP.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Susu Kambing

a. Pengertian Susu Kambing

Susu kambing berwarna lebih putih jika dibandingkan dengan susu sapi, hal ini terjadi karena adanya kandungan karoten pada susu sapi. Keberadaan kandungan karoten dalam lemak susu menyebabkan warna susu menjadi kekuningan, pada susu sapi karoten ini lebih banyak sedangkan pada susu kambing sudah berubah menjadi vitamin A sehingga warna susunya lebih putih (Murti, 2014: 15). Susu kambing memiliki kandungan vitamin dan mineral, diantaranya yaitu fosfor, kalsium, vitamin A, vitamin B kompleks, dan vitamin E. Susu kambing memiliki warna yang lebih putih dan mudah dicerna sebab mengandung globula lemak yang relatif kecil (Aristya *et al.*, 2013: 39).

Normalnya susu memiliki rasa yang sedikit manis. Rasa manis timbul karena adanya gula susu yaitu laktosa. Adanya perbedaan spesies hewan yang menghasilkan susu maka cita rasa manis dengan adanya gula susu pun akan berbeda pula. Selain itu pengaruh keberadaan mikroba juga akan mempengaruhi rasa manis pada susu. Dalam hal ini mikroba mengurai laktosa menjadi glukosa dan galaktosa yang hasilnya akan membuat cita rasa manis pada susu berbeda. Ketika terjadi penguraian laktosa, susu akan memiliki rasa manis yang kemudian dilanjutkan oleh rasa asam yang ditimbulkan oleh munculnya asam piruvat menjadi asam laktat (Murti, 2014: 15).

b. Kandungan Gizi dan Manfaat Susu Kambing

Susu kambing tidak menyebabkan diare bagi yang meminumnya sebab susu ini lebih mudah dalam proses pencernaan oleh organ manusia. Manfaat lain yang dimiliki oleh susu kambing yaitu dapat membantu dalam pemulihan pasca terkena sakit, mengontrol kadar kolestrol yang terdapat pada darah, serta menjaga kesehatan kulit. Hal ini menjadikan susu kambing cocok dikonsumsi bayi dan anak-anak, serta tidak memicu gejala intoleransi laktosa (*lactose intolerance*) pada individu yang sensitif (Utami *et al.*, 2020: 30–31).

Komposisi gizi yang terkandung dalam susu sapi dan susu kambing tidak berbeda jauh. Susu sapi mengandung 3,2% protein; 3,6% lemak; 4,7% laktosa; dan 0,7% mineral sedangkan susu kambing mengandung 3,4% protein; 3,8% lemak; 4,1% laktosa; dan 0,8% mineral. Akan tetapi hal ini dipengaruhi pula dari jenis atau ras kambing serta model beternaknya (Moeljanto, 2002: 25). Susu kambing juga memiliki nilai gizi lebih lengkap dibandingkan susu sapi. Mengandung vitamin dalam jumlah yang cukup, kecuali vitamin B6, B12, C, D, dan asam folat. Kandungan fosfor, kalsium, dan magnesium pada susu kambing lebih tinggi dari susu sapi (Grossmann & Tangpricha, 2010: 2).

Tabel 2. Kandungan Gizi Susu Kambing dan Susu Sapi

Kandungan Gizi (dalam 100 gr)	Susu Sapi	Susu Kambing
Total padatan (%)	12,01	12,97
Kalori (kkal)	61	69
Protein (%)	3,29	3,56
Lemak (%)	3,34	4,14
Karbohidrat (%)	4,6	4,45
Kadar abu (%)	0,72	0,72
Vitamin B12 (mcg)	0,0357	0,065
Vitamin D (mcg)	0,03	0,03
Asam folat (mcg)	6	1
Fosfor (gr)	93	111

Kandungan Gizi (dalam 100 gr)	Susu Sapi	Susu Kambing
Kalsium (gr)	119	134
Besi (gr)	0,05	0,05
Natrium (gr)	49	50
Kalium (gr)	152	204
Vitamin A (IU)	52	44

Sumber: (Ceballos *et al.*, 2009)

Kandungan protein susu kambing lebih mudah dicerna karena globulin lemaknya berukuran lebih kecil dan lembut sehingga enzim protease di dalam lambung mudah dalam proses pencernaannya. Komposisi asam amino esensial susu kambing lebih besar dibandingkan susu sapi (Susilorini *et al.*, 2020: 2). Oleh Karena itu, susu kambing disebut memiliki sifat hipoalergik karena aman dikonsumsi oleh semua usia. Pemicu alergi pada susu umumnya adalah kandungan lemak yang tinggi, seperti dalam susu sapi yang pada akhirnya memicu terjadinya penumpukan lendir penyebab alergi. Sedangkan pada susu kambing, kadar gelembung lemak yang terkandung hanya 1/9 dari susu sapi (Setyawardani *et al.*, 2017: 296).

Beberapa manfaat yang diperoleh dari susu kambing adalah dapat memperbaiki pencernaan dan menetralkan asam lambung, meredakan reaksi yang terjadi akibat alergi pada kulit, saluran pernapasan, serta pencernaan, dapat menyembuhkan berbagai macam penyakit paru-paru seperti asma, TBC (proses pengobatan), serta infeksi akut pada paru-paru (Anam *et al.*, 2022: 151). Di dalam pencernaan manusia, susu kambing dapat dicerna dalam waktu 20 menit, dibandingkan dengan susu sapi yang membutuhkan waktu 2 hingga 3 jam (Praja, 2014: 55). Penyakit akibat kelainan organ ginjal seperti sindrom nefrotik, infeksi ginjal, dan asam urat tinggi dapat disembuhkan dengan susu kambing. Terdapat kalsium yang tinggi pada susu kambing sehingga dapat mencegah osteoporosis serta menyembuhkan rematik. Susu kambing memiliki kemampuan untuk meningkatkan kebugaran dan ketahanan tubuh serta mengatasi

masalah impotensi dan meningkatkan gairah seksual, baik pada pria maupun wanita (Anam *et al.*, 2022: 151).

Susu kambing memiliki komposisi, nutrisi, dan sifat kimia alami yang hampir serupa dengan air susu ibu. Itulah sebabnya, susu kambing direkomendasikan sebagai pengganti makanan saat menyapih anak. Dibandingkan dengan susu sapi, susu kambing memiliki kandungan eter gliserol yang lebih tinggi, sehingga cocok untuk memenuhi kebutuhan gizi bayi baru lahir. Gizi yang terdapat dalam susu kambing bermanfaat dalam pertumbuhan bayi dan anak-anak. Dapat mempertahankan keseimbangan proses metabolisme, pertumbuhan tulang dan gigi, dan pembentukan sel-sel darah serta jaringan tubuh (Praja, 2014: 122). Susu kambing juga kaya akan antioksidan karena mengandung komponen peptida yang terkait dengan pengurangan risiko penyakit degeneratif (Rahayu *et al.*, 2020: 216). Standar nasional dari susu kambing mengacu pada SNI 3141.1:2011 yang merupakan persyaratan susu segar. Berikut ini merupakan persyaratan mutu susu segar menurut SNI 3141.1:2011.

Tabel 3. Standar Nasional Indonesia Susu Kambing

No.	Karakteristik	Satuan	Syarat
1.	Berat jenis (pada suhu 27,5°C) minimum	gr/ml	1,0270
2.	Kadar lemak minimum	%	3,0
3.	Kadar bahan kering tanpa lemak minimum	%	7,8
4.	Kadar protein minimum	%	2,8
5.	Warna, bau, rasa, kekentalan	-	Tidak ada perubahan
6.	Derajat asam	°SH	6,0-7,5
7.	pH	-	6,3-6,8
8.	Uji alkohol (70%) v/v	-	Negatif
9.	Cemaran mikroba, maksimum:		
	a. <i>Total plate count</i>	CFU/ml	1x10 ⁶
	b. <i>Staphylococcus aureus</i>	CFU/ml	1x10 ²
	c. <i>Enterobacteriaceae</i>	CFU/ml	1x10 ³
10.	Jumlah sel somatis maksimum	sel/ml	4x10 ⁵
11.	Residu antibiotika (golongan penisilin, tetrasiklin, aminoglikosida, makrolida)	-	Negatif
12.	Uji pemalsuan	-	Negatif
13.	Titik beku	°C	-0,520 s/d -0,560
14.	Uji peroksida	-	Positif
15.	Cemaran logam berat, maksimum:		

No.	Karakteristik	Satuan	Syarat
a.	Timbal (Pb)	µg/ml	0,02
b.	Merkuri (Hg)	µg/ml	0,03
c.	Arsen (As)	µg/ml	0,1

Sumber: (BSN, 2011)

c. Susu dalam Perspektif Islam

Dalam Al-Qur'an surat An-Nahl ayat 66 sudah dijelaskan bahwa terdapat anjuran dalam mengonsumsi susu yang berasal dari hewan ternak, yaitu sebagai berikut:

وَإِنَّ لَكُمْ فِي الْأَنْعَامِ لَعِبْرَةً نُّسْقِيكُم مِّمَّا فِي بُطُونِهِ مِنْ بَيْنِ فَرْثٍ
وَدَمٍ لَبَّأًا خَالِصًا سَائِغًا لِلشَّرْبِِينَ ﴿٦٦﴾

“Dan sesungguhnya pada binatang ternak itu benar-benar terdapat pelajaran bagi kamu. Kami memberimu minum dari pada apa yang berada dalam perutnya (berupa) susu yang bersih antara kotoran dan darah, yang mudah ditelan bagi orang-orang yang meminumnya.”

An-Nahl ayat 66 menjelaskan bahwa manusia dapat memperoleh makanan yang sehat dan bergizi dengan mengonsumsi susu. Thahir Ibn ‘Asyur dalam Shihab (2017) menyatakan bahwa susu berbeda dengan darah karena di dalam tubuh hewan ternak keberadaan susu tidak mengalir secara terus menerus seperti pembuluh darah. Susu juga hampir sama dengan sisa makanan, akan tetapi bukan sisa makanan juga. Susu bersifat suci karena terpisah dari darah, urin, maupun kotoran hewan ternak.

Berdasarkan tafsir di atas dapat dipahami bahwasanya Allah menciptakan susu yang dihasilkan oleh hewan ternak, susu tersebut tidak tercampur dengan darah dan kotoran sehingga bersifat murni dan bersih yang terlihat dari warna serta baunya. Salah satu hewan ternak yang menghasilkan susu yaitu kambing. Pada kenyataannya susu kambing tidak sepopuler susu sapi, hal ini dilihat dari produksinya yang tidak sebanyak susu sapi. Padahal dari segi kandungan gizinya protein susu kambing lebih mudah dicerna. Komposisi asam amino

esensial susu kambing lebih besar dibandingkan susu sapi (Susilorini *et al.*, 2020: 2). Oleh Karena itu, susu kambing disebut memiliki sifat hipoalergik karena aman dikonsumsi oleh semua usia (Setyawardani *et al.*, 2017: 296).

Beberapa manfaat yang diperoleh dari susu kambing adalah dapat memperbaiki pencernaan dan menetralkan asam lambung, meredakan reaksi yang terjadi akibat alergi pada kulit, saluran pernapasan, serta pencernaan, dapat menyembuhkan berbagai macam penyakit paru-paru seperti asma, TBC (proses pengobatan), serta infeksi akut pada paru-paru (Anam *et al.*, 2022: 151). Susu kambing memiliki kandungan vitamin dan mineral, diantaranya yaitu fosfor, kalsium, vitamin A, vitamin B kompleks, dan vitamin E (Aristya *et al.*, 2013: 39). Nilai gizi susu kambing lebih lengkap dibandingkan susu sapi karena kandungan fosfor, kalsium, dan magnesium pada susu kambing lebih tinggi dibandingkan susu sapi (Grossmann & Tangpricha, 2010: 2).

2. Kefir Susu Kambing

a. Pengertian Kefir

Kefir merupakan produk susu fermentasi yang berasal dari pegunungan Kaukasus. Fermentasi adalah teknik yang telah digunakan selama ribuan tahun untuk memperpanjang masa simpan makanan. Proses fermentasi melibatkan reaksi kimia di mana enzim memecah zat organik menjadi bagian yang lebih kecil, sehingga membuatnya lebih mudah dicerna, lebih stabil, serta dapat meningkatkan nilai gizinya. Kefir diperkenalkan pada awal tahun 1900 dan telah digunakan di rumah sakit untuk mengobati berbagai macam penyakit seperti gangguan pencernaan, kanker, tuberkulosis, dan aterosklerosis. Kefir semakin dikenal di Rusia setelah banyaknya penelitian yang dilakukan mengenai produk susu fermentasi dan bakteri asam laktat (BAL) (Jaya, 2019: 4–6).

Perbedaan utama antara kefir dan produk susu fermentasi lainnya adalah penggunaan bibit kefir yang disebut kefir *grains* atau biji kefir. Bibit kefir berukuran dari 2 hingga 20 mm atau lebih dan terlihat kecil seperti kembang kol bentuk dan warnanya (Kesenkas, 2011: 254). Biji kefir adalah bibit kefir yang telah dikeringkan. Biji kefir memiliki warna kuning kecoklatan dan penampakkannya mirip dengan butiran nasi yang sudah kering. Saat biji kefir direndam dalam air atau susu, mereka akan mengembang dan menjadi lembab, menghasilkan bentuk yang menyerupai butiran kecil berondong jagung berukuran 1 mm hingga 2 cm, dengan warna bening kekuningan seperti warna tulang. Biji kefir memiliki tekstur yang lembut, sedikit lengket, dan agak berlendir, serta memiliki aroma yang sedikit asam namun tidak berbau amis (Jaya, 2019: 137).

Proses fermentasi dalam pembuatan kefir menghasilkan dua komponen utama, yaitu *curd* (padatan) dan *whey* (cairan bening). Kefir yang berasal dari *curd* disebut kefir prima, sementara yang berasal dari *whey* disebut *whey* kefir. Ada juga jenis kefir yang terbuat dari campuran *curd* dan *whey* setelah dipisahkan dari bibit kefir, yang dikenal sebagai kefir optimal (Julianto & Rossi, 2016: 2). Fermentasi susu menggunakan bakteri asam laktat yang terdapat pada bibit kefir sering digunakan untuk menghasilkan susu fermentasi dan diyakini memberikan manfaat kesehatan serta menyembuhkan beberapa penyakit (Mahdi *et al.*, 2018: 2).

Kefir termasuk dalam kategori minuman probiotik karena mengandung mikroorganisme yang menguntungkan bagi sistem pencernaan. Di dalam kefir terdapat probiotik yang mampu menghasilkan senyawa antimikroba seperti bakteriosin, hidrogen peroksida, dan berbagai jenis antibiotik yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri yang menyebabkan penyakit pada saluran pencernaan. Konsumsi kefir dapat meningkatkan fungsi pencernaan dan penyerapan nutrisi dari makanan, serta membantu mengatasi

masalah konstipasi. Kefir adalah susu yang telah mengalami fermentasi oleh sejumlah mikroorganisme, termasuk bakteri penghasil asam laktat, bakteri penghasil asam asetat, dan khamir. Kefir dapat dihasilkan dari berbagai jenis susu, termasuk susu sapi, susu domba, susu kambing, dan bahkan susu nabati seperti susu kedelai. Kefir memiliki rasa, warna, dan konsistensi yang mirip dengan *yoghurt*, serta aroma alkohol yang berasal dari *yeast*. Rasa kefir didominasi oleh asam yang ditimbulkan dari adanya aktivitas bakteri asam laktat dari proses fermentasi laktosa oleh *starter* (Istawa *et al.*, 2018: 61).

b. Kandungan Gizi dan Manfaat Kefir

Kandungan substrat, asal dan susunan butir kefir yang digunakan, durasi dan suhu fermentasi, serta keadaan penyimpanan, semuanya berdampak pada nilai gizi kefir. Meskipun kandungan gizi kefir bervariasi, terdapat syarat mutu pada tabel 4 di bawah ini yang harus dimiliki oleh kefir berdasarkan CODEX Stan 243-2003.

Tabel 4. Syarat Mutu Kefir

Komposisi	Kefir	Satuan
Protein	Min. 2,7%	% m/m
Lemak	Kurang dari 10%	% m/m
Total asam	Min. 0,6%	% m/m
Etanol	Min. 0,5%	% vol/w
Jumlah mikroorganisme	Min. 10^7	cfu/g
Jumlah <i>yeast</i>	Min. 10^4	cfu/g

Sumber: *Codex Stan 243-2003*

Kefir terkenal sebagai obat untuk berbagai penyakit, termasuk *tuberculosis*, kanker, dan penyakit saluran pencernaan. Beberapa tahun belakang ini banyak penelitian yang mengkaitkan aktivitas biologis pada kefir sebagai minuman berkhasiat. Manfaat kesehatan ini diduga berasal dari mikroorganisme probiotik, serta keragaman luas yang berbeda dari berbagai komponen bioaktif yang muncul pada saat prosedur fermentasi (Azizi *et al.*, 2021: 8).

1) Anti-Hipertensi

Hipertensi menyebabkan berbagai penyakit serius diantaranya serangan jantung, stroke, dan berbagai penyakit kardiovaskular lainnya. Berbagai kandungan bakteri termasuk proteolitik dan lipolitik mendegradasi dari kandungan susu menghasilkan peptide aktif, termasuk peptida ACE-inhibitory. ACE-inhibitors menghambat angiotensin-converting enzyme (ACE) dari mengkonversi angiotensin I untuk menguatkan vasokonstriktor angiotensin II. Akibatnya, hal itu akan menghambat produksi aldosterone, sebuah hormone yang menyebabkan kenaikan dari konsentrasi serum sodium (Na), menyebabkan lonjakan pada tekanan darah dan kerusakan dari bradykinin, sebuah hormone yang melakukan tindakan vasolidasi, mempengaruhi turunnya tekanan darah (Azizi *et al.*, 2021: 5).

2) Anti-Kanker

Kanker adalah penyakit yang terkenal disebabkan faktor genetik. Padahal, 50% kanker dapat diatasi dengan modifikasi gaya hidup, termasuk dengan mempraktikkan pola hidup sehat. Karena itu, probiotik kefir berperan sangat penting sebagai pencegah atau berpotensi membantu perawatan kanker. Peran antikarsinogenik pada kefir dan susunannya berhubungan sebagai pencegah kanker, retardasi pertumbuhan dari melalui apoptosis, respon imun modulasi mikrobiota usus, menurunkan pertumbuhan tumor dan kerusakan DNA, proses antioksidatif, menghambat proliferasi, dan aktivasi dari pro-karsinogen (Azizi *et al.*, 2021: 6).

3) Anti-Diabetik

Penelitian yang mengaitkan kefir dengan perannya sebagai anti-diabetik telah diteliti mampu mengatur manajemen dari diabetes tipe 2 dengan cara mengaktivasi PI 3-kinase atau molekul lainnya dalam jalur insulin, yang berakibat pada augmentasi dari penyerapan glukosa. Studi lainnya menyebutkan bahwa enzim

hidrolitik yaitu α -glucosidase dan α -amilase dapat menurunkan secara signifikan kenaikan dari glukosa darah setelah mencampurkan diet karbohidrat, karena itu hal ini bisa menjadi strategi penting untuk manajemen diabetes tipe 2 (Azizi *et al.*, 2021: 8).

Penelitian selanjutnya menguji kefir sebagai pakan tikus untuk 30 hari yang mendapatkan hasil bahwa glukosa darah tikus turun dibandingkan dengan kelompok kontrol yang glukosa darahnya terus naik selama pengujian. Uji kefir ini juga dilakukan ke manusia dengan usia 35 hingga 65 tahun dan menghasilkan bahwa kefir mampu menurunkan gula darah puasa dan HbA1c serta dapat menjadi terapi tambahan untuk mencegah diabetes (Azizi *et al.*, 2021: 8).

c. Kefir Susu Kambing

Susu kambing merupakan salah satu jenis susu yang sering diolah menjadi kefir. Konsumsi susu kambing tidak menimbulkan dampak negatif bagi individu yang memiliki alergi terhadap susu sapi. Susu kambing memiliki protein serta asam amino yang lebih mudah diserap oleh tubuh dibandingkan dengan susu sapi. Susu kambing memiliki kadar lemak tak jenuh tunggal (MUFA), asam lemak jenuh ganda (PUFA), dan *medium chain triglycerides* (MCT) yang lebih tinggi dibandingkan dengan susu sapi, hal ini dapat memberikan manfaat bagi kesehatan utamanya untuk penderita kardiovaskuler (Rahayu *et al.*, 2020: 216).

Kelebihan susu kambing yaitu memiliki asam lemak rantai pendek (*short chain fatty acid*) serta proteinnya lebih mudah dicerna sehingga pada akhirnya produk kefir yang dihasilkan akan memiliki kualitas yang lebih baik. Susu kambing juga memiliki kekurangan yang sering kali tidak disukai, yaitu bau khasnya yang dikenal sebagai aroma prengus (*goaty flavour*). Aroma ini berasal dari asam lemak

rantai pendek dan sedang seperti asam kaproat, asam kaprilat, dan asam kaprat (Hardiansyah, 2020: 209). Padahal kandungan gizi dalam susu kambing tergolong lengkap. Pengolahan susu dengan fermentasi dapat menjadi alternatif yang dilakukan untuk menghilangkan aroma yang kurang menyenangkan sekaligus dapat menambah nilai gizi susu (Kinteki *et al.*, 2019: 42).

Pada penelitian Susilo (2019: 91) mengungkapkan bahwa terjadi perubahan biokimia dan substrat dikarenakan aktivitas bakteri asam laktat heterofermentatif dan khamir alkoholik selama proses fermentasi kefir. Serta terjadi peningkatan keasaman sebesar 0,85% menjadi sekitar 1,0% sehingga pH juga turun menjadi di bawah 4,0. Hasil metabolisme ini menghasilkan karbon dioksida dan etanol yang mempengaruhi cita rasa kefir yang dihasilkan. Semakin lama waktu fermentasi maka akan menghasilkan kefir yang semakin asam, hal ini terjadi karena pembentukan asam-asam organik (Jaya, 2019: 54).

Kefir yang dihasilkan dari susu kambing memiliki kandungan probiotik serta senyawa bioaktif seperti antioksidan dan zat fenolik yang lebih tinggi dibandingkan dengan kefir yang menggunakan susu sapi sebagai bahan dasarnya (Rahayu *et al.*, 2020: 216). Selain itu pada penelitian Sulmiyati (2019: 4) dikatakan bahwa kefir susu kambing dapat menjadi antibakteri terhadap patogen *E.coli* ATCC 8739 dan *Salmonella enteric subsp. enterica serovar typhimurium* ATCC 14028.

Berdasarkan penelitian sebelumnya kefir memiliki kandungan eksopolisakarida bioaktif serta 2 jenis probiotik yang dapat dijadikan terapi diabetes mellitus. Dua jenis probiotik ini adalah *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Prosesnya dapat mengurangi kadar glukosa darah dan tingkat HbA1C pada pasien, serta bakteri probiotik ini dapat merangsang produksi GLP-1, yang pada akhirnya meningkatkan sensitivitas insulin dan mengatur sekresi insulin (Izzatunisa, 2022: 8). Bakteri probiotik secara signifikan mampu menurunkan kadar glukosa

serta perbaikan kadar profil lipid (Maryusman *et al.*, 2021: 297). Terdapat beberapa jenis bakteri probiotik yang terdapat pada kefir susu kambing diantaranya yaitu *strain Lactobacilli* (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. delbrueckii*, *L. Kefieranofaciens*, *L. Kefiry*, *L. plantarum*, *L. brevis*), *Lactococci* (*Lactococcus cremoris*), *Streptococci* (*S. cremoris*, *S. thermophilus*, *S. salivarius*, *S. lactis*, *S. boulardii*) dan ragi (*Saccharomyces cerevisiae*) (Firmansyah, 2021, p. 78).

3. Madu Bunga Randu

a. Pengertian Madu

Madu adalah zat alami dengan rasa manis yang berasal dari nektar bunga tanaman dan diproduksi oleh lebah madu. Madu juga merupakan campuran gula alami yang diproduksi oleh lebah dari nektar bunga. Sumber pangan lebah madu berasal dari hampir semua jenis tanaman berbunga, akan tetapi beberapa jenis tanaman berbunga mengandung senyawa beracun yang membuatnya tidak diminati oleh lebah (Triwanto *et al.*, 2021: 103). Madu dianggap murni jika tidak dicampur dengan bahan tambahan seperti air atau pemanis. Madu merupakan salah satu jenis makanan yang memiliki rasa manis, bertekstur kental, berwarna keemasan hingga coklat gelap, serta mengandung tingkat gula tinggi namun rendah lemak. Rasanya manis karena mengandung monosakarida (karbohidrat), fruktosa, dan glukosa yang memberikan tingkat kemanisan yang mirip dengan gula pasir yang dihasilkan dari tebu (Safitri & Purnobasuki, 2022: 69–70).

Madu mengandung asam organik yang berkontribusi pada metabolisme tubuh manusia. Madu juga mengandung senyawa antioksidan seperti *chrysin*, pinobaksin, vitamin C, katalase, dan *pinocembrin*. Antioksidan fenolat yang terdapat dalam madu memiliki aktivitas tinggi dan membantu meningkatkan ketahanan tubuh terhadap tekanan oksidatif (*oxidative stress*). Madu mengandung

komponen kimia seperti asetilkolin yang memiliki efek koligemik, membantu dalam sirkulasi darah dan mengurangi tekanan darah (Kurniawati, 2023: 25).

b. Kandungan Gizi dan Manfaat Madu

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi kualitas madu diantaranya yaitu waktu panen, kadar air, warna, rasa, dan aroma madu. Pentingnya waktu panen madu adalah ketika madu sudah matang dan sel-sel madu mulai ditutup oleh lebah. Madu yang baik adalah madu yang memiliki kandungan air sekitar 17 hingga 21% (Fatma *et al.*, 2017: 59). Warna, aroma, serta rasa madu akan berbeda-beda yang dipengaruhi dari asal tanaman bunga yang tumbuh. Variasi warna madu bergantung dari kandungan zat yang ada didalamnya, seperti xantofil dan karoten yang membentuk warna pada madu. Warna madu berhubungan dengan aromanya, semakin gelap warnanya maka akan semakin tajam aroma madu. Dari segi rasa madu juga berhubungan dengan warnanya, semakin gelap warna madu maka rasanya pun akan semakin kuat jika dibandingkan dengan madu yang berwarna lebih terang. Dengan begitu indikator mutu madu dapat dilihat dari warnanya. Nektar yang merupakan sumber makanan lebah dalam menghasilkan madu, lama penyimpanan, dan proses pengolahan menjadi pengaruh dari warna madu yang dihasilkan (Triwanto *et al.*, 2021: 106–107). Berikut ini syarat mutu madu berdasarkan SNI 8664-2018 adalah sebagai berikut:

Tabel 5. Syarat Mutu Madu

No.	Jenis Uji	Syarat Mutu	Satuan
A. Uji Organoleptik			
1.	Bau	Khas madu	Khas madu
2.	Rasa	Khas madu	Khas madu
B. Uji Laboratorium			
1.	Aktivitas enzim diastase	Min 3	DN
2.	Hidroksimetilfurfural (HMF)	Maks 40	mg/kg
3.	Kadar air	Maks 22	% b/b
4.	Gula pereduksi (dihitung sebagai glukosa)	Min 65	% b/b

No.	Jenis Uji	Syarat Mutu	Satuan
5.	Sukrosa	Maks 5	% b/b
6.	Keasaman	Maks 50	ml NaOH/kg
7.	Padatan tak larut dalam air	Maks 0,5	% b/b
8.	Abu	Maks 0,5	% b/b
9.	Cemaran logam		
	Timbal (Pb)	Maks 1,0	mg/kg
	Cadmium (Cd)	Maks 0,2	mg/kg
	Merkuri (Hg)	Maks 0,03	mg/kg
10.	Cemaran arsen (As)	Maks 1,0	mg/kg
11.	Kloramfenikol	Tidak terdeteksi	mg/kg

Sumber: (BSN, 2018)

Madu adalah makanan yang mengandung 200 zat dan sejak zaman dahulu sudah diketahui memiliki nilai gizi yang tinggi, seperti enzim, vitamin, senyawa volatil, asam fenol, flavonoid, protein, gula, air, dan beberapa mineral makro dan mikro (Handayani *et al.*, 2022: 232). Pada madu kandungan mineral yang ada didalamnya bergantung pada tanah tempat tanaman sumber nektar, letak geografis, serta kondisi iklim (Triwanto *et al.*, 2021: 108). Terdapat senyawa antioksidan enzimatik yaitu glukosa oksidase dan katalase serta non enzimatik yaitu asam askorbat, fenolik, dan flavonoid. Zat yang terkandung pada madu bergantung pada sumber nektar serta kondisi lingkungan yang ada (Handayani *et al.*, 2022: 232).

c. Madu Bunga Randu

Di Indonesia telah dikembangkan jenis madu yang beragam, beberapa jenis terdapat di Jawa Tengah. Jenis madu dibedakan dari jenis nektar bunga yang dikonsumsi oleh lebah. Bunga pohon randu menghasilkan madu bunga randu, begitu pula dengan jenis-jenis madu dari berbagai bunga lain. Madu bunga randu (*Ceiba pentandra*) merupakan jenis madu monoflora yang berasal dari nektar satu jenis bunga yaitu tanaman randu (Rahmandasari, 2019: 10). Perbedaan asal nektar yang diambil oleh lebah menyebabkan kandungan antioksidan yang terkandung dalam madu juga berbeda. Penelitian mengenai madu bunga randu memberikan hasil antioksidan sebesar 69,37%.

Jenis madu ini merupakan salah satu madu yang produksinya dilakukan secara konsisten (Hardiansyah & Kusuma, 2022: 279). Madu bunga randu sering kali memiliki aroma khas randu dengan rasa yang sedikit asam, dan berwarna cokelat yang disebabkan karena keadaan iklim sekitar pohon randu tersebut dan dapat disimpan dalam waktu yang lama (Rahmandasari, 2019: 10).

Madu randu memiliki berbagai manfaat, antara lain sebagai pengobatan untuk pilek, batuk, demam, meningkatkan nafsu makan pada anak, membantu meningkatkan fungsi otak, serta sebagai pengobatan untuk masalah pada mulut (Wulansari, 2018: 17). Pada penelitian lain menjelaskan bahwa madu dari bunga randu bermanfaat dalam meningkatkan kekebalan tubuh, mengobati sariawan, meredakan gejala demam dan flu, serta menghilangkan bau mulut (Kurniawati, 2023: 24). Madu memiliki variasi indeks glikemik dari 32 hingga 85, tergantung pada sumber botani dengan kadar sukrosa yang rendah. Madu dengan kadar fruktosa yang tinggi memiliki indeks glikemik yang rendah (Asrizal, 2017: 22).

Pada penelitian Chayati (2012: 12) dengan menggunakan madu monofloral yang berasal dari daerah Yogyakarta dan Jawa Tengah yaitu madu kaliandra, madu kelengkeng, madu rambutan, dan madu bunga randu. Komposisi gula berpengaruh terhadap sifat-sifat fungsional madu, yaitu kemampuan madu untuk menahan air dan memperpanjang masa simpan, aktivitas mikrobia dan kemampuan dalam pengembangan warna dan flavor. diketahui bahwa ke-4 jenis madu mempunyai rasio fruktosa:glukosa yang berbeda nyata. Madu kaliandra mempunyai rasio paling kecil sedangkan madu randu paling besar. Hal ini menunjukkan bahwa diperkirakan madu kaliandra paling cepat mengkristal pada kondisi penyimpanan tidak tepat, terutama pada suhu rendah jika dibandingkan tiga jenis madu yang lain.

Selain itu madu bunga randu dapat mencegah pertumbuhan bakteri serta stabil ketika mikrobia tumbuh didalamnya terkait dengan pH yang rendah. Madu bunga randu yang di dapatkan dari Pati memiliki pH paling rendah yaitu 3,87 jika dibandingkan dengan madu dengan jenis lain. Selain itu madu bunga randu juga tinggi akan antioksidan yang dibuktikan oleh komponen fenolat total paling tinggi dibandingkan dengan madu lainnya. Komponen fenolat yang ada pada madu ini diantaranya yaitu flavonoid. Tingginya komponen fenolat total erat kaitannya dengan nilai pH. Semakin tinggi nilai komponen fenolat total maka semakin rendah pH madu (semakin asam) (Chayati, 2012: 12). Berikut ini adalah beberapa keunggulan dari madu bunga randu:

- 1) Karena ketersediaannya yang lebih stabil dan konsisten, pohon bunga randu merupakan tanaman yang tumbuh secara luas di berbagai daerah, sehingga pasokan madu ini relatif lebih terjamin dan mudah diakses. Dalam produksi madu randu, proses pemanenan dapat lebih terkontrol karena bunga dari pohon randu menghasilkan nektar dalam waktu yang relatif konsisten (Winarno, 2019).
- 2) Harga madu bunga randu umumnya lebih terjangkau karena pasokan yang lebih besar dan proses produksi yang lebih terorganisir. Di pasar, harga madu randu seringkali lebih murah dan dapat dibeli dalam jumlah besar dengan harga lebih bersaing karena diproduksi di lingkungan pertanian yang lebih terkontrol, seperti madu randu, memiliki harga yang lebih terjangkau dan dapat diproduksi dalam jumlah besar. (Jones, C. *et al.*, 2010).
- 3) Madu randu memiliki rasa yang lebih ringan dan manis, serta lebih stabil dalam kandungan nutrisi karena berasal dari satu jenis tanaman. Kandungan utama dalam madu randu meliputi fruktosa, glukosa, dan sejumlah asam amino yang bermanfaat untuk tubuh (Bogdanov, S., *et al.*, 2008).

- 4) Madu randu memiliki sejumlah manfaat kesehatan yang umum ditemukan pada banyak jenis madu, seperti sifat antibakteri, antimikroba, dan membantu penyembuhan luka. Kandungan fruktosanya yang lebih tinggi juga membuatnya lebih mudah diserap tubuh (Ali, S., *et al.*, 2011).
- 5) madu randu lebih dapat dikelola dalam konteks keberlanjutan karena pohon randu dapat dibudidayakan secara terencana dan dapat diakses tanpa merusak ekosistem alami. Praktik budidaya madu yang lebih terorganisir memungkinkan pengelolaan sumber daya alam yang lebih baik (L. D. Smith, 2015).

Oleh karena itu pemilihan madu randu dapat disimpulkan lebih tepat bagi konsumen yang menginginkan madu dengan harga terjangkau, kualitas konsisten, dan ketersediaan yang lebih mudah diakses. Madu randu juga lebih menguntungkan dari sisi keberlanjutan dan etika produksi karena bisa diproduksi dengan cara yang lebih terorganisir.

Salah satu bentuk inovasi yang dapat dilakukan dengan pemanfaatan madu pada bahan pangan fungsional adalah menambahkan madu bunga randu pada kefir. Kefir susu kambing yang telah diperkaya dengan tambahan madu bunga randu telah memenuhi standar kualitas kefir. Tabel di bawah ini menyatakan perbandingan syarat mutu kefir madu dengan syarat mutu kefir berdasarkan CODEX Stan 243-2003 (Saputra, 2023: 76; Saputri, 2023: 66–75).

Tabel 6. Syarat Mutu Kefir Madu

Komposisi	Satuan	Standar Mutu Kefir	Kefir Madu
Protein	% m/m	Min. 2,7%	2,51%
Lemak	% m/m	< 10%	3,22%
Total asam	% m/m	Min. 0,6%	-
Etanol	% vol/w	Min. 0,5%	-
Jumlah mikroorganisme	cfu/g	Min. 10^7	$3,50 \pm 0,277 \times 10^{10}$
Jumlah <i>yeast</i>	cfu/g	Min. 10^4	-

Kefir madu memiliki kandungan gizi yang beragam. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan, kefir mengandung 90,06% air; 1,5% abu; 3,22% lemak; 2,51% protein; dan 2,69% karbohidrat. Tak hanya itu, kefir mengandung bakteri asam laktat dan khamir yang bekerja secara simbiosis untuk menguraikan laktosa dalam susu, menghasilkan asam laktat, etanol, karbon dioksida, dan berbagai senyawa lain yang mendukung pertumbuhan mikroorganisme. Kefir madu 33,33% memiliki total bakteri asam laktat $3,50 \pm 0,277 \times 10^{10}$ CFU/ml. Total bakteri ini telah memenuhi standar mutu kefir (Saputra, 2023: 76; Saputri, 2023: 66–75). Madu dapat dikonsumsi sesuai dosis hariannya sebanyak 20 gr yaitu sama dengan 3% dari kebutuhan energi harian pada setiap individu (Wulansari, 2018: 24).

Penggunaan madu dalam kefir akan mengurangi rasa asam dan meningkatkan nilai organoleptik dari kefir. Madu mengandung karbohidrat sederhana seperti glukosa dan fruktosa. Kedua karbohidrat sederhana memiliki gugus hidroksil bebas yang aktif. Gugus hidroksil yang aktif bereaksi dengan kandungan asam kefir membentuk senyawa ester dan air. Reaksi ini menghasilkan pengurangan jumlah total asam. Peningkatan viskositas kefir disebabkan oleh kemampuan madu untuk mengikat air. Kondisi ini akan mempengaruhi sifat kimia kefir yang sudah jadi. Perubahan sifat produk dapat diketahui secara tidak langsung oleh konsumen melalui perubahan selera atau nilai kesukaan (Anwar, 2021: 9).

d. Madu dalam Perspektif Islam

Banyak manfaat yang dapat diperoleh dari madu khususnya untuk kesehatan, pada kondisi patologi manusia seperti alergi, batuk, asma, bronkitis, sakit tenggorokan, demam, pilek, kelelahan, kecemasan, meredakan berbagai luka, susah tidur, masalah pencernaan (Wulansari, 2018: 25). Dalam pandangan Islam madu sebagai minuman khusus karena Allah SWT menyebutnya sebagai

Al-Syifa dalam Al-Qur'an yang artinya obat. Sebagaimana firman Allah SWT dalam Surat An-Nahl ayat 69 yang berbunyi:

ثُمَّ كُلِي مِنْ كُلِّ الثَّمَرَاتِ فَاسْلُكِي سُبُلَ رَبِّكِ ذُلُلًا يَخْرُجُ مِنْ بُطُونِهَا
شَرَابٌ مُخْتَلِفٌ أَلْوَانُهُ فِيهِ شِفَاءٌ لِلنَّاسِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِقَوْمٍ
يَتَفَكَّرُونَ ﴿69﴾

Artinya: “Kemudian, makanlah (wahai lebah) dari segala (macam) buah-buahan lalu tempuhlah jalan-jalan Tuhanmu yang telah dimudahkan (bagimu).” Dari perutnya itu keluar minuman (madu) yang beraneka warnanya. Di dalamnya terdapat obat bagi manusia. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang berpikir.”

Salah satu kitab yang menafsirkan Surah An-Nahl ayat 69 adalah kitab Tafsir *Mafāṭīh al-Gaib* atau sering disebut kitab *at-Tafsīr al-Kabīr* karya Fakhrudin Al-Razi. Dalam kitab tersebut, Fakhrudin Al-Razi dalam Millah (2022) menjelaskan hal terkait madu yaitu madu bersifat menyembuhkan bagi manusia ketika diminum secara langsung maupun ditambahkan dengan bahan lain. Akan tetapi madu dapat mengobati penyakit tertentu. Al-Razi secara eksplisit menunjukkan bahwa penyakit tenggorokan dan diare dapat diobati dengan madu. Warna yang dihasilkan oleh madu berbeda-beda seperti warna kuning, coklat, merah, dan putih. Menurut Al-Razi warna yang dihasilkan adalah pengaturan dan kekuasaan Allah swt.

Pada tafsir ini memperlihatkan kaitan antara tafsir Al-Razi dengan ilmu pengetahuan yang mengatakan bahwa madu memberikan manfaat bagi kesehatan manusia. Pada penelitian (Amalia, 2015: 9) kandungan flavonoid yang ada pada madu memiliki efek antidiabetik yang berperan dalam mengelola DM yaitu mencegah penyerapan glukosa atau meningkatkan toleransi glukosa. Madu bunga randu memiliki aroma khas randu dengan rasa yang sedikit asam, dan berwarna coklat (Rahmandasari, 2019: 10). Warna, aroma, serta rasa madu akan berbeda-beda yang dipengaruhi dari asal tanaman bunga

yang tumbuh. Variasi warna madu bergantung dari kandungan zat yang ada didalamnya, seperti xantofil dan karoten yang membentuk warna pada madu. Warna madu berhubungan dengan aromanya, semakin gelap warnanya maka akan semakin tajam aroma madu. Dari segi rasa pun juga berhubungan dengan warna madu, semakin gelap warna madu maka rasanya pun akan semakin kuat jika dibandingkan dengan madu yang berwarna lebih terang. Dengan begitu indikator mutu madu dapat dilihat dari warnanya. Nektar yang merupakan sumber madu, lama penyimpanan, dan proses pengolahan menjadi pengaruh dari warna madu yang dihasilkan (Triwanto *et al.*, 2021: 106–107).

4. Glukosa Darah

a. Pengertian Glukosa Darah

Glukosa darah adalah jenis gula yang ada dalam darah, merupakan hasil utama dari pemecahan karbohidrat dalam metabolisme, dan bertindak sebagai sumber energi utama bagi organisme hidup. Glukosa yang jumlahnya berlebih akan diubah menjadi glikogen yang disimpan di dalam hati dan otot, disamping itu juga bisa diubah menjadi lemak dan disimpan menjadi jaringan adiposa (N. P. P. Yanti, 2022: 66). Pemeriksaan kadar glukosa darah dapat dilakukan dengan berbagai cara. Setiap pemeriksaan jenis glukosa darah memiliki keuntungan dan kerugian masing-masing seperti yang dapat dilihat ditabel bawah sebagai berikut:

Tabel 7. Keuntungan dan Kerugian Pemeriksaan Glukosa Darah

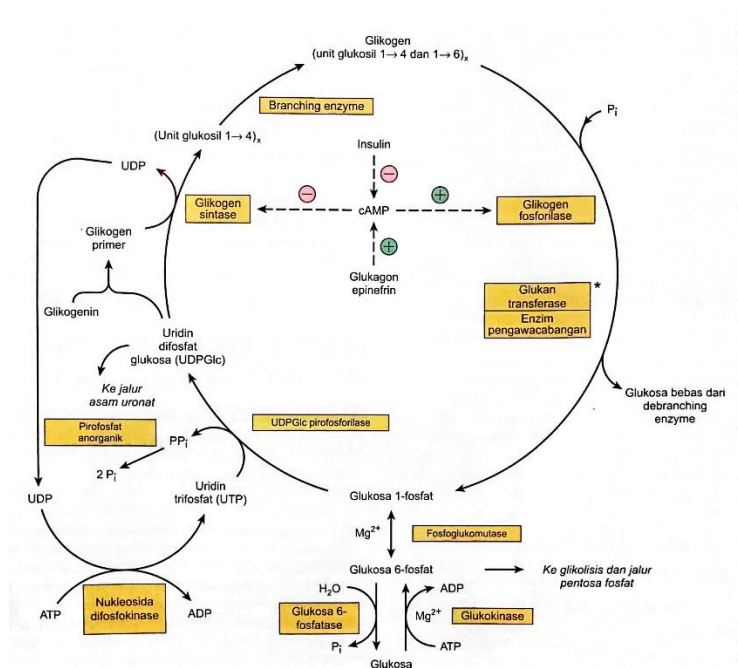
Parameter	Keuntungan	Kerugian
Gula darah puasa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Standar sudah ditetapkan 2. Cepat dan mudah 3. Sampel tunggal 4. Memprediksi komplikasi mikrovaskular 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sampel tidak stabil 2. Variabilitas yang tinggi 3. Tidak nyaman (puasa) 4. Mencerminkan homeostatis glukosa pada satu titik waktu

Parameter	Keuntungan	Kerugian
Gula darah 2 jam setelah TTGO	<ol style="list-style-type: none"> 1. Standar sudah ditetapkan 2. Memprediksi komplikasi mikrovaskular 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sampel tidak stabil 2. Variabilitas yang tinggi 3. Tidak nyaman 4. Biaya mahal
HbA1C	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nyaman (dapat diukur kapan saja) 2. Sampel tunggal 3. Memprediksi komplikasi mikrovaskular 4. Prediksi penyakit kardiovaskular lebih baik dari tes yang lain 5. Variabilitas rendah 6. Mencerminkan glukosa jangka panjang 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Biaya mahal 2. Bias dalam berbagai kondisi medis (hemoglobinopati, defisiensi zat besi, anemia hemolitik, penyakit hati atau ginjal yang parah) 3. Diubah oleh etnis dan penuaan 4. Diperlukan uji standar dan tervalidasi 5. Tidak untuk diagnostik anak-anak dan remaja, wanita hamil sebagai bagian untuk skrining rutin untuk diabetes gestasional, kistik fibrosis, curiga diabetes melitus tipe 1

Sumber : (Punthakee *et al.*, 2018)

b. Metabolisme Glukosa Darah

Banyak enzim dan hormon yang berperan dalam metabolisme karbohidrat menjadi glukosa. Hormon-hormon tersebut disekresikan oleh sel pulau Langerhans di pankreas. Hormon insulin dan glukagon memiliki fungsi yang penting dalam metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Hormon insulin disekresikan oleh sel β yang berfungsi meningkatkan simpanan glukosa, asam lemak dan asam amino. Peningkatan jumlah insulin menyebabkan penurunan kadar glukosa darah (hipoglikemia) sedangkan defisiensi insulin menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) (Maulitaningtyas, 2021: 7–8).



Gambar 1. Jalur Glikogenesis dan Glikogenolisis di Hati
 Sumber: (Murray *et al.*, 2014: 172)

Hormon glukagon memiliki sifat yang berlawanan dengan hormon insulin. Hormon glukagon disekresikan oleh sel A yang berfungsi memobilisasi glukosa dari penyimpanan ke dalam aliran darah. Selain hormon insulin dan glukagon, sel pulau *Langerhans* juga mensekresi hormon somatostatin yang berfungsi dalam pengaturan sekresi sel pulau *Langerhans* dan polipeptida pankreas yang berperan dalam saluran cerna. Pada hati terdapat enzim yang banyak menghasilkan glukosa-6-fosfat dan dapat diubah menjadi glukosa sehingga dapat meningkatkan kadar glukosa darah. Di ginjal glukosa difiltrasi dan semua glukosa dapat diabsorpsi kembali oleh tubulus proksimal tetapi jika jumlah glukosa yang difiltrasi banyak akan terdeteksi glukosuria atau glukosa di dalam urin (Maulitaningtyas, 2021: 8).

c. Pengaturan Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa darah ditentukan oleh jumlah glukosa yang masuk ke dalam darah dan glukosa yang dikeluarkan. Pengaturan

kadar glukosa darah dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk asupan makanan, kecepatan penyerapan glukosa oleh sel otot, jaringan adiposa dan organ lainnya, serta aktivitas glukostatik hati. Di hati sekitar 5% glukosa yang dikonsumsi diubah menjadi glikogen, diubah menjadi lemak sekitar 30-40%, dan sisanya dimetabolisme oleh otot dan jaringan lainnya (Maulitaningtyas, 2021: 8). Peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia dapat disebabkan oleh sebelas faktor utama yang dikenal sebagai *egregious eleven*, meliputi kegagalan sel beta di pankreas, disfungsi sel alfa di pankreas, gangguan pada sel lemak, otot, hati, otak, kolon, usus halus, ginjal, lambung, dan sistem kekebalan tubuh (PERKENI, 2019: 8).

Kegagalan sel beta pankreas mengakibatkan insulin tidak dapat dihasilkan sehingga terjadi hiperglikemia. Disfungsi sel alfa pankreas menyebabkan produksi glukosa hati meningkat. Ketika sel lemak menjadi resisten terhadap penghambatan pemecahan lemak oleh insulin, ini menghasilkan peningkatan asam lemak bebas yang memicu proses glukoneogenesis, sehingga terjadi resistensi insulin di hati dan otot. Otot mengalami gangguan kinerja insulin yang multiple sehingga terjadi penurunan sintesis glikogen dan penurunan oksidasi glukosa (PERKENI, 2019: 7).

Pengaturan kadar glukosa darah difasilitasi banyak organ. Resistensi insulin hati memicu glukoneogenesis. Di otak insulin merupakan penurun nafsu makan, jika terjadi resistensi insulin terdapat mekanisme kompensasi yang mengakibatkan hiperinsulinemia yang menyebabkan asupan makan menjadi meningkat. Saluran pencernaan memiliki peran dalam meningkatkan kadar glukosa darah melalui metabolisme karbohidrat. Pada penderita diabetes melitus terjadi peningkatan SGLT-2 sehingga terjadi reabsorpsi glukosa pada ginjal. Penurunan produksi amylin di lambung dapat menyebabkan kerusakan sel β pankreas. Inflamasi

derajat rendah dapat menginduksi stres endoplasma akibat kebutuhan metabolisme untuk insulin (PERKENI, 2019: 10).

d. Metode Analisa Kadar Glukosa Darah

Dalam pengukuran kadar glukosa darah dapat diukur dengan berbagai metode analisa yaitu metode oksidasi-reduksi, kondensasi, dan enzimatis.

1) Metode Oksidasi- Reduksi

Pada metode oksidasi-reduksi ini kadar glukosa darah yang dilakukan pengukuran bersifat sebagai zat pereduksi pada larutan alkali panas. Kekurangan pada metode ini yaitu terdapat zat-zat selain glukosa yang mereduksi sehingga bersifat tidak spesifik (Rochmawati, 2018: 22).

2) Metode Kondensasi

Prinsip dari metode ini adalah bahwa protein dalam darah diendapkan terlebih dahulu menggunakan asam trikloroasetat, kemudian supernatan dan endapan dipisahkan melalui sentrifugasi. Glukosa yang terdapat dalam supernatan kemudian bereaksi dengan o-toluidin, sebuah amin aromatik primer dalam larutan asam asetat glasial. Reaksi ini menghasilkan warna hijau biru, yang kemudian diukur secara spektrofotometri menggunakan panjang gelombang 630 nm (Rochmawati, 2018: 22).

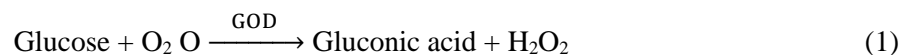
3) Metode Enzimatis

Pengukuran dengan metode enzimatis ini memerlukan peran enzim-enzim yang khusus bekerja pada glukosa. Metode ini dapat mengukur hasil yang lebih cepat dibandingkan dengan metode lain. Metode enzimatis memungkinkan penggunaan berbagai jenis enzim, di antaranya glukosa oksidase, glukosa dehidrogenase, dan heksokinase, yang sering digunakan dalam praktiknya (H. A. Wulandari, 2020: 7)

Metode enzimatik juga dapat diterapkan menggunakan alat glukometer. Dengan menggunakan glukometer, hanya diperlukan sejumlah kecil sampel darah, sekitar 1-2 μL pada strip sekali pakai. Layar glukometer akan memberikan hasil setelah beberapa detik. Prinsip kerja pada perangkat ini adalah bahwa pada strip terdapat enzim yang secara spesifik bereaksi dengan glukosa (Rochmawati, 2018: 22).

e. Metode GOD-PAP

Metode *Glucose Oxidase-Peroxidase Aminoantipyrine* (GOD-PAP) masuk dalam jenis pengujian metode enzimatik *colorimetric* yang biasa digunakan di laboratorium karena ketelitiannya yang cukup tinggi, sehingga dapat diperoleh hasil pengujian yang akurat pula. Pada pengujian glukosa darah dengan metode ini digunakan alat spektrofotometer (Subiyono *et al.*, 2016: 46). Prinsip kerja GOD-PAP yaitu glukosa dioksidasi menjadi asam glukonat dan oksigen direduksi oleh enzim glukosa *oksidase* yang kemudian menghasilkan H_2O_2 . Akhirnya H_2O_2 bereaksi dengan 4-*aminoantipyrine* dan *phenol* dengan bantuan enzim *peroksidase* dan menghasilkan *quinonimine* yaitu senyawa yang berwarna merah (Mulyani *et al.*, 2023: 46). Persamaan reaksi yang terjadi yaitu sebagai berikut:



Kemudian diinkubasi pada suhu 20°C - 25°C selama 10 menit maupun pada suhu 37°C selama 5 menit. Selanjutnya absorbansi standar dan sampel diukur dengan menggunakan spektrofotometer. Setelah dilakukan pengukuran absorbansi, kemudian dilakukan perhitungan kadar glukosa darah dengan rumus sebagai berikut (Widiana & Marianti, 2022: 71):

$$C \text{ (mg/dl)} = 100 \times \frac{d \text{ Asp}}{d \text{ Astd}} \quad \text{atau} \quad C \text{ (mmol/L)} = 100 \times \frac{d \text{ Asp}}{d \text{ Astd}}$$

Keterangan:

C = kadar glukosa darah dalam mg/dL atau mmol/L

d Asp = absorbansi sampel

d Astd = absorbansi standar

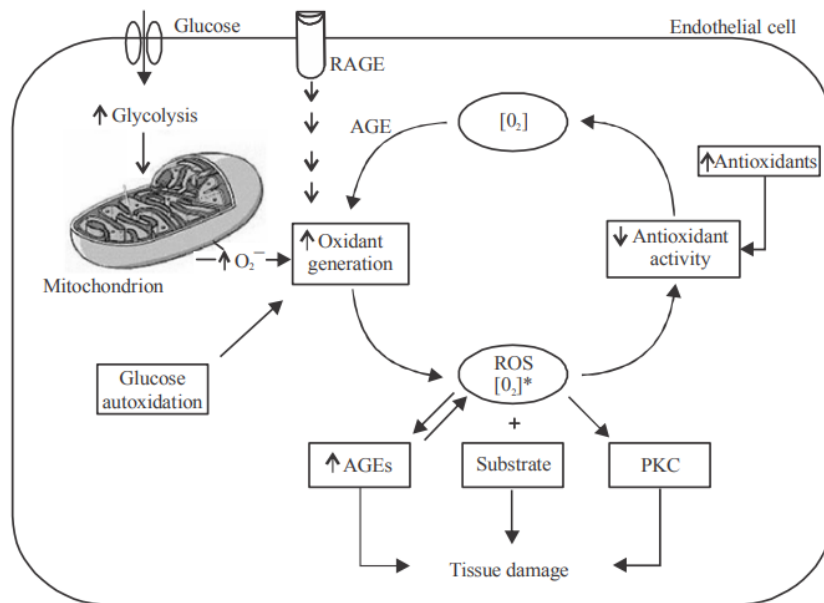
5. Hiperglikemia

a. Pengertian Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah kondisi ketika kadar glukosa darah dalam tubuh tinggi yang disebabkan oleh produksi insulin yang kurang sehingga penggunaannya kurang efektif. Hal ini yang kemudian menjadi ciri khas dari diabetes melitus (ADA, 2017: 529). Hiperglikemia kronis menjadi ciri dari diabetes melitus yang menyebabkan gangguan pada metabolisme makromolekul sehingga sekresi dan kerja dari insulin terganggu (Datu *et al.*, 2023: 30–31). Hiperglikemia biasanya ditandai dengan kelelahan tinggi (*fatigue*), pandangan tidak jelas, poliuria, polidisia, dan polifagia (Bilous & Donnelly, 2014: 97). Menurut (Susetyo, 2012: 7) seseorang yang menderita hiperglikemia jika rentang kadar glukosa puasa yaitu sebesar 80-90 mg/dL dan kadar glukosa non puasa yaitu 140-160 mg/dL. Sedangkan standar hiperglikemia menurut PERKENI yaitu ditandai dengan kadar glukosa darah puasa ≥ 100 mg/dL (PERKENI, 2019: 10).

Mekanisme hiperglikemia menginduksi produksi radikal bebas oksigen: Hiperglikemia diketahui menyebabkan peningkatan konsentrasi radikal bebas plasma. Produksi radikal bebas disebabkan oleh hiperglikemia yang tidak terkontrol, yang mungkin terjadi melalui beberapa rute: (1) peningkatan glikolisis, (2) aktivasi sorbitol antar sel jalur (poliol), (3) autoksidasi glukosa, (4) aktivasi NAD(P)H oksidase yang bergantung pada protein kinase C (PKC), (5)

peningkatan fluks jalur heksosamin, (6) peningkatan pembentukan AGEs intraseluler, (7) peningkatan ekspresi reseptor untuk AGEs dan ligan pengaktifnya dan (8) glikasi protein non-enzimatik. Tingkat keseluruhan pembentukan produk oksidatif yang mengarah ke jaringan oksidatif kerusakan dirangkum pada gambar dibawah ini.



Gambar 2. Hubungan aktivitas antioksidan dan stress oksidatif

Hiperglikemia tampaknya meningkatkan katabolisme non-oksidatif glukosa menjadi laktat, yaitu berhubungan dengan peningkatan NADH/NAD⁺ rasio. Di bawah kondisi glikolisis yang dipercepat, oksidasi gliseraldehida 3-fosfat (GAP) menjadi 1,3-bifosfoglisarat (1,3-DPG) oleh gliseraldehida 3-fosfat dehidrogenase digabungkan ke pengurangan NAD⁺ menjadi NADH dan tampaknya menjadi langkah pembatas laju dalam glikolisis. Di sitosol, NADH dioksidasi menjadi NAD⁺ oleh laktat dehidrogenase (LDH) bersamaan dengan reduksi piruvat menjadi laktat (Chikezie *et al.*, 2015: 95).

b. Etiologi

Hiperglikemia terjadi karena beberapa hal yaitu kelebihan glukagon yang menyebabkan peningkatan glikogenolisis, peningkatan lipolisis dan proteolisis yang menyebabkan terjadinya glukoneogenesis, karena tidak ada ambilan yang dirangsang oleh insulin maka terjadi penurunan ambilan perifer glukosa, dan penggunaan bahan bakar alternatif terkait dengan glukosa (Bilous & Donnelly, 2014: 97). Hal lain yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia yaitu seperti konsumsi karbohidrat dan obat penurun kadar glukosa (obat diabetes) yang dosisnya kurang tepat serta meningkatnya kadar glukosa darah yang diakibatkan karena keadaan stress maupun sakit (Pakhetra *et al.*, 2011: 53).

c. Patofisiologi

Sel β yang terdapat di pankreas memproduksi hormon yaitu hormon insulin. Kadar insulin berfluktuasi sesuai dengan kadar glukosa pada darah ketika keadaan normal. Insulin memiliki fungsi dalam mendistribusikan glukosa ke seluruh tubuh sehingga dapat dimetabolisme hingga berubah menjadi energi (Anies, 2018: 73–74). Glukosa yang berada dalam darah merupakan karbohidrat sederhana yang merangsang pelepasan insulin. Ketika terjadi resistensi insulin maka penggunaan glukosa menurun sementara produksi glukosa terus berjalan, hal ini yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia. Glukosa menumpuk pada aliran darah karena tidak terjadi ambilan glukosa oleh sel untuk disimpan pada jaringan otot (Rita *et al.*, 2020: 7). Hiperglikemia menyebabkan glukosuria yang kemudian berakibat pada diuresis osmotik. Keadaan ini membuat ginjal tidak dapat mengikat glukosa yang difiltrasi. Hal ini menyebabkan cairan diikat oleh glukosa, sehingga menimbulkan cairan berlebih dalam tubuh dan akan dimanifestasikan dalam bentuk urin (buang air kecil dengan frekuensi sering) (Susetyo, 2012: 7).

d. Mekanisme STZ-Na terhadap Hiperglikemia

Induksi STZ menghasilkan efek toksik pada sel β pankreas secara selektif dan menyebabkan kondisi diabetes, memiliki keterkaitan bagian glukosa dalam struktur kimianya yang memungkinkan STZ untuk dapat memasuki sel β pankreas melalui Glucose transporter type 2 (GLUT-2) dalam membran plasma. Selain itu, sel-sel lain yang mengekspresikan GLUT-2 seperti hepatosit dan sel tubulus ginjal juga rentan terhadap STZ. Selain itu, sel-sel non β seperti: sel α serta parenkim ekstra pankreas tetap utuh setelah diinduksi dengan STZ, menunjukkan sifat sel-sel β pankreas memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap STZ daripada sel lainnya. Selanjutnya, sel β pankreas yang sudah terinduksi oleh STZ menyebabkan kematian sel β pankreas.

6. Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur *Sprague Dawley*

a. Pengertian Tikus Putih

Tikus adalah hewan nokturnal yang aktif pada malam hari. Meskipun terdapat perbedaan antara galurnya, hal tersebut tidak membuat tikus menjadi agresif, bahkan mereka cenderung mudah dilatih. Sifat non-agresif ini memungkinkan tikus untuk beradaptasi dengan baik dalam lingkungan baru selama penelitian dilakukan. Namun, terkadang tikus dapat menunjukkan perilaku agresif atau tidak diinginkan jika penanganan pemberian makanannya kurang tepat. Selain itu, sifat agresif ini juga bervariasi antara tikus jantan dan betina, dimana tikus jantan cenderung lebih agresif dibandingkan dengan tikus betina. Lingkungan yang ideal bagi tikus adalah ruangan yang gelap, berukuran kecil, dan terbatas (Najiha, 2016: 36)

Tikus putih adalah hewan uji yang sering digunakan dalam penelitian. Tikus strain albino (*Rattus norvegicus*) adalah tikus yang telah kehilangan pigmen. Dalam penelitian, terdapat tiga galur tikus yang umum digunakan, yaitu galur *Sprague dawley*, galur *Wistar*, dan

galur *Long evans* (Widiartini *et al.*, 2013: 1). Tikus sering dipilih sebagai subjek penelitian karena siklus hidupnya yang singkat, biaya perawatannya yang terjangkau, serta perawatannya yang mudah. Selain itu, tersedia basis data yang memungkinkan interpretasi data yang relevan bagi manusia (Rosidah *et al.*, 2020: 137).

Tikus *Rattus norvegicus* adalah salah satu spesies yang sangat berhasil beradaptasi di berbagai kondisi iklim dan pola makan, didukung oleh indra penciuman, pendengaran, dan sentuhan yang baik. Tikus putih (*Rattus norvegicus*), juga dikenal sebagai *Norway Rat*, adalah hewan yang sering digunakan dalam penelitian biomedis. Beberapa galur tikus laboratorium yang umum digunakan termasuk *Sprague dawley*, *Wistar*, *Biobreeding*, *Long evans*, *Zucker*, *Hairless*, *Royal College of Surgeons*, dan *Shaking rat kawasaki*. Tikus *Sprague dawley* merupakan galur yang sering dipilih untuk penelitian karena perkembangbiakannya yang cepat, temperamennya yang tenang, dan kemudahan penanganannya. Tikus *Sprague dawley* biasanya dapat hidup hingga usia 3,5 tahun dengan berat badan dewasa berkisar antara 250-300 gram untuk betina dan 450-520 gram untuk jantan (Rosidah *et al.*, 2020: 137).



Gambar 3. Tikus *Sprague Dawley*
(Sumber: Dokumentasi pribadi)

Tikus galur *Sprague dawley* diciptakan oleh Tuan Robert Worthington Dawley (1897-1949) pada tahun 1925. Nama tikus ini berasal dari kombinasi nama istrinya (*Sprague*) dan namanya sendiri (*Dawley*). Secara morfologis, tikus ini memiliki tubuh yang lebih besar, kepala yang lebih panjang dan ramping daripada tikus galur

Wistar, dengan ekor yang lebih panjang atau sebanding dengan tubuhnya, berat rata-rata antara 250-520 gram, sistem reproduksi yang stabil, dan mudah ditangani karena lebih jinak (Wati *et al.*, 2024: 10). Sebagai hewan penelitian, tikus harus memenuhi beberapa syarat. Persyaratan tersebut antara lain memiliki galur yang sama, jenis kelamin tertentu, rentang usia tidak jauh berbeda, berat badan merata, fisik yang sehat dengan ciri mata cerah, aktivitas motorik bagus, dan bulu tidak berdiri. Penggunaan tikus pada penelitian sebagai model hewan coba bertujuan untuk pemahaman pada mekanisme dasar penyakit tertentu beserta pencegahan maupun pengobatannya (Rosidah *et al.*, 2020: 137).

b. Klasifikasi dan Ciri Khusus Tikus sebagai Model Hewan Coba

Klasifikasi tikus putih menurut (Islamiah, 2016: 24) adalah sebagai berikut :

Dunia	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Subfilum	: <i>Vertebrae (craniate)</i>
Kelas	: <i>Mammalia</i>
Subkelas	: <i>Theria</i>
Infrakelas	: <i>Eutheria</i>
Ordo	: <i>Rodentia</i>
Subordo	: <i>Myomorpha</i>
Famili	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i>

Tikus sering digunakan sebagai hewan coba dalam penelitian karena mereka memiliki organisasi DNA dan ekspresi gen yang serupa dengan manusia. Selain itu, tikus juga sering digunakan dalam pengembangan pengobatan penyakit manusia karena sistem reproduksinya, sistem sarafnya, dan penyakit seperti kanker serta

diabetes, bahkan kecemasan, memiliki kemiripan dengan manusia. Dalam sistem respirasinya, tikus bernapas melalui hidung dan tingkat respirasinya meningkat ketika suhu tubuh meningkat. Saat suhu dingin, tikus akan merapatkan tubuh dan menyembunyikan ekornya untuk meminimalkan kehilangan panas, sementara saat suhu panas, mereka akan mengalami pendinginan tubuh melalui pembuluh darah di telinga dan ekor (Susan, 2016: 24).

Tabel 8. Ciri-ciri Morfologi dari *Rattus norvegicus*

Ciri	<i>Rattus norvegicus</i>
Berat	150-600 gram
Kepala dan badan	Hidung tumpul, badan besar, pendek, 18-25 cm
Ekor	Lebih pendek dari kepala + badan, sebagian atas lebih tua dan warna muda pada bagian bawahnya dengan rambut pendek kaku 16-21 cm
Telinga	Relatif kecil, setengah tertutup bulu, jarang lebih dari 20-23 mm
Bulu	Bagian punggung abu-abu kecoklatan, keabuabuan pada bagian perut

Sumber: (Depkes, 2008)

Dalam penelitian laboratorium, tikus yang digunakan sebagai hewan model harus memenuhi beberapa persyaratan khusus seperti memiliki galur yang seragam, jenis kelamin tertentu, rentang usia yang serupa, berat badan yang seimbang, serta menunjukkan tanda-tanda fisik yang sehat, seperti mata yang cerah, aktivitas motorik yang normal, dan bulu yang rapi. Seleksi ini harus disesuaikan dengan tujuan penelitian, misalnya, untuk penelitian obat hormonal pada wanita, tikus betina digunakan (Rosidah *et al.*, 2020: 137). Penelitian tikus *Sprague dawley* dengan induksi *streptozotocin* dapat memberikan model tikus yang menderita diabetes melitus (Anita, 2015: 109). Tikus *Sprague dawley* biasa digunakan sebagai model DM tipe 2 non obesitas, pada tikus jantan kemungkinan terjadi insiden DM yaitu sebesar 100% pada usia 40 minggu, sedangkan pada betina hanya 33% (Husna *et al.*, 2019: 134). Penelitian lain dengan tikus mampu membuktikan bahwa pemilihan tikus putih *Sprague dawley* jantan sebagai hewan coba dapat digunakan sebagai pendekatan

model penelitian terkait DM tipe 2 (Firdaus *et al.*, 2016: 33). Berikut konversi dosis dari manusia ke tikus yang biasa dilakukan dalam penelitian dengan hewan coba:

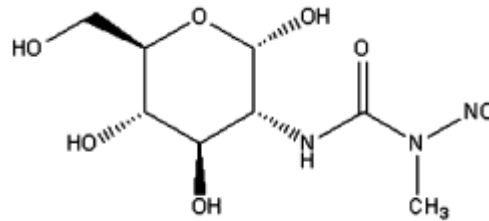
Tabel 9. Konversi Dosis Manusia dan Antar Jenis Hewan

	Mencit 20 gr	Tikus 200 gr	Marmot 400 gr	Kelinci 1,5 kg	Kucing 2 kg	Kera 4 kg	Anjing 12 kg	Manusia 70 kg
Mencit 20 gr	1,0	7,0	12,25	27,8	29,7	64,1	124,2	387,9
Tikus 200 gr	0,14	1,0	1,74	3,9	4,2	9,2	17,8	56,0
Marmot 400 gr	0,08	0,57	1,0	2,25	2,4	5,2	10,2	31,5
Kelinci 1,5 kg	0,04	0,25	0,44	1,0	1,08	2,4	4,5	14,2
Kucing 2 kg	0,03	0,23	0,41	0,92	1,0	2,2	4,1	13,0
Kera 4 kg	0,016	0,11	0,19	0,42	0,45	1,0	1,9	6,1
Anjing 12 kg	0,008	0,06	0,1	0,22	0,24	0,52	1,0	3,1
Manusia 70 kg	0,0026	0,018	0,031	0,07	0,076	0,16	0,32	1,0

Sumber: (Laurence & Bacharach, 1964)

7. Streptozotocin

Streptozotocin (STZ, 2-deoxy-2-(3-(methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose) adalah analog glukosa dan N-asetil glukosamin bersifat sitotoksik, strukturnya terdiri dari sebagian nitrosourea dengan gugus metil yang menempel di salah satu ujungnya dan molekul glukosa pada ujung yang lain dengan rumus molekul $C_8H_{15}N_3O_7$ dan berat molekul 265 gr/mol (Eleazu *et al.*, 2013: 1). STZ diproduksi oleh bakteri tanah yaitu *Streptomyces achromogenes*, biasa digunakan pada hewan coba sebagai bahan induktor hiperglikemia dengan merusak DNA sel β pankreas sehingga terjadi penghambatan sekresi dan sintesis insulin (Szkudelski, 2001: 538). STZ sering digunakan untuk menginduksi diabetes yang bergantung pada insulin (IDDM) dan yang tidak bergantung pada insulin (NIDDM) pada hewan percobaan (Sahid & Murbawani, 2016: 55).



Gambar 4. Struktur Kimia *Streptozotocin*
(Sumber: Lenzen, 2008)

Induksi STZ menyebabkan pembentukan radikal bebas sehingga terjadi kerusakan pada sel β pankreas dan akhirnya mengganggu produksi insulin. STZ berikatan dengan *glucose transporter 2* atau GLUT 2 dan masuk pada sitoplasma sel β pankreas. Hal ini menyebabkan alkilasi DNA yang sebelumnya terjadi pembentukan adenosin trifosfat yang dibatasi pada mitokondria sebab radikal bebas yang terbentuk sehingga enzim *xanthine oxidase* meningkat dan siklus Kerbs terhambat. Mekanisme utama dari alkilasi DNA ini menyebabkan kematian sel beta pankreas dan berujung pada penurunan produksi insulin dan akhirnya kondisi diabetes pada hewan model. Selain itu, penggunaan energi berlebih menimbulkan kurangnya energi dalam sel. Hal-hal ini yang akhirnya mengganggu produksi insulin, dengan kurangnya produksi insulin menyebabkan seluruh glukosa tidak dapat diproses secara sempurna dan akhirnya kadar glukosa dalam darah meningkat (Munjiati, 2021: 62).

Metode induksi STZ terbagi menjadi dua yaitu *single dose streptozotocin* dan *multiple low dose streptozotocin* dengan macam-macam dosis. Pada metode *single dose streptozotocin* dilakukan dengan cara pemberian dosis sebesar 65 mg/kg BB secara intraperitoneal. Pemberian dosis sebesar itu tentu memiliki kelemahan, antara lain terjadi kematian sebanyak satu ekor tikus pada setiap kelompoknya. Sedangkan pada metode *multiple low dose streptozotocin* yang dilakukan dengan cara pemberian dosis sebesar 40 mg/kg BB selama 5 hari tidak terjadi kematian pada tikus yang diinduksi. Pada metode ini juga menunjukkan kondisi diabetes yang signifikan pada minggu ke-3 dan minggu ke-4 dengan

menunjukkan pengukuran kadar glukosa darah $334,16 \pm 17,5$ mg/dL dan $325,7 \pm 30,8$ mg/dL (Pabelo, 2021: 1731). STZ yang diinduksi dengan dosis yang rendah dapat meminimalisir kerusakan pada ginjal maupun hati (Anita, 2015: 109).

Beberapa penelitian memakai hewan coba yang dibuat secara patologis menjadi DM untuk mengetahui maupun menentukan terapi yang tepat dalam pengobatannya. Pada penelitian sebelumnya mengenai perubahan kadar glukosa darah puasa (GDP) pada tikus *Sprague dawley* yang diinduksi STZ dosis rendah mengatakan bahwa terjadi perubahan bermakna ($p = 0,004$) pada data di dua kelompok hewan coba pada akhir minggu ke-12 setelah induksi dengan menunjukkan belum terjadi perbaikan spontan kadar GDP (Zulkarnain, 2013: 77). Penelitian lain dengan menggunakan model hewan coba tikus yang diinduksi STZ dosis 40 mg/kgBB selama 5 hari dapat menunjukkan kondisi diabetes yang signifikan dengan kadar glukosa darah sekitar $334,16 \pm 17,5$ mg/dL pada minggu ke-3 (Pabelo, 2021: 1728).

Pada Induksi STZ dengan dosis 35 mg/kgBB pada tikus *Sprague dawley* hingga menimbulkan keadaan diabetik terukur kelompok uji mengalami kenaikan kadar glukosa darah melebihi 200 mg/dL, hal ini menandakan bahwa hewan uji sudah mengalami keadaan DM (Anita, 2015: 109). STZ mempengaruhi kadar glukosa darah melalui tiga mekanisme utama, yaitu: 1) Menghilangkan atau mengurangi respon insulin tahap pertama, sehingga sekresi insulin tertunda dan tidak mampu menormalkan lonjakan gula darah pasca makan dalam waktu yang tepat, 2) Menurunkan sensitivitas insulin terhadap glukosa, yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia, 3) Gagal merangsang respon insulin yang seharusnya terjadi secara normal (Firdaus *et al.*, 2016: 32)

8. *High Fat Diet (HFD)*

High Fat Diet (HFD) atau diet tinggi lemak pada zaman dahulu dikenalkan pada tahun 1959 oleh Masek dan Fabry. Telah banyak

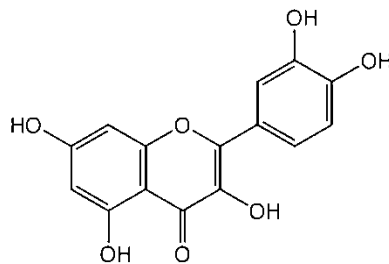
penelitian yang membuktikan bahwa HFD mampu menciptakan hewan coba dengan banyak gangguan seperti obesitas, dislipidemia, hipertensi, toleransi glukosa (Indriputri & Maulana, 2022: 145). Pada penelitian Indriputri & Maulana (2022) terjadi peningkatan kadar glukosa darah puasa pada tikus yang mengonsumsi lemak secara terus menerus. Hal ini akan mengakibatkan meta inflamasi yang menyebabkan kerusakan reseptor insulin yang pada akhirnya dapat menghambat penyerapan glukosa oleh sel-sel tubuh (gangguan toleransi glukosa). Penelitian lain juga menunjukkan hal yang sama, yaitu terjadi gangguan toleransi glukosa ketika tikus diberikan diet tinggi lemak selama 4 hari (Dedual *et al.*, 2019: 775).

HFD dilakukan dengan memberikan pangan tinggi lemak yang bertujuan menghasilkan tikus obesitas dari berbagai komposisi bahan seperti minyak kedelai, kasein, pati jagung, selulosa, maltodekstrin, maltosa dekstrin, butilhidrokuinon, campuran garam, campuran vitamin, L-sistein, dan kolin yang mengandung 40 gr lemak per 100 gr diet, serta menyumbang 65,4% dari total energi. Komposisi lain yang dapat dibuat terdiri dari minyak kedelai, kasein, pati jagung, selulosa, campuran mineral, campuran vitamin, L-sistein, dan kolin, dengan kandungan 7 gr lemak per 100 gr diet, serta memberikan 16% dari total energi (Febrianingsih, 2019: 17).

Dengan HFD ini terjadi kenaikan kadar insulin dan glukosa plasma pada tikus serta adanya kerusakan oksidatif pada mitokondria (Moreno *et al.*, 2018: 5). Peningkatan kadar asam lemak bebas dalam sirkulasi dapat menghambat kerja insulin dalam menyerap glukosa di otot. Sebagai kompensasi, pankreas akan meningkatkan produksi insulin yang menyebabkan hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia kronis ini akhirnya dapat memicu resistensi insulin pada individu yang mengalami obesitas (Febrianingsih, 2019: 20).

9. Quercetin

Quercetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) adalah salah satu jenis flavonoid yang banyak terkandung pada segala jenis makanan seperti buah-buahan dan sayur-sayuran (Priyanto & Wibowo, 2021: 61). Dalam beberapa penelitian dikatakan bahwa *quercetin* memiliki sifat sebagai antioksidan, antiproliferatif, antiinflamasi, antikarsinogenik, antihipertensi, antidiabetik, serta dapat mencegah terjadinya beberapa penyakit seperti osteoporosis, kanker, penyakit jantung dan paru-paru, serta penuaan (N. E. Fitriani *et al.*, 2014: 106). *Quercetin* dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah, meningkatkan ekspresi GLUT-4, serta meningkatkan penyerapan glukosa di permukaan sel otot dengan cara merangsang Adenosin Monofosfat Protein Kinase (AMPK) (Priyanto & Wibowo, 2021: 61).



Gambar 5. Struktur Molekul *Quercetin*
Sumber: (Sweetman *et al.*, 2009)

Mekanisme *quercetin* sebagai antioksidan dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan menghambat aktivitas glukosidase secara *in vitro* dan membantu kerja insulin. Kompleks AMPK dirangsang untuk mengurangi regulasi kerusakan oksidatif dan meningkatkan penyerapan glukosa pada tikus. Aktivitas AMPK ini akan memperkuat transkripsi dan translasi GLUT-4, sehingga meningkatkan penyerapan glukosa oleh insulin yang mengakibatkan penurunan kadar glukosa darah (Yasaroh *et al.*, 2021: 228). *Quercetin* berfungsi sebagai antioksidan yang mengatur maupun mengendalikan radikal bebas dalam tubuh (Authoria *et al.*, 2023: 172).

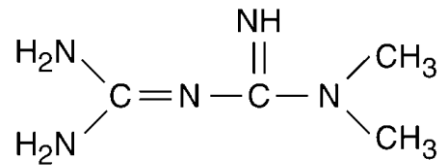
Quercetin sebagai antidiabetik dengan menghambat GLUT-2 pada mukosa usus, sehingga dapat mengurangi penyerapan glukosa. Selain itu, *quercetin* juga dapat meningkatkan sekresi insulin dari sel β pankreas. Adanya hal ini menyebabkan penyerapan glukosa dan fruktosa yang terjadi di usus berkurang sehingga kadar glukosa darah menjadi turun. Selain itu, *quercetin* dapat meningkatkan aliran Ca^{2+} ke dalam membran sel beta pankreas sehingga granula yang didalamnya terdapat insulin dapat melakukan eksositosis dan selanjutnya meningkatkan kadar insulin dalam darah (Dzulfikri *et al.*, 2017: 8–9). Peran *quercetin* sebagai agen antidiabetik yang berfungsi dalam menjaga sel dari kerusakan yang terjadi karena adanya radikal bebas, dengan cara menjaga keseimbangan elektron agar tidak terjadi penurunan kadar insulin serta memperbaiki kerusakan jaringan sel β pankreas yang disebabkan karena hiperglikemia yang terjadi secara terus-menerus (Authoria *et al.*, 2023: 172).

Efek hipoglikemik akan meningkat ketika *quercetin* bekerja dalam mengurangi penyerapan glukosa darah. *Quercetin* dengan dosis 15 mg/kg BB yang diberikan secara intraperitoneal mampu mencegah peningkatan glukosa darah serta menurunkan kadar glukosa darah hingga normal pada tikus yang diinduksi DM. Mekanisme utama penurunan kadar glukosa darah terjadi melalui penghambatan aktivitas enzim alfa-glukosidase, yang menyebabkan penyerapan glukosa menjadi lebih lambat (N. E. Fitriani *et al.*, 2014: 109–110).

10. Metformin

Metformin merupakan jenis obat antihiperglikemi oral yang asalnya dari golongan biguaid, obat pada golongan ini berfungsi dalam menurunkan glukosa darah. Cara kerja metformin yaitu menghambat glukoneogenesis di hati, meskipun juga dapat meningkatkan aktivitas atau jumlah reseptor insulin (Katzung, 2018: 759). Adanya peningkatan jumlah reseptor insulin ini maka dapat membantu pengaturan metabolisme glukosa, termasuk meningkatkan penyerapan glukosa oleh sel dan

mengurangi produksi glukosa oleh hati. Reseptor ini penting untuk menjaga kadar gula darah yang normal (Ovikariani & Sa'adah, 2024: 42).



Gambar 6. Struktur Molekul Metformin
Sumber: (Katzung, 2018: 759)

Metformin adalah pilihan obat pertama untuk pasien *overweight* yang gagal dalam menjalani dietnya bertujuan dalam pengendalian diabetes, namun tidak jarang juga tetap dikonsumsi oleh pasien dengan berat badan normal (Ovikariani & Sa'adah, 2024: 42). Terdapat riset yang menganalisa mengenai penggunaan obat-obatan hiperglikemi oral dalam penanganan DM di Jepang. Hasilnya yaitu untuk penggunaan terapi DM terbanyak adalah DPP-4 inhibitor sebesar 56,8% dan metformin sebesar 15,4%. Metformin telah digunakan selama bertahun-tahun sebagai pengobatan lini pertama untuk DM tipe 2. Sejak tahun 1957 di Eropa dan 1995 di Amerika Serikat, metformin telah digunakan karena efeknya yang efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah (Tandi *et al.*, 2017: 386). Penggunaan metformin memiliki risiko rendah menyebabkan hipoglikemia dan efektif dalam memperbaiki kontrol glikemik. Baik digunakan sebagai terapi tunggal maupun dalam kombinasi dengan obat lain seperti thiazolidinediones, sulfonilurea, dan insulin, sehingga metformin tetap menjadi pilihan utama untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2 (Yulizal *et al.*, 2021: 463).

Efek utama metformin adalah mengaktifkan enzim AMPK (*AMP-activated protein kinase*) dan mengurangi produksi glukosa hepatic. Pasien dengan DM tipe 2 mengalami hiperglikemia puasa yang jauh lebih rendah serta hiperglikemia pasca panjang yang lebih rendah setelah pemberian biguanida. Namun, hipoglikemia selama terapi biguanida jarang terjadi. Oleh karena itu, agen-agen ini lebih tepat disebut sebagai

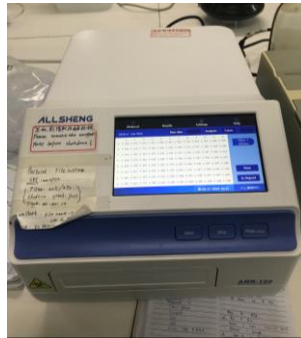
agen euglikemik (Katzung, 2018: 759). Efek metformin terbatas pada penurunan kadar glukosa darah di perifer, maka hasil histologi pankreas pada kelompok yang hanya menerima perlakuan metformin masih ditemukan nekrosis dan degenerasi sel pankreas. Metformin berfungsi dengan mengatur produksi insulin di hati dan otot, namun tidak memberikan efek langsung pada sel beta pankreas, sehingga pankreas tetap rentan terhadap kerusakan akibat stres oksidatif (E. D. Yanti *et al.*, 2019: 3–4).

Metformin memiliki waktu paruh 1,5–3 jam yang tidak berikatan dengan protein plasma, tidak mengalami metabolisme, dan diekskresikan melalui ginjal dalam bentuk senyawa aktif. Karena metformin menghambat glukoneogenesis maka obat ini dapat mempengaruhi metabolisme asam laktat di hati. Pada pasien dengan gangguan ginjal, obat ini dapat menumpuk dan meningkatkan risiko asidosis laktat yang biasanya berkaitan dengan dosis. Metformin dapat digunakan dengan aman pada pasien dengan estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR) antara 60 dan 45 mL/menit per 1,73 m². Serta dapat digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan eGFR antara 45 dan 30 mL/menit per 1,73 m². Penggunaan metformin dikontraindikasikan jika eGFR kurang dari 30 mL/menit per 1,73 m² (Katzung, 2018: 759).

11. *Microplate Reader*

Microplate reader adalah alat spektrofotometer khusus yang digunakan untuk membaca lempeng mikro. Prinsip *microplate reader* yaitu sama dengan spektrofotometri, akan tetapi dapat digunakan untuk menganalisa sampel dengan jumlah yang lebih banyak. Spektrofotometer konvensional dapat melakukan pembacaan pada berbagai panjang gelombang. Sedangkan *microplate reader* lebih membatasi rentang panjang gelombang yang dapat dipakai (Aida, 2017: 47). Panjang gelombang serapan cahaya yang dapat diukur oleh *microplate reader* yaitu

400-750 nm. Instrumen ini lebih banyak dipilih karena memiliki ketelitian atau sensitivitas yang tinggi (I. Prameswari *et al.*, 2021: 230).



Gambar 7. *Microplate Reader*
(Sumber: Dokumentasi pribadi)

Microplate Reader memiliki beberapa fungsi yaitu dapat digunakan untuk mengukur pewarna fluoresensi dan luminesensi maupun yang memancarkan panjang gelombang saat terkena cahaya. Jumlah refleksi pada penyerapan dan warna digunakan dalam menentukan jumlah suatu zat (Maulidia, 2020: 27). Ukuran cahaya yang melewati sampel berdiameter sekitar 1 sampai 3 mm. Sistem pendeteksi cahaya mendeteksi sampel kemudian memberikan sinyal yang menentukan besarnya absorbansi sampel. Selanjutnya sistem pembacaan mengonversi data menjadi hasil pengujian yang dapat diinterpretasikan (Aida, 2017: 47).

Pada mulanya *microplate reader* diciptakan untuk menganalisa antibodi, akan tetapi akhir-akhir ini setelah disesuaikan secara lajut dapat difungsikan pada analisis data biologis dan kimia berupa absorbansi. Selain itu, alat ini juga dapat digunakan dalam deteksi narkoba, pembuatan biofarmasi, serta penelitian dan validasi bioassay. Prinsip dasar dalam pembacaan *microplate reader* yaitu penyaringan khusus dengan menggunakan 5-6 panjang gelombang standar atau tergantung pada jenis media yang dipakai. Pada *microplate reader* juga digunakan *microplate 96-well* yaitu *plate* yang memiliki sebanyak 96 lubang. Fungsinya yaitu menganalisis sampel dengan jumlah yang banyak dalam periode waktu yang lebih singkat. Hal ini yang menjadi keunggulan *microplate reader*

jika dibandingkan dengan spektrofotometer yang hanya dapat menganalisis sekitar 1 sampai 6 sekaligus (Maulidia, 2020: 27–28)

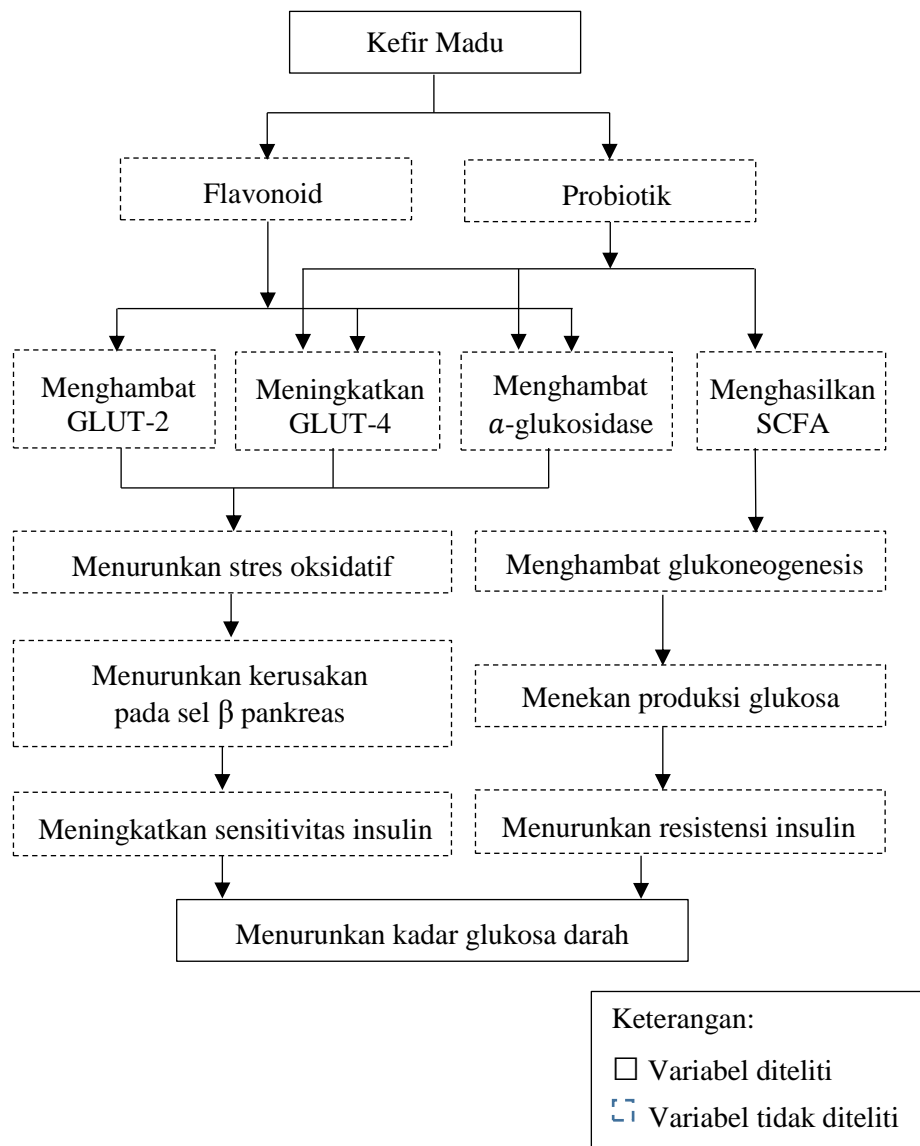
B. Kerangka Teori

Pemberian diet tinggi lemak atau *high fat diet* (HFD) dan *streptozotocin* (STZ) pada hewan coba bertujuan untuk membuat tikus *Sprague dawley* dengan model hiperglikemia. Induksi HFD dapat menurunkan sensitivitas reseptor insulin pada jaringan sedangkan STZ menurunkan fungsi sel β pankreas yang erat kaitannya dengan produksi insulin. Adanya dua hal ini maka timbul keadaan hiperglikemia (Anes, 2014: 23). Penderita hiperglikemia mengalami peningkatan kadar glukosa darah lebih dari normal. Gangguan terkait produksi insulin merupakan salah satu penyebab yang terjadi. Adanya hal ini maka perlu dilakukan pencegahan peningkatan serapan glukosa berlebihan yang dilakukan oleh usus halus (Sinulingga *et al.*, 2020: 81).

HFD mampu menciptakan hewan coba dengan banyak gangguan seperti obesitas, dislipidemia, hipertensi, toleransi glukosa (Indriputri & Maulana, 2022: 145). Mengonsumsi lemak secara terus menerus akan meningkatkan kadar glukosa darah puasa pada tikus. Hal ini akan mengakibatkan meta inflamasi yang menyebabkan kerusakan reseptor insulin yang pada akhirnya dapat menghambat penyerapan glukosa oleh sel-sel tubuh (gangguan toleransi glukosa) (Dedual *et al.*, 2019: 775). Terjadi kenaikan kadar insulin dan glukosa plasma pada tikus serta adanya kerusakan oksidatif pada mitokondria pada pemberian HFD ke tikus (Moreno *et al.*, 2018: 5). Akhirnya dapat memicu resistensi insulin pada individu yang mengalami obesitas (Febrianingsih, 2019: 20). Induksi STZ menyebabkan pembentukan radikal bebas sehingga terjadi kerusakan pada sel β pankreas dan akhirnya mengganggu produksi insulin. STZ berikatan dengan *glucose transporter 2* atau GLUT-2 dan masuk pada sitoplasma sel β pankreas. Hal ini menyebabkan alkilasi DNA yang sebelumnya terjadi pembentukan adenosin trifosfat yang dibatasi pada mitokondria sebab radikal bebas yang terbentuk sehingga enzim *xanthine oxidase* meningkat dan siklus Kerbs terhambat (Munjiati, 2021: 62).

Kefir madu mengandung probiotik yang memiliki banyak kemampuan dalam menurunkan kadar glukosa darah. Probiotik mengandung bakteri asam laktat (BAL) sehingga mampu bertahan pada saluran pencernaan. Di saluran pencernaan probiotik tahan terhadap asam lambung dan cairan empedu, maka probiotik dapat hidup hingga usus halus (Gomes *et al.*, 2014: 1). Dalam hal ini probiotik berperan menjaga penyerapan makanan hingga efektif sehingga dapat meningkatkan sensitivitas insulin (Kadir, 2016: 8). Probiotik juga menghasilkan *short chain fatty acid* (SCFA) yang dapat menghambat terjadinya glukoneogenesis sehingga menekan produksi glukosa serta menurunkan resistensi insulin. Peran lain probiotik dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu melalui peningkatan GLUT-4. Selain itu resistensi insulin juga dapat dicegah oleh probiotik dengan menurunkan stres oksidatif sehingga mampu mencegah kenaikan kadar glukosa darah (Jainata *et al.*, 2021: 313).

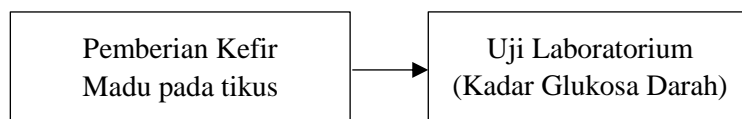
Selain probiotik, pada kefir madu juga terdapat senyawa flavonoid, yaitu salah satu jenis antioksidan yang dapat menurunkan kadar glukosa darah. Flavonoid berperan dalam peningkatan sensitivitas insulin dan menurunkan kerusakan pada sel β terkait fungsinya yaitu menghasilkan insulin. Manfaat lain dari flavonoid sebagai antidiabetes yaitu menghambat GLUT-2 (*Glucose Transporter type 2*) yang merupakan transporter mayor glukosa dalam usus, adanya hal ini akhirnya kadar glukosa darah mengalami penurunan (L. Wulandari *et al.*, 2020, p. 66). Flavonoid juga berperan dalam peningkatan GLUT-4 (*Glucose Transporter type 4*) pada membran sel (Ovikariani & Sa'adah, 2024: 45). Peningkatan GLUT-4 ini berpengaruh pada peningkatan sensitivitas insulin dan penyerapan glukosa darah dapat berjalan dengan lancar, maka glukosa dalam darah tidak akan mengalami penumpukan. Terjadinya penurunan kadar glukosa darah juga akan memperbaiki insulin yang diproduksi sehingga dapat memperbaiki obesitas sentral pada seseorang (Maryusman *et al.*, 2021: 301). Selain itu senyawa flavonoid pada kefir madu dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cara menghambat enzim *alfa-glukosidase* dengan begitu pemecahan glikogen menjadi glukosa juga akan terhambat (Sinulingga *et al.*, 2020: 81).



Gambar 8. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep

Variabel terikat pada penelitian ini yaitu kadar glukosa darah tikus *Sprague dawley* dengan hiperglikemia. Sedangkan variabel bebasnya yaitu pemberian kefir madu seperti pada Gambar 9.



Gambar 9. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Berdasarkan uraian di atas dapat menghasilkan hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Hipotesis Awal (H_a)

Terdapat pengaruh penambahan madu bunga randu pada kefir susu kambing ditinjau dari pengaruhnya dalam memperbaiki glukosa darah puasa pada tikus dengan hiperglikemia.

2. Hipotesis Nol (H_0)

Tidak terdapat pengaruh penambahan madu bunga randu pada kefir susu kambing ditinjau dari pengaruhnya dalam memperbaiki glukosa darah puasa pada tikus dengan hiperglikemia.

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan yaitu eksperimental dengan rancangan *randomized controlled pretest-posttest design*. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian kefir susu kambing dengan penambahan madu bunga randu (kefir madu) terhadap kadar glukosa darah tikus galur *Sprague dawley* dengan hiperglikemia. Kefir madu mengacu pada formulasi terbaik yang telah dilakukan pada penelitian sebelumnya (Khodijah, 2023; Saputra, 2023; Saputri, 2023). Formulasi tersebut berupa kelompok perlakuan P4 yaitu kefir susu kambing yang ditambahkan madu bunga randu dengan perbandingan 3:1 atau 750 ml susu kambing dan 250 ml madu bunga randu. Pada penelitian ini diberikan sebanyak enam perlakuan dengan tujuh kali ulangan. Berikut adalah perlakuan yang akan dilakukan:

Tabel 10. Perlakuan yang Diberikan pada Tikus

Sampel	Kelompok	Keterangan
Kontrol tikus sehat	KS	Diberi pakan standar + air aquadest
Kontrol tikus hiperglikemia (sakit) (HFD+STZ 40 ml/200 gr BB)	KN	Diberi pakan standar + air aquadest
Kelompok tikus hiperglikemia (HFD+STZ 40 ml/200 gr BB)	K1	Diberi pakan standar + air aquadest + obat <i>quercetin</i>
Kelompok tikus hiperglikemia (HFD+STZ 40 ml/200 gr BB)	K2	Diberi pakan standar + air aquadest + obat metformin
Kelompok tikus hiperglikemia (HFD+STZ 40 ml/200 gr BB)	P1	Diberi pakan standar + air aquadest + kefir madu 1,8 ml/200 gr BB tikus
Kelompok tikus hiperglikemia (HFD+STZ 40 ml/200 gr BB)	P2	Diberi pakan standar + air aquadest + kefir madu 1,8 ml/200 gr BB tikus

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli sampai dengan bulan Oktober 2024 di Laboratorium Hewan iRATco Bogor, Jawa Barat.

C. Subjek Penelitian

1. Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi dalam penelitian ini yaitu tikus putih galur *Sprague dawley* jantan. Penentuan jumlah sampel didasarkan pada standar menurut WHO yaitu minimal digunakan sebanyak lima ekor tikus (WHO, 2000: 28). Akan tetapi diperlukan cadangan untuk mengantisipasi adanya kemungkinan hewan coba yang tidak bisa mengikuti penelitian hingga akhir (*drop out*) maka dilakukan penambahan sebanyak dua ekor tikus pada setiap kelompoknya (Zaki *et al.*, 2015: 109). Sehingga jumlah sampel tikus yang digunakan dalam penelitian pada setiap kelompoknya yaitu sebanyak tujuh ekor tikus (terdapat tujuh kali pengulangan). Dalam penelitian ini terdapat enam kelompok dengan tujuh kali pengulangan, maka didapatkan total sampelnya yaitu sebanyak 42 ekor tikus.

2. Teknik Sampling

Sampling dilakukan dengan teknik *simple random sampling* yaitu pemilihan sampel secara acak tanpa memperhatikan strata yang ada dalam populasi dan dapat dilakukan ketika populasi dianggap homogen (Hardiansyah, 2023: 101). Sampling ini dilakukan setelah adanya pemilihan kriteria tikus inklusi dan eksklusi terlebih dahulu. berikut adalah kriterianya:

a. Kriteria Inklusi

- 1) Jenis tikus : Tikus galur *Sprague dawley*
- 2) Berat badan : 120-150 gr
- 3) Usia : 8-10 minggu
- 4) Jenis kelamin : Jantan

b. Kriteria Eksklusi

Tikus yang menunjukkan tanda-tanda sakit, seperti:

- 1) Tikus mengalami penurunan berat badan lebih dari 10% setelah masa adaptasi di laboratorium.

2) Tikus mati selama perlakuan.

(Adiguna & Sutapa, 2019: 31–32)

D. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

Variabel bebas pada penelitian ini yaitu pemberian kefir madu sedangkan variabel terikatnya adalah kadar glukosa darah tikus *Sprague dawley* dengan hiperglikemia.

Tabel 11. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat dan Cara Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
Variabel Bebas				
Pemberian kefir madu	Susu kambing yang diolah menjadi kefir dengan penambahan madu bunga randu sesuai dengan perbandingan yang ditentukan (3:1).	Disimpan dalam tube 15 ml dan diberikan dengan sonde lambung	Rasio	Dosis kefir madu yang diberikan sebanyak 1,8 ml/200 gr BB tikus
Variabel Terikat				
Kadar Glukosa Darah	Kadar glukosa darah puasa (± 10 jam puasa) yang diukur setelah aklimatisasi, sebelum perlakuan, dan sesudah perlakuan yang diukur dengan metode GOD-PAP.	Sampel darah diambil melalui <i>pleksus retroorbitalis</i> dan diukur dengan <i>mikroplate reader</i>	Rasio	Kadar glukosa darah puasa pada hewan coba tikus terukur: a. normal 58-110 mg/dL (Kawatu <i>et al.</i> , 2013: 83; Muafa, 2023: 62) b. Hiperglikemia >110 mg/dL (Wahjuni, 2017: 161). c. Diabetes ≥ 200 mg/dL (Braunwald <i>et al.</i> , 2008: 942)

E. Prosedur Penelitian

Pada penelitian ini terdapat empat tahapan prosedur yang dilakukan. Tahap pertama yaitu tahap persiapan yang mencakup pembuatan bahan-bahan yang dibutuhkan dalam penelitian. Tahap kedua yaitu tahap adaptasi pada tikus dengan lingkungan barunya. Tahap ketiga yaitu tahap perlakuan

pada tikus sesuai dengan kelompok masing-masing. Tahap terakhir yaitu tahap pengujian dengan uji GOD-PAP pada semua sampel.

1. Tahap Persiapan

a. Persiapan Alat

- | | |
|----------------------------------|-------------------------------|
| 1) <i>Hot plate</i> | 16) <i>Spuit 1 cc</i> |
| 2) Termometer makanan | 17) Sonde lambung |
| 3) Timbangan analitik | 18) <i>Conical tube 15 ml</i> |
| 4) Spatula | 19) Pipet mikrohematokrit |
| 5) Pengaduk kaca | 20) Tabung <i>vacutainer</i> |
| 6) Gelas <i>beaker</i> 1000 ml | 21) <i>Ice pack</i> |
| 7) Gelas <i>beaker</i> 100 ml | 22) <i>Centrifuge</i> |
| 8) Gelas ukur 5 ml | 23) Tabung <i>centrifuge</i> |
| 9) Wadah bertutup 300 ml | 24) Mikropipet 200 μ l |
| 10) Aluminium <i>foil</i> | 25) Mikropipet 1000 μ l |
| 11) <i>Tube 15 ml</i> | 26) <i>Blue tip</i> |
| 12) Saringan makanan | 27) <i>Yellow tip</i> |
| 13) Kain lap | 28) <i>Plate 96 wells</i> |
| 14) Kandang tikus | 29) <i>Mikroplate reader</i> |
| 15) Tempat makan dan minum tikus | 30) Alat terminasi tikus |

b. Persiapan Bahan

- 1) Susu kambing
- 2) Bibit kefir
- 3) Madu bunga randu
- 4) Pakan standar pelet rodensia
- 5) Aquadest
- 6) Tikus *Sprague dawley*
- 7) Pakan *High Fat Diet*
- 8) *Streptozotocin merk bioworld*
- 9) Larutan *Citrate buffer*

- 10) *Quercetin*
 - 11) Larutan DMSO
 - 12) Larutan PBS
 - 13) Metformin
 - 14) Larutan standar glukosa
 - 15) Larutan reagen glukosa
- c. Persiapan Penelitian
- 1) Pembuatan *ethical clearance* dan surat penelitian
 - 2) Persiapan hewan coba
- d. Pengumpulan Data
- 1) Data primer: data primer yang diambil pada penelitian ini berupa hasil kadar glukosa darah puasa (GDP) tikus pada 3 titik yaitu *GDP Baseline* (setelah aklimatisasi), *GDP pretest*, dan *GDP posttest*.
 - 2) Data sekunder: data sekunder yang diambil pada penelitian ini berupa jurnal serta buku sebagai sumber referensi.
- e. Persiapan Bahan Uji
- 1) Perhitungan Dosis
 - a) Kefir Madu

Perhitungan dosis pemberian kefir madu mengacu pada penelitian (Octavia *et al.*, 2017: 162) yang menjelaskan bahwa batas aman konsumsi susu fermentasi untuk manusia yaitu sebanyak 100 ml dalam satu hari (10⁶-10⁹ cfu bakteri hidup). Menurut penelitian (Rahmawati *et al.*, 2017:11) juga didapatkan jumlah yang sama dengan cara mengkonversi dosis pada manusia dengan berat badan 70 kg yaitu sebanyak 100 ml. Selanjutnya dengan mengkalikan faktor konversi dari manusia ke hewan coba (tikus) sebesar 0,018 yang terdapat pada melihat tabel konversi dosis manusia ke hewan. Sehingga diperoleh dosis pada tikus yaitu 1,8 ml/200 gr BB tikus/hari yang diberikan pada kelompok P1 dan P2.

b) *Streptozotocin* (STZ)

Pemberian STZ dilakukan secara berulang dengan dosis sebesar 40 mg/kgBB (Pambelo, 2021: 1728). Maka dapat dilakukan perhitungan dosis yang diberikan pada satu ekor tikus dengan perumpamaan berat badan sebesar 200 gr yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Dosis pemberian STZ dalam gram} &= 40 \text{ mg/1 kg} \\ &= 40 \text{ mg/1000 gr} \\ &= 0,04 \text{ mg/gr} \\ \text{Dosis STZ untuk tikus BB 200 gr} &= 0,04 \text{ mg/gr} \times 200 \text{ gr} \\ &= 8 \text{ mg} \\ \text{Total kebutuhan STZ} &= \text{dosis} \times \text{jumlah tikus} \\ &= 8 \text{ mg} \times 35 \text{ ekor} \\ &= 280 \text{ mg} \\ \text{Stok streptozotocin (100 mg/ml)} &= \text{kebutuhan} / \text{stok} \\ &= 280 \text{ mg} \times 1 \text{ ml/100 mg} \\ &= 2,8 \text{ ml} \\ \text{Volume injeksi} &= 0,5 \text{ ml} \times 35 \text{ ekor} \\ &= 17,5 \text{ ml} \end{aligned}$$

c) *Quercetin*

Pemberian obat *quercetin* dilakukan dengan dosis sebesar 15 mg/kgBB (N. E. Fitriani *et al.*, 2014: 109). Maka dapat dilakukan perhitungan dosis yang diberikan pada satu ekor tikus dengan perumpamaan berat badan sebesar 200 gr yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Dosis } quercetin \text{ 15 mg/kgBB tikus} &= 15 \text{ mg/kg} \\ &= 15 \text{ mg/1000 gr} \\ &= 0,015 \text{ mg/gr} \\ \text{Dosis untuk tikus BB 200 gr} &= 0,015 \text{ mg/gr} \times 200 \text{ mg} \\ &= 3 \text{ mg} \end{aligned}$$

Kelarutan *quercetin* dalam DMSO sebesar 1 mg/ml dan DMSO harus diencerkan dalam PBS dengan perbandingan 1:4.

Volume total larutan intervensi

$$\begin{aligned} &= \text{kapasitas pemberian} \times \text{jumlah ekor} \times \text{lama intervensi} \\ &= 3 \text{ ml} \times 7 \text{ ekor} \times 21 \text{ hari} \\ &= 441 \text{ ml} \end{aligned}$$

Perbandingan DMSO dengan PBS 1:4

Volume DMSO

$$\begin{aligned} &= \text{total volume intervensi} \times [\text{perbandingan DMSO:PBS}] \\ &= 441 \text{ ml} \times [1 \text{ ml}/(1+4) \text{ ml}] \\ &= 88,2 \text{ ml DMSO} \end{aligned}$$

Volume PBS

$$\begin{aligned} &= \text{Volume total intervensi} - \text{volume DMSO} \\ &= 441 \text{ ml} - 88,2 \text{ ml} \\ &= 352,8 \text{ ml PBS} \end{aligned}$$

Total *quercetin* selama intervensi

$$\begin{aligned} &= \text{kebutuhan per ekor} \times \text{jumlah tikus} \times \text{hari intervensi} \\ &= 3 \text{ mg} \times 7 \times 21 \\ &= 441 \text{ mg} \end{aligned}$$

Karena kelarutan *quercetin* dalam DMSO sebesar 1 mg/ml, maka total larutan *quercetin* yang dibutuhkan

$$\begin{aligned} &= \text{kebutuhan } \textit{quercetin} \text{ (mg)} + \text{larutan DMSO} + \text{larutan PBS} \\ &= 441 \text{ mg} + 88,2 \text{ ml} + 352,8 \text{ ml} \end{aligned}$$

d) Metformin

Pemberian obat metformin dilakukan dengan dosis sebesar 62,5 mg/kgBB (Firdaus, 2016: 29). Maka dapat dilakukan perhitungan dosis yang diberikan pada satu ekor tikus dengan perumpamaan berat badan sebesar 200 gr yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Dosis metformin per tikus} &= 62,5 \text{ mg/kgBB} \\ &= 62,5 \text{ mg/1000 gr} \\ &= 0,0625 \text{ mg/gr} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Dosis untuk tikus BB 200 gr} &= 0,0625 \text{ mg/g} \times 200 \text{ gr} \\ &= 12,5 \text{ mg} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Konsentrasi larutan intervensi} &= 12,5 \text{ mg/1 ml} \times 1000 \text{ ml/1 L} \\ &= 12500 \text{ mg/L (ppm)} \end{aligned}$$

Perhitungan per tablet

$$\begin{aligned} &= [500 \text{ mg (klaim produk)} / 12500 \text{ mg/L}] \times [1000 \text{ ml/1 L}] \\ &= 40 \text{ ml} \end{aligned}$$

Kebutuhan volume total intervensi

$$\begin{aligned} &= \text{kapasitas pemberian} \times \text{jumlah ekor} \times \text{lama intervensi} \\ &= 1,5 \text{ ml} \times 7 \times 21 \\ &= 220,5 \text{ ml} \end{aligned}$$

Kebutuhan metformin

$$\begin{aligned} &= [220,5 \text{ ml}/40 \text{ ml}] \times [0,6 \text{ (rataan mg ril tablet)}/0,5 \text{ (mg} \\ &\text{ metformin sesuai klaim)} \\ &= 5,51 \times 1,2 \\ &= 6,61 \text{ gr} \end{aligned}$$

2) Pembuatan Larutan *Streptozotocin* (STZ)

- a) Menimbang serbuk STZ sebanyak 1 gr dengan timbangan analitik.
- b) Melarutkan serbuk STZ dengan *citrate buffer* sebanyak 10 ml.
- c) Menghomogenkan larutan sehingga didapatkan konsentrasi larutan STZ yaitu 1 gr/10 ml atau 100 mg/ml.

3) Pembuatan Larutan *Quercetin*

- a) Melarutkan 441 mg *quercetin* pada 441 ml larutan DMSO.
- b) Mendistribusikan larutan ke dalam 49 botol kecil ke dalam cahaya dengan volume 9 ml pada setiap botolnya.
- c) Menyimpan botol dalam lemari es dengan suhu -20°C .

- 4) Pembuatan Larutan Metformin
 - a) Melarutkan 6,61 gr metformin pada 220,5 ml aquadest.
 - b) Mendistribusikan ke dalam 30 botol kecil kedap cahaya dengan volume 7,5 ml tiap botol.
 - c) Menyimpan botol dalam lemari es dengan suhu -20°C .

- 5) Pembuatan Kefir Madu

Proses pembuatan kefir dilakukan di Laboratorium iRATco Bogor. Susu kambing yang digunakan yaitu dari jenis kambing sapera yang berasal dari daerah yang dekat dengan laboratorium penelitian, yaitu berada di Desa Tangkil, Kecamatan Caringin, Kabupaten Bogor. Bibit kefir didapatkan dari produsen kefir yang berada di Bergas Lor, Kabupaten Semarang. Sedangkan madu bunga randu diperoleh dari peternak lebah Desa Gadu, Kabupaten Pati. Kefir madu dibuat secara tradisional dengan prosedur telah dimodifikasi dari penelitian terdahulu (Lindawati *et al.*, 2015; Muntafiah *et al.*, 2015; Nurfadilah, 2022) melalui beberapa tahap yaitu sebagai berikut:

- a) Mempasteurisasi susu kambing sebanyak 750 ml pada suhu 72°C selama 15 detik. Pasteurisasi dilakukan dengan metode *double boiler*. Selanjutnya mendinginkannya sampai suhu ruang ($\pm 27^{\circ}\text{C}$).
- b) Menambahkan biji kefir sebanyak 50 gr dan madu bunga randu sesuai dengan formulasi yang ditetapkan yaitu 250 ml.
- c) Memfermentasi kefir susu kambing dengan penambahan madu bunga randu dalam wadah tertutup dan kondisi gelap namun tidak lembab pada suhu ruang ($\pm 25-27^{\circ}\text{C}$) selama 24 jam.
- d) Setelah 24 jam, menyaring biji kefir dari produk akhir kefir yang akan digunakan sebagai bahan penelitian.

2. Tahap Adaptasi (Aklimatisasi)

Pada tahap ini tikus diaklimatisasi dalam ruangan dengan suhu 22 ($\pm 3^{\circ}\text{C}$) dan kelembaban 50-60% (Pratama & Probosari, 2012: 359). Tikus dipelihara dalam kandang box berbahan plastik dengan setiap kandangnya diisi oleh tiga sampai empat ekor tikus. Pencahayaan diatur menggunakan kondisi gelap terang dengan siklus 12 jam (Rahmayani *et al.*, 2016: 69). Tahap adaptasi ini berlangsung 7 hari yang bertujuan agar tikus dapat beradaptasi dengan lingkungan barunya untuk meminimalisir terjadinya stres (Octavia *et al.*, 2017: 161). Tikus diberikan pakan standar jenis rodensia serta minum secara *ad libitum*. Selain itu dilakukan penimbangan berat badan tikus setiap tiga hari sekali. Setelah tahap ini selesai, selanjutnya hewan coba dirandomisasi dalam enam kelompok yaitu KS (kontrol sehat), KN (kontrol sakit), serta kelompok hiperglikemia dengan perlakuan K1, K2, P1, dan P2.

3. Tahap Perlakuan

Pada penelitian ini perlakuan pertama yang dilakukan yaitu pengkondisian hiperglikemia pada semua kelompok kecuali KS (kontrol sehat). Pada tahap ini dilakukan pemberian *high fat diet* (HFD) yang dikombinasi dengan induksi *streptozotocin* (STZ) (Prihatini *et al.*, 2019: 52). Pada kelompok KN, K1, K2, P1 dan P2 diberikan HFD pada hari ke-8 yang dihitung dari tahap adaptasi dimulai dan diberikan selama 60 hari lamanya (2 bulan). Pemberian HFD dengan komposisi lemak 60%, karbohidrat 20%, dan protein 20% dengan pemberian secara oral pada tikus putih jantan galur sprague dawley selama 6 minggu dapat mengakibatkan kenaikan berat badan yang signifikan (Altherr *et al.*, 2021: 5).

Pemberian HFD pada kelompok P2 dibarengi dengan pemberian kefir madu sebanyak satu kali sehari sebanyak 1,8 ml/200 gr BB. Selanjutnya dilanjutkan dengan induksi STZ yang dilakukan berulang sebanyak tiga kali dengan dosis 40 mg/kgBB. Sebelum diinduksi STZ

sebelumnya tikus dipuasakan terlebih dahulu selama ± 10 jam. Injeksi STZ dilakukan secara *intraperitoneal* dengan dosis 40 mg/kgBB tikus yang masuk pada dosis dengan kategori sedang (Pambelo, 2021: 1728). Pemberian STZ dilakukan berulang hingga didapatkan kondisi hewan coba menjadi hiperglikemia yaitu terukur dengan kadar glukosa darah puasa sebesar >110 mg/dL (Wahjuni, 2017: 161).

Setelah tikus dikondisikan hiperglikemia selanjutnya dilakukan pemberian intervensi pada kelompok K1, K2, P1, dan P2. Intervensi yang diberikan yaitu obat *quercetin* dosis 15 mg/kg BB pada kelompok K1, pemberian obat *metformin* dosis 62,5 mg/kg BB pada kelompok K2, serta pemberian kefir madu 1,8 ml/200 gr BB pada kelompok P1 dan P2. Perlakuan diberikan selama tiga minggu atau 21 hari pada siang hari melalui sonde lambung.

Berikut ini adalah gambaran perlakuan yang diberikan pada setiap kelompoknya:

- 1) Kelompok kontrol sehat (KS): hanya diberi pakan standar rodensia dan air secara *ad libitum*,
- 2) kelompok kontrol sakit (KN): diberi HFD selama 60 hari dan diinjeksi STZ, dilanjutkan pakan standar rodensia dan air secara *ad libitum* selama 21 hari.
- 3) kelompok hiperglikemia dengan perlakuan (K1): diberi HFD selama 60 hari dan diinjeksi STZ, dilanjutkan perlakuan intervensi obat *quercetin* 15 mg/kgBB serta diberikan pakan standar rodensia dan air secara *ad libitum* selama 21 hari.
- 4) kelompok hiperglikemia dengan perlakuan (K2): diberi HFD selama 60 hari dan diinjeksi STZ, dilanjutkan perlakuan intervensi obat *metformin* 62,5 mg/kgBB serta diberikan pakan standar rodensia dan air secara *ad libitum* selama 21 hari.
- 5) kelompok hiperglikemia dengan perlakuan (P1): diberi HFD selama 60 hari dan diinjeksi STZ, dilanjutkan perlakuan intervensi kefir madu

1,8 ml/200 gr BB serta diberikan pakan standar rodensia dan air secara *ad libitum* selama 21 hari.

- 6) kelompok hiperglikemia dengan perlakuan (P2): diberi HFD dan diberi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB selama 60 hari secara bersamaan serta diinjeksi STZ, dilanjutkan perlakuan intervensi kefir madu 1,8 ml/200 gr BB serta diberikan pakan standar rodensia dan air secara *ad libitum* selama 21 hari.

4. Tahap Pengujian

Pada tahap ini dilakukan pengujian kadar glukosa darah puasa (GDP) dengan metode *enzymatic colorimetric* GOD-PAP (*glucose oxidase-peroxidase aminoantipyrine*) (Subiyono *et al.*, 2016, p. 46). Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali yaitu setelah aklimatisasi (GDP aklimatisasi), setelah pengkondisian hiperglikemia (GDP *pretest*), dan setelah pemberian intervensi (GDP *posttest*). Pengujian GDP aklimatisasi dilakukan tepat setelah masa adaptasi selama 7 hari selesai (hari ke-8). Pengujian GDP *pretest* dilakukan setelah pengkondisian selama 60 hari dan induksi STZ (selain kelompok KS atau kontrol sehat) (hari ke-66). Pengujian GDP *pretest* ini dilakukan untuk mengetahui apakah kelompok yang diberi perlakuan dengan HFD dan STZ sudah dalam keadaan hiperglikemia atau belum. Apabila hasil pengukuran kadar GDP tikus >110 mg/dL, maka tikus dianggap sudah hiperglikemia (Wahjuni, 2017: 161). Sedangkan pengujian GDP *posttest* dilakukan pada hari terakhir penelitian yaitu setelah diberi perlakuan intervensi selama 21 hari atau sebelum hewan coba diterminasi (hari ke-87). Berikut adalah prosedur pengujiannya dengan metode GOD-PAP (Muntafiah *et al.*, 2015: 615):

- 1) Hewan coba dipuasakan selama ± 10 jam sebelum diambil sampel darahnya.
- 2) Membius hewan coba hingga tidak sadarkan diri dengan larutan eter dengan efek anastesi (secara inhalasi) untuk mengurangi rasa sakit ketika pengambilan darah.

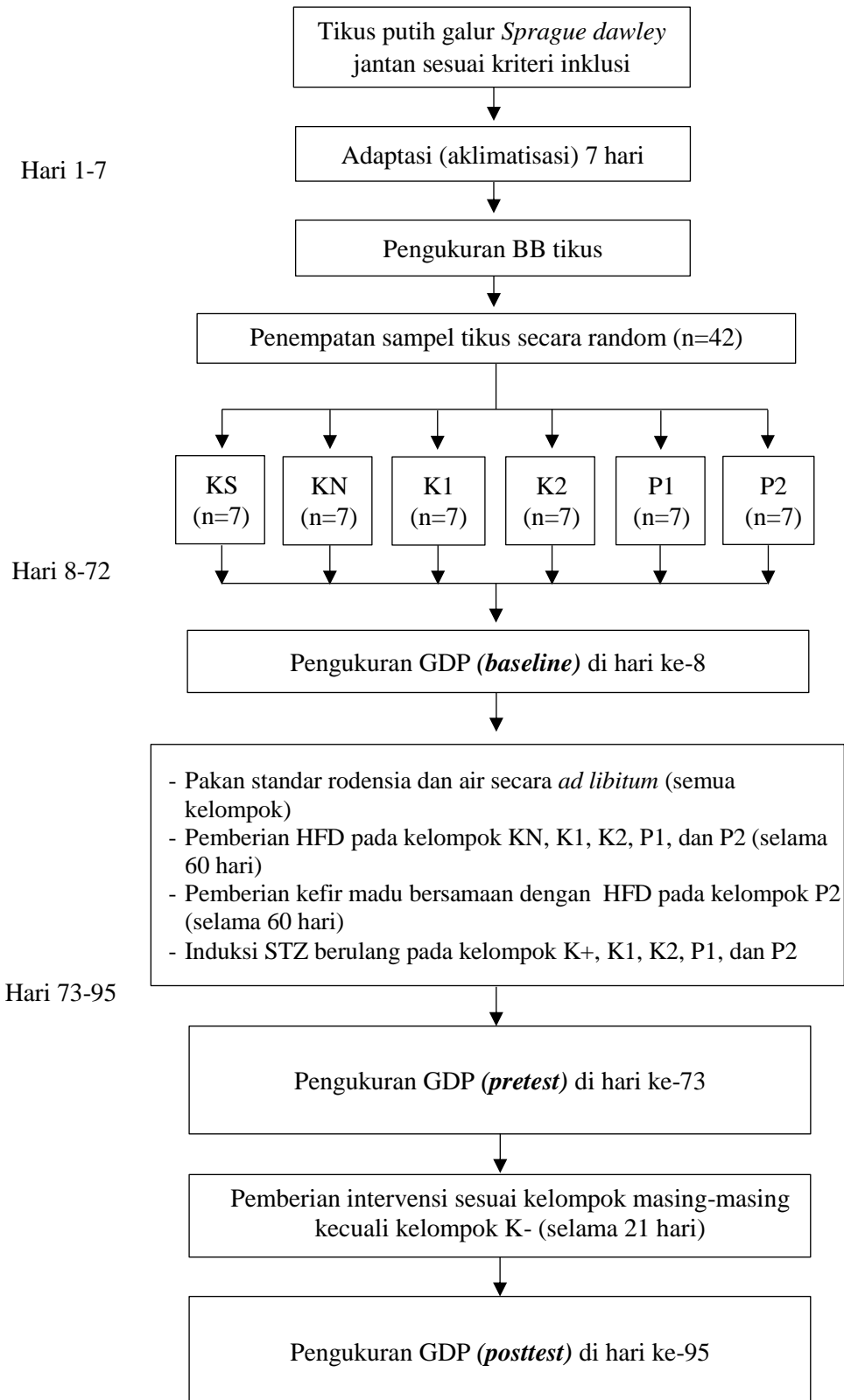
- 3) Mengambil sampel darah melalui *plexus retroorbitalis* sebanyak $\pm 0,5$ ml.
- 4) Memasukkan sampel darah dalam *mikrotube* ukuran 2 ml dan *disentrifuge* dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit agar diperoleh plasma darahnya.
- 5) Mempersiapkan sampel dengan memipet plasma darah sebanyak 3 μ L dan reagen glukosa 300 μ L dalam *mikroplate 96 wells*.
- 6) Mempersiapkan standar dengan memipet larutan standar glukosa 3 μ L dan reagen glukosa 300 μ L dalam *mikroplate 96 wells*.
- 7) Menghomogenkan sampel dan standar, kemudian menginkubasi pada suhu 37°C selama 5 menit.
- 8) Mencatat besaran absorbansi sampel dan standar dengan alat *mikroplate reader* pada panjang gelombang 500 nm.

Tabel 12. *Plate 96-Well* untuk Uji Glukosa Darah

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	a	a	a	a				a	a	a	a	
B	b	b	b					b	b	b		
C	a	a	a	a				a	a	b	a	
D	b	b	b					b	b	b		
E	a	a	a	a								
F	b	b	b									
G	a	a	a	a								
H	b	b	b									

Keterangan:

	= Standart
	= Kelompok KS
	= Kelompok KN
	= Kelompok K1
	= Kelompok K2
	= Kelompok P1
	= Kelompok P2



Gambar 10. Prosedur Penelitian

F. Pengolahan dan Analisis Data

Hasil dari penelitian ini akan dipresentasikan dalam format tabel dan grafik. Terdapat enam kelompok penelitian yang tidak berpasangan. Dilakukan analisis dengan uji normalitas dengan uji *Shapiro Wilk* untuk mengetahui distribusi data *pretest* dan *posttest*. Selanjutnya uji *Lavene's* untuk melihat homogenitas dari data. Kemudian dilakukan analisis menggunakan uji *One Way Anova* (uji parametrik). Tujuan dari uji *One Way Anova* adalah untuk menentukan apakah terdapat pengaruh yang signifikan dari berbagai perlakuan terhadap kelompok tersebut. Selain itu, uji *Paired T-Test* digunakan untuk menilai apakah terdapat penurunan yang signifikan dalam kadar gula darah tikus antara sebelum (*pretest*) dan setelah (*posttest*) perlakuan di setiap kelompok. Syarat utama untuk kedua uji tersebut adalah distribusi data yang normal dan variasi data yang seragam. Jika data tidak memenuhi syarat ini, maka perlu dilakukan transformasi data atau menggunakan uji *Kruskal-Wallis* sebagai alternatif. Jika terdapat perbedaan yang signifikan dalam kadar glukosa darah, maka analisis lanjutan menggunakan uji *Post Hoc* diperlukan untuk mengevaluasi perbedaan antara setiap kelompok dengan kelompok lainnya percobaan (Sahid & Murbawani, 2016).

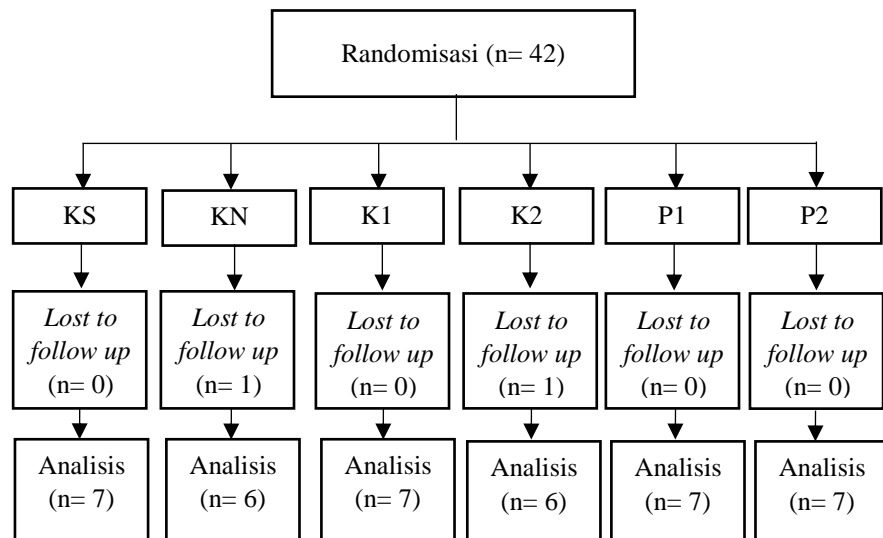
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil

1. Deskripsi Subjek

a. Sampel

Sebanyak 42 ekor hewan coba tikus putih galur *Sprague dawley* jantan diikutsertakan dalam penelitian ini. Selama penelitian berlangsung terjadi *drop out* sebanyak 2 ekor tikus yaitu pada kelompok kontrol hiperglikemia (KN) dan kelompok hiperglikemia dengan perlakuan intervensi obat metformin (K2). Berikut penggambaran mudah sampel yang diikutsertakan dalam penelitian:



Gambar 11. Diagram Alur Sampel Penelitian

Adanya *drop out* ini maka tersisa 40 hewan coba yang dapat diambil datanya. Penyebab hewan coba mengalami kematian yaitu karena pemberian *High Fat Diet* (HFD) dan injeksi streptozotocin (STZ) dosis 40 mg/kgBB. HFD mampu menciptakan hewan coba dengan beberapa gangguan seperti obesitas, dislipidemia, hipertensi,

dan toleransi glukosa (Indriputri & Maulana, 2022: 145). Sedangkan Induksi STZ menyebabkan pembentukan radikal bebas sehingga terjadi kerusakan pada sel β pankreas dan akhirnya mengganggu produksi insulin (Munjiati, 2021: 62). Kondisi tikus dalam merespon HFD dan STZ yang tidak sama juga menjadikan kerusakan pada sel β pankreas yang berbeda-beda pula meskipun dosis yang diberikan jumlahnya sama (N. Fitriani & Erlyn, 2019: 73)

b. Pengkondisian Tikus Hiperglikemia

Pengkondisian hiperglikemia pada hewan coba tikus dengan pemberian HFD dan injeksi STZ dilakukan selama 60 hari setelah masa adaptasi dan didapatkan hasil kadar glukosa darah *pretest* pada hari ke-73.

Tabel 13. Rerata Kadar Glukosa Darah *Pretest*

Kelompok	N	Rerata \pm SD (mg/dL)
KS	7	109,71 \pm 5,14
KN	6	119,05 \pm 4,28
K1	7	134,73 \pm 10,05
K2	6	128,00 \pm 5,04
P1	7	132,83 \pm 6,55
P2	7	137,96 \pm 15,24

Keterangan:

Kelompok KS = kelompok sehat

Kelompok KN = kelompok sakit (hiperglikemia)

Kelompok K1 = kelompok hiperglikemia dengan perlakuan obat *quercetin* 15 mg/kg BB

Kelompok K2 = kelompok hiperglikemia dengan perlakuan obat metformin 62,5 mg/kg BB

Kelompok P1 = kelompok hiperglikemia dengan perlakuan kefir madu 1,8 ml/200 gr BB tikus yang diberikan sesudah sakit

Kelompok P2 = kelompok hiperglikemia dengan perlakuan kefir madu 1,8 ml/200 gr BB tikus yang diberikan sebelum dan sesudah sakit

Kadar glukosa darah puasa (GDP) hewan coba tikus terukur normal jika 58-110 mg/dL (Kawatu *et al.*, 2013: 83; Muafa, 2023: 62). Sedangkan kadar GDP >110 mg/dL masuk dalam kategori hiperglikemia (Wahjuni, 2017: 161). Dan kriteria diagnosis diabetes melitus ditunjukkan dengan kadar GDP sebesar ≥ 200 mg/dL (Braunwald *et al.*, 2008: 942). Berdasarkan tabel diatas, kelompok KS memiliki kadar GDP yang paling rendah karena kelompok ini merupakan kelompok kontrol sehat. Sedangkan kadar GDP tertinggi yaitu kelompok P2 yang merupakan kelompok perlakuan preventif. Perbedaan peningkatan kadar GDP yang tidak merata dengan induksi STZ juga menjelaskan bahwa bervariasinya kadar GDP terjadi karena mekanisme kerja reseptor induksi agen STZ pada setiap tubuh tikus dalam merusak fungsi sel β pankreas yang berbeda-beda (Kurnia & Yulianti, 2022: 35). Oleh karena itu berdasarkan kadar GDP yang dihasilkan ketika *pretest*, semua kelompok kecuali kelompok KS (kontrol sehat) mengalami kondisi hiperglikemia yang ditandai dengan kadar GDP >110 mg/dL.

2. Hasil Analisis Data

a. Analisis Univariat

Pengukuran kadar GDP hewan coba tikus dilakukan dengan metode GOD-PAP. Pengukuran dilakukan pada semua kelompok pada hari ke-8 untuk *baseline*, hari ke-73 untuk *pretest*, dan hari ke-95 untuk *posttest*. Berikut adalah rerata kadar GDP yang didapatkan setelah dilakukan pengujian pada semua kelompok.

Tabel 14. Rerata Kadar Glukosa Darah Aklimasi *Pretest* dan *Posttest*

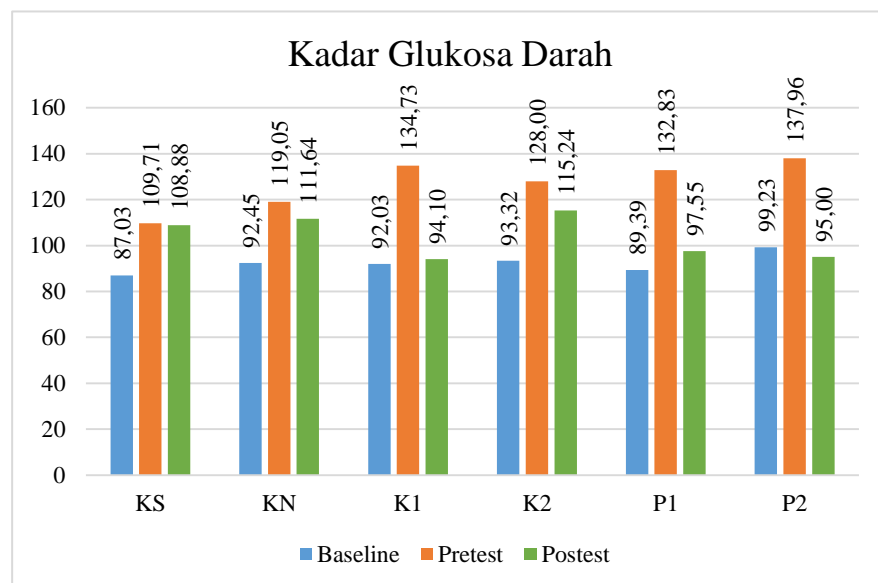
Kelompok	N	Kadar GDP (mg/dL)			Persentase Penurunan <i>Pretest</i> dan <i>Posttest</i>
		<i>Baseline</i>	<i>Pretest</i>	<i>Posttest</i>	
KS	7	87,03	109,71	108,88	1%
KN	6	92,45	119,05	111,64	7%
K1	7	92,03	134,73	94,10	43%
K2	6	93,32	128,00	115,24	11%
P1	7	89,39	132,83	97,55	36%

Kelompok	N	Kadar GDP (mg/dL)			Persentase Penurunan <i>Pretest</i> dan <i>Posttest</i>
		<i>Baseline</i>	<i>Pretest</i>	<i>Posttest</i>	
P2	7	99,23	137,96	95,00	45%

Keterangan:

- Kelompok KS = kelompok sehat
- Kelompok KN = kelompok sakit (hiperglikemia)
- Kelompok K1 = kelompok hiperglikemia dengan perlakuan obat *quercetin* 15 mg/kg BB
- Kelompok K2 = kelompok hiperglikemia dengan perlakuan obat metformin 62,5 mg/kg BB
- Kelompok P1 = kelompok hiperglikemia dengan perlakuan kefir madu 1,8 ml/200 gr BB tikus yang diberikan sesudah sakit
- Kelompok P2 = kelompok hiperglikemia dengan perlakuan kefir madu 1,8 ml/200 gr BB tikus yang diberikan sebelum dan sesudah sakit

Rerata kadar GDP di masing-masing kelompok disajikan dalam bentuk diagram batang guna mempermudah pembacaan hasil penelitian. Berikut penyajian datanya dapat dilihat pada Gambar 12.



Gambar 12. Diagram Batang Rerata Kadar GDP *Baseline*, *Pretest*, dan *Posttest*

Berdasarkan data pada Tabel 14 dan diagram batang menunjukkan hasil bahwa rerata kadar GDP *baseline* tetap berada pada kadar GDP normal, artinya tikus dapat melewati tahap adaptasi tanpa muncul kondisi yang menyebabkan tikus harus dilakukan *drop*

out. Hasil rerata kadar GDP *pretest* menunjukkan kondisi hiperglikemia yang dibuktikan dengan peningkatan kadar GDP >110 mg/dL pada semua kelompok karena pemberian HFD dan diinduksi STZ kecuali kelompok KS (kelompok sehat). Sedangkan hasil rerata kadar GDP *posttest* terjadi penurunan pada semua kelompok. Persentase penurunan kadar GDP tertinggi terjadi pada kelompok preventif P2 (diberikan kefir madu sebelum sakit dan setelah sakit) yang mencapai 45%.

b. Analisis Bivariat

1) Uji Normalitas

Uji normalitas menyatakan data dapat terdistribusi normal yang ditunjukkan oleh hasil uji normalitas Shapiro-Wilk dengan nilai $p > 0,05$. Uji normalitas Shapiro-Wilk digunakan karena total sampel kurang dari 50. Berdasarkan data kadar GDP *baseline*, *pretest*, dan *posttest* setelah dilakukan uji normalitas maka didapatkan hasil bahwa data terdistribusi normal pada semua kelompok ($p > 0,05$).

Tabel 15. Hasil Uji Normalitas Data Shapiro-Wilk

	Kelompok	Statistik	Derajat	
			Kebebasan	Nilai p
			(df)	
Kadar GDP <i>Baseline</i>	KS	0,200	7	0,881
	KN	0,123	6	0,189
	K1	0,200	7	0,584
	K2	0,200	6	0,324
	P1	0,200	7	0,342
	P2	0,200	7	0,156
Kadar GDP <i>Pretest</i>	KS	0,200	7	0,913
	KN	0,200	6	0,491
	K1	0,197	7	0,354
	K2	0,200	6	0,591
	P1	0,200	7	0,553
	P2	0,200	7	0,196
Kadar GDP <i>Posttest</i>	KS	0,200	7	0,114
	KN	0,140	6	0,067
	K1	0,200	7	0,797
	K2	0,200	6	0,598
	P1	0,200	7	0,877
	P2	0,133	7	0,179

2) Uji Homogenitas

Uji homogenitas dapat menyatakan varians data sama (homogen) yang ditunjukkan dari hasil uji *Homogeneity of Variances (Lavene's Test of Variance)* dengan nilai $p > 0,05$. Berdasarkan data kadar GDP *baseline*, *pretest*, dan *posttest* setelah dilakukan uji homogenitas maka didapatkan hasil bahwa varians data sama (homogen) pada GDP *baseline* ($p = 0,382$) dan GDP *posttest* ($p = 0,087$), sedangkan pada kadar GDP *pretest* menunjukkan varians data tidak sama atau tidak homogen ($p = 0,004$).

Tabel 16. Hasil Uji Homogenitas *Lavene's Test*

	Satastistik <i>Lavene</i>	Derajat Kebebasan 1 (df1)	Derajat Kebebasan 2 (df2)	Nilai p
Kadar GDP <i>Baseline</i>	1,094	5	34	0,382
Kadar GDP <i>Pretest</i>	4,261	5	34	0,004
Kadar GDP <i>Posttest</i>	2,117	5	34	0,087

3) Uji *One way* ANOVA dan *post hoc* DMRT

Uji *One way* ANOVA bertujuan untuk menentukan apakah terdapat pengaruh yang signifikan dari berbagai perlakuan terhadap kelompok tersebut. Syarat uji *One way* ANOVA yaitu data terdistribusi normal dan varians data seragam (homogen). Uji *One way* ANOVA dapat menyatakan adanya perbedaan secara signifikan ketika nilai $p < 0,05$. Karena syarat normalitas dan homogenitas sudah terpenuhi maka uji *One way* ANOVA dapat dilakukan. Berdasarkan data kadar GDP *baseline*, *pretest*, dan *posttest* setelah dilakukan uji *One way* ANOVA maka didapatkan nilai $p < 0,05$ pada semua kelompok yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompoknya.

Uji *post hoc* DMRT (*Duncan Multiple Range Test*) merupakan uji lanjutan dari uji *One Way* ANOVA. Uji ini diperlukan untuk mengevaluasi perbedaan bermakna antara setiap kelompok dengan kelompok perlakuan. Dari hasil uji *post*

hoc DMRT didapatkan hasil pada GDP *Baseline* terdapat perbedaan secara signifikan pada kelompok P2 dengan kelompok KS, KN, K1, K2, dan P1. Pada GDP *Pretest* didapatkan hasil terdapat perbedaan secara signifikan pada kelompok KS dan KN dengan kelompok K1, K2, P1, dan P2. Sedangkan pada GDP *Posttest* didapatkan hasil terdapat perbedaan secara signifikan pada kelompok KN dan K2 dengan kelompok K1, P1, P2. Berdasarkan data kadar GDP *baseline*, *pretest*, dan *posttest* setelah dilakukan uji *One way* ANOVA dan *post hoc* DMRT maka didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 17. Hasil Uji One Way ANOVA

			N	Rerata ± SD (mg/dL)	Nilai p
Kadar Glukosa Darah <i>Baseline</i>	KS	7	87,03 ± 4,72 ^a	0,001	
	KN	6	92,45 ± 3,80 ^a		
	K1	7	92,03 ± 4,69 ^a		
	K2	6	91,95 ± 7,42 ^a		
	P1	7	87,63 ± 3,48 ^a		
	P2	7	99,23 ± 5,60 ^b		
Kadar Glukosa Darah <i>Pretest</i>	KS	7	109,71 ± 5,14 ^a	0,000	
	KN	6	119,05 ± 4,28 ^{ab}		
	K1	7	134,73 ± 10,05 ^c		
	K2	6	128,00 ± 5,04 ^{bc}		
	P1	7	132,83 ± 6,55 ^c		
	P2	7	137,96 ± 15,24 ^c		
Kadar Glukosa Darah <i>Posttest</i>	KS	7	108,88 ± 9,37 ^{ab}	0,011	
	KN	6	111,64 ± 9,91 ^b		
	K1	7	94,10 ± 9,33 ^a		
	K2	6	115,24 ± 14,78 ^b		
	P1	7	97,55 ± 12,38 ^a		
	P2	7	95,00 ± 19,21 ^a		

4) Uji *Paired T-Test*

Data kadar GDP *pretest* dan *posttest* dianalisis dengan menggunakan uji *paired t-test*. Uji ini dilakukan karena data terdistribusi normal. Uji *paired t-test* bertujuan untuk membandingkan antara kelompok *pretest* dan *posttest* apakah terdapat perbedaan atau tidak.

Tabel 18. Hasil Uji T Berpasangan (*Pretest* dan *Posttest*)

Kelompok	Sig. (2-tailed)	Perbedaan
KS	0,839	Tidak signifikan
KN	0,108	Tidak signifikan
K1	0,000	Signifikan
K2	0,052	Tidak Signifikan
P1	0,000	Signifikan
P2	0,006	Signifikan

Berdasarkan data hasil uji *paired t-test* terdapat beberapa kelompok yang menggambarkan adanya perbedaan secara signifikan dari data *pretest* dan *posttest* dengan nilai signifikansi ($p < 0,05$), yaitu pada kelompok K1, P1, dan P2 yang merupakan kelompok dengan perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian perlakuan pada kelompok ini berpengaruh signifikan pada hasil kadar GDP *posttest*.

B. Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dengan pemberian kefir madu terhadap kadar glukosa darah puasa tikus galur *Sprague dawley* hiperglikemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah kefir madu dapat berpengaruh dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa pada tikus yang diinduksi dengan kondisi hiperglikemia. Dalam pembahasan ini, hasil-hasil yang diperoleh dari pengamatan kadar glukosa darah, perubahan fisiologis tikus, serta mekanisme yang mungkin terkait dengan efek tersebut akan dianalisis dan dibandingkan dengan studi-studi sebelumnya. Pemahaman lebih mendalam mengenai pengaruh kefir madu diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap pengembangan terapi alternatif untuk pengelolaan hiperglikemia.

1. Pencapaian Kondisi Hiperglikemia

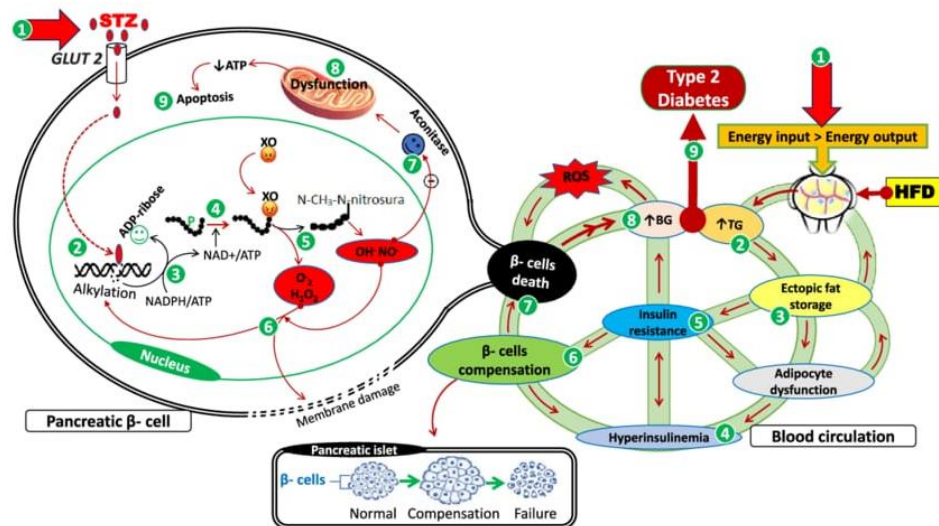
Kadar glukosa darah puasa (GDP) hewan coba tikus yang berada dalam kondisi hiperglikemia yaitu terukur >110 mg/dL (Wahjuni, 2017: 161). Berdasarkan rerata kadar GDP *pretest* yang terdapat pada Tabel 13,

didapatkan hasil kadar GDP pada kelompok KS yaitu sebesar 109,71 mg/dL yang masuk dalam kadar GDP normal. Hal ini terjadi karena kelompok ini merupakan kelompok kontrol sehat yang tidak mendapatkan perlakuan *High Fat Diet* (HFD) serta induksi *Streptozotocin* (STZ). Pada kelompok KN, K1, K2, P1, dan P2 mengalami kondisi hiperglikemia yang ditandai dengan kadar GDP >110 mg/dL karena pemberian HFD dan diinduksi STZ. Dengan kadar GDP tertinggi yaitu 137,96 mg/dL pada kelompok P2 yang merupakan kelompok preventif. Hal ini menjadikan tikus memenuhi dalam penelitian yang dikondisikan hiperglikemia.

Tingginya rerata kadar GDP *pretest* pada kelompok P2 dibandingkan dengan kelompok lain dapat didasarkan pada data rerata kadar GDP *baseline* setelah dilakukan uji *post hoc* DMRT pada Tabel 18. Hasil dari uji ini yaitu terdapat perbedaan secara signifikan pada kelompok P2 dengan kelompok KS, KN, K1, K2, dan P1. Artinya, kelompok P2 memiliki rerata kadar GDP *baseline* tertinggi dibandingkan kelompok lain. Sehingga dapat disimpulkan bahwa tingginya rerata kadar GDP *pretest* pada kelompok P2 juga sejalan karena rerata kadar GDP sebelumnya (*baseline*) juga lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya.

Pemberian HFD selama 66 hari dari hari ke-8 hingga hari ke-73 disertai injeksi STZ dosis 40 mg/kg BB secara berulang terbukti mampu menaikkan kadar GDP tikus. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nadif (2016: 48) yaitu dengan pemberian HFD selama 2 bulan dan induksi STZ peroral dapat menyebabkan kondisi hiperglikemia. Pemberian HFD dan injeksi STZ merupakan model diet paling menggambarkan patogenesis diabetes melitus pada manusia yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah. Pemberian HFD akan menyebabkan resistensi insulin, sedangkan injeksi STZ akan merusak sebagian sel β pankreas dan menghasilkan hiperglikemia stabil. Model ini akan memberikan manifestasi klinis berupa resistensi insulin dan defisiensi insulin (Chen & Wang, 2005: 313).

Model pemberian HFD dengan STZ dilakukan untuk menyamai kondisi klinis DM tipe 2 dari kondisi transisi resisten insulin (kondisi pradiabetes yang disebabkan oleh HFD) ke kondisi hiperglikemik yang sesungguhnya (dengan induksi STZ). Hal ini menunjukkan penurunan ekspresi protein GLUT-4 sitosol di hipokampus tikus, di mana kadar protein GLUT-4 sitosol dan membran GLUT-4 yang dimediasi P-Akt translokasi di neuron hipokampus berkurang selama diabetes. Hal ini menginduksi gangguan regulasi insulin diikuti oleh gangguan sinyal Akt yang memicu rendahnya ambilan glukosa (Hussain *et al.*, 2019: 115)



Gambar 13. Mekanisme STZ dan HFD dalam menginduksi Hiperglikemia
(Sumber: Gudise & Chowdhury, 2020: 2).

Berdasarkan Gambar 13 terdapat STZ (analog glukosa sitotoksik) bermigrasi melalui transporter GLUT-2 dan menyebabkan alkilasi DNA pada posisi ke-6 gugus guanin dari sel β target dengan mentransfer gugus CH_3 ke DNA yang menyebabkan fragmentasi DNA dan glikosilasi protein. Hal ini mengakibatkan inisiasi enzim ADP-ribose untuk memperbaiki DNA dan penggunaan energi sebagai ATP yang selanjutnya menyebabkan berkurangnya simpanan ATP dan NAD^+ seluler. Adanya hal ini mengakibatkan pembentukan protein defosforilasi (substrat untuk *xantin oksidase*) dan pembentukan ROS (spesies oksigen reaktif) seperti

oksigen dan hidrogen peroksida dan protein rantai samping nitro-metil-N-nitrosourea, yang dapat membebaskan radikal hidroksil dan oksida nitrat. Selanjutnya, radikal hidroksil berlebih bermigrasi ke sitosol dan mengaktifkan akonitase, yang menyebabkan disfungsi mitokondria dan pengurangan ATP lebih lanjut, yang menyebabkan pembentukan ROS yang ketat. Terbentuknya ROS ini merusak membran plasma dan nekrosis sel β untuk menginduksi kematian sel terprogram dan penurunan ketersediaan insulin yang menyebabkan hiperglikemia (Gudise & Chowdhury, 2020: 2).

2. Peran Kefir Madu terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah

Peran kefir madu terhadap penurunan kadar glukosa darah dapat diketahui setelah dilakukan analisis data dengan menggunakan uji *one-way ANOVA*, uji *post hoc*, dan uji *paired t-test*. Dari hasil penelitian ini, setelah dilakukan uji *paired t-test* berdasarkan Tabel 19, didapatkan hasil yaitu terjadi penurunan kadar GDP secara signifikan ($p < 0,05$) pada kelompok K1, P1, dan P2. Artinya perlakuan selama 21 hari yang diberikan pada masing-masing kelompok mampu menurunkan kadar GDP pada tikus yang mengalami hiperglikemia. Kelompok K1 adalah kelompok perlakuan dengan obat *quercetin* sedangkan kelompok P1 yaitu kelompok perlakuan dengan kefir madu dosis 1,8 ml/200 gr BB dan P2 yaitu kelompok perlakuan dengan kefir madu dosis 1,8 ml/200 gr BB yang diberikan ketika sebelum dan sesudah sakit. Penurunan nilai rerata kadar GDP terbesar terjadi pada kelompok P2 yaitu sebesar 45%, nilai ini hampir sama dengan kelompok K1 yaitu sebesar 43%. Sedangkan pada P1 juga terjadi penurunan kadar GDP yaitu sebesar 36%. Artinya pemberian kefir madu 1,8 ml/200 gr BB yang diberikan sebelum dan sesudah sakit memiliki efek yang sama dengan obat *quercetin* 15 mg/kgBB yang diberikan setelah sakit dalam menurunkan kadar GDP pada tikus dengan hiperglikemia.

Sedangkan pada kelompok K2 yang merupakan kelompok perlakuan dengan obat metformin 62,5 mg/kgBB, setelah dilakukan uji *paired t-test*

berdasarkan Tabel 19 didapatkan hasil tidak ada perbedaan secara signifikan ($p=0,052$). Akan tetapi berdasarkan data rerata kadar GDP *pretest* dan *posttest*, diperoleh hasil penurunan nilai rerata kadar GDP yang terdapat pada Tabel 14 yaitu sebesar 11%. Jika hal ini dibandingkan dengan kelompok kontrol sakit (KN) yang hanya sebesar 7%, maka nilai penurunan kadar GDP kelompok K2 yaitu kelompok dengan pemberian obat metformin masih dapat diartikan mampu menurunkan kadar GDP pada tikus dengan hiperglikemia, meskipun tidak signifikan secara statistik. Hal ini dapat terjadi karena efek metformin terbatas pada penurunan kadar glukosa darah di perifer, maka hasil histologi pankreas pada kelompok yang hanya menerima perlakuan metformin masih ditemukan nekrosis dan degenerasi sel pankreas. Metformin berfungsi dengan mengatur produksi insulin di hati dan otot, namun tidak memberikan efek langsung pada sel beta pankreas, sehingga pankreas tetap rentan terhadap kerusakan akibat stres oksidatif (E. D. Yanti *et al.*, 2019: 3–4).

Quercetin yang diberikan pada kelompok K1 menurunkan glukosa darah melalui aksi antioksidan. *Quercetin* membantu kerja insulin dengan merangsang aktivitas *AMP-Activated Protein Kinase* (AMPK) yang berfungsi dalam meningkatkan transkripsi dan translasi dari GLUT-4 sehingga terjadi peningkatan penyerapan glukosa oleh insulin (Bule *et al.*, 2019: 497). Metformin yang diberikan pada kelompok K2 menurunkan kadar glukosa meliputi stimulasi glikolisis langsung yang terjadi pada jaringan perifer dengan meningkatkan pengeluaran glukosa dari darah, mengurangi glukoneogenesis hati, memperlambat absorpsi glukosa dari darah, mengurangi kadar glukagon dalam plasma, dan meningkatkan pengikatan insulin pada reseptor insulin. Kerja metformin dalam menurunkan glukosa darah tidak berkaitan dengan perbaikan sel β pankreas (O. M. Prameswari & Widjanarko, 2014: 23).

Pemberian kefir madu pada kelompok perlakuan P1 dan P2 memberikan hasil persentase penurunan kadar GDP yang cukup besar jika

dibandingkan dengan kelompok kontrol sakit (KN) yang tidak diberikan intervensi apapun serta kelompok K2 yaitu kelompok yang diberi intervensi obat *metformin*. Maka dapat disimpulkan bahwa pemberian kefir madu efektif dalam menurunkan kadar GDP tikus hiperglikemia, bahkan lebih baik jika dibandingkan dengan obat *metformin*. Kefir berperan melalui berbagai mekanisme dalam menurunkan kadar GDP.

Studi yang dilakukan oleh Salsabila *et al.*, (2020: 25) menunjukkan penurunan kadar GDP yang signifikan pada kelompok tikus sindrom metabolik yang diberikan sinbiotik kefir tepung pisang batu. Selain itu, hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian yang menunjukkan penurunan kadar glukosa darah tikus dengan diberikan kefir ekstrak bunga rosella (Masdianti, 2021: 4). Berdasarkan pertimbangan besar penurunan rerata kadar GDP, maka pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa kelompok P2 merupakan model yang paling optimal dibandingkan dengan kelompok P1 dalam menurunkan kadar GDP tikus hiperglikemia.

Kefir merupakan produk fermentasi yang menjadi alternatif dalam pencegahan serta pengobatan diabetes melitus beserta penyakit penyerta lainnya (Pimenta *et al.*, 2018: 1902). Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa setelah 4 minggu dilakukan pemberian kefir susu kambing kombinasi susu kedelai pada tikus didapatkan hasil bahwa produk ini secara signifikan mampu menurunkan kadar glukosa darah hingga sebesar 225,95 mg/dL (Muntafiah *et al.*, 2015: 617). Penelitian lain menyebutkan bahwa terjadi penurunan kadar glukosa darah tikus pada kelompok percobaan yang diintervensi sinbiotik kefir tepung pisang batu (Khoiriyah *et al.*, 2020: 280).

Kefir madu merupakan produk probiotik dengan kandungan bakteri asam laktat (BAL) mencapai $3,50 \times 10^{10}$ CFU/ml. Produk probiotik adalah produk pangan yang mengandung BAL dengan jumlah bakteri baik $>10^6$ CFU/ml (Saputra, 2023: 76). Bakteri probiotik ini dapat memperbaiki kadar glukosa darah, dengan peningkatan bakteri gram positif pada usus sehingga kadar GDP mengalami penurunan. Probiotik memperbaiki

efektivitas dalam memelihara sensitivitas insulin dengan cara menghambat aktivitas jalur inflamasi akibat mikroorganisme patogen, lipopolisakarida, ataupun asam lemak bebas. Oleh karena itu, konsumsi probiotik dalam jangka waktu tertentu dapat menurunkan kadar GDP (Winarsi *et al.*, 2022: 87). Bakteri probiotik juga menghasilkan *short chain fatty acid* (SCFA) yang dapat menghambat terjadinya glukoneogenesis sehingga dapat menekan produksi glukosa serta menurunkan resistensi insulin (Gomes *et al.*, 2014: 1).

Mekanisme probiotik dalam menurunkan kadar glukosa darah yaitu dengan merangsang sekresi GLP-1. Probiotik dapat memengaruhi metabolit flora usus dengan mengatur struktur flora usus, mengaktifkan jalur metabolisme dalam tubuh inang, dan merangsang sekresi GLP-1 oleh sel-L usus. Hal ini menurunkan resiko diabetes melitus karena glukosa darah turun serta meningkatkan kapasitas antioksidan sel inang dengan meningkatkan kandungan peroksida dismutase dalam tubuh, yang membantu membersihkan radikal bebas dan mengurangi terjadinya komplikasi adanya glukosa darah tinggi seperti diabetes melitus (Shen *et al.*, 2024: 2).

Penambahan madu bunga randu dalam kefir akan mengurangi rasa asam dan meningkatkan nilai organoleptik dari kefir. Selain itu, madu juga memperkaya kandungan gizi pada produk kefir. Madu diketahui memiliki nilai gizi yang tinggi, seperti vitamin, beta karoten, asam fenol, flavonoid, dan beberapa mineral makro dan mikro. Kefir madu memiliki kandungan flavonoid mencapai 26 mg QE/100 g. Flavonoid yaitu salah satu antioksidan yang mampu mencegah atau menangkal radikal bebas. Flavonoid bekerja dengan menghambat fosfodiesterase sehingga meningkatkan kadar cAMP dalam sel β pankreas. Kenaikan cAMP ini menyebabkan penutupan kanal K^+ ATP pada membran sel β , yang mengarah pada depolarisasi membran dan pembukaan saluran Ca tergantung-voltasi, sehingga ion Ca masuk ke dalam sel lebih cepat. Peningkatan ion Ca dalam sitoplasma sel β kemudian merangsang sekresi

insulin. Selain itu, flavonoid juga menghambat GLUT-2 pada mukosa usus yang mengurangi penyerapan glukosa dan fruktosa sehingga menurunkan kadar glukosa darah. Mekanisme ini menunjukkan bahwa penghambatan GLUT-2 dapat dijadikan terapi potensial untuk mengatur kadar gula darah (Ovikariani & Sa'adah, 2024: 42).

Pada penelitian terdahulu dijelaskan bahwa flavonoid pada tanaman meniran yang ditambahkan pada kefir bening memiliki kemampuan hipoglikemik sehingga mampu menurunkan kadar GDP pada hewan coba yang diinduksi STZ, selain itu zat ini juga memiliki kemampuan sebagai antidiabetik (Judiono *et al.*, 2010: 116). Flavonoid memiliki kemampuan dalam mengontrol kadar gula darah yaitu dengan menurunkan resistensi insulin, meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan intoleransi terhadap glukosa, menurunkan absorpsi glukosa, mengoptimalkan kerja organ pankreas dengan meningkatkan sensitivitas sel β pankreas. Peningkatan kerja sel β pankreas mendorong terbentuknya hormon insulin yang dibutuhkan untuk mengatur glukosa darah (Bai *et al.*, 2019: 934). Sehingga kadar glukosa darah tetap terkontrol yang berpengaruh dalam menurunkan kadar glukosa dalam darah.

BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan peneliti, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Pemberian kefir madu dengan dosis 1,8 ml/200 gr BB selama 21 hari pada tikus galur *Sprague dawley* yang diinduksi hiperglikemia menunjukkan adanya perubahan signifikan pada kadar glukosa darah puasa. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kefir madu dapat mempengaruhi kadar glukosa darah tikus *Sprague dawley* hiperglikemia.
2. Pemberian kefir madu berpengaruh terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus terkait adanya senyawa flavonoid sebagai antidiabetik dengan kemampuan hipoglikemik. Ditunjukkan dengan tikus yang diberi kefir madu menunjukkan penurunan kadar glukosa darah (sebesar 36% pada kelompok P1 dan 45% pada kelompok P2) yang lebih signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (sebesar 1% pada kelompok KS dan 7% pada kelompok KN). Hal ini menunjukkan bahwa kefir madu memiliki potensi sebagai terapi yang dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus yang mengalami hiperglikemia.

B. Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, terdapat potensi kefir madu dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus galur *Sprague dawley* yang diinduksi hiperglikemia. Oleh karena itu, disarankan agar penelitian lebih lanjut dilakukan untuk mengeksplorasi dosis optimal kefir madu dalam mengurangi kadar glukosa darah, serta efektivitas jangka panjang penggunaannya. Penelitian selanjutnya juga dapat mempertimbangkan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil, yaitu seperti penimbangan pakan hewan coba.

DAFTAR PUSTAKA

- ADA. (2017). *Standards of Medical Care in Diabetes 2017* (Vol. 40). American Diabetes Association.
- Adiguna, B., & Sutapa, P. (2019). Pengaruh Pemberian Suplemen BCAA terhadap MDA, BUN dan Kreatinin pada Tikus Putih Jantan setelah Forced Swimming Test. *Tesis*. Universitas Negeri Yogyakarta. <https://eprints.uny.ac.id/67831/>
- Aida, N. (2017). Pembuatan Edible Film dari Pati Sukun (*Artocarpus altilis*) dengan Penambahan Ekstrak Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) sebagai Sumber Belajar Siswa pada Materi Polimer di Sekolah Menengah Atas Negeri 1 Kampar dan Sekolah Menengah Atas Negeri 1 Kampar Timur. *Tesis*. Universitas Islam Negeri Sultan Syarif Kasim Riau. <http://repository.uin-suska.ac.id/18090/>
- Altherr, E., Aundrea, R., Darian, K., & Qijun, T., Ali D. (2021). Long-Term High Fat Diet Consumption Reversibly Alters Feeding Behavior Via a Dopamine-Associated Mechanism in Mice. *Behavioural Brain Research*, 414 (1). <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113470>
- Amalia, F. (2015). The Effect of Honey in Diabetes Mellitus. *Jurnal Majority*, 4(2). <https://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/519>
- Anam, C., Aziz, F., Febrina, F., & Dian, N. (2022). Manfaat Susu Kambing Etawa bagi Masyarakat Kampung Ekologi Temas Kota Batu. *Jurnal Aplikasi Dan Inovasi Ipteks "Soliditas" (J-Solid)*, 5(1), 149–154. <https://doi.org/10.31328/js.v5i1.3583>
- Anes, A. (2014). Efek Pemberian Ekstrak Daun Binahong (*Anredera cordifolia*) terhadap Profil Sel Beta Pankreas pada Tikus Wisar Diabetes Mellitus Tipe 2. *Skripsi*. Universitas Brawijaya.
- Anies. (2018). Penyakit Degeneratif: Mencegah dan Mengatasi Penyakit Degeneratif dengan Perilaku dan Pola Hidup Modern yang Sehat. Yogyakarta: Ar-Ruzz Media.
- Anita, D. C. (2015). Kadar Glukosa Darah dan Malondialdehid Ginjal Tikus Diabetes yang Diberi Latihan Fisik. *IJNP (Indonesian Journal of Nursing Practices)*, 1(2), 109–116. <https://doi.org/10.18196/ijnp.v1i2.651>
- Anwar, A. P. M. (2021). The Physiochemical Properties of Kefir Using Honey Concentrations. *Canrea Journal: Food Technology, Nutritions, and Culinary*, 4(1), 1–16.
- Aristya, A. L., Legowo, A. M., & Al-Baarri, A. N. (2013). Total Asam, Total Yeast, dan Profil Protein Kefir Susu Kambing dengan Penambahan Jenis dan

- Konsentrasi Gula yang Berbeda. *Jurnal Pangan Dan Gizi*, 4(1).
<https://doi.org/10.26714/jpg.4.1.2013.%p>
- Asrizal, M. T. (2017). Perbandingan Pemberian Madu Hutan dan Madu Budidaya pada Menit Ke-30 terhadap Glukosa Darah Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung Angkatan 2015. *Skripsi*. Universitas Lampung.
<http://digilib.unila.ac.id/25364/>
- Authoria, N. A., Wijayanti, L. W., & Febrinasari, R. P. (2023). Efektivitas Kuersetin dari Ekstrak Apel Lokal terhadap Berat Badan dan Glukosa Darah Puasa Tikus Model Diabetes. *Gizi Indonesia*, 46(2), 171–180.
<https://doi.org/10.36457/gizindo.v46i2.847>
- Azizi, N. F., Kumar, M. R., Yeap, S. K., Abdullah, J. O., Khalid, M., Omar, A. R., Osman, M. A., Mortadza, S. A. S., & Alitheen, N. B. (2021). Kefir and Its Biological Activities. *Journal Foods*, 10(6), 1–26.
<https://doi.org/10.3390/foods10061210>
- Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan. (2023). *Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 dalam Angka*. Kemenkes BKKP.
https://drive.google.com/file/d/1rjNDG_f8xG6-Y9wmhJUnXhJ-vUFevVJC/view
- Badan Standarisasi Nasional (BSN). (2011). *SNI 01-3141-2011 Susu Segar*. Badan Standarisasi Nasional.
- Badan Standarisasi Nasional (BSN). (2018). *SNI 8664-2018 Madu*. Badan Standarisasi Nasional.
- Bai, L., Li, X., He, L., Zheng, Y., Lu, H., Li, J., Zhong, L., Tong, R., Jiang, Z., Shi, J., & Li, J. (2019). Antidiabetic Potential of Flavonoids from Traditional Chinese Medicine: A Review. *The American Journal of Chinese Medicine*, 47(05), 933–957. <https://doi.org/10.1142/S0192415X19500496>
- Bilous, R., & Donnelly, R. (2014). *Buku Pegangan Diabetes Edisi 4* (4th ed.). Jakarta: Bumi Medika.
- Braunwald, E., Stephen Hauser, L. Dennis, J. Kasper, Larry Jameson, D. Longo, & Anthony S. Fauci. (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (17th ed.). California, United States: McGraw-Hill Companies, Inc.
- Bule, M., Abdurahman, A., Nikfar, S., Abdollahi, M., & Amini, M. (2019). Antidiabetic effect of quercetin: A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 125, 494–502. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.037>
- Ceballos, L. S., Morales, E. R., de la Torre Adarve, G., Castro, J. D., Martínez, L. P., & Sampelayo, M. R. S. (2009). Composition of Goat and Cow Milk Produced Under Similar Conditions and Analyzed by Identical Methodology. *Journal of Food Composition and Analysis*, 22(4), 322–329.
<https://doi.org/10.1016/j.jfca.2008.10.020>

- Chayati, I. (2012). Sifat Fisikokimia Madu Monoflora dari Daerah Istimewa Yogyakarta dan Jawa Tengah. *Agritech*, 28(1), 9–14. <https://doi.org/10.22146/agritech.9779>
- Chen, D., & Wang, M.-W. (2005). Development and application of rodent models for type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 7(4), 307–317. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00392.x>
- Chikezie, P., Ojiako, O., & Ogbuji, A. (2015). Oxidative Stress in Diabetes Mellitus. *International Journal of Biological Chemistry*, 9(3), 92–109. <https://doi.org/10.17311/ijbc.2015.92.109>
- Datu, O. S., Lebang, J. S., & Suoth, E. J. (2023). Efek Pemberian Ekstrak Buah Salak (*Salacca zalacca*) dalam Menurunkan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Model Diabetes Melitus. *Jurnal MIPA*, 12(1), 30–33. <https://doi.org/10.35799/jm.v12i1.44267>
- Dedual, M. A., Wueest, S., Borsigova, M., & Konrad, D. (2019). Intermittent Fasting Improves Metabolic Flexibility in Short-Term High-Fat Diet-Fed Mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 317(5), 773–782. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00187.2019>
- Depkes. (2008). *Pedoman Pengendalian Tikus Khusus di Rumah Sakit*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dzulfikri, D. A., Rakhmat, I. I., & Jusuf, H. (2017). Perbandingan Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun dengan Glibenklamid terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Melitus yang Diinduksi oleh Aloksan. *Jurnal Unjani*, 1(1), 1–11.
- Eleazu, C. O., Eleazu, K. C., Chukwuma, S., & Essien, U. N. (2013). Review of the Mechanism of Cell Death Resulting from Streptozotocin Challenge in Experimental Animals, its Practical Use and Potential Risk to Humans. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 12(1), 60. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-60>
- Fatma, I. I., Haryanti, S., & Suedy, S. W. A. (2017). Uji Kualitas Madu pada Beberapa Wilayah Budidaya Lebah Madu di Kabupaten Pati. *Jurnal Akademika Biologi*, 6(2), 58–65.
- Febrianingsih, E. (2019). Pengaruh Pemberian Diet High Fat High Fructose terhadap Jumlah Sel Busa dan Ketebalan Dinding pada Aorta Tikus Sprague Dawley Jantan Model Obesitas. *Skripsi*. Universitas Brawijaya.
- Firdaus. (2016). Peran Ekstrak Nutrasetikal Galohgor Untuk Mengatasi Resistensi Insulin Pada Tikus Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin (STZ). *Tesis*. Istitut Pertanian Bogor. <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/81205>
- Firdaus, Rimbawan, Marliyati, S. A., & Roosita, K. (2016). Model Tikus Diabetes yang Diinduksi Streptozotocin-Sukrosa untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Melitus Gestasional. *Jurnal MKMI*, 12(1). <https://journal.unhas.ac.id/index.php/mkmi/article/view/550>

- Firmansyah, M. V. (2021). Probiotik sebagai Komponen Bioaktif dalam Kefir Susu Kambing. *Skripsi*. Universitas Brawijaya. <http://repository.ub.ac.id/id/eprint/188314/>
- Fitriani, N. E., Akhmad, S. A., & Lestariana, W. (2014). Efek Kuersetin terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa pada Tikus Diabetes Melitus Tipe 2 yang Diinduksi dengan Streptozotocin- Nicotinamide. *JKKI : Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 6(2), 103–110. <https://doi.org/10.20885/JKKI.Vol6.Iss2.Art7>
- Fitriani, N., & Erlin, P. (2019). Aktivitas Antidiabetik Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Ciplukan (*Physalis angulata*) dan Daun Gaharu (*Aquilaria malaccensis*) pada Tikus Diabetes. *Syifa' Medika: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 9(2), 70–78. <https://doi.org/10.32502/sm.v9i2.1660>
- Gomes, A. C., Bueno, A. A., de Souza, R. G. M., & Mota, J. F. (2014). Gut Microbiota, Probiotics and Diabetes. *Nutrition Journal*, 13, 60. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-60>
- Grossmann, R. E., & Tangpricha, V. (2010). Evaluation of Vehicle Substances on Vitamin D Bioavailability: A Systematic Review. *Molecular Nutrition & Food Research*, 54(8), 1055–1061. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900578>
- Gudise, V., & Chowdhury, B. (2020). Molecular Mechanisms and the Vital Roles of Resistin, TLR 4, and NF-KB in Treating Type 2 Diabetic Complication. *Journal of Basic and Applied Sciences*, 9(54), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s43088-020-00078-4>
- Handayani, T. H., Budiman, M. A., Amalia, R. L. R., Pribadi, A., Elfirta, R. R., & Ferdian, P. R. (2022). Aktivitas Antioksidan, Total Fenolik, dan Total Flavonoid Madu Apis mellifera dari Hutan Akasia (*Accacia crassicarpa*) Riau, Indonesia dengan Beberapa Perlakuan Pengeringan. *Jurnal Biologi Indonesia*, 18(2), 231–243. <https://doi.org/10.47349/jbi/18022022/231>
- Hardiansyah, A. (2020). Identifikasi Nilai Gizi dan Potensi Manfaat Kefir Susu Kambing Kaligesing. *Journal of Nutrition College*, 9(3), 208–214.
- Hardiansyah, A. (2023). *Buku Ajar Metodologi Penelitian Gizi* (1st ed.). Mazda Media.
- Hardiansyah, A., & Kusuma, H. H. (2022). Optimalisasi Kualitas Organoleptik dan Aktivitas Antioksidan Kefir Susu Kambing dengan Penambahan Madu Lokal Bunga Randu. *Journal of Nutrition College*, 11(4), 278–284.
- Husna, F., Suyatna, F. D., Arozal, W., & Purwaningsih, E. H. (2019). Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Science and Research*, 6(3), 131–141.
- Hussain, Y., Jain, S. K., & Samaiya, P. K. (2019). Short-Term Westernized (HFFD) Diet Fed in Adolescent Rats: Effect on Glucose Homeostasis, Hippocampal Insulin Signaling, Apoptosis and Related Cognitive and Recognition

- Memory Function. *Behavioural Brain Research*, 361, 113–121. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.12.042>
- Iftiyanti, A., Handian, F. I., & Lumadi, S. A. (2023). Pengaruh Pemberian Susu Kefir terhadap Kadar Glukosa Darah Lansia pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di Posyandu Lansia Desa Pandanlandung Kabupaten Malang. *Jurnal Keperawatan Terapan*, 9(1), 6–13. <https://doi.org/10.31290/joan.v9i1.3874>
- Indriputri, C., & Maulana, R. (2022). Pengaruh Pemberian Diet Tinggi Lemak terhadap Profil Lipid dan Gula Darah Puasa Serum Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Galur Wistar. *Higiene: Jurnal Kesehatan Lingkungan*, 8(3), Article 3. <https://doi.org/10.24252/higiene.v8i3.35819>
- Islamiah, A. R. (2016). Uji Toksisitas Akut Gelatin Babi pada Tikus Betina Galur Sprague Dawley. *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah. <http://repository.uinjkt.ac.id/dspace/handle/123456789/32154>
- Istawa, R. A., Fajri, R., & Arifin, D. Z. (2018). Daya Terima, Kadar Protein, Kadar Lipid dan Jumlah Mikroba pada Kefir Susu Sapi dan Kefir Susu Kambing sebagai Alternatif Minuman Probiotik. *Journal of Holistic and Health Sciences (Jurnal Ilmu Holistik dan Kesehatan)*, 2(2), 60–65. <https://doi.org/10.51873/jhhs.v2i2.27>
- Izzatunisa, R. (2022). Kajian Manfaat Konsumsi Kefir terhadap Peningkatan Hormon Insulin pada Penderita Diabetes Mellitus. *Skripsi*. Institut Pertanian Bogor. <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/113908>
- Jainata, D., Utama, B. I., & Desmawati, D. (2021). Pengaruh Probiotik dalam Menurunkan Kadar Gula Darah pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 2(4), 312–320. <https://doi.org/10.25077/jikesi.v2i4.487>
- Jaya, F. (2019). *1 Ilmu, Teknologi, dan Manfaat Kefir*. Malang: Universitas Brawijaya Press.
- Judiono, Hadisaputro, S., Djokomoeljanto, R. R. J., Laksono, B., & W, T. (2010). Studi Efektivitas Kefir Bening dan Meniran (*Philanthus niruri*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Hewan Tikus Wistar Hiperglikemia Diinduksi Streptozotocin. *Gizi Indonesia*, 33(2). <https://doi.org/10.36457/gizindo.v33i2.89>
- Julianto, B., & Rossi, E. (2016). Karakteristik Kimiawi dan Mikrobiologi Kefir Susu Sapi dengan Penambahan Susu Kedelai. *Jom Faperta*, 3(1), 1–11.
- Kadir, I. R. (2016). Pertumbuhan Bakteri Asam Laktat (BAL) Kandidat Probiotik Asal Saluran Pencernaan DOC Broiler terhadap Berbagai Kondisi Asam Lambung. *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Alauddin. <https://core.ac.uk/reader/198221740>
- Katzung, B. G. (2018). *Basic Clinical Pharmacology* (14th ed.). Mc Graw Education.

- Kawatu, C., Bodhi, W., & Mongi, J. (2013). Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Kucing-Kucingan (*Acalypha Indica* L.) terhadap Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan Galur Wistar (*Rattus norvegicus*). *Pharmacon*, 2(1). <https://doi.org/10.35799/pha.2.2013.1017>
- Kesekas, H. (2011). Antioxidant Properties of Kefir Produced from Different Cow and Soy Milk Mixtures. *Journal of Agricultural Sciences*, 17(3), 253–259.
- Khodijah. (2023). Analisis Viskositas, Keasaman, Kadar Gula Total, dan Laktosa pada Kefir Susu Kambing dengan Penambahan Madu Bunga Randu (*Cheiba pentandra* L.). *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Walisongo.
- Khoiriyah, D., Maryusman, T., & Herlina, S. (2020). Pengaruh Sinbiotik Kefir Pisang Batu terhadap Kadar Kolesterol-LDL dan Kolesterol-HDL Tikus Model Sindrom Metabolik. *Jurnal Bioteknologi Dan Biosains Indonesia*, 7(2), 280–288. <https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i2.3781>
- Kinteki, G. A., Rizqiati, H., & Hintono, A. (2019). Pengaruh Lama Fermentasi Kefir Susu Kambing Terhadap Mutu Hedonik, Total Bakteri Asam Laktat (BAL), Total Khamir dan pH. *Jurnal Teknologi Pangan*, 3(1), 42–50.
- Kurnia, I. T., & Yulianti, A. (2022). Pengaruh Seduhan Kopi Biji Salak (*Salacca edulis* Reinw) terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa Tikus Diabetes Mellitus. *Harena: Jurnal Gizi*, 3(1), 29–38. <https://doi.org/10.25047/harena.v3i1.3113>
- Kurniawati, Y. (2023). Pengaruh Pemberian Rebusan Jahe dan Madu Akasia terhadap Mual Muntah pada Ibu Hamil Trimester I di Wilayah Puskesmas Ciawi Tahun 2023. *Skripsi*. Universitas Nasional. <http://repository.unas.ac.id/8207/>
- Laurence, D. R., & A. L., B. (1964). Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics 1th Edition. Academic Press.
- Lenzen, S. (2008). The Mechanisms of Alloxan and Streptozotocin Induced Diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216–226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
- Lindawati, S. A., Sriyani, N. L. P., Hartawan, M., & Suranjaya, I. G. (2015). Study Mikrobiologis Kefir dengan Waktu Simpan Berbeda. *Majalah Ilmiah Peternakan*, 18(3). <https://doi.org/10.24843/MIP.2015.v18.i03.p03>
- Mahdi, C., Untari, H., & Padaga, M. (2018). Identification and Characterization of Bioactive Peptides of Fermented Goat Milk as a Sources of Antioxidant as a Therapeutic Natural Product. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 299(1), 1–6. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/299/1/012014>
- Maliangkay, H. P., Rumondor, R., & Walean, M. (2019). Uji Efektifitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia Mangostana* L) pada Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Chemistry Progress*, 11(1). <https://doi.org/10.35799/cp.11.1.2018.27909>

- Maryusman, T., Dien, C. D., & Mail, S. H. (2021). Uji Efektifitas Sinbiotik Kefir Tepung Pisang Batu terhadap Kadar Glukosa Darah dan Kadar Profil Lipid Tikus Model Sindrom Metabolik. *Media Gizi Indonesia*, 16(3), 296–305. <https://doi.org/10.20473/mgi.v16i3.296-305>
- Masdianti, Y. (2021). Uji Efektifitas Kefir Ekstrak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L) terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Yang diinduksi Streptozotocin. *Tesis*. STIFA Pelita Mas Palu.
- Maulidia, N. R. (2020). Uji Sitotoksitas Ekstrak Etanol 96% Daun Semanggi (*Marsilea crenata* C. Presi) pada Sel hFOB 1.19 dengan Metode Microtetrazolium (MTT) Assay. *Tesis*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Maulitaningtyas, A. (2021). Pengaruh Pemberian Air Perasan Lemon (*Citrus Limon*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. Universitas Sebelas Maret.
- Millah, S. S. (2022). Khasiat Madu Dalam Al-Qur'an dan Sains (Analisis QS. Al-Nahl Ayat 69 dalam Tafsir Mafātih Al-Gaib Karya Fakhruddin Al-Rāzi). *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Walisongo.
- Moeljanto, R. D. (2002). Khasiat dan Manfaat Susu Kambing: Susu Terbaik dari Hewan Ruminansia. *AgroMedia*.
- Moreno, S., Garcés-Rimón, M., Vera, G., Astier, J., Landrier, J. F., & Miguel, M. (2018). High Fat/High Glucose Diet Induces Metabolic Syndrome in an Experimental Rat Model. *Nutrients*, 10(10), 1502. <https://doi.org/10.3390/nu10101502>
- Muafa, F. (2023). Pengaruh Pemberian Jus Daun Kersen (*Muntingia calabura* L.) dan Lidah Buaya (*Aloe vera* L.) terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa dan Berat Badan pada *Rattus norvegicus* Jantan. *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Walisongo. <https://eprints.walisongo.ac.id/id/eprint/24509/>
- Mulyani, E., Pangesti, I., & Farabi, M. F. (2023). Perbedaan Kadar Glukosa Darah Sewaktu Menggunakan Antikoagulan Ethylene Diamine Terta Acetic Acid (Edta) Dan Natrium Florida (NaF) dengan Variasi Penundaan Waktu Pemeriksaan pada Siswa Smk Semesta Bumiayu. *Pharmaqueous : Jurnal Ilmiah Kefarmasian (JP)*, 5(2), 44–49.
- Munjiati, N. E. (2021). Pengaruh Pemberian Streptozotocin Dosis Tunggal terhadap Kadar Glukosa Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). *Meditory : The Journal of Medical Laboratory*, 9(1), 62–67. <https://doi.org/10.33992/m.v9i1.1330>
- Muntafiah, A., Sunarti, & Nurliyani. (2015). Potensi Antihiperqlikemia Kefir Berbasis Susu Kambing dan Kedelai pada Tikus Model DM Tipe 2. *Mandala Of Health*, 8(3), 612–621. <https://doi.org/10.20884/1.mandala.2017.8.1.349>

- Murray, R. K., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., Rodwell, V. W., & Weil, P. A. (2014). *Biokimia Harper Edisi 29* (29th ed.). EGC.
- Murti, T. W. (2014). *Pangan, Gizi, dan Teknologi Susu*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Nadif, M. R. (2016). Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol 80 % Biji Jinten Hitam (*Nigella sativa* Linn.) Indonesia terhadap Kadar Trigliserida dan Kolesterol Total Serum Darah Tikus (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes Mellitus Tipe 2. *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Najiha, A. L. (2016). Toksisitas Akut Tablet Fraksi Etil Asetat-96 Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) pada Hati dan Ginjal Tikus Wistar Jantan. *Skripsi*. Universitas Airlangga. <http://lib.unair.ac.id>
- Nurfadilah, S. (2022). Optimasi Suhu Inkubasi terhadap Mutu Kefir Ekstrak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* L). *Farmakologika : Jurnal Farmasi*, 19(2), 191–203. <https://doi.org/10.56730/farmakologika.v19i2.413>
- Nursihhah, M. (2021). Hubungan Kepatuhan Diet terhadap Pengendalian Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Medika Hutama*, 2(03 April), Article 03 April.
- Octavia, Z. F., Djamiatun, K., & Suci, N. (2017). Pengaruh Pemberian Yogurt Sinbiotik Tepung Pisang Tanduk terhadap Profil Lipid Tikus Sindrom Metabolik. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 13(4), Article 4. <https://doi.org/10.22146/ijcn.19369>
- Ovikariani, & Sa'adah, A. (2024). Pengaruh Pemberian Metformin Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Kelor (*Moringa oleifera* L.) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Bencoolen Journal of Pharmacy*, 4(1). <https://doi.org/10.33369/bjp.v4i1.34207>
- Pakhetra, L. C. R., Garg, C. M., & Suryanarayana, A. M. K. (2011). Management of Hyperglycemia in Critical Illness: Review of Targets and Strategies. *Medical Journal Armed Forces India*, 67(1), 53–57.
- Pambelo, A. S. (2021). Pengaruh Ekstrak Bawang Putih (*Allium sativum*) Terhadap Kadar Glukosa Darah dan Gambaran Histopatologi Ginjal pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Media Hutama*, 3(1), 1728–1733.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). (2019). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2019.
- Pimenta, F. S., Luaces-Regueira, M., Ton, A. M., Campagnaro, B. P., Campos-Toimil, M., Pereira, T. M., & Vasquez, E. C. (2018). Mechanisms of Action of Kefir in Chronic Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 48(5), 1901–1914. <https://doi.org/10.1159/000492511>
- Praja, D. I. (2014). Islamic Food Combining: Menu Sehat Nabi Muhammad. Garudhawaca.

- Prameswari, I., Lestari, F., & Rusdi, B. (2021). Kajian Pustaka Metode Uji Aktivitas Hipolipidemik secara In Vitro. *Jurnal Farmasi*, 7(2), 225–233.
- Prameswari, O. M., & Widjanarko, S. B. (2014). Uji Efek Ekstrak Air Daun Pandan Wangi terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah dan Histopatologi Tikus Diabetes Mellitus. *Jurnal Pangan Dan Agroindustri*, 2(2), Article 2.
- Pratama, S. E., & Probosari, E. (2012). Pengaruh Pemberian Kefir Susu Sapi terhadap Kadar Kolesterol LDL Tikus Jantan Sprague Dawley Hiperkolesterolemia. *Journal of Nutrition College*, 1(1), 358–364.
- Prihatini, N., Intan, P. R., & Lestari, T. W. (2019). Aktivitas Antidiabetes Ramuan Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees), Ciplukan (*Physalis angulata* L) dan Pegagan (*Centella asiatica* L.) pada Tikus dengan Diet Tinggi Lemak Diinduksi Streptozotosin. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, 8(1), 51–58. <https://doi.org/10.22435/jbmi.v8i1.2583>
- Priyanto, B. A., & Wibowo, P. (2021). Efek Quercetin dari Buah Delima (*Punica granatum* L.) terhadap Penurunan Glukosa Darah. *Surabaya Biomedical Journal*, 1(1). <https://doi.org/10.30649/sbj.v1i1.9>
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 42, S10–S15. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>
- Purqoti, D. N. S., Arifin, Z., Istiana, D., Ilham, I., Fatmawati, B. R., & Rusiana, H. P. (2022). Sosialisasi Konsep Penyakit Diabetes Mellitus untuk Meningkatkan Pengetahuan Lansia tentang Diabetes Mellitus. *ABSYARA: Jurnal Pengabdian Pada Masyarakat*, 3(1), 71–78. <https://doi.org/10.29408/ab.v3i1.5771>
- Rachma, D. E., & Adriaria, M. (2016). Efek Pemberian Seduhan Kulit Buah Naga Merah (*Hylocerheus Polyrhizus*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Sprague Dawley Hiperqlikemia. *Skripsi*. Universitas Diponegoro. <http://expocpnsbumn.blogspot.co.id/>
- Rahayu, G. R., Maulana, R. A., Ayustaningwarno, F., Panunggal, B., & Anjani, G. (2020). Analisis Mikrobiologi dan Mutu Gizi Kefir Susu Kambing Berdasarkan Waktu Fortifikasi Vitamin B12. *Journal of Nutrition College*, 9(3), 215–221.
- Rahmandasari, V. D. (2019). Perbandingan Efektivitas Larutan Madu Randu dengan Klorheksidin 0,2% terhadap Daya Hambat Pertumbuhan Bakteri *Porphyromonas Gingivalis* (In Vitro). *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Semarang. <http://repository.unimus.ac.id/3834/>
- Rahmawati, F. C., Djamiatun, K., & Suci, N. (2017). Pengaruh Yogurt Sinbiotik Pisang terhadap Kadar Glukosa dan Insulin Tikus Sindrom Metabolik. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, 14(1), Article 1. <https://doi.org/10.22146/ijcn.19379>

- Rahmayani, I., Ambarsari, L., & Safithri, M. (2016). Antihyperglycemic Activity of Curcuma xanthorrhiza Roxb. Nanocurcuminoid Emulsion on Streptozotocin Induced Sprague-Dawley Rat. *Current Biochemistry*, 3(2), 66–79. <https://doi.org/10.29244/cb.11.1.2>
- Rita, Y., Suparman, S., Maryati, D., & Witri, P. (2020). Gambaran Asupan Karbohidrat Sederhana, Asupan Serat, Indeks Massa Tubuh (IMT) dan Kadar Glukosa Darah Sewaktu pada Pasien Rawat Jalan di Puskesmas Cimahi Selatan Kota Cimahi. *Skripsi*. Poltekkes Kemenkes Bandung. <https://repo.poltekkesbandung.ac.id/704/>
- Rochmawati, A. (2018). Ekstrak Bonggol Nanas (Ananas comusus L.) sebagai Antidiabetes pada Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Sidoarjo.
- Rosidah, I., Ningsih, S., Renggan, T. N., Agustini, K., & Efendi, J. (2020). Profil Hematologi Tikus (Rattus Norvegicus) Galur Sprague-Dawley Jantan Umur 7 dan 10 Minggu. *Jurnal Bioteknologi Dan Biosains Indonesia*, 7(1), 136–145. <https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i1.3568>
- Safitri, E., & Purnobasuki, H. (2022). *Aplikasi Madu sebagai Aktivator STEM CELL*. Airlangga University Press.
- Sahid, A. P. N., & Murbawani, E. aDI. (2016). Pengaruh Bubuk Daun Kenikir (Cosmos Caudatus) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Diinduksi Streptozotocin. *Journal of Nutrition College*, 5(2), Article 2. <https://doi.org/10.14710/jnc.v5i2.16359>
- Salsabila, D. M., Maryusman, T., & Fatmawati, I. (2020). 1 Pengaruh sinbiotik kefir tepung pisang batu (Musa balbisiana) terhadap kadar glukosa darah tikus sindrom metabolik. *Jurnal Bioteknologi Dan Biosains Indonesia*, 7(1), Article 1. <https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i1.3730>
- Santoso, A. H., Rumawas, M. E., Limanan, D., Akhmad, F. A. K., Putra, H. Y., Marcellino, M., & Teguh, S. K. M. M. (2024). Pencegahan Diabetes Melalui Pemeriksaan Gula Darah dan Konseling pada Masyarakat Dewasa Usia Produktif di Jakarta Barat. *Jurnal Bakti Masyarakat Indonesia*, 7(1), 94–102. <https://doi.org/10.24912/jbmi.v7i1.27412>
- Saputra, M. M. (2023). Analisis Toal Bakteri Asam Laktat (BAL), Organoleptik, dan Daya Simpan Kefir Susu Kambing dengan Penambahan Madu Bunga Randu (Cheiba pentandra L.). *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Walisongo.
- Saputri, K. A. (2023). Analisis Kandungan Zat Gizi, Total Flavonoid dan Fenolik pada Kefir Susu Kambing dengan Penambahan Madu Bunga Randu. *Skripsi*. Universitas Islam Negeri Walisongo.
- Setyawardani, T., Sumarmono, J., & Sulistyowati, M. (2017). Aktivitas Antimikroba Bakteri Asam Laktat Dari Kolostrum Kambing. *Seminar Nasional Teknologi Agribisnis Peternakan*, 5, 296–296.

- Shen, X., MA, C., Yang, Y., & Liu, X. (2024). The Role and Mechanism of Probiotics Supplementation in Blood Glucose Regulation. *Journal Foods*, *13*(17). <https://doi.org/10.3390/foods13172719>
- Shihab, M. Q. (2017). Tafsir Al Misbah: Pesan, Kesan, dan Keserasian Al Qur'an. Lentera Hati.
- Sinulingga, S., Subandrate, S., & Safyudin, S. (2020). Uji Fitokimia dan Potensi Antidiabetes Fraksi Etanol Air Benalu Kersen (*Dendrophloe petandra* (L) Miq). *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, *16*(1), 76–83. <https://doi.org/10.24853/jkk.16.1.76-83>
- Subiyono, S., Martsiningsih, M. A., & Gabrela, D. (2016). Gambaran Kadar Glukosa Darah Metode GOD-PAP (Glucose Oksidase—Peroxidase Aminoantypirin) Sampel Serum dan Plasma EDTA (Ethylen Diamin Terta Acetat). *Jurnal Teknologi Laboratorium*, *5*(1), 45–48.
- Suhaema, S., Lutfiah, F., Sulendri, N. K. S., & Anjani, T. Z. (2019). Pemberian Minuman Fungsional Campuran Kedelai dan Pisang Menurunkan Kadar Glukosa Darah Pasien Diabetes Melitus. *Jurnal Gizi Prima (Prime Nutrition Journal)*, *4*(2), Article 2. <https://doi.org/10.32807/jgp.v4i2.140>
- Sulmiyati, Said, N., Fahrodi, D. U., Malaka, R., & Maruddin, F. (2019). Assessment of the Antibacterial Activity of Goat Milk Kefir on *Escherichia coli* ATCC 8739 and *Salmonella enteric* subsp. *Enterica* serovar *typhimurium* ATCC 14028 Using a Well Diffusion Method. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, *247*(1), 1–8.
- Susan, M. N. (2016). Penggunaan dan Penanganan Hewan Coba Rodensia dalam Penelitian Sesuai dengan Kesejahteraan Hewan (59th ed.). Katalog Dalam Terbitan (KDT).
- Susetyo, N. T. (2012). Asuhan Keperawatan pada Ny. K dengan Hiperglikemia di Instalasi Gawat Darurat RSUD Dr. Moewardi. *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Surakarta. <https://eprints.ums.ac.id/22062/>
- Susilo, A., Rosyidi, D., Jaya, F., & Apriliyani, A. W. (2019). *Dasar Teknologi Hasil Ternak*. Universitas Brawijaya Press.
- Susilorini, T., Furqon, A., Ridhowi, A., Murthadho, A., Putra, N. D., & Palayakun, J. (2020). Phenotypic characteristic of Doe Senduro Goat in Senduro Sub District, Lumajang Regency. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, *478*(1), 1–3. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/478/1/012092>
- Sweetman, C., Deluc, L., Cramer, G., Ford, C., & Soole, K. (2009). Regulation of Malate Metabolism in Grape Berry and Other Developing Fruits. *Phytochemistry*, *70*(11–12), 1329–1344.
- Szkudelski, T. (2001). The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiology Research*, *50*, 536–540.

- Tandi, J., Rizky, M., Mariani, R., & Alan, F. (2017). Uji Efek Ekstrak Etanol Daun Sukun (*Artocarpus altilis* (Parkinson Ex F.A.Zorn) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah, Kolesterol Total dan Gambaran Histopatologi Pankreas Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Hiperkolesterolemia-Diabetes. *Jurnal Sains Dan Kesehatan*, 1(8), Article 8. <https://doi.org/10.25026/jsk.v1i8.73>
- Triwanto, J., Herlinda, K., & Muttaqin, T. (2021). Kualitas Fisikokimia pada Madu dari Nektar Bunga Randu (*Ceiba pentandra*) dan Kaliandra (*Calliandra calothyrsus*). *Journal of Forest Science Avicennia*, 4(2), 102–113. <https://doi.org/10.22219/avicennia.v4i2.19750>
- Utami, M., Pantaya, D., Subagja, H., Ningsih, N., & Dewi, A. (2020). Teknologi Pengolahan Yoghurt sebagai Diversifikasi Produk Susu Kambing pada Kelompok Ternak Desa Wonoasri Kecamatan Tempurejo Kabupaten Jember. *Prima: Journal of Community Empowering and Services*, 4, 30. <https://doi.org/10.20961/prima.v4i1.39531>
- Wahjuni, S. (2017). Ekstrak Daun Meniran (*Phyllanthus Niruri*. L) Memperbaiki Kerusakan Sel- β Pankreas dan Menurunkan Kadar Gula Darah Tikus Wistar Hiperqlikemia Diinduksi Aloksan. *Intisari Sains Medis*, 8(2), 160–163. <https://doi.org/10.15562/ism.v8i2.134>
- Wati, D. P., Ilyas, S., & Yurnadi. (2024). *Prinsip Dasar Tikus sebagai Model Penelitian*. USU Press.
- WHO. (2000). General Guideline for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. WHO.
- Widiana, H., & Marianti, A. (2022). Aktivitas Antihiperqlikemia dan Antioksidan Ekstrak Daun Sirih Merah pada Tikus Hiperqlikemia Induksi Aloksan. *Life Science*, 11(1), 68–77. <https://doi.org/10.15294/lifesci.v11i1.59796>
- Widiartini, W., Siswati, E., & Rohmah, I. M. (2013). Pengembangan Usaha Produksi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Tersertifikasi dalam Upaya Memenuhi Kebutuhan Hewan Laboratorium. *Conference Paper, Pekan Ilmia Mahasiswa Nasional Program Kreatifitas Mahasiswa – Kewirausahaan*.
- Winarsi, H., Ramadhan, G. R., Dewi, I. A., & Hernayanti, H. (2022). Penurunan Kadar Gula Darah dan Lingkar Perut Penderita Diabetes Melitus Tipe-2 Menggunakan Yogurt Kecambah Kacang Tolo (*Vigna unguiculata*). *Jurnal Gizi Dan Pangan Soedirman*, 6(2), Article 2. <https://doi.org/10.20884/1.jgipas.2022.6.2.6976>
- Wulandari, C. E. (2010). Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Merah (*Allium ascalonicum*) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Wistar dengan Hiperqlikemia [Skripsi, Universitas Diponegoro]. <http://eprints.undip.ac.id/23180/>

- Wulandari, H. A. (2020). Perbandingan Kadar Glukosa Berdasarkan Paparan Cahaya pada Stik Glukosa Menggunakan Alat POCT. *Skripsi*. Universitas Muhammadiyah Semarang. <http://repository.unimus.ac.id/3884/>
- Wulandari, L., Nugraha, A. S., & Azhari, N. P. (2020). Penentuan Aktivitas Antioksidan dan Antidiabetes Ekstrak Daun Kepundung (*Baccaurea racemosa* Muell.Arg.) secara In Vitro. *JSFK (Jurnal Sains Farmasi & Klinis)*, 7(1), 60–66. <https://doi.org/10.25077/jsfk.7.1.60-66.2020>
- Wulansari, D. D. (2018). *Madu sebagai Terapi Komplementer* (1st ed.). Graha Ilmu.
- Yanti, E. D., Dewi, N. W. S., & Jawi, I. M. (2019). Kombinasi Ekstrak Sambiloto dengan Metformin Lebih Baik dalam Memperbaiki Sel Beta Pulau Langerhans Dari Pada Metformin Tunggal pada Tikus Diabetes. *Jurnal Harian Regional*, 8(2), 1–5.
- Yanti, N. P. P. (2022). Gambaran Kadar Glukosa Darah Sewaktu pada Sekaa Teruna Teruni Sancaya Giri Windhu Bhuana Banjar Bugbugan Senganan Penebel Tabanan. *Skripsi*. Poltekkes Kemenkes Denpasar. <https://repository.poltekkes-denpasar.ac.id/9768/>
- Yasaroh, S., Christijanti, W., Lisdiana, L., & Iswari, R. S. (2021). Efek Ekstrak Daun Kelor (*Moringa oleifera*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Diabetes Induksi Aloksan. *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, 9, 224–229.
- Yulizal, O. K., Singh, R., Salim, H., & Million, H. (2021). Pengaruh Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) dan Metformin terhadap Kontrol Glikemik Tikus Model Diabetes Melitus. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), Article 2. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.639>
- Zaki, I., Johan, A., & W, N. S. (2015). Pengaruh Pemberian Jus Mangga terhadap Profil Lipid dan Malondialdehyde pada Tikus yang Diberi Minyak Jelantah. *Jurnal Gizi Indonesia (The Indonesian Journal of Nutrition)*, 3(2), 108–115.
- Zulkarnain, Z. (2013). Perubahan Kadar Glukosa Darah Puasa pada Tikus Sprague Dawley yang Diinduksi Streptozotocin Dosis Rendah. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 13(2), 77–87.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Uji Statistik

1. Uji Normalitas

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Kelompok	Statistic	Df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
Glukosa_Pretest	KS	.155	7	.200*	.972	7	.913
	KN	.182	6	.200*	.923	6	.491
	K1	.253	7	.197	.904	7	.354
	K2	.199	6	.200*	.931	6	.591
	P1	.217	7	.200*	.926	7	.553
	P2	.242	7	.200*	.873	7	.196
Glukosa_Postest	KS	.249	7	.200*	.847	7	.114
	KN	.267	6	.140	.822	6	.067
	K1	.178	7	.200*	.957	7	.797
	K2	.237	6	.200*	.932	6	.598
	P1	.155	7	.200*	.968	7	.877
	P2	.270	7	.133	.868	7	.179
Glukosa_Baseline	KS	.171	7	.200*	.968	7	.881
	KN	.273	6	.123	.871	6	.189
	K1	.227	7	.200*	.934	7	.584
	K2	.265	6	.200*	.891	6	.324
	P1	.212	7	.200*	.894	7	.342
	P2	.235	7	.200*	.861	7	.156

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

2. Uji Homogenitas

		Test of Homogeneity of Variance			
		Levene			
		Statistic	df1	df2	Sig.
Glukosa_ Pretest	Based on Mean	4.261	5	34	.004
	Based on Median	1.810	5	34	.137
	Based on Median and with adjusted df	1.810	5	14.623	.173
	Based on trimmed mean	4.173	5	34	.005

Glukosa_	Based on Mean	2.117	5	34	.087
Postest	Based on Median	.885	5	34	.502
	Based on Median and with adjusted df	.885	5	23.259	.507
	Based on trimmed mean	2.035	5	34	.098
Glukosa_	Based on Mean	1.094	5	34	.382
Baseline	Based on Median	.479	5	34	.789
	Based on Median and with adjusted df	.479	5	22.976	.788
	Based on trimmed mean	1.023	5	34	.420

3. Uji *One Way ANOVA*

		ANOVA				
		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
Glukosa_Baseline	Between Groups	653.297	5	130.659	5.065	.001
	Within Groups	877.084	34	25.797		
	Total	1530.381	39			
Glukosa_Prestest	Between Groups	4003.273	5	800.655	10.432	.000
	Within Groups	2609.538	34	76.751		
	Total	6612.812	39			
Glukosa_Postest	Between Groups	3001.208	5	600.242	3.554	.011
	Within Groups	5742.487	34	168.897		
	Total	8743.696	39			

4. Uji *Post hoc DMRT*

a. *GDP Baseline*

Glukosa_Baseline			
Duncan ^{a,b}			
Kelompok	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
KS	7	87.0327	
P1	7	87.6258	
K2	6	91.9465	
K1	7	92.0273	
KN	6	92.4484	
P2	7		99.2281
Sig.		.090	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

- a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.632.
- b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

b. *GDP Pretest*

Glukosa_Pretest

Duncan^{a,b}

Kelompok	N	Subset for alpha = 0.05		
		1	2	3
KS	7	109.7111		
KN	6	119.0486	119.0486	
K2	6		128.0015	128.0015
P1	7			132.8297
K1	7			134.7247
P2	7			137.9631
Sig.		.061	.071	.065

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

- a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.632.
- b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

c. *GDP Posttest*

Glukosa_Posttest

Duncan^{a,b}

Kelompok	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
K1	7	94.1037	
P2	7	95.0020	
P1	7	97.5530	
KS	7	108.8843	108.8843
KN	6		113.0709
K2	6		115.2355
Sig.		.065	.409

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

- a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.632.
- b. The group sizes are unequal. The harmonic mean of the group sizes is used. Type I error levels are not guaranteed.

5. Uji Paired T-Test

		Paired Differences								
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	Df	Sig. (2-tailed)	
					Lower	Upper				
Pair 1	Pretest_KS - Posttest_KS	.82686	10.29391	3.89073	-8.69342	10.34714	.213	6	.839	
Pair 2	Pretest_KN - Posttest_KN	5.97771	8.36462	3.16153	-1.75827	13.71370	1.891	5	.108	
Pair 3	Pretest_K1 - Posttest_K1	40.62100	11.97205	4.52501	29.54870	51.69330	8.977	6	.000	
Pair 4	Pretest_K2 - Posttest_K2	12.76600	12.28724	5.01624	-.12866	25.66066	2.545	5	.052	
Pair 5	Pretest_P1 - Posttest_P1	35.27667	10.34918	4.22503	24.41587	46.13746	8.349	6	.000	
Pair 6	Pretest_P2 - Posttest_P2	42.96114	26.87118	10.15635	18.10944	67.81284	4.230	6	.006	

Lampiran 2. Ethical Clearance



UNIVERSITAS PRIMA INDONESIA

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK)

KETERANGAN LAYAK ETIK

Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) KEPK UNIVERSITAS PRIMA INDONESIA
Nomor Registrasi Pada KEPPKN : 1271012S Terdaftar/Terakreditasi

Jl. Belanga No.1 Simp. Ayahanda Medan, sekretariatkepk@unprimdn.ac.id 081269906112

Surat Pernyataan Layak Etik Penelitian Kesehatan

Nomor : 041/KEPK/UNPRI/VII/2024

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti Utama : Dr. Ibnu Malkan Bakhrul Ilmi, S.Gz., M.Si

Nama Institusi : Universitas Pembangunan Nasional "Veteran" Jakarta
Name Of The Institution

Dengan Judul :
Title

**" PENGEMBANGAN PANGAN FUNGSIONAL KEFIR SUSU KAMBING DENGAN PENAMBAHAN
MADU RANDU UNTUK MENDUKUNG PROGRAM DIABETES CEGAH
DENGAN CERDIK KELOLA DENGAN PATUH "**

*" Development Of Functional Food Goat's Milk Kefir With The Addition Of Randu Honey
To Support Diabetes Program Prevents Smartly Managed Complianly "*

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Layak Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 15 Juli 2024 sampai dengan tanggal 15 Juli 2025.

This declaration of ethics applies during the period July 15, 2024 until July 15, 2025.



July 15, 2024

Professor and Chairperson,

Dr. Yolanda Eliza Putri Lubis., M.K.M

Lampiran 3. Surat Penerimaan Sampel



Komplek Ruko Dramaga Cantik Blok B1
No. 17G-18, Dramaga Bogor, 16680
Telp. 0878 2330 4348
email: iratco.indo@gmail.com

**Surat Penerimaan
Sampel**

Tanggal : 27 Juli 2024
No :
Lampiran : penelitian tbw
DR-01072024

Dengan Hormat,

Bersama surat ini, disampaikan informasi keterangan sampel yang telah diterima oleh pihak iRATco Veterinary Laboratory Services sebagai berikut:

Pengirim sampel : Nikma
Instansi : UIN Semarang
Alamat : Semarang
No.HP/Telp : 085334826126
Tujuan Sampel : Bahan Penelitian/Alat Penelitian/Analisa Sampel
Jenis Sampel : Kefir (Cair)

SAMPEL/ BARANG	JUMLAH	KODE SAMPEL	KETERANGAN
Kefir	1 ^{pungket} plastik	Penelitian tbw DR-01072024	± 100 ml simpan suhu 4 derajat

Demikian informasi yang kami sampaikan, jika ada yang akan ditanyakan bisa email kami kembali ke iratco.indo@gmail.com.

Terimakasih atas kerjasama dan kepercayaannya.

Pengirim


.....
nikmatul khatiya

Penerima (Iratco Labs)


.....
RIKA

Lampiran 4. *Timeline Penelitian*

JULI																															
Tanggal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Hari Ke-													1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Aklimatisasi tikus																															
Pengujian GDP <i>Baseline</i>																															
Pengkondisian (HFD+kefir KN, K1, K2, dan P1, dan P2)																															

AGUSTUS																															
Progress	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Hari ke-	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Pengkondisian (HFD+kefir KN, K1, K2, dan P1, dan P2)																															
Injeksi STZ ke-1																															
GDP <i>Pretest</i> ke-1																															
Injeksi STZ ke-2																															

SEPTEMBER																															
Progress	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
Hari ke-	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	
GDP Pretest ke-2																															
Injeksi STZ ke-3																															
GDP Pretest ke-3																															
GDP Pretest ke-4																															
Pengujian GDP Pretest																															
Intervensi																															

OKTOBER																																
Tanggal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
Hari ke-	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	
Intervensi																																
Pengujian GDP Posttest																																

Lampiran 5. Data Kadar Glukosa Darah

1. Cara Perhitungan Kadar

$$\begin{aligned} \text{Kelompok KS 1 (mg/dl)} &= \frac{\Delta A \text{ sampel}}{\Delta A \text{ standart}} \times \text{konsentrasi standart (mg/dL)} \\ &= \frac{0,343}{0,387} \times 100 \\ &= 88,630 \text{ mg/dL} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Kelompok KS 1 (mmol/L)} &= \frac{\Delta A \text{ sampel}}{\Delta A \text{ standart}} \times \text{konsentrasi standart (mmol/L)} \\ &= \frac{0,343}{0,387} \times 5,55 \\ &= 4,919 \text{ mmol/L} \end{aligned}$$

2. Kadar Glukosa Darah *Baseline*

Tabel 19. Kadar Glukosa Darah *Baseline*

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*100 (mg/dL)	AS/AC*5.55 (mmol/L)
1	KS.1	0,343	0,387	88,630	4,919
2	KS.2	0,312	0,387	80,639	4,475
3	KS.3	0,347	0,387	89,621	4,974
4	KS.4	0,341	0,387	88,224	4,896
5	KS.5	0,366	0,387	94,611	5,251
6	KS.6	0,329	0,387	85,076	4,722
7	KS.7	0,319	0,387	82,435	4,575
8	KN.1	0,342	0,387	88,423	4,907
9	KN.2	0,346	0,387	89,441	4,964
10	KN.3	0,358	0,387	92,607	5,140
11	KN.4	0,359	0,387	92,800	5,150
12	KN.5	0,387	0,387	100,006	5,550
13	KN.6	0,351	0,387	90,611	5,029
14	KN.7	0,361	0,387	93,251	5,175
15	K1.1	0,348	0,387	89,820	4,985
16	K1.2	0,342	0,387	88,403	4,906
17	K1.3	0,335	0,387	86,647	4,809

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*100 (mg/dL)	AS/AC*5.55 (mmol/L)
18	K1.4	0,371	0,387	95,788	5,316
19	K1.5	0,389	0,387	100,419	5,573
20	K1.6	0,353	0,387	91,238	5,064
21	K1.7	0,356	0,387	91,876	5,099
22	K2.1	0,304	0,387	78,553	4,360
23	K2.2	0,363	0,387	93,798	5,206
24	K2.3	0,346	0,387	89,406	4,962
25	K2.4	0,393	0,387	101,550	5,636
26	K2.5	0,365	0,387	94,315	5,234
27	K2.6	0,388	0,387	100,258	5,564
28	K2.7	0,369	0,387	95,349	5,292
29	P1.1	0,338	0,387	87,226	4,841
30	P1.2	0,363	0,387	93,860	5,209
31	P1.3	0,325	0,387	83,992	4,662
32	P1.4	0,345	0,387	89,022	4,941
33	P1.5	0,332	0,387	85,828	4,763
34	P1.6	0,387	0,387	100,001	5,550
35	P1.7	0,332	0,387	85,827	4,763
36	P2.1	0,393	0,387	101,597	5,639
37	P2.2	0,365	0,387	94,411	5,240
38	P2.3	0,395	0,387	101,996	5,661
39	P2.4	0,409	0,387	105,589	5,860
40	P2.5	0,358	0,387	92,401	5,128
41	P2.6	0,406	0,387	104,990	5,827
42	P2.7	0,362	0,387	93,613	5,196

3. Kadar Glukosa Darah *Pretest*

Tabel 20. Kadar Glukosa Darah *Pretest*

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*100 (mg/dL)	AS/AC*5.55 (mmol/L)
1	KS.1	0,470	0,397	118,388	6,571
2	KS.2	0,431	0,397	108,620	6,028
3	KS.3	0,448	0,397	112,910	6,267

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*100 (mg/dL)	AS/AC*5.55 (mmol/L)
4	KS.4	0,425	0,397	106,950	5,936
5	KS.5	0,444	0,397	111,890	6,210
6	KS.6	0,423	0,397	106,549	5,913
7	KS.7	0,406	0,397	102,267	5,676
8	KN.1	NA	NA	NA	NA
9	KN.2	0,462	0,397	116,373	6,459
10	KN.3	0,471	0,397	118,640	6,585
11	KN.4	0,474	0,397	119,395	6,626
12	KN.5	0,632	0,397	159,194	8,835
13	KN.6	0,487	0,397	122,670	6,808
14	KN.7	0,502	0,397	126,448	7,018
15	K1.1	0,476	0,397	119,899	6,654
16	K1.2	0,522	0,397	131,486	7,297
17	K1.3	0,525	0,397	132,242	7,339
18	K1.4	0,531	0,397	133,753	7,423
19	K1.5	0,590	0,397	148,615	8,248
20	K1.6	0,584	0,397	147,103	8,164
21	K1.7	0,516	0,397	129,975	7,214
22	K2.1	0,521	0,397	122,418	6,794
23	K2.2	NA	NA	NA	NA
24	K2.3	0,513	0,397	131,230	7,283
25	K2.4	0,506	0,397	129,220	7,172
26	K2.5	0,537	0,397	127,456	7,074
27	K2.6	0,486	0,397	135,264	7,507
28	K2.7	0,486	0,397	122,418	6,794
29	P1.1	0,455	0,397	114,610	6,361
30	P1.2	0,499	0,397	125,693	6,976
31	P1.3	0,518	0,397	130,479	7,242
32	P1.4	0,509	0,397	128,212	7,116
33	P1.5	0,535	0,397	134,761	7,479
34	P1.6	0,573	0,397	144,332	8,010
35	P1.7	0,530	0,397	133,501	7,409
36	P2.1	0,521	0,397	131,234	7,284
37	P2.2	0,504	0,397	126,952	7,046
38	P2.3	0,559	0,397	140,806	7,815

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*100 (mg/dL)	AS/AC*5.55 (mmol/L)
39	P2.4	0,637	0,397	160,453	8,905
40	P2.5	0,484	0,397	121,914	6,766
41	P2.6	0,622	0,397	156,675	8,695
42	P2.7	0,507	0,397	127,708	7,088

4. Kadar Glukosa Darah *Posttest*

Tabel 21. Kadar Glukosa Darah *Posttest*

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*100 (mg/dL)	AS/AC*5.55 (mmol/L)
1	KS.1	0,351	0,361	97,230	5,396
2	KS.2	0,414	0,361	114,650	6,363
3	KS.3	0,426	0,361	118,006	6,549
4	KS.4	0,429	0,361	118,837	6,595
5	KS.5	0,418	0,361	115,789	6,426
6	KS.6	0,385	0,361	106,550	5,914
7	KS.7	0,371	0,361	102,670	5,698
8	KN.1	NA	NA	NA	NA
9	KN.2	0,390	0,361	108,033	5,996
10	KN.3	0,404	0,361	111,911	6,211
11	KN.4	0,439	0,361	121,607	6,749
12	KN.5	0,393	0,361	108,864	6,042
13	KN.6	0,427	0,361	118,283	6,565
14	KN.7	0,433	0,361	120,000	6,660
15	K1.1	0,284	0,361	78,670	4,366
16	K1.2	0,324	0,361	89,751	4,981
17	K1.3	0,344	0,361	95,291	5,289
18	K1.4	0,387	0,361	107,202	5,950
19	K1.5	0,332	0,361	91,967	5,104
20	K1.6	0,334	0,361	92,521	5,135
21	K1.7	0,373	0,361	103,324	5,734
22	K2.1	0,371	0,361	102,770	5,704
23	K2.2	NA	NA	NA	NA
24	K2.3	0,428	0,361	118,560	6,580

No	Kelompok	Absorbansi		Kadar	
		Sampel	Standar	AS/AC*100 (mg/dL)	AS/AC*5.55 (mmol/L)
25	K2.4	0,506	0,361	140,166	7,779
26	K2.5	0,407	0,361	112,742	6,257
27	K2.6	0,429	0,361	118,837	6,595
28	K2.7	0,355	0,361	98,338	5,458
29	P1.1	0,335	0,361	92,798	5,150
30	P1.2	0,311	0,361	86,150	4,781
31	P1.3	0,298	0,361	82,550	4,582
32	P1.4	0,348	0,361	96,399	5,350
33	P1.5	0,357	0,361	98,892	5,489
34	P1.6	0,379	0,361	104,986	5,827
35	P1.7	0,420	0,361	116,343	6,457
36	P2.1	0,280	0,361	76,294	4,234
37	P2.2	0,294	0,361	80,109	4,446
38	P2.3	0,295	0,361	80,381	4,461
39	P2.4	0,312	0,361	85,014	4,718
40	P2.5	0,412	0,361	112,150	6,224
41	P2.6	0,388	0,361	105,722	5,868
42	P2.7	0,460	0,361	125,341	6,956

5. Persen Penurunan Kadar Glukosa Darah

Tabel 22. Persen Penurunan Kadar Glukosa Darah *Pretest* dan *Posttest*

No	Kelompok	Kadar (mg/dL)		Penurunan Kadar Glukosa Darah
		<i>Pretest</i>	<i>Posttest</i>	
1	KS.1	118,388	97,230	22%
2	KS.2	108,620	114,650	-5%
3	KS.3	112,910	118,006	-4%
4	KS.4	106,950	118,837	-10%
5	KS.5	111,890	115,789	-3%
6	KS.6	106,549	106,550	0%
7	KS.7	102,267	102,670	0%
8	KN.1	NA	NA	-
9	KN.2	116,373	108,033	8%
10	KN.3	118,640	111,911	6%
11	KN.4	119,395	121,607	-2%

No	Kelompok	Kadar (mg/dL)		Penurunan Kadar Glukosa Darah
		<i>Pretest</i>	<i>Posttest</i>	
12	KN.5	159,194	108,864	46%
13	KN.6	122,670	118,283	4%
14	KN.7	126,448	120,000	5%
15	K1.1	119,899	78,670	52%
16	K1.2	131,486	89,751	47%
17	K1.3	132,242	95,291	39%
18	K1.4	133,753	107,202	25%
19	K1.5	148,615	91,967	62%
20	K1.6	147,103	92,521	59%
21	K1.7	129,975	103,324	26%
22	K2.1	122,418	102,770	19%
23	K2.2	NA	NA	-
24	K2.3	131,230	118,560	11%
25	K2.4	129,220	140,166	-8%
26	K2.5	127,456	112,742	13%
27	K2.6	135,264	118,837	14%
28	K2.7	122,418	98,338	24%
29	P1.1	114,61	92,798	24%
30	P1.2	125,693	86,150	46%
31	P1.3	130,479	82,550	58%
32	P1.4	128,212	96,399	33%
33	P1.5	134,761	98,892	36%
34	P1.6	144,332	104,986	37%
35	P1.7	133,501	116,343	15%
36	P2.1	131,234	76,294	72%
37	P2.2	126,952	80,109	58%
38	P2.3	140,806	80,381	75%
39	P2.4	160,453	85,014	89%
40	P2.5	121,914	112,150	9%
41	P2.6	156,675	105,722	48%
42	P2.7	127,708	125,341	2%

Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian

1. Tahap Adaptasi Hewan Coba dan Pengkondisian Diabetes Melitus



Mengkondisikan hewan coba (adaptasi)



Menimbang BB rutin 3 hari sekali



Menimbang pakan HFD



Memberikan pakan HFD



Membuat larutan *streptozotocin*



Menginduksi STZ secara intraperitoneal

2. Pembuatan Kefir Madu



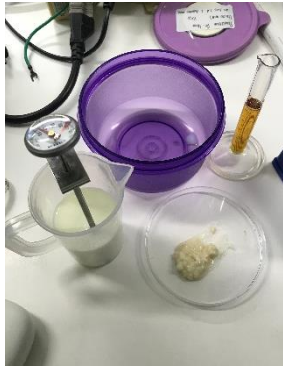
Mempersiapkan alat dan bahan



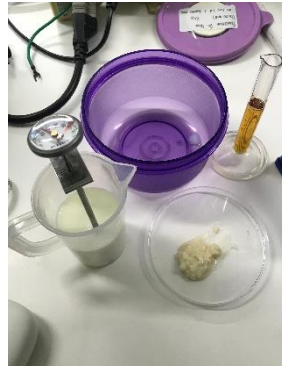
Mempasteurisasi susu



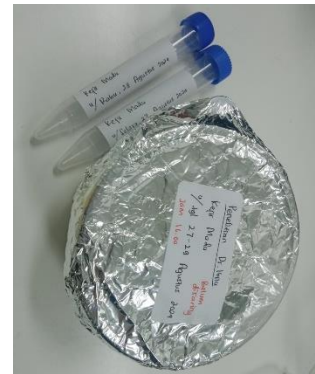
Menimbang bibit kefir



Mengukur volume susu dan madu



Mencampurkan semua bahan baku



Memfermentasi selama 1x24 jam



Hasil fermentasi



Menyaring hasil kefir madu

3. Pemberian Kefir Madu, Quercetin, dan Metformin pada Hewan Coba



Menimbang BB tikus



Quercetin dan metformin



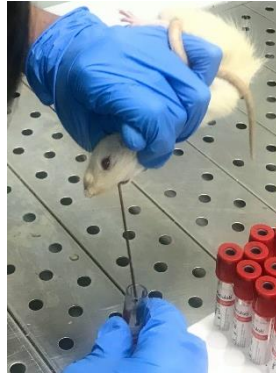
Proses sonde kefir madu

4. Analisis Kadar Glukosa Darah

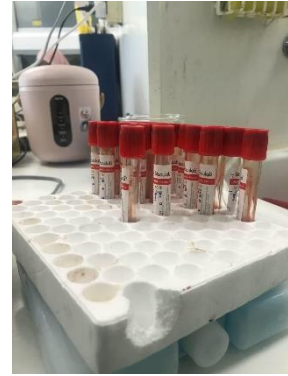
a. Pengambilan sampel darah



Membius hewan coba



Mengambil darah lewat *plexus retroorbitalis*



Menyimpan sampel darah

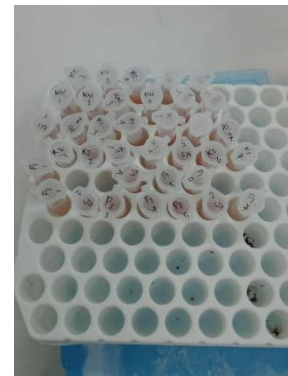
b. Analisa dengan GOD-PAP



Mempersiapkan alat dan bahan



Proses *sentrifuge*



Plasma darah diperoleh



Mempreparasi larutan sampel dan standar



Proses inokulasi



Mengukur absorbansi

Lampiran 7. Riwayat Hidup Penulis

RIWAYAT HIDUP PENULIS

A. Identitas Diri

Nama : Hasna Nurfiani
Jenis Kelamin : Perempuan
Tempat, Tanggal Lahir : Temanggung, 11 Maret 2001
Alamat : Kauman Rt. 03/Rw. 03, Desa Tegowanuh, Kec. Kaloran, Kab. Temanggung, Prov. Jawa Tengah
No. Hp : 083849935228
Email : hasna.nurfiani03@gmail.com

B. Riwayat Pendidikan

1. Pendidikan Formal
 - a. TK Mardi Rahayu Tegowanuh (2005–2007)
 - b. SD Negeri 1 Tegowanuh (2007–2013)
 - c. SMP Takhassus Al-Qur'an Wonosobo (2013–2016)
 - d. SMK Negeri 1 Temanggung Program 4 tahun (2016–2020)
2. Pendidikan Non Formal
 - a. Ponpes Tahfidzul Qur'an Al-Asy'ariyyah Wonosobo (2012-2015)
 - b. Praktik Kerja Gizi RS Islam Sultan Agung (2023)
 - c. Praktik Kerja Gizi Puskesmas Manyaran (2023)

C. Pengalaman Organisasi

1. Bendahara Umum I Dewan Eksekutif Mahasiswa Fakultas Psikologi dan Kesehatan (DEMA-F) UIN Walisongo Semarang (periode 2023-2024)
2. Bendahara Umum II Dewan Eksekutif Mahasiswa Fakultas Psikologi dan Kesehatan (DEMA-F) UIN Walisongo Semarang (periode 2022-2023)
3. Anggota UKM Kelompok Peduli Sosial Remaja (KPSR) dan LPM Esensi (periode 2020-2021)