

DOSIS EFEKTIF YOGURT KULIT BUAH NAGA MERAH UNTUK MENINGKATKAN TROMBOSIT

Natalia Desy Putriningtyas¹ dan Widya Hary Cahyati²

¹Program Studi Gizi, Jurusan IKM FIK, Universitas Negeri Semarang

²Program Studi Kesehatan Masyarakat, Jurusan IKM FIK,

Universitas Negeri Semarang

email: nataliadesy@mail.unnes.ac.id

Abstrak

Infeksi virus *dengue* dapat meningkatkan risiko terjadinya trombositopenia, yang memungkinkan terjadinya perdarahan dan komplikasi. Salah satu bahan yang mengandung antioksidan dan berpotensi sebagai pangan fungsional adalah kulit buah naga merah. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis yogurt kulit buah naga merah terhadap kadar trombosit trombositopenia tikus Wistar. Penelitian ini menggunakan desain control group pre-post-test. Tikus Wistar jantan secara acak dibagi menjadi tujuh kelompok: K-; K +; K1 (5%); K2 (10%); K3 (15%); K4 (20%); K5 (25%). Trombositopenia diinduksi oleh heparin 0,1 ml / 100 gram BB selama 3 hari. Intervensi dilakukan selama 28 hari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua kelompok mempunyai perbedaan yang bermakna sebelum dan sesudah intervensi ($p < 0,05$). Analisis *post hoc* menunjukkan ada perbedaan yang signifikan pada semua kelompok ($p < 0,05$). Yogurt kulit buah naga merah dengan komposisi 25% merupakan dosis efektif untuk meningkatkan kadar trombosit pada tikus yang mengalami trombositopenia.

Kata kunci: buah naga merah, *dengue*, yogurt, wistar

A. PENDAHULUAN

Infeksi virus *dengue* merupakan salah satu infeksi yang disebabkan oleh nyamuk. Infeksi virus *dengue* tersebar di semua daerah geografis dan menyebabkan 100 juta infeksi *dengue* tiap tahun. Kematian akibat penyakit infeksi dalam kurun waktu 2005- 2015 menunjukkan adanya penurunan tetapi kematian karena virus *dengue* meningkat menjadi 48% (Malavige dan Ogg, 2017). Infeksi yang disebabkan oleh virus *dengue* dapat menyebabkan *dengue haemorrhagic fever* (DHF). Fase pada pasien dengan *dengue* meliputi *febrile phase*, *the critical phase* dan *the recovery phase*. *Febrile phase* terjadi setelah proses inkubasi tiga – tujuh hari dan penderita dapat pulih tanpa mengalami komplikasi. *Febrile phase* merupakan fase awal yang ditandai dengan kenaikan suhu tubuh $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, sakit kepala, muntah, *myalgia*, nyeri sendi dan *transient macular rash*. *Critical phase* ditandai dengan *persistent vomiting*, peningkatan rasa sakit di area abdomen, *tender hepatomegaly*, peningkatan kadar *hematocrit* yang terjadi bersamaan dengan penurunan *the platelet count* secara cepat, *serosal effusions*, *mucosal bleeding* dan *lethargy* atau *restlessness*. *Recovery phase* ditandai dengan perubahan *permeabilitas vascular* dan terjadi dalam jangka waktu 48-72 jam (Simmons, dkk., 2012).

Infeksi virus *dengue* (DENV) terjadi melalui transmisi DENV serotype (DENV 1-4) oleh nyamuk *Aedes aegypti*. Empat serotype ini memungkinkan terjadinya infeksi asymptomatic atau *classic symptoms* dari demam *dengue*. *Platelets* merupakan komponen darah yang penting dalam proses koagulasi. Pasien yang terinfeksi DENV akan memicu perkembangan *thrombocytopenia* yang selanjutnya memungkinkan terjadi perdarahan dan komplikasi pada organ tubuh. DENV akan menekan *bone marrow* dan menurunkan produksi *platelet* dan menginfeksi *megakaryocytes* secara langsung (Castilho, dkk., 2020).

Berdasarkan teori, pasien Demam Berdarah (DBD) biasanya akan mengalami penurunan jumlah trombosit, yaitu bisa mencapai kurang dari 50.000. Berdasarkan teori tersebut, maka dapat dikatakan bahwa

jumlah trombosit dapat menjadi salah satu indikator penting dalam pemeriksaan DBD. Hal tersebut dikarenakan virus *dengue* yang masuk ke dalam tubuh manusia akan menyerang monosit yang berfungsi sebagai pembangun daya tubuh manusia. Apabila monosit tersebut rusak, maka akan salah satu akibat yang muncul adalah turunnya trombosit pada tubuh seseorang. Seseorang dapat dinyatakan sebagai penderita Demam Berdarah apabila hasil pemeriksaan darah di laboratorium menunjukkan bahwa jumlah trombositnya kurang dari 100.000/mm³ sel darah. Perlu diketahui, bahwa kadar trombosit untuk orang yang normal adalah 150.000 sampai dengan 500.000/mm³ sel darah. Oleh karena itu, dokter akan selalu mengupayakan agar kadar trombosit pada darah penderita DBD bisa naik, sehingga diharapkan penderita dapat bertahan dan bahkan bisa sembuh (Malavige dan Ogg, 2017).

Studi menunjukkan bahwa terjadi perubahan haematological pada pasien dengan *dengue*. Perubahan haematological ini meliputi thrombocytopenia, leucopenia, lymphocytosis dan lymphocytopenia (Azeredo, dkk., 2015). Pasien dengan infeksi *dengue* dapat terjadi komplikasi *iatrogenic*. Para pasien yang memiliki infeksi *dengue* parah sebaiknya rutin dilakukan pengukuran hematokrit termasuk peman-tauan cairan. Pendekatan alternatif yang dilakukan berkaitan dengan pengendalian vector *A. aegypti* adalah menggunakan nyamuk jantan yang telah dimodifikasi dengan cara sterilisasi dan diharapkan dapat mengendalikan populasi nyamuk betina dengan menurunkan produksi telur sehingga transmisi *dengue* virus dapat ditekan. Strategi ini melibatkan intracellular bacterium *Wolbachia* (Candra, 2010).

Asupan makanan memegang peran dalam menjaga imunitas bagi penderita infeksi *dengue*. Makanan dan cairan merupakan salah satu terapi non farmakologis untuk mencegah sekaligus memperbaiki berbagai faktor risiko yang berkaitan dengan manifestasi infeksi akibat *dengue*. Terapi gizi yang berkaitan dengan perubahan kondisi haematologi dapat menjadi salah satu alternatif untuk mencegah keparahan dari penderita infeksi *dengue* (Simmons, dkk., 2012).

Produk *symbiotic* merupakan salah satu pangan fungsional karena adanya pengaruh dari bakteri probiotik dan prebiotik. Produk makanan yang mengandung probiotik dalam dosis cukup dapat mengubah microflora usus dan memegang peran sebagai antioksidan. Microbiota baik *facultatif* dan *strict anaerobes* termasuk *streptococcus*, *bacteroides*, *lactobacilli* dan *yeasts* dapat ditemukan mulai dari mulut sampai colon. Keberadaan *prebiotic* dapat berperan sebagai stimulator pertumbuhan dan aktivitas probiotik seperti memiliki *bio-functionalitas* dalam meningkatkan kesehatan usus, memperbaiki imunitas bahkan menurunkan risiko inflamasi (Mofid, dkk., 2019).

Salah satu buah yang memiliki kandungan antioksidan dan berpotensi sebagai pangan fungsional adalah buah naga merah (Joshi dan Prabhakar, 2020). Buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) merupakan salah satu buah varietas dari buah naga yang memiliki daging buah dan kulit buah berwarna merah, berbentuk oval dan memiliki rasa asam sampai manis. Buah naga merah kaya akan kandungan gizi dan mineral seperti vitamin B1, B2, B3, C, karbohidrat, serat kasar, niasin, flavonoid, phenolic, betacyanins, lycopene, polyphenol dan phytoalbumin (Choo, dkk., 2019). Kulit buah naga merah merupakan bagian dari buah naga merah yang biasa dibuang dan dianggap sebagai limbah. Kulit buah naga merah mencapai berat 33% dari keseluruhan berat buah naga merah (Nurliyana, dkk., 2010). Kulit buah naga merah memiliki tujuh senyawa betacyanin yang terdiri dari betanin, isobetainin, phyllocactin, isophyllocactin, betanidin, isobetanidin, hylocerenin. Betacyanins diidentifikasi sebagai pigmen utama pada kulit buah naga merah yang berwarna merah keunguan. Pectin, triterpenoid dan steroid juga ditemukan pada kulit buah naga merah (Choo, dkk., 2018) (Phongtongpasuk, dkk., 2016). Kandungan senyawa fenolik, aktivitas antioksidan dan serat pangan pada kulit buah naga merah lebih tinggi dari daging buah naga merah (Nurliyana, dkk., 2010). Kulit buah naga merah memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi sehingga berpotensi

untuk dikembangkan sebagai antioksidan alami bahkan menjadi pangan fungsional.

Kulit buah naga merah dapat diolah menjadi yogurt sebagai salah satu cara untuk meningkatkan nilai ekonomis kulit buah naga merah (Maigoda, dkk., 2017). Yogurt kulit buah naga merupakan alternatif proses pengolahan minuman fermentasi untuk meningkatkan fungsi antioksidan yang akhirnya menunjang ke sistem imunitas bagi penggunaannya (Prabowo, dkk., 2019). Bentuk olahan kulit buah naga merah sebagai yogurt dipilih dikarenakan pada pasien infeksi *dengue* disertai demam sangat memerlukan asupan cairan untuk membantu mengembalikan kondisi homeostatis dan memudahkan dikonsumsi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi yogurt kulit buah naga merah sebagai alternatif minuman fungsional untuk memperbaiki kadar hemoglobin, hematokrit dan trombosit pada tikus wistar yang dikondisikan *thrombocytopenia* menggunakan heparin.

Fasilitas dan penanganan hewan coba selama penelitian menggunakan Pedoman Perawatan dan Penggunaan Hewan Laboratorium CNFS Universitas Gadjah Mada dan telah disetujui oleh Komite Etik Kesehatan, Universitas Negeri Semarang (nomor pendaftaran: 077/KEPK/EC/2020). Hewan coba diperoleh dari *House of Experimental Rats* CNFS, Universitas Gajah Mada University, Yogyakarta, Indonesia. Tikus wistar yang digunakan berjenis kelamin jantan, memiliki berat badan 160-200 gram dengan usia 12-16 minggu. Pengkondisian tikus wistar menggunakan injeksi heparin 0.1 ml/100 gram BB untuk menurunkan kadar trombosit. Total tikus wistar yang digunakan sebanyak 42 ekor yang dibagi menjadi 7 kelompok. Tikus wistar dibagi secara acak dengan jumlah sebanyak 6 ekor/kelompok. Pembagian kelompok meliputi kontrol negatif (K-); kontrol positif (K+); dan lima perlakuan pemberian yogurt kulit buah naga dengan dosis masing-masing 5% (K1); 10% (K2); 15% (K3); 20% (K4); 25% (K5). Kondisi lingkungan kandang memiliki siklus terang/ gelap 12:12 jam, suhu ruang $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$ dan selalu dijaga kelembaban ruangan. Kebersihan dan sanitasi

kandang dilakukan untuk mengurangi stres hewan coba selama perlakuan. Tikus ditempatkan pada kandang individual yang terbuat dari *stainless steel*. Tikus diberikan pakan standar dan minuman *ad libitum*. Aklimatisasi hewan coba dilakukan selama tujuh hari sebelum hewan coba diberikan perlakuan.

Trombositopenia yang terjadi pada hewan coba diperoleh melalui injeksi heparin 0.1 ml/100 gramBB secara *single intraperitoneal*. Heparin yang dipergunakan menggunakan produk *Merck*. Tiga hari setelah injeksi heparin, tikus akan mengalami thrombocytopenia dan akan diberikan intervensi yogurt kulit buah naga dengan berbagai komposisi kulit buah naga sebanyak 200 ml selama 28 hari. Intervensi yogurt kulit buah naga merah dilakukan pada pagi hari.

Penelitian ini menggunakan rancangan *randomized controlled pre test-post test design*. Total tikus yang digunakan sebanyak 42 ekor wistar yang dibagi secara random (Federer, 1966) menjadi tujuh kelompok dengan masing-masing kelompok berjumlah enam tikus. K-. tikus sebagai kontrol negatif (tidak menderita trombositopenia dan tidak mendapatkan perlakuan); K+. kelompok kontrol positif (tikus yang menderita trombositopenia dan tidak mendapatkan perlakuan apapun); K1. (tikus yang menderita trombositopenia dan menerima yogurt kulit buah naga merah 5%); K2. (tikus yang menderita trombositopenia dan menerima yogurt kulit buah naga merah 10%); Group K3. (tikus yang menderita trombositopenia dan menerima yogurt kulit buah naga merah 15%). Group K4. (tikus yang menderita trombositopenia dan menerima yogurt kulit buah naga merah 20%). Yogurt kulit buah naga merah diberikan secara oral dengan *intubation* lambung sekali sehari selama 28 hari. Proses pembuatan yogurt kulit buah naga merah berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mardiana dan Putriningtyas (Mardiana, dkk., 2020) (Putriningtyas dan Wahyuningsih, 2017). Berat badan tikus dimonitor setiap minggu. Tikus akan dieutanasia untuk selanjutnya dilakukan *cervical decapitation* setelah diberikan intervensi selama 28 hari. Pemusnahan tikus dilakukan melalui pembakaran

di *incinerator*. Sampel darah tikus dikumpulkan pada saat pre dan post intervensi. Sampel darah dikumpulkan dari vena retroorbitalis dan dilakukan pengukuran hemoglobin, hematokrit dan trombosit menggunakan *whole blood*.

B. KANDUNGAN GIZI PADA YOGURT KULIT BUAH NAGA MERAH

Dalam memanen buah naga merah, maka kita harus menunggu buah tersebut sudah dalam kondisi matang. Apabila kita memanen buah naga merah dalam kondisi mentah, maka buah tersebut tidak akan matang. Kita dapat memanen buah naga merah ini setelah 30 hari dari waktu berbunga. Buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) ini lebih banyak dikembangkan di daerah Cina dan Australia, dimana ciri buah ini adalah memiliki buah dengan kulit berwarna merah, serta daging yang berwarna merah keunguan. Rasa buah naga merah ini lebih manis dibandingkan dengan jenis buah naga yang lainnya, misalnya *Hylocereus undatus*. Kadar kemanisan buah naga merah ini mencapai 13-15 % *briks*. Buah naga merah merupakan jenis tanaman yang dapat berbunga sepanjang tahun. Namun sayangnya, tingkat keberhasilan bunga untuk menjadi buah sangat kecil, yaitu hanya mencapai 50%, sehingga dapat dikatakan bahwa produktivitas buahnya tergolong rendah. Rata-rata berat buah naga merah hanya sekitar 400 gram per buahnya. Berdasarkan taksonominya, buah naga merah dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

Divisi : *Spermatophyta* (tumbuhan berbiji)
 Subdivisi : *Angiospermae* (berbiji tertutup)
 Kelas : *Dicotyledonae* (berkeping dua)
 Ordo : *Cactales*
 Famili : *Cactaceae*
 Subfamili : *Hylocereanae*
 Genus : *Hylocereus*
 Species : *Hylocereus polyrhizus* (daging merah) (10).



Gambar 2.1. Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*)

Pada bagian kulit buah naga merah, terkandung antosianin berjenis sianidin 3-ramnosil glukosida 5-glukosida, berdasarkan nilai Rf (*retrogradation factor*) sebesar 0,36-0,38, serta nilai absorbansi maksimal pada panjang gelombang dengan $\lambda = 536,4$ nm. Selain itu, buah naga merah juga kaya akan antioksidan, Buah naga mengandung vitamin C dan flavonoid, yang dapat juga digunakan sebagai bahan dasar pembuatan kosmetik, yang berfungsi untuk mencegah terjadinya kehilangan kelembapan pada kulit. Selain itu, kandungan antosianin pada buah naga merah juga merupakan salah satu bagian penting dalam kelompok pigmen setelah klorofil. Antosianin dapat larut dalam air, serta mampu menghasilkan warna, dari merah sampai biru. Warna tersebut dapat tersebar luas dalam buah, bunga, serta daun. Kandungan antosianin pada buah naga merah dapat ditemukan pada buah maupun kulitnya.

Tabel 2.1. Kandungan Gizi pada Daging dan Kulit Buah Naga Merah

Komponen	Kadar
Nutrisi Daging Buah	
Karbohidrat	11,5 g
Serat	0,71 g
Kalsium	8,6 mg
Fosfor	9,4 mg
Magnesium	60,4 mg
Betakaroten	0,005 mg
Vitamin B1	0,28 mg
Vitamin B2	0,043 mg
Vitamin C	9,4 mg
Niasin	1,297 – 1,300
Fenol	561,76 mg/100g
Nutrisi Kulit Buah	
Fenol	1.049,18 mg/100 g
Flavonoid	1.310,10 mg/100 g
Antosianin	186,90 mg/100g

Sumber: Taiwan Food Industry Develop & Research Authorities (2005)

Di Indonesia, buah naga merah termasuk buah pendatang yang cukup populer di masyarakat. Hal ini mungkin disebabkan karena penampilannya yang eksotik dan menarik, rasanya cukup manis dan menyegarkan, serta mempunyai manfaat yang besar karena kaya akan kandungan gizi. Tanaman buah naga sebenarnya berasal dari Meksiko, Amerika Tengah, dan Amerika Selatan. Seiring dengan perkembangan jaman yang semakin maju, maka sekarang buah naga ini sudah dapat dibudidayakan di hampir seluruh belahan dunia, termasuk Indonesia. Buah naga (dalam bahasa Inggris disebut buah *Pitaya*) berbentuk bulat lonjong, seperti nanas, yang mempunyai sirip berwarna merah pada kulitnya, dihiasi sulur atau sisik seperti naga. Buah ini termasuk dalam keluarga kaktus, dimana batangnya berbentuk segitiga dan tumbuh menjalar. Batang tanaman ini mempunyai duri pendek dan tidak tajam. Tanaman buah naga merah mempunyai bunga seperti terompet yang berwarna putih bersih, serta terdapat sejumlah benang sari yang berwarna kuning (Choo, dkk., 2018).

Sebenarnya ada empat jenis buah naga, yaitu buah naga daging merah, buah naga daging putih, buah naga super merah, dan buah naga daging kuning. Keempat jenis buah naga tersebut mempunyai kelebihan masing-masing. Selain itu, keempat jenis buah naga tersebut juga mempunyai ciri yang berbeda. Sebagai contoh, daging buah naga merah memiliki kandungan antioksidan yang lebih tinggi dibanding jenis buah naga putih. Ekstrak daging buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) mampu menghasilkan aktifitas antioksidan dengan konsentrasi yang cukup tinggi, yaitu sekitar 75,4%. Daging buah naga merah juga mengandung banyak antioksidan, salah satu diantaranya adalah fenol dan asam askorbat, dimana fenol dan asam askorbat ini mampu menangkap logam, sehingga secara teori mampu menangkap ion besi yang menjadi salah satu penyebab timbulnya penyakit degeneratif.

Secara morfologi, tanaman buah naga merah merupakan jenis tanaman yang merambat. Tanaman ini merupakan jenis tanaman yang tidak lengkap, karena tanaman ini tidak memiliki daun. Dilihat dari morfologinya, buah naga merah berbentuk bulat panjang. Posisi buah pada umumnya mendekati ujung cabang atau batang. Buah tumbuh di batang, dan dalam satu batang bisa tumbuh lebih dari satu buah, dimana terkadang bersamaan atau berhimpitan. Buah naga merah ini memiliki ukuran buah yang lebih kecil daripada buah naga putih, dimana buah naga merah ini mampu menghasilkan bobot rata-rata sampai 500 gram, dan memiliki kandungan rasa manis mencapai 15 *briks*.

Tabel 2.2. Kandungan Gizi Yogurt Kulit Buah Naga Merah (/100 gram)

Bahan	Vitamin C (mg)	Flavonoid (mg)
Yogurt kulit buah naga 5%	22.379	38.519
Yogurt kulit buah naga 10%	10.612	48.485
Yogurt kulit buah naga 15%	6.515	22.209
Yogurt kulit buah naga 20%	11.024	42.349
Yogurt kulit buah naga 25%	20.072	43.277

*sumber: data primer penelitian (2020)

Dari Tabel 2.2 dapat diketahui bahwa kandungan vitamin C dan flavonoid pada yogurt kulit buah naga merah. Metode pengukuran vitamin C menggunakan spektrofotometri dan dari hasil analisis menunjukkan bahwa kenaikan kadar vitamin C tidak sebanding dengan jumlah kulit buah naga merah yang ditambahkan. Hasil analisis flavonoid juga menunjukkan hasil yang tidak sebanding dengan penambahan jumlah kulit buah naga merah. Flavonoid merupakan senyawa bioaktif yang berperan sebagai antioksidan. Kulit buah naga merah merupakan sumber antioxidant phenolics. Ekstrak kulit buah naga berbahan dasar air memiliki warna yang lebih menarik dengan aktivitas antioksidan lebih baik. Kadar phenolics total pada ekstrak kulit buah naga dengan menggunakan pelarut ethanol dan air berada di kisaran $1,193 \pm 0,011$ - $1,351 \pm 0,021$ $\mu\text{g/mL}$ (Lourith dan Kanlayavattanukul, 2013). Hasil fermentasi susu oleh bakteri asam laktat dapat meningkatkan kandungan gizi yogurt, seperti vitamin dan fenol. Bakteri asam laktat dapat tumbuh dan melakukan aktivitas fermentasi secara maksimal dengan memanfaatkan gula atau karbohidrat yang ada pada media sehingga membentuk asam laktat dan mengakibatkan terjadinya penurunan pH (Bintari, dkk., 2017).

C. TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan salah satu jenis hewan yang sering digunakan untuk percobaan di laboratorium, sehingga disebut dengan hewan laboratorium atau hewan percobaan. Definisi hewan laboratorium adalah suatu jenis hewan yang sengaja dipelihara atau dikembangbiakkan untuk digunakan sebagai hewan percobaan atau hewan model yang berguna untuk mempelajari atau mengembangkan suatu percobaan dari berbagai bidang ilmu, dalam skala penelitian terbatas, atau sering disebut dalam skala laboratorium. Tikus (*Rattus* sp) merupakan salah satu jenis binatang pengerat yang sering merugikan manusia, diantaranya sebagai hama pada tanaman petani. Tikus termasuk jenis hewan mamalia, sehingga efek perlakuan

atau intervensi terhadap tikus tersebut kemungkinan tidak berbeda jauh dibandingkan dengan mamalia yang lainnya. Penggunaan hewan tikus sebagai hewan percobaan didasari atas berbagai pertimbangan, diantaranya adalah harga yang cukup murah dibandingkan dengan hewan yang lainnya (dari segi ekonomi cukup terjangkau), dan kemampuan hidup tikus yang cukup (sekitar 2-3 tahun), serta masa reproduksi yang cukup lama, yaitu 1 tahun. Tikus hidup secara bergerombol dalam sebuah lubang, dimana jumlah anggota dalam satu gerombol bisa mencapai 200 ekor tikus. Di alam bebas, tikus mudah dijumpai di area perkebunan kelapa, selokan, sawah, serta padang rumput (Isroi, 2010).

Tikus mempunyai indera penciuman yang cukup tajam. Yang paling banyak digunakan sebagai hewan percobaan di laboratorium adalah tikus putih, dikarenakan tikus putih mempunyai beberapa keunggulan, diantaranya adalah tikus putih lebih cepat dewasa dibandingkan dengan tikus liar. Selain itu, tikus putih tidak memperlihatkan perkawinan musiman, dan umumnya lebih cepat dikembangbiakan. Kelebihan lain dari tikus putih sebagai hewan laboratorium adalah sangat mudah ditangani, dapat ditinggal sendirian dalam kandang (dengan syarat dapat mendengar suara tikus lain), serta mempunyai ukuran yang cukup besar. Ukuran hewan ini cukup penting dalam percobaan laboratorium, karena dapat memudahkan pengamatan. Secara umum, berat badan tikus putih yang digunakan untuk percobaan laboratorium lebih ringan dibandingkan berat badan tikus liar. Biasanya pada umur empat minggu, berat badan seekor tikus putih berkisar 35-40 g, dengan berat badan dewasa rata-rata 200-250 g. Terdapat variasi berat badan tikus putih, dan variasi ini dipengaruhi oleh perbedaan galur. Galur *Sprague Dawley* merupakan galur yang paling besar diantara galur yang lain (Abimosaurus, 2006).

Klasifikasi dan tata nama tikus putih adalah sebagai berikut:

Regnum	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Kelas	: <i>Mammalia</i>
Bangsa	: <i>Rodentia</i>

Keluarga : *Muridae*
 Anak keluarga : *Murinae*
 Marga : *Rattus*
 Jenis : *Rattus norvegicus* L (Isroi, 2010)

Rattus norvegicus adalah salah satu spesies tikus yang paling sering digunakan dalam penelitian di laboratorium, karena memiliki beberapa kelebihan, diantaranya adalah mudah dipelihara dalam populasi yang besar, dapat berkembang biak dengan pesat, dan mempunyai ukuran yang lebih besar daripada mencit, sehingga untuk beberapa percobaan tikus lebih menguntungkan. Tikus juga mempunyai masa hamil yang singkat, yaitu sekitar 21-23 hari, jumlah anak yang cukup banyak, yaitu 6-12 ekor dalam sekali bereproduksi, dan dapat hidup sampai 4 tahun. Seekor tikus dewasa membutuhkan 15 g makanan dan 20- 45 ml air per 100 g berat badan per hari. Suhu kandang yang dibutuhkan tikus sekitar 18-27 °C, dengan kelembaban relatif 40-70 % (Widiarto, 2011).

Tabel 2.3. Data Fisiologis Tikus Putih

Nilai Fisiologis	Kadar
Berat tikus dewasa	Jantan 450-520 g Betina 250-300 g
Kebutuhan makan	5-10 g/100g berat badan
Kebutuhan minum	10 ml/100 gr berat badan
Jangka hidup	3-4 tahun
Temperatur rectal	36°C – 40°C
Detak jantung	250-450 kali/menit
Tekanan darah	
Sistol	84-134 mmHg
Diastol	60 mmHg
Laju pernafasan	70-115kali/menit
Serum protein (g/dl)	5.6-7.6
Albumin (g/dl)	3.8-4.8
Globulin (g/dl)	1.8-3
Glukosa (mg/dl)	50-135
Nitrogen urea darah (mg/dl)	15-21
Kreatinin (mg/dl)	0.2-0.8
Total bilirubin (mg/dl)	0.2-0.55
Kolesterol (mg/dl)	40-130

Terdapat berbagai galur tikus putih, antara lain *Long-Evans*, *Sprague-Dawley*, dan Wistar. Tikus putih (*Rattus norvegicus* L) galur Wistar mempunyai ciri-ciri antara lain warna tubuh putih, mata berwarna merah (albino), ukuran kepala dan ekor lebih pendek dari badannya. Adapun galur *Sprague dawley* mempunyai ciri-ciri antara lain warna tubuh putih, mata berwarna merah (albino), ukuran kepala yang kecil, dan ekor lebih panjang dari badannya. Sedangkan galur *Long-Evans* mempunyai ciri-ciri antara lain ditandai dengan warna hitam di bagian kepala, dan tubuh bagian depan. Tikus *Sprague dawley* merupakan jenis tikus albino yang sering digunakan secara ekstensif dalam riset medis (Isroi, 2010).



Gambar 2.2. Tikus Putih Galur Wistar

Beberapa keuntungan menggunakan tikus putih galur *Sprague dawley* adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya. Rata-rata ukuran berat tubuh tikus *Sprague dawley* betina dewasa adalah 250-300 g, sedangkan tikus *Sprague dawley* jantan dewasa adalah 450-520 g. Lama hidup galur *Sprague dawley* ini rata-rata 2,5-3,5 tahun. Tikus galur *Sprague dawley* biasanya memiliki ekor yang lebih panjang dibandingkan dengan tikus galur Wistar (Widiarto, 2011).

D. BERAT BADAN TIKUS WISTAR

Tabel 2.4. Rata-rata Berat Badan Tikus Wistar

Kelompok	Berat Badan (gram)				p*
	Sebelum Injeksi	Sebelum Perlakuan	Setelah Perlakuan	Selisih	
K ^{-a}	184,17±4,49	189,83±4,58	214,67±4,97	24,83±0,75 ^{b,c,d}	0,001
K ^{+b}	186,50±5,61	190,83±5,38	206,00±5,51	15,17±0,75 ^{a,c,d,e,f,g}	0,001
K1 ^c	190,00±4,90	194,17±4,71	214,17±4,79	20,00±0,63 ^{a,b,e,f,g}	0,001
K2 ^d	187,83±2,86	191,50±3,27	211,50±3,62	20,00±0,89 ^{a,b,e,f,g}	0,001
K3 ^e	184,17±6,97	188,17±7,06	212,50±7,31	24,33±0,82 ^{b,c,d}	0,001
K4 ^f	185,17±3,82	189,67±3,78	213,83±3,76	24,17±0,75 ^{b,c,d}	0,001
K5 ^g	186,00±4,78	190,17±4,96	214,33±5,24	24,17±0,98 ^{b,c,d}	0,001

*Perlakuan dilaksanakan selama 3 hari setelah induksi trombositopenia dan 28 hari setelah perlakuan dimulai. K⁻: Kontrol negatif; K⁺: Trombositopenia; K I: Trombositopenia, dengan perlakuan yogurt kulit buah naga merah 5%; KII: Trombositopenia, dengan perlakuan yogurt kulit buah naga merah 10%; KIII: Trombositopenia, dengan perlakuan yogurt kulit buah naga merah 15%; KIV Trombositopenia, dengan perlakuan yogurt kulit buah naga merah 20%; KV Trombositopenia, dengan perlakuan yogurt kulit buah naga merah 25%.

Bobot badan dinilai bobot statis mingguan (*Biosep-In Vivo Research Instrument*, USA). Penimbangan berat badan bertujuan untuk mengetahui perkembangan tikus wistar selama penelitian. Hasil analisis data menunjukkan terdapat perbedaan signifikan pada masing-masing kelompok sebelum dan setelah diberikan intervensi ($p < 0,05$). Kelompok yang mengalami kenaikan berat badan tertinggi terjadi pada kelompok kontrol negatif sedangkan pada semua kelompok perlakuan, tikus wistar mengalami kenaikan berat badan.

Penambahan berat badan pada kelompok perlakuan dimungkinkan karena konsumsi yogurt kulit buah naga merah. Proses fermentasi dengan menggunakan *B. lactis*, *S. thermophilus*, *L. bulgaricus* dan *Lactococcus lactis* dapat menstimulasi produk metabolit seperti *butyrate* sehingga menurunkan pathobionts yang menyebabkan inflamasi serta gangguan fungsi intestinal barrier (Veiga, dkk., 2014).

E. KADAR HEMOGLOBIN, HEMATOKRIT DAN TROMBOSIT PADA DARAH TIKUS WISTAR

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar hemoglobin, hematokrit dan trombosit sebelum dan sesudah perlakuan pada semua kelompok hewan coba. Kadar hemoglobin, hematokrit dan trombosit pada kelompok perlakuan yang diberikan yogurt kulit buah naga merah menunjukkan adanya penambahan sedangkan pada kelompok kontrol menunjukkan adanya penurunan kadar hemoglobin, hematokrit dan trombosit. Penambahan kadar hemoglobin, hematokrit dan trombosit yang paling banyak terjadi pada kelompok pemberian yogurt kulit buah naga merah dengan komposisi 25% yakni masing- masing 5.61 ± 0.02 mg/dL; 13.71 ± 0.10 mg/dL; dan 192.96 ± 4.53 mg/dL. Hasil analisis post hoc menunjukkan adanya perbedaan pada semua kelompok ($p < 0.05$). Kerusakan endothelial pada infeksi virus *dengue* disebabkan oleh virus *dengue* sendiri. *Thrombocytopenia* bertanggung jawab dalam kondisi perdarahan pada pasien.

Tabel 2.5. Rata-rata Kadar Hemoglobin pada Tikus Wistar

Kelompok	Sebelum Perlakuan	Sesudah Perlakuan	Selisih Kadar Hemoglobin	Nilai p
K ^{-a}	14.92±0.50	14.73±0,47	-0.19±0,10 ^{b,c,d,e,f,g}	0,001*
K ^{+b}	9.07±0.20	8.95±0.21	-0.12±0.04 ^{b,c,d,e,f,g}	0,001*
K1 ^c	9.00±0.22	10.87±0.15	1.87±0,07 ^{a,b,c,d,e,f,g}	0,001*
K2 ^d	9.13±0.36	12.24±0,34	3.12±0.05 ^{a,b,c}	0,001*
K3 ^e	8.67±0.13	13.61±0.13	4.94±0.05 ^{a,b,c,d}	0,001*
K4 ^f	8.56±0.20	13.92±0.20	5.36±0.27	0,001*
K5 ^g	8.63±0.19	14.24±0.20	5.61±0.02	0,001*

Tabel 2.6. Rata-rata Kadar Hematokrit pada Tikus Wistar

Kelompok	Sebelum Perlakuan	Sesudah Perlakuan	Selisih Kadar Hematokrit	Nilai p
K ^{-a}	47,82±0,21	46.93±0.26	-0.88±0.06	0,005*
K ^{+b}	30,32±0.72	29.40±0.71	-0.93±0.02	0,001*
K1 ^c	30,24±0.49	36.05±0.49	5.82±0,01 ^{a,b}	0,001*
K2 ^d	29.20±0.90	39.05±0.91	9.85±0.04 ^{a,b,c}	0,001*
K3 ^e	29.81±0.66	40.60±0.62	10.78±0.08 ^{a,b,c,d}	0,001*
K4 ^f	29.80±0.34	42.61±0.44	12.81±0.52	0,001*
K5 ^g	29.90±0.41	43.60±0.46	13.71±0.10	0,001*

Tabel 2.7. Rata-rata Kadar Trombosit pada Tikus Wistar

Kelompok	Sebelum Perlakuan	Sesudah Perlakuan	Selisih Kadar Trombosit	Nilai p
K ^{-a}	321,12±3,73	312.54±3.45	-8.58±0.64	0,001*
K ^{+b}	97.13±3,96	96.03±4.06	-1.11±0.60	0.001*
K1 ^c	99.21±0.48	133.37±0.90	34.16±0.46 ^{ab}	0,001*
K2 ^d	97.95±0.41	195.34±2.20	97.39±2.14 ^{a,b,c,e,f,g}	0,001*
K3 ^e	98.12±0.45	238.06±3.92	139.94±3.95 ^{a,b,c,d,f,g}	0,001*
K4 ^f	97.95±0.43	279.24±5.08	181.29±4.87 ^{a,b,c,d,e,g}	0.001*
K5 ^g	98.03±0.43	290.99±4.78	192.96±4.53 ^{a,b,c,d,e,f}	0.001*

*Sampling dilakukan setelah 3 hari setelah induksi trombositopenia dan 28 hari setelah intervensi dimulai.

K⁻: Kontrol Negatif; K⁺: trombositopenia; K1: trombositopenia, intervensi yogurt kulit buah naga merah 5%; K2: trombositopenia, intervensi yogurt kulit buah naga merah 10%; K3: trombositopenia, intervensi yogurt kulit buah naga merah 15%; K4: intervensi yogurt kulit buah naga merah 20%; K5: trombositopenia, intervensi yogurt kulit buah naga merah 25%

Values represent the mean ± SD for observation made on five rats in each group.

Kondisi *thrombocytopenia* sebenarnya dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti *reactive immune response* dan penurunan produksi platelet, aktivasi platelet dan apoptosis (Mutiara, dkk., 2019).

Virus *dengue* dapat berikatan secara langsung dengan prothrombin sehingga menghambat perubahan menjadi thrombin dan menurunkan aktivasi koagulasi, menurunkan pembentukan thrombin dan berkaitan dengan komplikasi perdarahan.

Yogurt dapat melepaskan *bioactive peptides* dan *bacteriocins*. *β-casein-derived peptides* yang dilepaskan dari yogurt dapat memicu goblet cells untuk mensekresikan mucin baik secara *in vitro* atau *in vivo*. Bakteri asam laktat yang terdapat pada yogurt dapat memecah karbohidrat sederhana untuk memproduksi laktat, asetat, atau propionate. Bakteri ini dapat mempengaruhi pemecahan karbohidrat, mengubah metabolik output dan menyediakan substrat penting yang mendukung perkembangan mikrobia usus (Fernandez, dkk., 2017).

Peningkatan kadar hemoglobin, hematokrit dan trombosit pada yogurt kulit buah naga merah dimungkinkan karena adanya kandungan fenolik, flavonoid dan antosianin pada kulit buah naga merah. Fenolik

merupakan fenol yang tersubstitusi pada berbagai tumbuhan tropis. Kandungan flavonoid pada kulit buah naga memiliki aksi antioksidan yang dapat mempengaruhi imunitas. Flavonoid juga memiliki aktivitas antiviral melawan beberapa virus golongan RNA (Clain, dkk., 2019). Aktivitas flavonoid sebagai antiviral dimungkinkan tidak akan mengubah efek genotoxic pada beberapa sel mamalia termasuk sel primer human yang sesuai dengan infeksi arboviral. Flavonoid juga memiliki efek stimulan pada produksi sel darah. Flavonoid dimungkinkan turut memicu produksi trombosit dan agregasi trombosit melalui *Arachidonate 12-lipoxygenase* (ALOX 12). ALOX 12 dikenal sebagai *Lipoxygenase* tipe trombosit serta Reseptor Faktor Aktivasi Trombosit (PTAFR). Peningkatan aktivitas gen ini diperlukan untuk produksi dan aktivasi trombosit. Gen ALOX 12 diekspresikan dalam megakaryocytes dan bertanggung jawab atas produksi asam 12 Hydroxyeicosatetraenoic (12-HETE) dari trombosit. Gen PTAFR juga turut menjadi precursor untuk produksi trombosit (Agustia, 2019).

Yogurt kulit buah naga merah menggunakan *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus*. Proses fermentasi pada yogurt kulit buah naga merah tidak hanya menimbulkan aroma dan rasa yang khas tetapi dapat meningkatkan potensi antioksidan pada minuman tersebut. Penelitian menunjukkan bahwa betanin pada minuman fermentasi kulit buah naga merah (1,42%) lebih banyak jika dibandingkan dengan daging buah naga merah (0,23-0,39%) (Choo, dkk., 2018) (Stintzing, dkk., 2002).

Senyawa selain flavonoid yang terkandung pada kulit buah naga merah adalah senyawa betasianin dan betalains. Kandungan betasianin dan betalains pada kulit buah naga merah lebih tinggi dibanding daging buahnya. Betalains merupakan pigmen *polyphenolic* larut air yang tersusun dari betaxanthins kuning dan betacyanins yang berwarna merah keunguan. Betacyanins terdiri dari asam betalamic dan acyclic amine dimana dapat berperan sebagai donor electron yang

mampu menangkap radikal bebas. Betacyanin merupakan pigmen warna merah yang terdapat pada kulit buah naga merah dan memiliki potensi sebagai sumber betalain (Liaotrakoon, dkk., 2013).

Peningkatan kadar hemoglobin, hematokrit dan trombosit berbanding lurus dengan besar dosis kulit buah naga merah yang diberikan. Mekanisme ini dimungkinkan karena flavonoid juga diketahui mampu menangkap dan menetralkan radikal bebas seperti ROS atau RNS, terkait dengan gugus OH fenolik sehingga dapat memperbaiki jaringan yang rusak atau menghambat terjadinya proses inflamasi (Schwiertz, dkk., 2010). Kandungan vitamin C dalam kulit buah naga juga diduga dapat meningkatkan penyerapan zat besi.

Kandungan flavonoid pada kulit buah naga merah yaitu catechin, epicatechin, rutin, quercetin, myricetin dan kempferol. Pada flavonoid tersebut, catechin memiliki konsentrasi tertinggi dalam kulit buah naga merah. Catechin diduga dapat menghambat infeksi DENV.

Kandungan flavonoid kulit buah naga berupa senyawa aktif polifenol catechin yaitu epigallocatechin-3-gallate (EGCG), epigallocatechin (EGC), epicatechin-3-gallate (ECG) dan epicatechin (EC) (Morais, dkk., 2019). Mekanisme penghambatan pemasukan virus pada host oleh EGCG dimulai sejak tahap awal siklus replikasi virus. Kandungan EGCG pada yogurt kulit buah naga merah dimungkinkan menghambat perlekatan virus pada permukaan sel melalui interaksi langsung dengan membrane luar partikel virus *dengue* (Clain, dkk., 2019).

F. SIMPULAN

Yogurt kulit buah naga merah dapat memperbaiki kadar hemoglobin, hematocrit dan trombosit tikus wistar trombositopenia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis sampaikan kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Negeri Semarang yang telah memberikan dana hibah Penelitian Dasar melalui Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran (DIPA) Universitas Negeri Semarang Nomor: SP DIPA-023.17.2.677507/2020, tanggal 27 Desember 2019, dengan Surat Perjanjian Penugasan Pelaksanaan Penelitian Dana DIPA UNNES Tahun 2020 Nomor: 186.234/UN37/ PPK.3.1/2020, Tanggal 23 April 2020.

Daftar Pustaka:

- Abimosaurus. 2006. Mencit dan Tikus Putih Galur Wistar dan Sprague dawley untuk Praktikum dan Penelitian.
- Agustia, A. 2019. Pengaruh Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap Peningkatan Trombosit Pada Pasien Demam Berdarah *Dengue*. *Journal Dunia Farmasi*, 4(1), 34–44.
- Azeredo, E. L. De, Monteiro, R. Q., & Pinto, L. M. 2015. Thrombocytopenia in *Dengue* : Interrelationship between Virus and the Imbalance between Coagulation and Fibrinolysis and Inflammatory Mediators. *Mediators of Inflammation*, 1–16.
- Bintari, S. H., Widyastiti, N. S., Putriningtyas, N. D., Hapsari, R., & Nugraheni, K. 2017. Development and properties of tegurt, a yogurt-like tempe product. *Pakistan Journal of Nutrition*, 16(4).
- Candra, A. 2010. *Dengue Hemorrhagic Fever : Epidemiology, Pathogenesis, and Its Transmission Risk Factors*. *Aspirator*, 2(2), 110–119.
- Castilho, B. M., Silva, M. T., Freitas, A. R. R., Fulone, I., & Lopes, L. C. 2020. Factors associated with thrombocytopenia in patients with *dengue* fever : a retrospective cohort study. *BMJ Open*, 10(e035120), 1–7.

- Choo, K. Y., Kho, C., Ong, Y. Y., Thoo, Y. Y., Lim, R. L. H., Tan, C. P., & Ho, C. W. 2018. Studies on the storage stability of fermented red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*) drink. *Food Science and Biotechnology*, 27(5), 1411–1417.
- Choo, K. Y., Ong, Y. Y., Lim, R. L. H., Tan, C. P., & Ho, C. W. 2019. Study on bioaccessibility of betacyanins from red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*). *Food Science and Biotechnology*, 28(4), 1163–1169.
- Clain, E., Haddad, J. G., Koishi, A. C., Sinigaglia, L., Rachidi, W., Desper, P., Duarte dos Santos, C. N., Guiraud, P., Jouvenet, N., & Kalamouni, C. El. 2019. The Polyphenol-Rich Extract from *Psiloxylon mauritianum*, an Endemic Medicinal Plant from Reunion Island, Inhibits the Early Stages of *Dengue* and Zika Virus Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1860), 1–16.
- Federer, W. T. 1966. Randomization and Sample Size in Experimentation. *Food and Drug Administration Statistics Seminar*, 1–14.
- Fernandez, M. A., Panahi, S., Daniel, N., Tremblay, A., & Murette, A. 2017. Yogurt and Cardiometabolic Diseases: A Critical Review of Potential Mechanisms. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 8(6), 812–829.
- Hanzen, W. F. E., Hastuti, U. S., & Lukiati, B. 2016. Kualitas Yogurt Dari Kulit Buah Naga Berdasarkan Variasi Spesies dan Macam Gula Ditinjau Dari Tekstur, Aroma, Rasa dan Kadar Asam Laktat. *Proceeding Biology Education Conference*, 13(1), 849–856.
- Isroi. 2010. *Biology Rat (Rattus norvegicus)*. isroi.wordpress.com
- Joshi, M., & Prabhakar, B. 2020. Phytoconstituents and pharmacotherapeutic benefits of pitaya : A wonder fruit. *Journal of Food Biochemistry*, 00(e13260), 1–15.

- Liaotrakoon, W., de Clercq, N., van Hoed, V., van de Walle, D., Lewille, B., & Dewettinck, K. 2013. Impact of Thermal Treatment on Physicochemical, Antioxidative and Rheological Properties of White-Flesh and Red-Flesh Dragon Fruit (*Hylocereus* spp.) Purees. *Food and Bioprocess Technology*, 6(2), 416–430.
- Lourith, N., & Kanlayavattanakul, M. 2013. Antioxidant and stability of dragon fruit peel colour. *Agro Food Industry Hi Tech*, 24(3), 56–58.
- Maigoda, T. C., Darwis, Rizal, A., Yuliantini, E., Kamsiah, Mahyuddin, M., Wahyuni, E., Rahmawati, Heryati, K., Lubis, Y., Kurniawati, P., Mariati, Serilaila, Yorita, E., Sumiati, S., Efendi, P., Septiyanti, Sahidan, Widada, A., Jubaidi. 2017. Red Dragon Fruit Powder as a Basic Ingredient for Functional Foods Rich in Bioactive Compounds, Nutritional Substances and Antioxidants. *Pakistan Journal of Nutrition*, 16(9), 714–718.
- Malavige, G. N., & Ogg, G. S. (2017). Pathogenesis of vascular leak in *dengue* virus infection. *Immunology*, 151(3), 261–269.
- Mardiana, Budiono, I., & Putriningtyas, N. D. 2020. Comparison of organoleptic, protein, lipid and flavonoid content of commercial starter and isolated culture red dragon fruit peel yogurt. *Food Research*, 4(3), 920–925.
- Mofid, V., Izadi, A., Mojtahedi, S. Y., & Khedmat, L. 2019. Therapeutic and Nutritional Effects of Synbiotic Yogurts in Children and Adults : a Clinical Review. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 1–9.
- Morais, S. G. G., da Silva Campelo Borges, G., dos Santos Lima, M., Martín-Belloso, O., & Magnani, M. 2019. Effects of probiotics on the content and bioaccessibility of phenolic compounds in red pitaya pulp. *Food Research International*, 126, 108681.

- Mutiara, Koh, S. C. L., Bachtiar, A., & Hariman, H. 2019. The Vascular Endothelium in Patients with *Dengue* Haemorrhagic Fever. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(14), 2221–2225.
- Nurliyana, R., Zahir, S., Suleiman, M., Aisyah, M., & Rahim, K. 2010. Antioxidant study of pulps and peels of dragon fruits : a comparative study. *International Food Research Journal*, 17, 367–375.
- Phongtongpasuk, S., Poadang, S., & Yongvanich, N. 2016. Environmental-friendly Method for Synthesis of Silver Nanoparticles from Dragon Fruit Peel Extract and their Antibacterial Activities. *Energy Procedia*, 89, 239–247.
- Prabowo, I., Utomo, E. P., Nurfaizy, A., Widodo, A., Widjajanto, E., & Rahadju, P. 2019. Characteristics and antioxidant activities of anthocyanin fraction in red dragon fruit peels (*Hylocereus polyrhizus*) extract. *Drug Invention Today*, 12(4).
- Putriningtyas, N. D., & Wahyuningsih, S. 2017. Potensi yogurt kacang merah (*Phaseolus vulgaris* L) ditinjau dari sifat organoleptik, kandungan protein, lemak dan flavonoid. *Jurnal Gizi Indonesia*, 6(1), 37–43.
- Schwartz, A., Taras, D., Schafer, K., Beijer, S., Bos, N., Donus, C., & Hardt, P. 2010. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)*, 18, 190–195.
- Simmons, C. P., Farrar, J. J., Chau, N. V. V., & Wills, B. 2012. *Dengue*. *The New England Journal of Medicine*, 366(15), 1423–1432.
- Stintzing, F. C., Schieber, A., & Carle, R. 2002. Betacyanins in fruits from red-purple pitaya, *Hylocereus polyrhizus* (Weber) Britton & Rose. *Food Chemistry*, 77(1), 101–106.

Veiga, P., Pons, N., Agrawal, A., Oozeer, R., Guyonnet, D., Brazeilles, R., Faurie, J., van Hylckama Vlieg, J., Houghton, L., & Whorwell, P. 2014. Changes of the human gut microbiome induced by a fermented milk product. *Sci Rep*, 4, 6328.

Widiarto. 2011. Hewan Uji Coba Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). FKH UGM.