

## BAB IV. YOGURT KULIT BUAH NAGA MERAH DAN HIPERGLIKEMIA

**Natalia Desy Putriningtyas<sup>1</sup>, Irwan Budiono<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Program Studi Gizi FIK, Universitas Negeri Semarang*

<sup>2</sup>*Program Studi Kesehatan Masyarakat FIK, Universitas Negeri  
Semarang*

nataliadesy@mail.unnes.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.15294/km.v1i2.76>

### Abstrak

Hiperglikemia memicu *Reactive Oxygen Species* (ROS). Akumulasi ROS yang berlebihan dapat mengganggu permeabilitas membran dan kadar glukosa darah. Kandungan antioksidan pada yogurt kulit buah naga yang dikombinasi tepung tempe memiliki potensi dalam memperbaiki kadar glukosa darah. Penelitian ini merupakan *true experimental* dengan metode *randomized controlled pre-test-post test design*. Tikus Sprague dawley (SD) jantan secara acak dibagi menjadi enam kelompok. Pembagian meliputi kontrol negatif (K-); kontrol positif (K+); yogurt kulit buah naga merah dan tepung tempe (BAL) sebanyak 3.6 ml (P1); yogurt kulit buah naga merah dan tepung tempe (starter komersial) sebanyak 3.6 ml (P2); yogurt kulit buah naga merah dan tepung tempe (BAL) sebanyak 1.8 ml (P3); yogurt kulit buah naga merah dan tepung tempe (starter komersial) sebanyak 1.8 ml (P4). Masing-masing kelompok sebanyak lima ekor. Kondisi hiperglikemia menggunakan streptozotocin dan NA secara intraperitoneal. Yogurt diberikan secara sonde 1x/hari selama 28 hari. Lokasi penelitian di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada pada Mei – Agustus 2021. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua kelompok mempunyai perbedaan yang bermakna sebelum dan sesudah intervensi ( $p < 0.05$ ). Yogurt kulit buah naga merah dan tepung tempe (BAL) sebanyak 3.6 ml memberikan penurunan kadar glukosa darah paling banyak dibandingkan kelompok yang lain.

**Kata kunci:** Kulit Buah Naga Merah, Tempe, Yogurt, Glukosa Darah

## PENDAHULUAN

Hiperglikemia menyebabkan peningkatan radikal bebas melalui jalur glikasi non enzimatis (*Advanced Glucose End-product/ AGEs*), peningkatan jalur polyol, autooksidasi monosakarida, dan pengaktifan protein Kinase- C (PKC) yang berakibat hambatan jalur metabolisme dan menimbulkan stres oksidatif (Dewi *et al.*, 2020). Spesies oksigen reaktif (ROS) berperan terhadap patogenesis berbagai inflamasi dan disfungsi sel  $\beta$ . Hiperglikemia juga menyebabkan peningkatan ROS dalam mitokondria yang mengakibatkan kerusakan DNA (Saji *et al.*, 2019).

Strategi pengaturan waktu makan, jenis dan jumlah merupakan salah satu cara dalam mengatur kadar glukosa penderita hiperglikemia. Pemberian antioksidan dan komponen polifenol dan flavonoid menunjukkan dapat melindungi jaringan terhadap radikal bebas dan peroksidasi lipid serta berfungsi sebagai anti inflamasi sebagai bagian dari tata kelola hiperglikemia. Indonesia memiliki potensi alam lokal yang beragam untuk turut diolah sebagai pangan fungsional. Kedelai dan hasil olahannya merupakan salah satu potensi pangan lokal Indonesia. Konsumsi kedelai di Indonesia cukup tinggi dan menjadikan Indonesia termasuk pasar kedelai di Asia. Kedelai dan hasil olahannya dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia dalam berbagai variasi dan mencapai 50% dikonsumsi dalam bentuk tempe (Ramdath *et al.*, 2017). Tempe dibuat dari biji kedelai yang difermentasi dengan bantuan ragi diantaranya *Rhizopus oligosporus*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus stolonifer*, *Rhizopus chlamdosporus*, dan *Rhizopus arrhizus* (Sparringa & Owens, 1999). Keunggulan tempe meliputi komposisi zat gizi, daya cerna protein, dan kandungan asam amino esensial yang relatif lebih tinggi. Zat antigizi berupa antitripsin dan asam fitat pada tempe juga lebih rendah daripada kedelai. Penelitian yang dilakukan oleh Liu, dkk mengatakan bahwa

genistein dapat memperbaiki sekresi sel  $\beta$  pankreas melalui aktivasi protein kinase/cAMP (Eklund-Jonsson *et al.*, 2006).

Percobaan menggunakan hewan model hiperglikemia karena induksi zat kimia tertentu telah banyak dilakukan. *Streptozotocin* (STZ) sebagai bahan kimia toksik yang banyak dipakai dalam penelitian hewan model diabetes akan menginduksi kerusakan sel  $\beta$  pankreas melalui alkilasi DNA dengan pembentukan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> disertai reaksi inflamasi. STZ juga menghasilkan oksigen reaktif yang mempunyai peran dalam kerusakan sel  $\beta$  pancreas (Szkudelski, 2012b).

Penelitian ini juga menyoroti kulit buah naga yang dianggap sebagai sampah. Kombinasi antar kedelai dan kulit buah naga dalam inovasi minuman diharapkan dapat turut menjadi pilihan penderita hiperglikemia. Minuman fungsional ini dapat berfungsi sebagai makanan selingan untuk turut mengontrol kadar glukosa darah. Pembuatan yogurt dilakukan dengan penambahan bakteri asam laktat. Bakteri asam laktat ini berfungsi sebagai mikroflora usus dan membantu proses pencernaan (Malaka *et al.*, 2019). Diversifikasi yogurt merupakan salah satu pilihan untuk semakin membuat minuman selingan bagi penderita hiperglikemia dengan bioavailabilitas tinggi dan membantu mengontrol kadar glukosa darah.

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. Hewan coba diperoleh dari House of Experimental Rats CNFS, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta, Indonesia. Pengkondisian hewan coba menggunakan *streptozotocin* 45 mg/kgBB dan *Nicotinamide* (NA) 110 mg/kgBB untuk mengkondisikan hiperglikemia. Tikus Sprague dawley yang digunakan berjenis kelamin jantan, memiliki berat badan 160-200 gram dengan usia 12-16 minggu. Total tikus Sprague dawley yang digunakan sebanyak 30 ekor yang dibagi menjadi 6 kelompok. Tikus Sprague dawley dibagi secara acak dengan jumlah sebanyak 5 ekor/kelompok. Pembagian kelompok meliputi kontrol negatif (K-); kontrol positif (K+); yogurt kulit buah

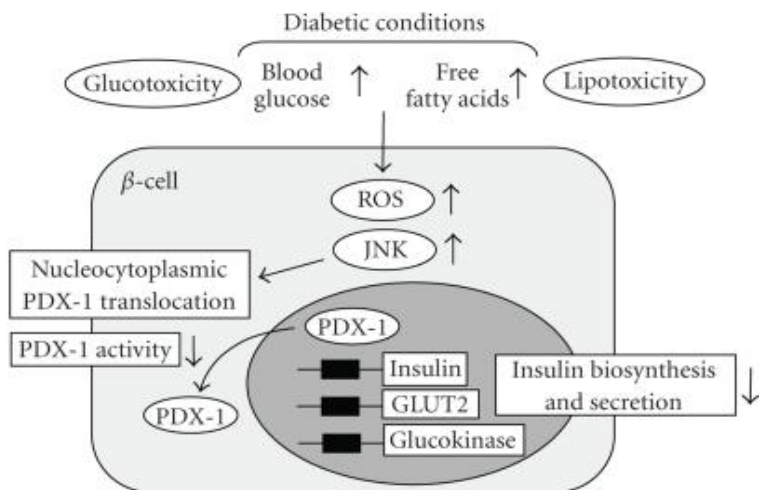
naga merah dan tepung tempe (BAL) sebanyak 3.6 ml (P1); yogurt kulit buah naga merah dan tepung tempe (starter komersial) sebanyak 3.6 ml (P2); yogurt kulit buah naga merah dan tepung tempe (BAL) sebanyak 1.8 ml (P3); yogurt kulit buah naga merah dan tepung tempe (starter komersial) sebanyak 1.8 ml (P4). 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. Yogurt 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 *et al.*, 2020) (Putriningtyas & Wahyuningsih, 2017) dan Bintari. 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 kadar glukosa darah menggunakan metode GOD-PAP.

### **GLUKOSA DARAH DAN KONDISI HIPERGLIKEMIA**

Hasil akhir dari pencernaan karbohidrat yang akan mengalami penyerapan secara utuh adalah glukosa. Glukosa darah masuk melalui dinding usus halus ke dalam aliran darah. Kadar glukosa darah menjadi lebih tinggi setelah makan dan akan terjadi penurunan jika tidak ada makanan yang masuk dalam beberapa jam. Glukosa dapat keluar masuk ke dalam sel dan digunakan sebagai sumber energi. Glukosa disimpan sebagai glikogen dalam jaringan dan sel hati oleh insulin yaitu hormon yang disekresi oleh pankreas. Glikogen akan diubah kembali menjadi glukosa jika tubuh tidak ada makanan yang masuk sebagai energi oleh glukagon yaitu hormon lain yang dihasilkan oleh pankreas dan hormon adrenalin yang disekresi oleh kelenjar adrenalin (Mesinovic *et al.*, 2019).

Kadar glukosa darah dapat berlebihan (hiperglikemia) dan keadaan ini akan menjadi faktor risiko penyakit DM. Diabetes melitus merupakan suatu kelainan yang terjadi karena tubuh kekurangan atau kerusakan hormon insulin yang mengakibatkan glukosa tetap beredar dalam darah dan sukar menembus dinding sel. Kondisi ini dapat disebabkan oleh faktor genetik, pola makan, stres, infeksi, konsumsi obat-obatan tertentu (Damasceno *et al.*, 2014).

Kadar glukosa darah dipengaruhi oleh asupan karbohidrat, stres, enzim glukokinase yang penting dalam pengaturan glukosa darah setelah makan, hormon insulin dan hormon antagonis insulin seperti glukagon, glukokortikoid, epinefrin dan hormon tiroid yang cenderung menaikkan kadar glukosa darah.



Gambar 4.1. Mekanisme Kadar Glukosa Darah dan Reactive Oxygen Reactive (Robertson & Harmon, 2006).

Mekanisme homeostatis tubuh memungkinkan adanya pengaturan kadar glukosa darah yang stabil. Proses glikogenesis, glukoneogenesis, dan glikolisis akan memungkinkan kestabilan kadar glukosa darah melalui produksi insulin dari sel  $\beta$  pankreas dan kerja hepar. Insulin disintesa oleh sel  $\beta$  pankreas dan kontrol utama atas sekresi insulin adalah sistem umpan balik negatif langsung antara sel  $\beta$  pankreas dengan konsentrasi glukosa dalam

darah. Proses penyerapan makanan secara langsung mampu merangsang sintesis dan pengeluaran insulin oleh sel  $\beta$  pancreas sehingga meningkatkan kadar glukosa darah (Properties, 2017).

Proses kompleks melalui integrasi dan interaksi berbagai stimulus eksternal dan internal sebagai respon perubahan kadar glukosa darah merupakan salah satu mekanisme sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas. Konsentrasi glukosa pada cairan ekstraseluler yang mengalami peningkatan merupakan permulaan proses glukosa menginduksi sekresi insulin. Kompensasi peningkatan kadar glukosa darah ini akan menyebabkan glukosa masuk ke dalam sel  $\beta$  pankreas melalui difusi yang difasilitasi oleh *glucose transporter 2* (GLUT-2). Intraseluler glukosa dimetabolisme membentuk ATP sehingga terjadi peningkatan rasio ATP/ADP dan kadar glukosa darah intraseluler yang tinggi yang pada akhirnya menyebabkan depolarisasi membran sel serta menginduksi KATP *channel* pada permukaan sel. Depolarisasi membran ini diikuti dengan terbukanya *cell surface voltage dependent calcium channels* (VDCC) dan *influx* kalsium ke dalam sel  $\beta$  yang merangsang molekul insulin masuk ke dalam sirkulasi darah terikat reseptor. *Glucose transporter 4* (GLUT-4) dibutuhkan oleh insulin dan reseptornya untuk dapat masuk ke dalam sel otot dan jaringan lemak serta uptake glukosa dengan efisien. Proses ini pada akhirnya akan menyebabkan kadar glukosa dalam plasma menurun (Tziomalos & Athyros, 2015).

Laju sekresi insulin sangat tergantung pada konsentrasi glukosa dalam darah. Laju sekresi insulin akan meningkat ketika kadar glukosa darah naik. Kadar sekresi insulin yang meningkat akan mempercepat masuknya glukosa dari darah ke dalam hati dan otot sehingga glukosa akan disimpan dalam bentuk glikogen dan kadar glukosa darah menjadi normal sehingga sekresi insulin akan menurun. Mekanisme kerja insulin yang terganggu akan menghambat utilisasi glukosa sehingga mengakibatkan terjadi hiperglikemia (Liu *et al.*, 2013).

Metabolisme karbohidrat diawali dengan pelepasan glukosa dan transportasi glukosa melintasi *brush border* usus menuju pembuluh darah yang merupakan target kontrol efektif

terhadap post prandial hiperglikemia (PPHG). Mekanisme penurunan kadar glukosa darah dapat melalui pengeluaran glukosa dari sirkulasi dengan cara mempercepat peredaran darah yang berkaitan dengan kerja jantung serta mempercepat filtrasi dan ekskresi ginjal sehingga produksi urin meningkat dan kadar glukosa darah menurun. Mekanisme penurunan kadar glukosa darah dapat pula melalui percepatan pengeluaran glukosa melalui peningkatan metabolisme ke dalam deposit lemak yang melibatkan pankreas untuk memproduksi insulin.

Hiperglikemia yang berlangsung lama dapat menimbulkan efek negatif terhadap jaringan. Kondisi hiperglikemia kronik disebut juga toksisitas glukosa, yaitu paparan kronik kadar glukosa tinggi dianggap sebagai kekuatan patogen yang mengarah kepada toksisitas sel. Hiperglikemia kronik dapat menimbulkan stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan suatu keadaan kadar prooksidan lebih tinggi dibandingkan dengan enzim antioksidan serta dapat memicu kematian sel.

Hiperglikemia dapat menunda pengosongan lambung baik pada orang sehat ataupun penyandang DM yang pada akhirnya mempengaruhi proses metabolisme. Toleransi glukosa dapat dipengaruhi oleh porsi dan kandungan makanan, waktu makan dan pembagian waktu makan. Kadar glukosa plasma akan meningkat setelah waktu makan dimana pankreas meningkatkan sekresi insulin dan mencegah pelepasan glukagon yang pada akhirnya produksi glukosa oleh hati dibatasi sehingga memicu pengambilan glukosa oleh otot. Penyandang DM memiliki konsentrasi glukosa postprandial yang tinggi sehingga terkait dengan gangguan kontrol glikemik dan dapat dipantau melalui kenaikan kadar HbA1c (Obaroakpo *et al.*, 2020) Intoleransi glukosa ditandai dengan kerusakan pada sekresi insulin dan aksi insulin terutama pada otot meskipun hati juga terlibat. Kerusakan pada sekresi dan aksi insulin inilah yang kemudian memicu terjadinya hiperglikemia.

Hiperglikemia kronis menyebabkan stres oksidatif untuk seluruh jaringan karena glukosa berada dalam konsentrasi tinggi sehingga dapat membentuk spesies oksigen reaktif. Konsentrasi glukosa yang tinggi juga dapat menimbulkan situasi yang biasa

disebut sebagai toksisitas glukosa. Manifestasi utama toksisitas glukosa pada sel  $\beta$  meliputi kerusakan ekspresi gen insulin, kadar insulin berkurang, dan kerusakan sekresi insulin.

Kapasitas replikasi yang rendah pada usia dewasa menyebabkan terbatasnya kemampuan regenerasi sel  $\beta$  apabila terjadi cedera jaringan yang ekstensif. Faktor pemicu lain kegagalan sel beta ialah adanya penurunan massa sel beta dan kematian fungsi sel beta seperti glucose stimulated insulin secretion (GSIS) (Riccillo *et al.*, 2012). Kematian sel  $\beta$  pankreas yang tidak diikuti mitogenesis yang memadai menjadi salah satu penyebab insufisiensi insulin pada penderita diabetes selain itu penurunan jumlah fungsional insulin yang diproduksi sel  $\beta$  pankreas berkontribusi terhadap patofisiologi DM tipe 2. Mekanisme pengaturan proliferasi, fungsi dan apoptosis sel beta pankreas merupakan proses tidak terpisahkan.

Sekresi insulin postprandial diatur oleh sinyal hormon dan zat gizi seperti asam lemak bebas, asam amino, glucagon like peptide-1 (GLP-1) dan glukosa berperan sebagai regulator utama. Glukosa sebagai regulator dalam sekresi insulin turut mengatur adaptasi jangka panjang produksi insulin melalui pengaturan turnover sel beta. Hiperglikemia meningkatkan apoptosis sel beta walaupun penelitian pada tikus setelah dilakukan 90% pancreatectomy parsial, kejadian apoptosis sel beta tidak berubah meskipun kadar glukosa meningkat. Hal ini dimungkinkan karena adanya perbedaan kecenderungan genetik. Hiperglikemia dapat merusak fungsi sekresi sel beta yang disebabkan karena adanya efek glucotoxic yang diawali dengan penurunan massa sel beta (Ofstad, 2016). Penurunan massa sel beta pada hewan coba menunjukkan terjadinya peningkatan apoptosis. Apoptosis sangat dimungkinkan sebagai bentuk utama kematian sel  $\beta$  pankreas baik pada DM tipe 1 maupun DM tipe 2.

Kegagalan sel beta terjadi sebagai konsekuensi gabungan kelebihan metabolisme, stres oksidatif, peningkatan tingkat apoptosis, dan hilangnya ekspresi komponen fundamental dari insulin. Peningkatan produksi glukosa disertai penggunaan glukosa yang semakin menurun sehingga memicu



kadar glukosa darah untuk meningkat atau hiperglikemia merupakan salah satu ciri resistensi insulin. Sel  $\beta$  pancreas akan mengalami adaptasi diri dalam kondisi hiperglikemia melalui respon sekresi insulin. Resistensi insulin akan menyebabkan respon tubuh menjadi kurang sensitif yang pada akhirnya menyebabkan defisiensi insulin.

Aktivasi NFKB menyebabkan terjadinya produksi nitric oxide (NO) dan kemokin serta deplesi dari endoplasmik retikulum (ER) kalsium. Kematian sel  $\beta$  pada DM tipe 1 terjadi melalui aktivasi mitogen- activated protein kinase melalui pemicuan ER stres dan pelepasan mitokondria sebagai penanda kegagalan sel (Ren *et al.*, 2021). Stres retikulum endoplasma akan berikatan dengan protein kinase RNA (PKR) yang merupakan regulator penting translasi protein dalam sel.

Asam amino atau incretin regulator glucagon-like peptide-1 (GLP1) berfungsi sebagai potensiator yang membutuhkan stimulasi glukosa dalam aliran darah. Sekresi insulin dari sel beta pankreas distimulasi melalui metabolisme glukosa yang mengarah kepada peningkatan rasio ATP:ADP sehingga terjadi pemblokiran saluran ATP- sensitive  $K^+$  (K<sub>atp</sub>), depolarisasi membran plasma, aktivasi saluran tegangan-gated  $Ca^{2+}$ , dan stimulasi  $Ca^{2+}$  yang dimediasi oleh granula exocytosis. Metabolisme glukosa yang berlangsung di mitokondria menghasilkan sinyal perubahan rasio ATP:ADP yang penting dalam mengontrol pelepasan insulin serta metabolisme piruvat merupakan proses dari siklus piruvat-isocitrate yang dimungkinkan dapat memperkuat sinyal dalam mengontrol GSIS. Glucotoxicity ditambah kontribusi dari asam lemak jenuh, lipoprotein, leptin, sitokin yang diproduksi secara lokal dimungkinkan sebagai agen proinflamasi yang pada akhirnya mendorong apoptosis sel beta.

Konsumsi kalori berlebih yang diiringi dengan peningkatan berat badan akan memerlukan peningkatan biosintesis dan sekresi insulin yang pada akhirnya bertujuan untuk mempertahankan homeostasis. Kondisi ini apabila berlangsung terus menerus dapat menyebabkan penghambatan translasi protein dikarenakan adanya pembebanan terhadap kapasitas

protein folding yang kemudian memicu terjadinya desensitisasi dari *unfolded protein response* (UPR). Deposisi fibril amyloid merupakan mekanisme lanjut yang menghubungkan kelebihan gizi dan hiperstimulasi dari sel islet beta pankreas yang pada akhirnya menyebabkan dekompensasi dan kegagalan sel beta pankreas. Jaringan pada islet penderita DM tipe 2 mengandung simpanan amyloid fibril yang biasa disebut amylin. Amylin disintesis dan disekresikan dari pulau  $\beta$ -dan  $\delta$  sel pada manusia yang memiliki kecenderungan membentuk fibril amiloid. Jumlah amylin yang berlebih menyebabkan peningkatan apoptosis sel beta, penurunan sekresi insulin dan massa sel beta yang pada akhirnya mengakibatkan intoleransi glukosa dan kemudian diabetes (Robertson & Harmon, 2006).

### **HIPERGLIKEMIA DAN STRES OKSIDATIF**

Peningkatan glukosa darah yang terus menerus terjadi (glukotoksitas) menimbulkan komplikasi diabetes melalui 4 jalur yakni:

a. Pembentukan AGEs (*Advanced Glycation end Products*)

Proses perlekatan glukosa secara kimiawi ke gugus amino bebas pada protein tanpa bantuan enzim merupakan jalur pembentukan AGEs jalur non enzimatik. Derajat glikosilasi non enzimatik tersebut berikatan dengan kadar glukosa darah karena dalam pemeriksaan ini menghasilkan indeks rata-rata kadar glukosa darah selama usia erithrosit 120 hari. Pembentukan AGEs pada protein seperti kolagen, membentuk ikatan silang diantara berbagai polipeptida yang dapat menyebabkan terperangkapnya protein interstisium dan plasma yang tidak terglykosilasi. Struktur dan fungsi kapiler termasuk glomerulus ginjal yang mengalami penebalan membran basal dapat dipengaruhi oleh AGEs. Reseptor pada berbagai tipe sel seperti sel endotel, monosit, limfosit, makrofag dan sel mesangial mampu berikatan dengan AGEs (Lindblom *et al.*, 2015).

b. Jalur Poliol

Mekanisme yang terjadi pada status normoglikemik adalah kebanyakan glukosa intraseluler difosforilasi ke glucose 6

phosphate oleh hexokinase, hanya sebagian kecil dari glukosa masuk ke jalur poliol. Kondisi hiperglikemia, hexokinase yang disaturasi maka akan terjadi influx glukosa ke dalam jalur poliol. Aldose reduktase yang secara normal mempunyai fungsi mengurangi aldehid beracun di dalam sel ke dalam alkohol non aktif tetapi ketika konsentrasi glukosa di dalam sel menjadi terlalu tinggi, aldose reductase juga mengurangi glukosa ke dalam jalur sorbitol yang mana kemudian dioksidasi menjadi fruktosa. Kadar glukosa intraseluler ke sorbitol yang tinggi ini akan diupayakan diturunkan melalui konsumsi kofaktor NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrolase*) oleh *aldose reductase*. NADPH merupakan kofaktor penting untuk memperbaharui *intracellular critical antioxidant* dan pengurangan *glutathione*. Jumlah glutathione yang berkurang menyebabkan jalur poliol meningkatkan kepekaan stres oksidatif intraseluler (Robertson & Harmon, 2006).

c. Jalur Protein Kinase C

Hiperglikemia di dalam sel meningkatkan sintesis atau pembentukan *diacylglycerol* (DAG) dan menyebabkan peningkatan protein kinase C (PKC). Protein kinase juga diaktifkan oleh stres oksidatif dan AGEs.8 Aktivasi PKC dapat mempunyai efek pada produksi molekul proangiogenik *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berimplikasi terhadap neovaskularisasi, karakteristik komplikasi diabetik, peningkatan aktivasi vasokonstriktor endothelin-1 dan penurunan aktivitas vasodilator endothelial nitric oxide synthase (eNOS) serta perubahan aliran darah. Aktivitas PKC karena hiperglikemia intraseluler dapat menyebabkan efek pada beberapa ekspresi genetik. Vasokonstriktor endothelin-1 (ET-1) akan meningkat, transformasi TGF- plasminogen inhibitor-1 (PAI-1) juga meningkat. PKC juga akan mengaktifkan nuclear factor kappa B (NFkB) yang dapat mengaktifkan banyak gen proinflamasi di dalam sel endothelial (Tibaldi, 2008).

d. Pembentukan Reactive Oxygen Species (ROS) atau Stres Oksidatif

Stres oksidatif terjadi apabila pembentukan ROS melebihi kemampuan sel dalam mengatasi radikal bebas yang melibatkan

sejumlah enzim dan vitamin yang bersifat antioksidan. Stres oksidatif pada diabetes melitus disebabkan karena ketidakseimbangan reaksi redoks akibat perubahan metabolisme karbohidrat dan lemak sehingga terjadi penurunan kapasitas antioksidan. Stres oksidatif dapat meningkat jika terjadi glikasi yang labil, autooksidasi glukosa, aktivitas intrasel jalur poliol. Metabolisme karbohidrat pada hiperglikemia akan menghasilkan energi yang ekuivalen untuk mendorong sintesa ATP di mitokondria yang akan menghasilkan radikal bebas dan superoksida karena pengaruh kadar glukosa yang tinggi.

### **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 dikembangkan 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 (Firdaus *et al.*, 2016).

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. 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	: <i>Muridae</i>
Anak keluarga	: <i>Murinae</i>
Marga	: <i>Rattus</i>
Jenis	: <i>Rattus norvegicus</i> 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 % (Rosidah *et al.*, 2020).

Tabel 4.1. 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

*Long-Evans*, *Sprague-Dawley*, dan *Wistar* merupakan beberapa contoh galur tikus putih. Tubuh berwarna putih, mata berwarna merah (albino), ukuran kepala dan ekor lebih pendek dari badannya merupakan beberapa ciri tikus putih (*Rattus norvegicus* L) galur *Wistar*. Anggota badan berwarna putih, mata berwarna merah (albino), ukuran kepala yang kecil, dengan ekor lebih panjang dari badannya merupakan ciri galur *Sprague dawley*. Kepala dan bagian depan tubuh memiliki warna hitam merupakan ciri galur *Long-Evans* (Husna *et al.*, 2019).

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.

Penelitian patologi dan komplikasi yang terjadi pada hiperglikemia terus dikembangkan. Penelitian dikembangkan menggunakan hewan model yang dikondisikan diabetik dengan menggunakan Streptozotocin (STZ).

Bahan kimia toksik yang sering dipakai dalam penelitian hewan model diabetes diantaranya adalah STZ. STZ mampu menginduksi kerusakan sel  $\beta$  pankreas melalui alkilasi DNA dengan pembentukan  $H_2O_2$  disertai reaksi inflamasi. Oksigen reaktif yang mempunyai peran dalam kerusakan sel  $\beta$  pancreas juga dapat dihasilkan oleh STZ. Penelitian tikus *Sprague dawley* yang diinduksi STZ dengan dosis 40 mg/kg BB tikus atau dengan dosis yang dinaikkan menjadi 65 mg/kg BB secara intraperitoneal dapat menjadikan tikus dengan hiperglikemia. Pemberian induksi STZ dengan dosis tinggi dapat dilakukan dengan disertai pemberian nicotinamide (NA) sebagai pelindung dalam kerusakan sel  $\beta$  pankreas akibat paparan STZ dan menghambat aktivitas poly(ADP-ribose) polymerase (PARP-1) yang meningkat akibat induksi STZ (Abdollahi & Hosseini, 2014).

STZ merupakan N-nitroso derivate D-glucosamine yang diproduksi oleh *Streptomyces achromogenes*. STZ dengan nama struktur kimia 2-deoxy-2-([methylnitrosoamino carbonyl]amino)-D-glucopyranase] merupakan analog glukosa dan telah digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan model.

STZ secara selektif toksik terhadap sel  $\beta$  pankreas dan tidak menyebabkan kerusakan sel endokrin lain maupun parenkim eksokrin. Streptozotocin dapat menembus sel  $\beta$  Langerhans dengan melalui Glucose transporter 2 (GLUT 2). Aksi STZ intraseluler menghasilkan perubahan deoxyribonucleic acid (DNA) sel  $\beta$  pankreas. Kerusakan sel  $\beta$  tersebut melalui alkilasi DNA melalui gugus nitroourea mengakibatkan kerusakan pada sel  $\beta$

pankreas. Pemindahan gugus metil dari STZ ke molekul DNA menyebabkan kerusakan DNA sel  $\beta$  pankreas. Glikolisis protein juga dapat menjadi faktor penyebab kerusakan DNA. Kerusakan DNA akibat STZ dapat mengaktivasi poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) yang kemudian mengakibatkan penekanan nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) seluler, selanjutnya menimbulkan penurunan jumlah adenosine triphosphate (ATP) dan akhirnya menjadi nekrosis sel pankreas. Nekrosis sel pankreas ini dilanjutkan dengan pembentukan ROS, termasuk radikal superoksida dan hidroksil karena meningkatnya aktivitas xantin oksidase. Reaksi oksidasi lebih lanjut dapat dihambat dengan meningkatkan enzim antioksidan endogen seperti Superoksida Dismutase (SOD), Glutation Peroxidase (GPx) dan catalase serta mengaktifkan inhibitor nicotinamid, polinicotamid dan inhibitor lain seperti 3- aminobenzamide.

STZ merupakan zat diabetogenik yang mampu menjadikan hewan model menjadi IDDM atau NIDDM melalui suntikan intravena atau intraperitoneal. Induksi STZ dapat menyebabkan diabetik selain melalui alkilasi DNA juga melalui peran intraseluler sebagai donor nitric oxide (NO). Peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cyclic guanosine monophosphate (cGMP) dapat memicu kerusakan sel melalui kontribusi NO. Kerusakan sel  $\beta$  pancreas dapat disebabkan oleh oksigen reaktif yang dihasilkan oleh STZ. Aktivitas xantin oksidase yang meningkat dapat dipicu oleh pembentukan anion oksidase sebagai akibat dari aksi STZ dalam mitokondria. STZ menghambat Siklus krebs serta penurunan konsumsi oksigen dalam mitokondria dapat dihambat oleh STZ. Penurunan ATP mitokondria akan mengakibatkan pengurangan secara drastis nukleotida sel  $\beta$  pankreas yang berujung pada kerusakan sel (Damasceno *et al.*, 2014).

Dosis untuk menginduksi diabetes tergantung pada jenis hewan, cara pemberian dan status gizi hewan coba. Penelitian yang dilakukan Rachmawati pada tikus Sprague dawley yang diinduksi dengan dosis 40 mg/kg BB tikus secara intraperitoneal dapat menjadikan tikus dengan hiperglikemia.<sup>12</sup> Penelitian lain pada tikus albino yang diinduksi dengan dosis 45 mg/kg BB secara



intraperitoneal dapat menjadikan tikus dengan hiperglikemia kemudian apabila dosis dinaikkan menjadi 65 mg/kg BB menjadikan tikus hiperglikemia sekaligus terjadi gastric mucosal ulcerations (Szkudelski, 2012a).

### KANDUNGAN GIZI PADA KULIT BUAH NAGA MERAH

Buah naga merah harus dalam kondisi matang ketika akan dipanen dalam jangka waktu 30 hari dari waktu berbunga. Daerah Cina dan Australia merupakan habitat terbesar dari budidaya buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*). Buah dengan kulit berwarna merah, daging yang berwarna merah keunguan serta rasa manis merupakan ciri dominan dari buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) 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 sekitar 400 gram per buahnya. Berdasarkan taksonominya, buah naga merah dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

Divisi	:	<i>Spermatophyta</i> (tumbuhan berbiji)
Subdivisi	:	<i>Angiospermae</i> (berbiji tertutup)
Kelas	:	<i>Dicotyledonae</i> (berkeping dua)
Ordo	:	<i>Cactales</i>
Famili	:	<i>Cactaceae</i>
Subfamili	:	<i>Hylocereanea</i>
Genus	:	<i>Hylocereus</i>
Species	:	<i>Hylocereus polyrhizus</i> (daging merah)



Gambar 4.2. Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*)

Antosianin berjenis sianidin 3-ramnosil glukosida 5-glukosida merupakan kandungan yang ditemukan pada kulit buah naga merah. Nilai  $R_f$  (*retrogradation factor*) pada kulit buah naga merah sebesar 0,36-0,38 dengan nilai absorbansi maksimal pada panjang gelombang dengan  $\lambda = 536,4$  nm. Buah naga merah kaya akan antioksidan, vitamin C dan flavonoid. Kandungan antosianin pada buah naga merah 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 (Joshi & Prabhakar, 2020).

Tabel 4.2. Kandungan Zat Gizi pada Daging dan Kulit Buah Naga

Komponen	Kadar
<b>Zat Gizi Daging Buah</b>	
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
<b>Zat Gizi Kulit Buah</b>	

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)

Buah naga merah termasuk buah pendatang yang cukup populer di masyarakat Indonesia. Hal ini 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 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. Bulat lonjong seperti nanas, sirip berwarna merah pada kulit dengan sulur atau sisik seperti naga merupakan bentuk morfologi buah naga (*Pitaya*). Buah ini termasuk dalam keluarga kaktus dengan batang 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 *et al.*, 2018).

Buah naga daging merah, buah naga daging putih, buah naga super merah, dan buah naga daging kuning merupakan penggolongan buah naga secara umum. 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%. Kandungan antioksidan di dalam buah naga merah diantaranya adalah fenol dan asam askorbat.

Buah naga merupakan jenis tanaman yang tidak lengkap karena tanaman tidak memiliki daun dengan 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

Bobot yang dihasilkan oleh buah naga merah rata-rata sampai 500 gram dengan kandungan rasa manis mencapai 15 *briks*.

Flavonoid merupakan kandungan yang dapat ditemukan pada 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 & Kanlayavattanakul, 2013).

## TEMPE

Tempe merupakan makanan tradisional hasil fermentasi kacang kedelai dengan kapang *Rhizopus* atau biasa dikenal sebagai ragi tempe. Fermentasi kedelai ini memiliki manfaat utama berupa perbaikan kualitas organoleptik dan nilai gizi serta tidak membutuhkan bahan pengawet. Kedelai mentah memiliki rasa sedikit pahit tetapi dengan proses fermentasi yang dimulai dengan perendaman, pencucian dan modifikasi enzimatik menghasilkan penghapusan rasa langu atau biasa dikenal dengan beany flavor (Eklund-Jonsson *et al.*, 2006).

Kedelai mentah mengandung zat penghambat gizi yang cukup tinggi seperti antitripsin dan asam fitat. Proses perendaman, perebusan, pemasakan dan fermentasi kedelai dalam pembuatan tempe cukup banyak membantu menurunkan asam fitat dan antitripsin. Penurunan asam fitat dalam proses fermentasi kedelai sangat penting karena dapat memicu ketersediaan mineral. Fermentasi dapat mengurangi kadar asam fitat secara signifikan sehingga terjadi peningkatan yang signifikan terhadap kalsium, seng dan besi (Niamnuy *et al.*, 2011).

Ragi tempe yang digunakan di Indonesia mayoritas berasal dari strain *Rhizopus* dengan spesies *Rhizopus oligosporus*, *R. oryzae*, dan *R. stolonifer*. Ragi tempe ini berupa kapang yang dapat menguraikan protein di dalam kacang kedelai menjadi asam amino sehingga lebih mudah dicerna tubuh. Kandungan protein kedelai

berbeda dengan kandungan protein dalam tempe terutama dalam proses penyerapannya. Tempe terbukti mempunyai nilai gizi tinggi dan dapat digunakan sebagai sumber protein yang murah. Nilai cerna yang lebih baik pada tempe memungkinkan tempe memiliki nilai gizi lebih tinggi. Nilai gizi yang lebih tinggi ini dikarenakan adanya kadar protein yang larut dalam air sebagai akibat aktivitas enzim proteolitik (Cederroth & Nef, 2009). Perubahan yang dapat diamati selama proses fermentasi tempe, seperti misalnya perubahan aroma, rasa, tekstur, dan kandungan zat gizi. Fermentasi yang terjadi pada saat pembuatan tempe mengakibatkan peningkatan daya cerna sehingga zat gizi yang ada lebih mudah dicerna dan diserap. Kualitas protein dan lemak yang terkandung dalam tempe juga mengalami peningkatan. Tempe yang mengalami proses fermentasi oleh jamur *Rhizopus oligosporus* mengalami proses perubahan struktur protein. Jenis lain dari kapang *Rhizopus* yang digunakan sebagai sediaan fermentasi adalah *Rhizopus oryzae* yang dapat memproduksi enzim amilase dan *Rhizopus stolonifer* yang dapat memproduksi enzim pektinase (Sparringa & Owens, 1999).

### **YOGURT SEBAGAI OLAHAN KULIT BUAH NAGA MERAH**

Yoghurt merupakan salah satu produk fermentasi dengan bahan dasar susu. Yoghurt semula terbuat dari susu ternak seperti susu sapi atau susu kambing. *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus* merupakan jenis bakteri yang digunakan dalam pembuatan yogurt. Bakteri yang dapat digunakan sebagai starter adalah *Streptococcus thermophilus* dan *Lactobacillus bulgaricus* yang hidup bersimbiosis (Properties, 2017). Karena waktu yang dibutuhkan untuk proses fermentasi cukup lama, maka dapat berakibat turunnya pH yoghurt, sehingga nantinya rasa yogurt menjadi sedikit asam yang khas. Proses fermentasi tersebut akan menghasilkan asam asetat, asetal dehid, dan bahan lain yang mudah menguap. Komposisi yoghurt secara umum adalah protein 4-6%, lemak 0,1-1%, laktosa 2- 3%, asam laktat 0,6-1,3%, pH 3,8-4,6%. Selain itu, yoghurt juga mengandung beberapa kandungan, yaitu: energi, protein, lemak, karbohidrat.

Kandungan mineral pada yogurt juga cukup lengkap, diantaranya kalsium, fosfor, natrium, dan kalium. Selain itu kandungan vitamin juga cukup lengkap, yaitu: vitamin A, B kompleks, B1 (thiamin), B2 (riboflavin), B6 (piridoksin), B12 (sianokobalamin), vitamin C, vitamin D, E, asam folat, asam nikotinat, asam pantotenat, biotin dan kolin. Adanya protein yang mudah dicerna dan asam laktat dapat meningkatkan penyerapan mineral (Mofid *et al.*, 2019).

Yoghurt merupakan salah satu produk susu yang mengalami fermentasi oleh bakteri asam laktat. Fermentasi berlangsung pada suhu 37-45°C. Yoghurt sangat bermanfaat bagi kesehatan, karena yogurt mempunyai nilai nutrisi yang tinggi. Yogurt baik untuk pencernaan, karena bakteri-bakteri yang terkandung dalam yoghurt masuk dan menyelimuti dinding usus, sehingga dinding usus menjadi asam. Dalam kondisi asam, mikroba-mikroba pathogen tidak dapat berkembangbiak dalam dinding usus tersebut. Yoghurt terbuat dari susu yang mempunyai nilai gizi yang tinggi. Susu yang akan difermentasikan harus dipanaskan terlebih dahulu. Hal ini dilakukan untuk menurunkan populasi mikrobial dalam susu, memberikan kondisi yang baik untuk pertumbuhan biakan yoghurt, serta mengurangi kandungan air dalam susu. Dasar fermentasi susu atau pembuatan yoghurt adalah proses fermentasi komponen gula-gula dalam susu, terutama laktosa menjadi asam laktat dan asam-asam lainnya. Asam laktat hasil fermentasi akan meningkatkan citarasa. Selain itu akan meningkatkan keasaman atau menurunkan pH-nya. Hal ini cukup menguntungkan, karena semakin pH-nya rendah dan derajat keasaman susu juga rendah akan membuat mikroba susu mampu lebih bertahan hidup dan menghambat proses pertumbuhan mikroba patogen atau mikroba perusak susu, sehingga akhirnya umur susu bisa lebih lama (Fernandez & Marette, 2017). 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 *et al.*, 2017).

### GLUKOSA DARAH DAN MODIFIKASI YOGURT KULIT BUAH NAGA MERAH DAN TEPUNG TEMPE

Tikus yang mendapatkan induksi STZ pada umumnya akan menderita hiperglikemia. Penelitian oleh Pepato, dkk menjelaskan paska induksi STZ terjadi atrofi otot skelet serta adanya kehilangan protein struktural karena tidak adanya karbohidrat yang digunakan dalam metabolisme energi sehingga terjadi penurunan berat badan. Penelitian lain menyatakan bahwa STZ mengakibatkan penurunan jumlah insulin reseptor dan gangguan oksidasi glukosa. Pengaruh STZ yang merusak sel  $\beta$  pankreas dan mengarah pada insulinitis akan berpengaruh pada mobilisasi zat gizi antara lain tidak mampu menghasilkan energi dari glukosa yang berasal dari makanan serta menyebabkan produksi ATP mitokondria terbatas dan menimbulkan deplesi pada sel nukleotida (Abdollahi & Hosseini, 2014). Kadar insulin yang rendah mempengaruhi penyerapan kadar glukosa yang terlalu tinggi sehingga glukosa tidak bisa digunakan oleh tubuh untuk diubah menjadi energi kemudian terjadi glukoneogenesis.

Tabel 4.3. Rata- rata Kadar Glukosa Darah

Grup	Sebelum Perlakuan	Sesudah Perlakuan	Selisih Kadar Glukosa	Nilai p
K <sup>-a</sup>	81.95±1.98	83.24±2.08	1.29±0.332	0,001 <sup>*b,e,f</sup>
K <sup>+b</sup>	257.26±2.00	254.74±2.52	- 2.52±1.44	0,001 <sup>*</sup>
P1 <sup>c</sup>	258.49±3.76	91.82±3.62	-166.66±6.77	0,001 <sup>*</sup>
P2 <sup>d</sup>	259.13±3.55	95.87±1.68	-163.26±2.57	0,001 <sup>*</sup>
P3 <sup>e</sup>	260.87±3.82	111.98±6.43	-148.88±6.29	0,001 <sup>*c,d,f</sup>
P4 <sup>f</sup>	261.44±6.27	131.82±3.36	-129.62±8.76	0.001 <sup>*c,d,e</sup>

Tikus yang mendapat induksi STZ menunjukkan peningkatan kadar glukosa darah. STZ secara selektif toksik terhadap sel pankreas dan tidak menyebabkan kerusakan pada sel endokrin lain maupun pada parenkim eksokrin. Tikus SD akan diperiksa darahnya sesudah hari kelima induksi STZ untuk

diketahui kadar glukosa darah puasanya dan apabila diperoleh hasil  $\geq 200$  mg/dl menunjukkan tikus SD dalam keadaan hiperglikemia. Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa pada penelitian ini bertujuan untuk memantau perkembangan tikus SD selama intervensi berlangsung.

STZ dapat menyebabkan kematian sel  $\beta$  pankreas melalui alkilasi DNA sehingga DNA menjadi rusak karena aktivasi dari poli ADP-ribosilasi sehingga memicu deplesi  $\text{NAD}^+$  seluler dan menurunkan kandungan ATP. Kondisi ini menyebabkan penghambatan pada sintesis dan sekresi insulin sehingga meningkatkan kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah yang tinggi akan meningkatkan stres oksidatif melalui proses enzimatis maupun non enzimatis. Perubahan fungsi protein misalnya NADPH oksidase sehingga mengganggu dan merusak fungsi sel serta menimbulkan reactive oxygen intermediates yang dapat mengoksidasi LDL terjadi pada proses enzimatis sedangkan proses non enzimatis akan mengubah ekspresi gen (growth factor dan cytokine) serta mengganggu pertahanan antioksidan (meningkatkan stres oksidatif) yang berujung pada kerusakan fungsi sel  $\beta$  (Ban *et al.*, 2020).

Penelitian ini menggunakan STZ dan NA sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Szkudelski dengan dosis STZ 65 g/kg BB dan NA 230 mg/kg BB. Induksi STZ pada dosis ini digunakan untuk membuat model tikus diabetes melitus tipe 1 yang dimediasi oleh aktivitas sistem imun serta menyebabkan delayed onset diabetes melalui kerusakan sel  $\beta$  dan cedera imunologik. Pemberian STZ menyebabkan kerusakan sel  $\beta$  pankreas sedangkan pemberian NA bertujuan untuk melindungi sekresi insulin dalam melawan aksi STZ sebagai agen diabetogenik.

STZ akan ditransport oleh sel  $\beta$  melalui GLUT- 2 sehingga menyebabkan kerusakan DNA. Kerusakan DNA ini memicu peningkatan aktivitas poly ADP ribose polymerase (PARP-1) untuk memperbaiki DNA. Aktivitas PARP-1 yang berlebihan menghasilkan deplesi intraseluler  $\text{NAD}^+$  dan ATP kemudian sekresi insulin yang berlebih menyebabkan nekrosis. Pemberian



NA berperan dalam menghambat aktivitas PARP-1 sekaligus sebagai prekursor NAD<sup>+</sup> dan ATP yang terpapar STZ.

Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah pada hari kelima setelah proses induksi selesai, menunjukkan telah terjadi hiperglikemia pada ketiga kelompok. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Szkudelski yang melaporkan bahwa pemberian STZ 65 g/kg BB dan NA 230 mg/kg BB akan menyebabkan hiperglikemia pada tikus SD setelah lima hari induksi. Penelitian lain menjelaskan bahwa tikus diabetik yang diinduksi STZ dan NA akan mengalami hiperglikemia moderat sehingga menurunkan simpanan insulin pada pankreas dan GSIS. Perubahan kadar glukosa darah dan insulin akibat induksi STZ merupakan ketidaknormalan fungsi sel  $\beta$  pankreas. STZ masuk ke dalam sel  $\beta$  pankreas melalui reseptor yang sama dengan glukosa yakni GLUT-2, hal ini dapat menjelaskan penelitian West et al yang mengamati bahwa respon awal STZ adalah meniadakan respon sel  $\beta$  terhadap glukosa yang selanjutnya dimungkinkan menjadi penghalang ikatan glukosa dengan GLUT-2 oleh STZ.

Proses fermentasi meningkatkan bioavailabilitas isoflavon. Nilai *bioavailability* yang tinggi memberikan kemudahan untuk dicerna karena adanya aktivitas mikroorganisme yang mendegradasi senyawa makro molekul menjadi bentuk sederhana sehingga mudah dicerna dan diserap. Isoflavon selama proses fermentasi berlangsung mengalami perubahan struktur dari glikosida menjadi aglikon, sedangkan protein dipecah menjadi peptida dan asam amino. Isoflavon dalam kedelai dan flavonoid dalam kulit buah naga merah dapat memberikan peran dalam metabolisme karbohidrat. Mekanisme  $\alpha$ -glukosidase inhibitor pada *brush border* usus merupakan salah satu mekanisme dalam mengontrol efek hipoglikemik glukosa darah. Ikatan 1,4- $\alpha$ -glikosida yang ada pada karbohidrat dapat dihidrolisis oleh  $\alpha$ -glukosidase sehingga melepaskan gugus  $\alpha$ -glukosa. Pelepasan gugus  $\alpha$ -glukosa akan memberikan pengaruh kepada kenaikan kadar glukosa darah. Peningkatan kadar glukosa darah dan penundaan absorpsi karbohidrat dapat ditekan oleh  $\alpha$ -glukosidase inhibitor (Barengolts *et al.*, 2019).

## SIMPULAN

Kadar glukosa darah pada tikus Sprague Dawley hiperglikemia mampu diturunkan melalui modifikasi yogurt kulit buah naga merah dan tepung tempe.

## Daftar Pustaka

- Abdollahi, M., & Hosseini, A., 2014. Streptozotocin. *Encyclopedia of Toxicology: Third Edition*, 4, pp.402–404.
- Ban, Q., Cheng, J., Sun, X., & Guo, M., 2020. Effects of a Synbiotic Yogurt Using Monk Fruit Extract as Sweetener on Glucose Regulation and Gut Microbiota in Rats With Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Dairy Science*, 103(4), pp.2956–2968.
- Barengolts, E., Smith, E.D., Reutrakul, S., Tonucci, L., & Anothaisintawee, T., 2019. *The Effect of Probiotic Yogurt on Glycemic Control in Type 2 Diabetes or Obesity : A Meta-Analysis of Nine Randomized Controlled Trials*. pp.6–8.
- 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).
- Cederroth, C.R., & Nef, S., 2009. Soy, Phytoestrogens and Metabolism: A Review. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304(1–2), pp.30–42.
- 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), pp.1411–1417.
- Damasceno, D.C., Netto, A.O., Iessi, I.L., Gallego, F.Q., Corvino, S.B., Dallaqua, B., Sinzato, Y.K., Bueno, A., Calderon, I.M.P., & Rudge, M.V.C., 2014. Streptozotocin-induced Diabetes Models: Pathophysiological Mechanisms and Fetal Outcomes. *BioMed Research International*, 2014.
- Dewi, L., Lestari, L.A., Astiningrum, A.N., Fadhilah, V., & Amala, N., 2020. The Alleviation Effect of Combination of Tempeh and Red Ginger Flour towards Insulin Sensitivity in High-Fat Diet

- Rats. *Journal of Food and Nutrition Research*, 8(1), pp.21–25.
- Eklund-Jonsson, C., Sandberg, A.S., & Larsson, A.M., 2006. Reduction of Phytate Content while Preserving Minerals During Whole Grain Cereal Tempe Fermentation. *Journal of Cereal Science*, 44(2), pp.154–160.
- Fernandez, M., & Marette, A., 2017. Potential Health Benefits of Combining Yogurt and Fruits Based on Their Probiotic. *Advances in Nutrition*, 8(February), pp.155–164.
- Firdaus., Marliyati, S.A., & Roosita, K., 2016. Model Tikus Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin- Sukrosa Untuk Pendekatan Penelitian Diabetes Streptozotocin , Sucrose- Induce Diabetic Male Rats Model for Research. *Jurnal MKMI*, 12(1), pp.29–34.
- Husna, F., Suyatna, F.D., Arozal, W., & Purwaningsih, E.H., 2019. Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research*, 6(3), pp.131–141.
- Isroi., 2010. *Biology Rat (Rattus norvegicus)*.
- Joshi, M., & Prabhakar, B., 2020. Phytoconstituents and Pharmacotherapeutic Benefits of Pitaya : A Wonder Fruit. *Journal of Food Biochemistry*, 00(e13260), pp.1–15.
- Lindblom, R., Higgins, G., Coughlan, M., & de Haan, J.B., 2015. Targeting Mitochondria and Reactive Oxygen Species-driven Pathogenesis in Diabetic Nephropathy. *Review of Diabetic Studies*, 12(1), pp.134–156.
- Liu, Y., Zhan, J., Liu, X., Wang, Y., Ji, J., & He, Q., 2013. Dietary flavonoids Intake and Risk of Type 2 Diabetes : A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Clinical Nutrition*, March, pp.1–5.
- Lourith, N., & Kanlayavattanukul, M., 2013. Antioxidant and Stability of Dragon Fruit Peel Colour. *Agro Food Industry Hi Tech*, 24(3), pp.56–58.
- Malaka, R., Maruddin, F., Baco, S., & Ohashi, T., 2019. Effect of Bacterial Exopolysaccharide on the Physical Properties of Acid Milk Curd by Lactic Acid Fermentation. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science* 247, pp.1–8.
- 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), pp.920–925.
- Mesinovic, J., Zengin, A., De-Courten, B., Ebeling, P.R., & Scott, D., 2019. Sarcopenia and Type 2 Diabetes Mellitus: A Bidirectional Relationship. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, pp.1057–1072.
- 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*, pp.1–9.
- Niamnuy, C., Laohavanich, J., & Devahastin, S., 2011. Evaluation of Bioactive Compounds and Bioactivities of Soybean Dried by Different Methods and Conditions. *Food Chemistry*, 129(3), pp.899–906.
- Obaroakpo, J.U., Nan, W., Hao, L., Liu, L., Zhang, S., Lu, J., Pang, X., & Lv, J., 2020. The Hyperglycemic Regulatory Effect of Sprouted Quinoa Yoghurt in High-fat-diet and Streptozotocin-induced Type 2 Diabetic Mice: Via Glucose and Lipid Homeostasis. *Food and Function*, 11(9), pp.8354–8368.
- Ofstad, A.P., 2016. Myocardial Dysfunction and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 76(4), pp.271–281.
- Properties, P., 2017. Potential Health Benefits of Combining Yogurt and Fruits Based on Their Probiotic. *Adv Nutr.* 8(1), pp. 155–164.
- 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), pp.37–43.
- Ramdath, D.D., Padhi, E.M.T., Sarfaraz, S., Renwick, S., & Duncan, A.M., 2017. Beyond the Cholesterol-Lowering Effect of Soy Protein: A Review of the Effects of Dietary Soy and Its Constituents on Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Nutrients*, 9(324), pp.1–24.
- Ren, X., Zhang, Z., & Yan, Z. 2021. Association Between Lipoprotein (A) and Diabetic Nephropathy in Patients With Type 2

- Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 12(March), pp.1–11.
- Riccillo, F.L., Bracamonte, M.I., Montenegro, S., Martínez, S.M., & Ronderos, J.R., 2012. Progressive Histopathological Changes and  $\beta$ -cell Loss in the Pancreas of a New Spontaneous Rat Model of Type 2 Diabetes. *Tissue and Cell*, 44(2), pp.101–110.
- Robertson, R.P., & Harmon, J.S., 2006. Diabetes, Glucose Toxicity, and Oxidative Stress: A Case of Double Jeopardy for the Pancreatic Islet  $\beta$  Cell. *Free Radical Biology and Medicine*, 41(2), pp.177–184.
- Rosidah, I., Ningsih, S., Renggani, T.N., Agustini, K., & Efendi, J., 2020. Profil Hematologi Tikus ( *Rattus norvegicus* ) Galur Sparague-Dawley Jantan Umur 7 dan 10 Minggu. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia Homepage*, 7(1), pp.142.
- Saji, N., Francis, N., Schwarz, L.J., Blanchard, C.L., & Santhakumar, A.B., 2019. Rice Bran Derived Bioactive Compounds Modulate Risk Factors of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Review. *Nutrients*, 11(11).
- Sparringa, R.A., & Owens, J.D., 1999. Glucosamine Content of Tempe Mould, *Rhizopus oligosporus*. *International Journal of Food Microbiology*, 47(1–2), pp.153–157.
- Szkudelski, T., 2012a. *Experimental Biology and Medicine*.
- Szkudelski, T., 2012b. Streptozotocin – nicotinamide-induced Diabetes in the Rat. *Experimental Biology and Medicine*, 237, pp.481–490.
- Tibaldi, J., 2008. Preserving Insulin Secretion in Type 2 Diabetes Mellitus. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*, 3(2), pp.147–159.
- Tziomalos, K., & Athyros, V.G., 2015. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Review of Diabetic Studies*, 12(1), pp.110–118.