

## EFEK PEMBERIAN SUSU SAPI BUBUK TERHADAP KADAR SERUM HDL (*HIGH DENSITY LIPOPROTEIN*) PADA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) GALUR *WISTAR* MODEL DIABETES MELITUS TIPE 2

*(The effect of cow milk powder on high density lipoprotein of white rat [Rattus norvegicus] strain Wistar model with diabetes mellitus type 2)*

Zakia Umami<sup>1\*</sup>, Nurdiana<sup>2</sup>, Fajar Ari Nugroho<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Jl. Veteran Malang, Malang Jawa Timur 65145

<sup>2</sup>Lab. Farmakologi, Jurusan Pendidikan Dokter FKUB, Jl. Veteran Malang, Malang Jawa Timur 65145

<sup>3</sup>Lab. Gizi, Jurusan Ilmu Gizi Kesehatan FKUB, Jl. Veteran Malang, Malang Jawa Timur 65145

### ABSTRACT

*The purpose of this study was to determine the cow's milk powder to increased serum levels of High Density Lipoprotein (HDL) of white male rat model with diabetes mellitus type 2. The design of this study was a post-test control group study conducted in 30 male rats which randomly divided into five groups. Negative control group was the group of rats which fed normally, the positive control group was induced by streptozotocin (STZ) without given cow's milk, group P1, P2, P3 were given a normal diet and cow's milk 0.9; 1.8, and 2.7 g orally every day. The results of this study were the levels of HDL in K(-)=44.22 mg/dl, K(+)=47.45 mg/dl, P1=56.56 mg/dl, P2=51.82 mg/dl, and P3=59.45 mg/dl. The conclusion was the milk powder was not significantly increase levels of HDL ( $p>0.05$ ). More longer intervention was suggested for further research to get more significant of HDL level on type 2 diabetes mellitus.*

**Keywords:** HDL serum level, high fat diet, milk powder, streptozotocin

### ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pengaruh pemberian susu sapi bubuk terhadap peningkatan kadar serum *High Density Lipoprotein* (HDL) tikus putih (*Rattus norvegicus*) berjenis kelamin jantan model diabetes melitus (DM) tipe 2. Penelitian ini menggunakan desain penelitian *post test control group* dengan 30 ekor tikus dibagi secara acak menjadi lima kelompok. Kelompok K(-) adalah tikus yang diberi pakan normal, kelompok K(+) diinduksi dengan streptozotocin (STZ) tanpa diberi susu, kelompok P1 sampai P3 diberi diet normal dan susu 0,9; 1,8, dan 2,7 g secara oral setiap hari. Hasil penelitian menunjukkan kadar HDL pada K(-)=44,22 mg/dl, K(+)=47,45 mg/dl, P1=56,56 mg/dl, P2=51,82 mg/dl, dan P3=59,45 mg/dl. Susu sapi bubuk mampu meningkatkan kadar HDL tikus model DM tipe 2 akan tetapi tidak signifikan ( $p>0,05$ ). Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan waktu lama penelitian yang berbeda sehingga bisa berdampak yang lebih signifikan untuk kadar HDL pada DM tipe 2.

**Kata kunci:** diet tinggi lemak, kadar HDL serum, *streptozotocin*, susu sapi bubuk

### PENDAHULUAN

Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi diabetes melitus (DM) tipe 2 di berbagai penjuru dunia. Prevalensi DM untuk semua kelompok umur di seluruh dunia 2,8% pada tahun 2000 dan diperkirakan mencapai 4,4% pada 2030. Jumlah penderita DM diproyeksikan meningkat dari 171 juta pada

tahun 2000 menjadi 366 juta pada tahun 2030. Indonesia berada pada peringkat 10 (7,3%) pada tahun 2011 sebagai penyandang penderita DM terbesar (IDF 2012).

Secara epidemiologi, diperkirakan pada tahun 2030 prevalensi DM di Indonesia mencapai 21,3 juta orang (Depkes 2008). Prevalensi nasional penyakit DM adalah 1,1% (berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan dan gejala). Hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2007,

\*Korespondensi: Telp: +6282257069856, Surel: zakia.umami@gmail.com

diperoleh bahwa proporsi penyebab kematian akibat DM pada kelompok usia 45-54 tahun di daerah perkotaan menduduki ranking kedua yaitu 14,7%, sementara daerah perdesaan menduduki ranking keenam yaitu 5,8%.

DM merupakan gangguan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia (kenaikan kadar glukosa serum) yang bisa disebabkan oleh kurangnya hormon insulin, menurunnya efek insulin atau keduanya. Pola makan tinggi energi dan obesitas diyakini sebagai penyebab utama timbulnya DM melalui peningkatan asam lemak. Asam lemak yang tinggi akan menyebabkan terjadinya *insulin insensitivity* (Silbernagl *et al.* 2000). Orang-orang dengan umur diatas 45 tahun, memiliki keluarga dengan riwayat diabetes, memiliki hipertensi, dan memiliki kelainan dislipidemia adalah yang berisiko terkena DM (Medscape 2012).

Dislipidemia sering ditemui pada resistensi insulin DM tipe 2, ciri spesifik dislipidemia pada resistensi insulin salah satunya adalah penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL) (Rohman 2007). Penurunan kadar HDL menyebabkan sifat protektif HDL menurun terhadap produksi sitokin, oksidasi lipid, peningkatan kolesterol dan membalikkan transpor kolesterol, hal ini membuat penurunan fungsi HDL sebagai zat pelindung terhadap aterosklerosis, kerusakan organ karena peradangan maupun DM. Selain resistensi insulin, adanya hiperglikemia mendorong terjadinya peningkatan produksi radikal bebas dalam jumlah besar, seperti ROS (*reactive oxygen superoxide*) yang dapat menyebabkan disfungsi HDL (Ichi *et al.* 2013). Dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya CVD (*cardiovascular disease*). Penyakit kardiovaskular adalah komplikasi utama dari diabetes dan penyebab utama kematian dini pada orang dengan diabetes, sekitar 65% dari penderita diabetes meninggal akibat penyakit jantung dan *stroke*. Orang dewasa dengan diabetes 2-4 kali lebih mungkin untuk terkena penyakit jantung atau menderita *stroke* dibanding orang tanpa diabetes (Bartels *et al.* 2007).

DM tipe 2 juga dikaitkan dengan defisiensi vitamin D. Defisiensi vitamin D yang ditandai dengan penurunan serum 25(OH)D memiliki keterkaitan terhadap terjadinya sindrom metabolik dimana faktor risikonya dapat berupa obesitas, resistensi insulin, dislipidemia, dan hipertensi yang akhirnya akan menyebabkan terjadinya penyakit kardiovaskular dan DM tipe 2. Defisiensi vitamin D yang terjadi pada pasien dengan DM tipe 2 juga menyebabkan penurunan jumlah LPL (*lipoprotein lipase*) yang memiliki peranan utama dalam metabolisme lemak, yang

nantinya akan meningkatkan kadar TG (*triglycerida*), LDL, dan penurunan kadar HDL dalam darah yang berhubungan dengan terjadinya *insulin resistance* (IR) dan DM tipe 2 (Huang *et al.* 2013).

Asupan vitamin D tanpa didukung oleh kalsium tidak memiliki efek yang signifikan terhadap penurunan risiko DM tipe 2, tetapi konsumsi susu dapat mencegah terjadinya DM tipe 2 (Kirii *et al.* 2009). Penelitian tersebut didukung oleh hasil penelitian Tremblay *et al.* (2011) yang menyatakan bahwa susu dan produk susu (*dairy product*) yang mengandung vitamin D dan kalsium dapat mencegah terjadinya DM tipe 2 lebih lanjut (Tremblay *et al.* 2011). Menurut Pittas *et al.* (2007), konsumsi total vitamin D (>800 IU/hari) akan menurunkan risiko DM tipe 2 sebesar 23%, sedangkan konsumsi kalsium (>1.200 mg/hari) menurunkan risiko sebesar 21%. Kombinasi konsumsi vitamin D dan kalsium memiliki risiko paling rendah terhadap terjadinya DM.

Indonesia merupakan negara peringkat keempat tertinggi prevalensi DM di ASEAN, namun memiliki kebiasaan minum susu yang paling rendah dibandingkan dengan negara ASEAN lainnya (Slette *et al.* 2012). Secara global, penduduk Indonesia hanya mengonsumsi susu 3,2 kg/kapita/tahun dan merupakan negara dengan konsumsi susu yang sangat rendah dibandingkan dengan Somalia (187,4 kg/kapita/tahun), Romania (176,8 kg/kapita/tahun), dan Irlandia (174,8 kg/kapita/tahun) dengan konsumsi susu terbanyak dalam bentuk susu bubuk (39%), susu cair UHT siap minum (26%) dan susu kental manis (35%). Berdasarkan uraian diatas maka dibutuhkan penelitian mengenai konsumsi susu dan pengaruhnya terhadap kadar HDL yang dapat mencegah dan memengaruhi komplikasi DM tipe 2.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pemberian susu sapi bubuk terhadap peningkatan kadar serum HDL tikus putih (*Rattus norvegicus*) model DM tipe 2. Susu bubuk yang digunakan merupakan susu bubuk yang berada di pasaran dengan kandungan vitamin D yang tinggi sebesar 400 IU dan kalsium sebesar 500 mg.

## METODE

### Desain, tempat, dan waktu

Desain penelitian yang digunakan adalah eksperimental *in vivo* pada hewan coba tikus *Wistar* dengan desain penelitian *randomized posttest only control group*. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September-Desember 2013 di Laboratorium Sentral Ilmu Hayati (LSIH) Universitas

Brawijaya dan pengukuran kadar HDL dilakukan di laboratorium Kawi 31 Malang.

### Jumlah dan cara pengambilan sampel

Sampel penelitian sebanyak 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) berjenis kelamin jantan galur *Wistar*, umur  $\pm$  2 bulan, sehat, dengan berat badan 180-250 g. Tikus dibagi secara acak menjadi lima kelompok yaitu K(-), K(+), P1, P2, P3 dan diberi perlakuan selama 94 hari.

### Alat dan bahan

Alat penelitian yang digunakan adalah alat untuk pemeliharaan hewan coba yaitu bak plastik berukuran 45 cm x 35,5 cm x 14,5 cm, tutup kandang dari anyaman kawat berukuran 36,5 cm x 28 cm x 15,5 cm, botol air, dan sekam; timbangan, neraca analitik, mangkok plastik, gelas ukur, nampan, dan sarung tangan plastik; jarum suntik 10 ml dan *sputit disposable*, tabung valcon 15 ml, tabung *ependorf* untuk penyimpanan serum, mikropipet; tabung reaksi, *sentrifuge*, spektrofotometer; vortex; *sputit*; jarum, serbet, dan alat pengukur glukosa digital.

Bahan pakan tikus yang digunakan adalah diet normal, *high fat diet* (HFD), dan susu bubuk. Diet normal terdiri atas *comfeed* PARS 53% (dengan kandungan protein 11%, lemak 4%), tepung terigu 23,5%, dan air 23,5%; HFD diberikan 40 g setiap hari per tikus dengan komposisi seperti yang terdapat dalam Tabel 1. Susu bubuk yang digunakan merupakan susu bubuk yang berada di pasaran dengan kandungan vitamin D yang tinggi sebesar 400 IU dan kalsium sebesar 500 mg dalam setiap sajian 40 g susu bubuk dan memiliki rasio kandungan yang mendekati anjuran optimal untuk menurunkan risiko DM tipe 2. Kebutuhan vitamin D yang esensial untuk DM menurut Nikooyeh (2011) adalah sebesar 1.000 IU, dimana diketahui 1 IU=0,025 mcg dan 1 mcg=40 IU (Mahan 2008), sedangkan kebutuhan kalsium yang esensial untuk DM menurut Pit-

tas *et al.* (2007) adalah sebesar >1.200 mg. Berdasarkan tabel konversi dosis, diketahui indeks konversi dosis dari manusia (dengan berat badan 70 kg) ke tikus (dengan berat badan 200 g) adalah sebesar 0,018 kali dosis pada manusia (Harmita *et al.* 2008), maka diperoleh dosis untuk tikus adalah sebagai berikut, kebutuhan vitamin D optimal tikus=1.000 IU/hari x 0,018=18 IU/hari; kebutuhan kalsium optimal tikus = 1.200 mg/hari x 0,018=21,6 mg/hari. Perbandingan kandungan vitamin D dan kalsium dengan menggunakan deret hitung seperti pada Tabel 2. Sebanyak 40 g susu bubuk (satu sajian) mengandung 400 IU vitamin D dan 500 mg Ca, sehingga perhitungan susu bubuk yang akan diberikan adalah sebagai berikut:

$$\frac{\text{Kebut. Vit. D}}{\text{Kandungan vitamin D di susu bubuk}} \times 40 \text{ g} = \frac{18}{400} \times 40 \text{ g} = 1,8 \text{ g}$$

Tabel 2. Perbandingan kandungan vitamin D dan kalsium untuk manusia dan tikus

Zat gizi	Manusia			Tikus		
	P1	P2	P3	P1	P2	P3
Vit. D (IU)	500	1.000	1.500	9	18	27
Ca (mg)	600	1.200	1.800	10,8	21,6	32,4

Pemberian susu bubuk yang optimal (dengan kandungan vitamin D dan kalsium yang optimal) adalah sebesar 1,8 g, sehingga pemberian susu bubuk berturut-turut dari perlakuan P1 hingga perlakuan P3 adalah 0,9 g; 1,8 g; dan 2,7 g. *Upper level* (UL) vitamin D pada manusia adalah 2.000 IU dan kalsium 2.500 mg, sehingga bila dikonversi ke tikus UL vitamin D 36 IU dan kalsium 45 g.

### Tahapan penelitian

Awal percobaan semua tikus ditimbang berat badannya kemudian dilakukan randomisasi dengan rancangan acak lengkap agar setiap tikus mempunyai peluang yang sama untuk mendapatkan perlakuan. Tikus dilakukan masa adaptasi selama tujuh hari sebelum perlakuan. Pada masa adaptasi tikus diberi pakan normal dan minuman secara *ad libitum* dan ditimbang berat badannya sebelum dan setelah adaptasi untuk memastikan berat badan tikus tidak mengalami penurunan dan berada dalam kondisi baik.

Tikus putih dibagi menjadi lima kelompok berdasarkan teknik randomisasi *simple random sampling* yaitu (1) kelompok kontrol negatif K(-) yang tidak diinduksi oleh streptozotocin

Tabel 1. Komposisi *high fat diet* (HFD)

Bahan	Persentase (%)	Berat (g)
<i>Comfeed</i> PARS	50	20
Tepung terigu	25	10
Kuning telur bebek	5	2
Lemak kambing	10	4
Minyak kelapa	1	0,4
Minyak babi	8,9	3,55
Asam kolat	0,1	0,05
Total	100	40

(STZ) + pakan normal, (2) kelompok kontrol positif K(+) yang diinduksi oleh STZ + HFD namun tidak diberikan terapi vitamin D berupa susu sapi bubuk, (3) kelompok perlakuan 1 (P1) yang diinduksi oleh STZ + HFD dan diberikan terapi susu sapi bubuk dengan kandungan vitamin D sebesar 9 IU dan kalsium sebesar 10,8 mg (susu sapi bubuk 0,9 g), (4) kelompok perlakuan 2 (P2) yang diinduksi oleh STZ + HFD dan diberikan terapi susu sapi bubuk dengan kandungan vitamin D sebesar 18 IU dan kalsium sebesar 21,6 mg (susu sapi bubuk 1,8 g), (5) kelompok perlakuan 3 (P3) yang diinduksi oleh STZ + HFD dan diberikan terapi susu sapi bubuk dengan kandungan vitamin D sebesar 27 IU dan kalsium sebesar 32,4 mg (susu sapi bubuk 2,7 g).

Adanya kelompok kontrol negatif untuk memastikan bahwa akan terjadi perubahan kadar HDL setelah diberi induksi STZ. Tikus selama delapan minggu diberi perlakuan sesuai dengan kelompok perlakuan. Semua diet dan minuman diberikan secara *ad libitum*. Penimbangan sisa makanan pada tiap tikus tiap kelompok perlakuan dilakukan setiap hari dan penimbangan berat badan tikus dilakukan setiap minggu. Sedangkan pergantian sekam dua kali seminggu. Pada akhir percobaan dilakukan pengukuran HDL serum pada seluruh tikus percobaan.

### Pengolahan dan analisis data

Seluruh data diuji dengan *test of homogeneity of variances* untuk mengetahui bahwa semua data homogen. Kemudian dilanjutkan uji *one-way Anova* untuk mengetahui adanya perbedaan kadar HDL antar kelompok. Uji *Anova* mensyaratkan data harus berdistribusi normal dan varian homogen. Jika terdapat perbedaan maka dapat dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Tuckey* untuk mengetahui perbedaan tiap kelompok. Uji statistik dilakukan pada tingkat kepercayaan 95% ( $\alpha=0,05$ ), perbedaan dikatakan bermakna jika  $p<0,05$ . Jika data tidak homogen dan atau tidak berdistribusi normal maka menggunakan uji statistik *Kruskal Wallis* untuk

mengetahui adanya perbedaan median dengan  $\alpha=0,05$  dan dilanjutkan dengan uji *Mann Whitney* untuk mengetahui letak perbedaan tersebut ( $p<0,05$ ).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Perubahan berat badan tikus

Rerata berat badan akhir tikus tertinggi pada kelompok kontrol negatif (K-) sebesar 351,67 g, sedangkan rerata berat badan akhir tikus terendah pada kelompok perlakuan 2 sebesar 264 g. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa data berdistribusi normal ( $p=0,329$ ) dan homogen ( $p=0,579$ ). Hal ini menunjukkan pemberian pakan isokalorik menghasilkan pola pertumbuhan yang sama pada tikus. Perubahan berat badan tikus selama penelitian dapat dilihat pada Tabel 3.

Dibandingkan dengan rerata berat badan akhir pada kelompok perlakuan K(-) yaitu 351,67 g, tikus dengan DM (K+,P1,P2,P3) menunjukkan rerata berat badan akhir tikus yang lebih rendah yaitu masing-masing 285 g, 291,67 g, 264 g, dan 285 g (Tabel 3). Terjadinya penurunan berat badan disebabkan karena tubuh tidak mampu menggunakan glukosa sebagai sumber energi akibat kekurangan insulin (Suriani 2012). Hal tersebut menyebabkan kebutuhan energi untuk tubuh diperoleh dari hasil lipolisis. Lemak diberbagai jaringan dimobilisasi dan didegradasi untuk menghasilkan energi. Kehilangan lemak menyebabkan berat badan menurun (Puspanti *et al.* 2013). Selain dari lemak sumber energi diambil dari otot ataupun hati melalui proses glukoneogenesis sehingga keadaan ini yang menyebabkan berat badan menurun (Subekti 2009).

### Konsumsi pakan pada tikus

Tingkat asupan pakan merupakan banyaknya pakan dalam berat kering yang dikonsumsi oleh tikus dibandingkan dengan kebutuhan. Kebutuhan pakan tikus sehari dalam berat kering adalah sebesar 40 g. Hasil penelitian menunjuk-

Tabel 3. Perubahan berat badan, konsumsi pakan, dan asupan energi dan lemak

Kelompok	BB awal (g)	BB akhir (g)	Konsumsi pakan (g)	Asupan	
				Energi (kkal)	Lemak (g)
K (-)	193,33	351,67	29,97	86	0,82
K (+)	203,33	285	35,43	107	2,35
P1	202,5	291,67	36,61	111	2,47
P2	191,67	264	36,46	109	2,24
P3	201,67	285	37,96	115	2,58

kan bahwa terdapat perbedaan rerata tingkat asupan pakan yang bermakna pada kelima kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ) (Tabel 3).

Rerata asupan pakan tertinggi pada kelompok perlakuan P3 sebesar 37,96 g dan terendah pada kelompok (K-) sebesar 29,97 g. Hal ini menunjukkan bahwa asupan pakan kelompok DM lebih tinggi dari pada kelompok normal karena terjadi gangguan metabolisme glukosa. Glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel, akibatnya individu tersebut akan terus merasa lapar (polifagia) (Suriani & Nidia 2012). Resistensi insulin merupakan penyebab glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel karena jaringan target seperti otot tidak mampu merespon adanya insulin. Hal ini karena tingginya asam lemak bebas akan mengakibatkan terjadinya fosforilasi serin pada reseptor insulin jaringan target, sehingga akan mengurangi aktivitas *insulin signaling pathway* (GLUT-4) yang berfungsi membawa glukosa dari reseptor insulin ke dalam sel (Moreira & Hama-deh 2010).

Asupan energi tikus tertinggi pada kelompok perlakuan 3 (P3) sebesar 115 kkal dan terendah sebesar 86 kkal pada kelompok kontrol negatif. Analisis terhadap rerata asupan energi menggunakan uji *one way Anova* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata tingkat asupan energi yang bermakna pada kelima kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ) (Tabel 3).

Asupan lemak merupakan jumlah lemak rerata yang dikonsumsi tikus selama 91 hari pemberian diet normal untuk kelompok K(-) dan diet normal + HFD untuk kelompok K(+) dan perlakuan (P1, P2, dan P3) (Tabel 3). Rerata asupan lemak tertinggi ditunjukkan pada kelompok perlakuan 3 (P3) sebesar 2,58 g dan terendah sebesar 0,82 g pada kelompok kontrol negatif. Analisis asupan lemak tikus menggunakan uji *one way Anova* menunjukkan bahwa ada perbedaan rerata tingkat asupan pakan yang bermakna pada kelima kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ).

### Perubahan kadar glukosa tikus

Kadar glukosa darah tikus diukur pada saat sebelum induksi STZ untuk memastikan bahwa tikus memiliki kadar glukosa darah normal. Rerata kadar glukosa darah setelah induksi STZ, GDP meningkat menjadi  $> 200$  mg/dl, hal ini menunjukkan bahwa semua kelompok perlakuan berada dalam kondisi DM (Tabel 4).

Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa glukosa darah setelah STZ berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ). Uji homogenitas menunjukkan bahwa data homogen ( $p > 0,05$ ). Selama 54 hari intervensi (pemberian susu), setiap minggu dilakukan

Tabel 4. Kadar glukosa darah sebelum dan setelah induksi STZ

Kelompok	Kadar glukosa darah sebelum STZ	Kadar glukosa darah setelah STZ
K(-)	99,83	-
K(+)	107,75	399,5
P1	108,5	422,33
P2	112,2	414,6
P3	112,25	334,25

Tabel 5. Perubahan kadar glukosa darah tikus

Kelompok	Kadar glukosa setelah STZ	Kadar glukosa akhir
K(+)	399,5	272,5
P1	422,33	262,5
P2	414,6	342,8
P3	350	334,25

pengukuran kadar glukosa darah, hal ini terus berlanjut sampai minggu terakhir sebelum pembedahan (Tabel 5).

Pada akhir intervensi kadar glukosa darah tikus masing-masing kelompok perlakuan mengalami perubahan. Rerata penurunan gula darah tertinggi ditunjukkan pada kelompok P1 (262,5 mg/dL). Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa gula darah akhir berdistribusi normal ( $p > 0,05$ ). Uji homogenitas menunjukkan bahwa data homogen ( $p > 0,05$ ).

Pada penelitian ini, tikus dikondisikan DM tipe 2 dengan induksi STZ sebesar 40 mg/kg BB secara intraperitoneal. Tiga hari setelah penginduksian STZ dilakukan pengukuran kadar glukosa darah puasa. Kadar glukosa darah tertinggi ditunjukkan pada tikus dalam kelompok perlakuan P3 yaitu tikus yang diinduksi STZ dan diberi perlakuan susu bubuk. Sedangkan kadar glukosa darah terendah ditunjukkan pada tikus dalam kelompok kontrol negatif (K-) yaitu tikus yang tidak diinduksi STZ.

Tikus yang diinduksi STZ mengalami kerusakan sel beta pankreas yang mengakibatkan penurunan kadar insulin tubuh, sehingga meningkatkan kadar glukosa darah  $> 200$  mg/dl (Nugroho 2006). Pemberian HFD dapat menimbulkan resistensi insulin. Kombinasi antara pemberian HFD dan induksi STZ dapat *memprofile* metabolisme DM tipe 2 pada tikus (Nugroho 2006).

Kadar glukosa darah akhir tikus terdapat penurunan pada kelompok DM, yaitu P1=262,5 mg/dL, P2=342,8 mg/dL, dan P3=334,25 mg/dL. Hal ini menunjukkan konsumsi produk susu

dapat menurunkan gula darah puasa pada penderita DM, dimana peran penurunan gula darah puasa tidak lepas dari kandungan vitamin D dan kalsium dalam produk susu (Martin 2013, Candido & Alfenas 2013, Gao *et al.* 2013).

### Kadar HDL tikus

Hasil uji statistik normalitas *Shapiro wilk* menunjukkan bahwa rerata kadar HDL tikus tidak terdistribusi normal ( $p > 0,05$ ). Uji *Kruskal Wallis* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar HDL serum tikus antar kelompok perlakuan yang ditunjukkan dengan  $p = 0,086$  ( $p > 0,05$ ) (Tabel 6).

Tabel 6. Kadar HDL tikus

Kelompok	HDL (mg/dl)
K(-)	44,22
K(+)	47,45
P1	56,56
P2	51,82
P3	59,45

Berdasarkan hasil pemeriksaan didapatkan kadar rerata serum HDL pada kelompok kontrol negatif yang diberi pakan normal tanpa induksi STZ adalah 44,22 mg/dl. Sedangkan kadar rerata serum HDL pada kelompok kontrol positif yang diberi HFD dan induksi STZ adalah 47,45 mg/dl. Rerata kadar HDL tikus pada kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 yang diberi susu bubuk dengan berbagai dosis cenderung menunjukkan nilai yang lebih tinggi dibandingkan dengan tikus pada kelompok perlakuan kontrol positif (K+). Walaupun secara statistik tidak ditemukan perbedaan kadar HDL pada semua kelompok perlakuan, namun berdasarkan Tabel 4 terdapat peningkatan kadar HDL.

Lindstrom *et al.* (2010) menyatakan bahwa kadar HDL berhubungan dengan asam lemak jenuh. Efek farmakologis dari asam lemak jenuh pada sel-sel lemak primer manusia dapat menginduksi aktivitas reseptor PPAR gamma yang dapat meningkatkan kadar HDL. Sehingga dapat diartikan bahwa peningkatan asupan lemak dapat meningkatkan kadar HDL. Hal ini dibuktikan dengan data penelitian ini yang menunjukkan bahwa asupan lemak pada kelompok K(+) yang diberi HFD lebih tinggi daripada kelompok K(-) sehingga kadar serum HDL kelompok K(+) lebih tinggi daripada kelompok K(-).

Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Talat *et al.* (2003) mengenai hubungan antara durasi waktu terjadinya DM tipe 2

dengan profil lipid yang hasilnya menunjukkan bahwa kadar serum HDL pada pasien DM tipe 2 tetap normal. Hal ini didukung oleh penelitian dari Mengesha (2006) yang melihat profil lipid pada penderita DM tipe 2 yang hasilnya menunjukkan bahwa terdapat 11,4% subjek yang mempunyai kadar HDL diatas rata-rata (Mengesha 2006).

Pada data hasil penelitian kelompok P1, P2, dan P3 yang diberi terapi susu sapi bubuk memiliki kadar serum HDL lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol (+) yang tidak diberi terapi susu sapi bubuk. Meskipun dari uji statistik diperoleh hasil yang tidak berbeda secara signifikan antar kelompok ( $p > 0,05$ ), akan tetapi susu sapi bubuk mampu memperbaiki kadar serum HDL pada kelompok perlakuan meskipun proses positif ini tidak didukung dengan signifikansi nilai.

Susu mengandung banyak komponen bioaktif, akan tetapi lemak susu adalah yang paling berpengaruh pada plasma lipid. Kurang lebih 70% dari lemak susu adalah asam lemak jenuh. Selain itu, komponen seperti protein, kalsium, dan laktosa juga memengaruhi plasma lipid. Jenis dari asam lemak jenuh pada susu yang paling berpengaruh dalam peningkatan kadar HDL adalah *lauric acid*. Efek farmakologis dari asam lemak jenuh pada sel-sel lemak primer manusia dapat menginduksi aktivitas reseptor PPAR gamma yang dapat meningkatkan kadar HDL. Sehingga pada kelompok yang diberi intervensi susu sapi bubuk memiliki kadar HDL yang lebih tinggi (Lindstrom *et al.* 2010).

Selain asam lemak jenuh, kandungan vitamin D pada susu sapi bubuk dapat meningkatkan kadar HDL dengan mekanisme pertama yaitu aktivasi PPAR gamma oleh 1,25 (OH) 2D akan mendorong penurunan konsentrasi asam lemak bebas karena peningkatan oksidasi lemak dan pemanfaatan asam lemak oleh otot rangka. Kedua, intervensi dengan 1,25 (OH) 2D dapat meningkatkan promosi sintesis asam lemak dan penghambatan lipolisis sehingga kadar HDL meningkat (Huang *et al.* 2013).

Kalsium yang terdapat dalam susu juga dapat menurunkan akumulasi lemak tubuh selama pembatasan energi. Selain itu, asupan kalsium dapat meningkatkan oksidasi lemak, menekan oksidatif jaringan adiposa dan stres inflamasi (Teegarden *et al.* 2008).

Kelompok perlakuan P2 yang diberi terapi susu sapi bubuk sebanyak 1,8 g menunjukkan rerata kadar HDL yang paling rendah yaitu sebesar 51,82 mg/dl dibandingkan dengan perlakuan

kelompok P1 dan P3 yang masing-masing diberi susu sapi bubuk dengan dosis 0,9 g dan 2,7g. Menurut penelitian Ohlsson (2010) menyatakan bahwa perubahan yang terjadi pada kadar lipid setelah konsumsi susu atau produk susu dipengaruhi oleh faktor, seperti metabolisme setiap orang yang berbeda. Studi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa 50% dari perbedaan kadar kolesterol plasma ditentukan secara genetik.

### KESIMPULAN

Pemberian susu sapi bubuk dapat meningkatkan kadar HDL pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Wistar*, namun peningkatan ini tidak signifikan jika diuji statistik yang ditandai dengan  $p > 0,05$ . Rerata kadar serum HDL pada kelompok kontrol negatif yang diberi diet normal tanpa induksi STZ adalah  $44,22 \pm 9,76$  mg/dl. Sedangkan pada kelompok kontrol positif yang diinduksi STZ adalah  $47,45 \pm 11,73$  mg/dl. Rerata kadar serum HDL pada kelompok P1 yang diberi susu sapi bubuk dengan dosis 0,9 g adalah  $56,57 \pm 11,97$  mg/dl, pada kelompok P2 yang diberi dosis susu sapi bubuk 1,8 g adalah  $51,82 \pm 9,23$  mg/dl, sedangkan pada kelompok P3 yang diberi susu sapi bubuk dengan dosis 2,7 g adalah  $59,45 \pm 3,72$  mg/dl. Perlu dilakukan penelitian yang lebih lanjut dengan durasi atau lamanya waktu penelitian yang berbeda sehingga bisa berdampak yang lebih signifikan untuk kadar HDL pada DM Tipe 2.

### DAFTAR PUSTAKA

- Bartels DW, Davidson MH, Gong WC. 2007. Type 2 Diabetes and cardiovascular disease: reducing the risk. *JMCP* Vol. 13(2): S-a.
- Candido FG, Ton WTS, Alfenas RCG. 2013. Dairy products consumption versus type 2 diabetes prevention and treatment; a review of recent findings from human studies. *Nutr Hosp* 28(5):1384-1395.
- [Depkes RI] Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Tahun 2007. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan, Republik Indonesia.
- Gao D, Ning N, Wang C, Wang Y, Li Q, *et al*. 2013. Dairy products consumption and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis. *PLoS ONE* 8(9):e73965.doi:10.1371/journal.pone.0073965.
- Huang Y, Li X, Wang M, Ning H, Lima A, Li Y, Sun C. 2013. Lipoprotein lipase links vitamin D, insulin resistance, and type 2 diabetes: a cross-sectional epidemiological study. *Cardio Diabet* 12:17.
- [IDF] International Diabetes Federation. 2012. The Global Burden. (Online), (<http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/the-global-burden>, diakses 28 Maret 2013).
- Kirii K, Mizoue T, Iso H, Takahashi Y, Kato M, Inoue M, Noda M, Tsugane S. 2009. Calcium, vitamin D and dairy intake in relation to type 2 diabetes risk in a Japanese Cohort. *Diabetologia* 52:2542-2550.
- Lindstrom T, Kechagias S, Carlsson M, Nystrom FH. 2010. Transient increase in HDL cholesterol during weight gain by hyperalimentation in healthy subjects. Swedia: Linkoping University
- Martin C. 2013. The role of vitamins in the prevention and treatment of type 2 diabetes and its complication. *J Diabet Nurs* 17(10): 376-383.
- Medscape. 2012. Type 2 Diabetes Mellitus. (Online). (<http://emedicine.medscape.com/article/117853-overview>. diakses pada tanggal 8 juli 2013).
- Mengesha AY. 2006. Lipid Profil Among Diabetes Patient in Gaborone, Bostwana. Bostwana: Gaborone City Council, Health Department
- Moreira TS, Hamadeh MJ. The Role of Vitamin D Deficiency in The Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Eur J Clin Nutr Metab* 5:155-165.
- Nugroho AE. 2006. Hewan percobaan diabetes mellitus: patologi dan mekanisme aksi diabetogenik. *Jurnal Biodiversitas* 7(4):378-382.
- Ohlsson L. 2010. Dairy products and plasma cholesterol levels. *Food Nutr Res* 54:5124.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Hughes BD. 2007. Review: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrin Metab* 92(6):2017-2029.
- Puspati, Sri NK, Anthara, Suma M, Dharmayudha, Oka AAG. 2013. Pertambahan bobot badan tikus diabetes mellitus dengan pemberian ekstrak etanol buah naga daging putih. *Indonesia Medicus Veterinus* 2(2):225-234.
- Silbernagl, Stefan, Lang F. 2000. *Color Atlas of Pathophysiology*. New York: Thieme Pub-

Umami dkk.

- lication p. 286-287.
- Slette J, Meylinah S. 2012. Indonesia Dairy and Products Annual Report, United States Department of Agriculture Foreign Agricultural Service, 2012
- Subekti I. 2009. Organisasi Diabetes di Indonesia. Dalam: Soegondo S, Soewondo P, Subekti I. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Suriani N. 2012. Gangguan Metabolisme Karbohidrat pada Diabetes Melitus. Malang: Pascasarjana Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
- Talat N, Amir Khan, Gulsena M, Bilal B. 2003. Dyslipidemias in type 2 diabetes mellitus patients in a teaching hospital of Lahore, Pakistan. Pak J Med Sci 19:283-6.
- Teegarden D, White KM, Lyle RM, Zemel MB, Van Loan MD, Matkovic V, Craiq BA, Schoeller DA. 2008. Calcium and dairy product modulation of lipid utilization and energy expenditure. Obesity 16:1566-1572.
- Tremblay A, Gillbert, Jo-Anne. 2011. Review: milk products, insulin resistance syndrome and type 2 diabetes. J Am Col Nutr 28(1): 91-102.