

EFEK PEMBERIAN SEDUHAN KULIT BUAH NAGA MERAH (*Hylocerheus Polyrhizus*) TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH TIKUS SPRAGUE DAWLEY HIPERGLIKEMIA

Devi Elvina R, Martha Adriaria ^{*)}

Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Jln. Prof. H. Soedarto, SH., Semarang, Telp (024) 8453708, Email : gizifk@undip.ac.id

ABSTRACT

Background : Hyperglycemia is a condition in which glucose level in the blood plasma exceeds normal. One of the underline factor of hyperglycemia is insulin resistance which can be triggered by the intake of saturated fat and sugar. Red dragon fruit peel is proven to contain antioxidants and fiber which more than its flesh so that it can reduce blood glucose levels. This study aimed to determine the effects of red dragon fruit peel infusion against blood glucose levels in Sprague dawley rats hyperglycemia.

Method : This was a pre and post test design experimental trial. Thirty samples were divided into 5 groups randomly. Each group consisted of 6 rats. The group consists of Negative Control Group (K-) were not given any treatment, the Positive Control Group (K+), the 1st Treatment Group (P1), the 2nd Treatment Group (P2), and the 3rd Treatment Group (P3) were given High Fructose and Fat Diet (fructose 13,2 g , mixture of 1,7 g margarine and 20 g AD II COMFEED). Rats in group P1, P2 and P3 were given red dragon fruit peel infusion in dose 200 mg/mL, 400 mg/mL, and 800g/mL every day for 14 days. Fasting Blood Glucose levels of subject were tested three times that is before and after high fructose fat diet treatment, and after red dragon fruit peel infusion treatment. Paired t test was performed to analyze differences in blood pressure between the pre to post treatment. After that, the data analyzed using One-Way ANOVA test ($\alpha = 0.05$) and followed by Post Hoc Multiple Comparisons test ($\alpha = 0.05$).

Results : The level of fasting blood glucose 200 mg/mL, 400 mg/mL, and 800g/mL group was significantly decrease 46 mg/dL, 68 mg/dL, and 77 mg/dL respectively ($p < 0,05$). Paired t test result to decrease blood glucose level was showed a significant difference ($p > 0,05$). Then, Post Hoc tests result was a significant difference to blood glucose level post-treatment with significant value 0,000 ($p < 0,005$).

Conclusion : The administration of stepped red dragon fruit was significantly effected to blood glucose level for 14 days. The optimal doses of red dragon fruit peel infusion was 800 mg/ml can decrease blood glucose level until $77,10 \pm 1,62$ mg/dl.

Keywords : *Hylocerheus Polyrhizus*, Red Pitaya, Infusion of Red Dragon Fruit Peel, blood glucose level, hyperglycemia

ABSTRAK

Latar Belakang : Hiperglikemia yaitu kondisi dimana kadar glukosa darah melebihi batas normal. Salah satu penyebab hiperglikemia adalah resistensi insulin yang dapat dipicu oleh seringnya mengkonsumsi makanan tinggi kandungan lemak jenuh dan gula sederhana. Kulit buah naga merah terbukti memiliki Kandungan antioksidan dan serat yang lebih tinggi dibandingkan daging buah naga merah sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian seduhan kulit buah naga merah terhadap kadar glukosa darah puasa tikus Sprague dawley hiperglikemia

Metode : Penelitian ini menggunakan desain true experimental dengan pre and post test group. Subjek penelitian 30 ekor tikus jantan Sprague dawley yang dibagi menjadi 5 kelompok. Masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus putih. Kelompok terdiri dari Kelompok Kontrol Negatif (K-) yang tidak diberi perlakuan apapun, Kontrol Positif dengan pemberian pakan tinggi fruktosa dan lemak (K+), Kelompok Perlakuan 1 (P1), Kelompok Perlakuan 2 (P2), dan Kelompok Perlakuan 3 (P3). Tikus pada kelompok K+, P1, P2, dan P3 diberi pakan tinggi fruktosa dan lemak (larutan fruktosa 13,2 g dan 1,7 g margarin yang dicairkan dan dicampurkan dengan pakan standar)/hari selama 14 hari. Tikus pada kelompok K3, K4, dan K5 diberi seduhan kulit buah naga dosis 200 mg/ml, 400 mg/ml, dan 800 mg/ml setiap hari selama 14 hari. Pengukuran kadar glukosa darah puasa dilakukan 3 kali. Sebelum subjek diberi pakan tinggi fruktosa dan lemak kemudian sebelum dan setelah 14 hari perlakuan. Uji paired t test digunakan untuk melihat perbedaan kadar glukosa darah sebelum dan sesudah perlakuan. Data selanjutnya dianalisis dengan Uji One way ANOVA dan post hoc.

Hasil : Terdapat penurunan glukosa darah puasa sebesar 46 mg/dL, 68 mg/dL, dan 77 mg/dL pada pemberian dosis 200 mg/ml, 400 mg/ml dan 800 mg/ml seduhan kulit buah naga merah. Uji paired t test menunjukkan adanya penurunan kadar glukosa darah puasa yang signifikan antar kelompok ($p > 0,05$). Uji ANOVA menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antar kelompok ($p > 0,05$)

Kesimpulan : Pemberian seduhan kulit buah naga merah berpengaruh signifikan pada penurunan kadar glukosa darah selama 14 hari. Dosis optimal seduhan kulit buah naga merah adalah 800 mg/ml dapat menurunkan sampai kadar glukosa darah rata-rata $77,10 \pm 1,62$ mg/dl.

Kata Kunci : *Hylocerheus Polyrhizus*, Red Pitaya, seduhan kulit buah naga merah, gula darah, hiperglikemia

PENDAHULUAN

Hiperglikemia merupakan suatu kondisi dimana kadar glukosa dalam plasma darah melebihi batas normal.¹ Salah satu faktor penyebab terjadinya kondisi hiperglikemia yang juga merupakan faktor risiko terjadinya penyakit diabetes mellitus maupun sindrom metabolik adalah resistensi insulin.² Diabetes melitus (DM) menurut *World Health Organization* (WHO) adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja maupun sekresi hormon insulin.³ Berdasarkan data dari *International Federation Diabetes* 2011-2012 jumlah penderita DM pada tahun 2011 telah mencapai 366 juta orang. Jika tidak ada tindakan yang dilakukan maka jumlah penderita Diabetes diperkirakan akan meningkat menjadi 552 juta pada tahun 2030.⁴ Indonesia merupakan salah satu negara yang memiliki jumlah penderita DM yang tinggi. Hal tersebut dapat dilihat berdasarkan hasil Riskesdas 2013 dimana proporsi penyandang DM di Indonesia sebesar 6,9% yaitu sekitar 12,1 juta orang.⁵

Secara klinis diabetes melitus dibedakan menjadi *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) atau diabetes mellitus tergantung insulin (DMTI) dan *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) atau diabetes mellitus tidak tergantung insulin (DMTTI).⁶ Diabetes Mellitus Tipe 1 (DMTI) disebabkan oleh kurangnya produksi insulin akibat terjadinya kerusakan organ pankreas yang dipicu oleh reaksi autoimun. Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) merupakan tipe diabetes paling banyak ditemui dimana insidennya sebesar 650.000 kasus baru tiap tahunnya.⁷ umumnya disebabkan oleh adanya resistensi insulin. Resistensi insulin yaitu kondisi saat hormon insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel β pankreas namun tidak dapat berfungsi normal. Terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2 disebabkan oleh interaksi faktor genetik dan lingkungan. Faktor lingkungan yang merupakan faktor risiko DM tipe-2 adalah pola hidup yang tidak sehat seperti konsumsi makanan tinggi lemak jenuh dan gula sederhana, kurangnya konsumsi buah dan sayur, obesitas, serta kurangnya aktifitas fisik.

Pengendalian kadar glukosa darah sangat dianjurkan untuk mencegah terjadinya penyakit diabetes mellitus tipe 2 ataupun sindrom metabolik. Untuk penderita diabetes mellitus tipe 2, pengendalian kadar glukosa darah dapat mencegah terjadinya berbagai komplikasi mikrovaskuler maupun makrovaskuler yang dapat menyebabkan

kerusakan organ tubuh.⁸ Pengendalian kadar glukosa darah dapat dilakukan melalui dua cara yaitu dengan melakukan perubahan gaya hidup seperti pengaturan pola makan dan rutin berolah raga atau dengan mengkonsumsi Obat Hipoglikemik Oral (OHO).⁹ Konsumsi makanan tinggi serat dan antioksidan seperti buah dan sayur sangat dianjurkan untuk membantu mengontrol kadar glukosa darah.

Buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) merupakan salah satu buah tropis dari keluarga kaktus, *Cactaceae* yang saat ini banyak dibudidayakan di negara Asia seperti Taiwan, Vietnam, Filipina, Malaysia, dan Indonesia.¹⁰ Buah naga merah terbukti memiliki berbagai manfaat bagi kesehatan. Sebuah studi menunjukkan bahwa pemberian ekstrak buah naga merah efektif meningkatkan pertahanan oksidatif serta melindungi aorta dari kerusakan akibat hiperglikemia pada tikus diabetes.¹¹ Selain pada tikus, penelitian mengenai buah naga ini juga dilakukan pada manusia dimana hasilnya mengkonsumsi buah naga merah 400 g/hari dapat menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan pada penderita DM tipe 2.¹² Dari berbagai penelitian mengenai buah naga, belum ada satupun penelitian baik pada tikus maupun manusia yang menunjukkan efek kulit buah naga terhadap kadar glukosa darah.

Hampir 30-35 % bagian buah naga merah terdiri dari kulit buah yang umumnya hanya dibuang sebagai sampah karena dianggap tidak memiliki manfaat apapun.¹⁰ Namun, beberapa penelitian menunjukkan bahwa kulit buah naga merah dapat menjadi salah satu sumber pangan fungsional alami karena kandungan gizi dan zat bioaktif lainnya.¹³⁻¹⁵ Kandungan serat kulit buah naga merah sangat tinggi yaitu 46,7 %.¹⁶ Menurut Santoso, serat pangan memiliki manfaat bagi kesehatan yaitu mengontrol berat badan atau kegemukan, menanggulangi penyakit diabetes, mencegah gangguan gastrointestinal, kanker kolon (usus besar) serta mengurangi tingkat kolesterol darah.¹⁷ Selain itu, kulit buah naga merah juga memiliki kandungan senyawa fenolik dan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan daging buah naga merah.¹⁶

Terkait dengan latar belakang di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai efek pemberian seduhan kulit buah naga merah terhadap kadar glukosa darah puasa tikus *Sprague dawley* dengan hiperglikemia. Penelitian ini dilakukan dengan membandingkan efek antara pemberian 3 dosis seduhan kulit buah naga merah

terhadap kadar glukosa darah puasa tikus *Sprague dawley* hiperglikemia.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini termasuk dalam penelitian *true experimental* dengan rancangan *pre-post test with randomized control group design*. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian seduhan kulit buah naga merah yang diberikan dengan 3 dosis yaitu 200 mg/ml, 400 mg/ml, dan 800 mg/ml. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar glukosa darah setelah pemberian seduhan kulit buah naga merah. Variabel terkontrol adalah galur tikus, jenis kelamin, pakan, kandang, dan sistem perkandangan hewan coba. Pelaksanaan penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dengan terbitnya *Ethical Clearance* No. 637/EC/FK-RSDK/2016. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Pangan dan Gizi Universitas Gajah Mada Yogyakarta. Penelitian dilakukan dalam kurun waktu 1 bulan yaitu bulan Mei-Juni.

Buah naga merah (*Hylocereus Polyrhizus*) dipisahkan antara kulit dengan daging buah. Kulit dipotong menjadi lebih kecil dengan ukuran ± 2 cm. Setelah itu, kulit buah naga merah dikeringkan menggunakan *cabinet dryer* dengan suhu 40°C selama 12 jam. Untuk pembuatan seduhan, kulit buah naga merah yang sudah dikeringkan tersebut diseduh menggunakan air panas dengan suhu 70°C selama 3 menit.

Perhitungan sampel hewan coba menggunakan standar dari *World Health Organization* (WHO) yaitu minimal 5 ekor tikus dalam tiap kelompok. Untuk mengantisipasi terjadinya drop out sampel dalam penelitian, maka sampel masing-masing kelompok ditambah 10 % sehingga menjadi 6 ekor pada setiap kelompok dan total sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah 30 ekor tikus. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan galur *Sprague dawley* dengan usia 12 minggu dengan berat 160-200 gr, sehat, tingkah laku dan aktivitas normal. Tikus akan masuk kedalam kriteria eksklusi apabila mati selama masa adaptasi dan perlakuan, mengalami penurunan berat badan sebesar 10% dari awal, dan mengalami perubahan perilaku (menolak makan dan lemas).

Total subyek yang digunakan dalam penelitian ini adalah 30 ekor. Masing-masing tikus akan ditempatkan pada kandang individu yang telah dibersihkan. Suhu ruangan berkisar antara $25-28^{\circ}\text{C}$ dengan sirkulasi pencahayaan 12 jam. Selama masa adaptasi, tikus akan diberikan pakan standar

sebanyak 20g/hari. Sebanyak tiga puluh ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok secara acak, yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kelompok kontrol positif (K+), kelompok perlakuan 1 (P1) dengan seduhan 200 mg/ml. Kelompok perlakuan 2 (P2) dengan dosis sediaan basah 400 mg/ml, dan kelompok perlakuan 3 (P3) dengan dosis sediaan basah 800 mg/ml.

Kelima kelompok tersebut diadaptasi selama 3 hari. Setelah melalui masa adaptasi, tikus-tikus tersebut akan diambil sampel darahnya guna pemeriksaan kadar glukosa darah awal. Kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan setelah melalui masa adaptasi akan diberikan pakan standar, air minum *ad libitum*, larutan fruktosa 13,2 g, dan margarin yang telah dipanaskan sebanyak 1,7 gr selama 14 hari. Pemilihan fruktosa untuk menginduksi terjadinya hiperglikemia adalah fruktosa tidak dapat memicu terjadinya sekresi insulin, fruktosa juga dapat digunakan sebagai bahan baku sintesis lemak sehingga memicu terjadinya penurunan sensitivitas insulin. Larutan fruktosa diberikan dengan sonde sebanyak 3 kali sehari yaitu pagi, siang, dan sore dengan jumlah 4,4 g setiap kali pemberian dan margarin yang telah dilelehkan akan dicampurkan dengan 20 g pakan standar yang diberikan pada pagi hari. Sedangkan untuk kelompok kontrol negatif akan diberikan pakan standar dan air minum *ad libitum*. Setelah itu dilakukan pengambilan darah untuk analisis kadar glukosa darah sebelum perlakuan. *Eksperimen* dilakukan pada kelompok perlakuan dengan cara pemberian seduhan kulit buah naga merah pada tikus yang diberikan melalui sonde 1 kali/hari selama 14 hari. Sedangkan untuk kelompok kontrol negatif dan kontrol positif hanya diberikan pakan standart dan air minum. Setelah 14 hari, tikus akan diambil darahnya kembali untuk dianalisis kadar glukosa darah setelah perlakuan. Pengambilan darah dilakukan pada *plexus retro orbitalis* setelah berpuasa 8 jam. Kadar glukosa darah dianalisis dengan menggunakan metode glukosa oksidase (GOD PAP).

Data yang diperoleh akan diuji normalitasnya dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* karena $n < 50$. Apabila didapatkan data terdistribusi normal maka akan dilanjutkan dengan uji *paired T test* sedangkan apabila data berdistribusi tidak normal maka akan diuji dengan uji *Wilcoxon*. Untuk melihat efektifitas pemberian intervensi digunakan statistik parametrik *One Way ANOVA* untuk data yang berdistribusi normal, sedangkan bila data terdistribusi tidak normal maka digunakan statistik non parametrik yaitu uji *Kruskal Wallis*.

HASIL PENELITIAN

Untuk melihat kandungan antioksidan seduhan kulit buah naga merah dilakukan analisis

kandungan flavonoid, total fenol, dan antioksidan yang dilakukan di Laboratorium Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Tabel 1. Hasil Uji Kandungan Seduhan Kulit Buah Naga Merah

Kandungan	Seduhan Kulit Buah Naga (per 100 g)	Kulit Buah Naga Kering
Flavonoid	11,38 mg	-
Total Fenol	11,49 mg	-
Antioksidan	9,5 mg	-
Kadar Air	-	14,37 %

Berdasarkan Tabel 1, kandungan air pada kulit buah naga merah kering adalah 14,37 %. Kandungan flavonoid, total fenol, dan juga aktifitas antioksidan seduhan kulit buah naga merah hasilnya adalah 11,38 mg/100 gram, 11,49 mg/100 gram, dan 9,5 mg/100 gram.

Data awal, *pre* dan *post* yang telah didapat saat penelitian kemudian diuji normalitasnya

menggunakan uji *Shapiro-wilk* karena sampel kurang dari 50. Data hasil uji normalitas *Shapiro-wilk* pada tiap kelompok berdistribusi normal ($p > 0,05$).

Perubahan Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Sesudah Pemberian Pakan Tinggi Fruktosa dan Lemak**Tabel 2. Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Sesudah Pemberian Pakan Tinggi Fruktosa dan Lemak**

Kelompok	n	Sebelum (mg/dL±SD)	Sesudah (mg/dL±SD)	Δ (mg/dL)	<i>p</i> ^a
Kontrol negatif	6	61,48 ± 2,56	62,21 ± 2,67	0,74±0,38	0,005*
Kontrol positif	6	66,74 ± 2,54	167,57±3,06	100,83±3,13	0,000*
Perlakuan 1	6	67,20 ± 1,94	169,59±5,25	100,09±3,81	0,000*
Perlakuan 2	6	66,48 ± 2,24	169,59±5,25	103,12±6,02	0,000*
Perlakuan 3	6	66,67±1,41	169,04±3,17	102,37±3,96	0,000*

^a = Uji Paired T Test

*= Signifikan

Tabel diatas menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar glukosa darah pada masing-masing kelompok. Namun, rerata kenaikan kadar glukosa darah puasa paling kecil terdapat pada kelompok kontrol negatif yaitu 0,74 mg/dL kontrol positif dan perlakuan 1,2,3, kenaikan kadar glukosa darah puasa mencapai 100,09 mg/dL, 103,12 mg/dL, dan 102,37 mg/dL setelah diberikan larutan

fruktosa dan juga pakan tinggi lemak. Dapat disimpulkan bahwa pemberian pakan tinggi fruktosa dan lemak dapat meningkatkan kadar glukosa darah tikus.

Perubahan Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Sesudah Pemberian Seduhan Kulit Buah Naga Merah**Tabel 3. Rata-Rata Kadar Glukosa Darah Sebelum dan Sesudah Pemberian Seduhan Kulit Buah Naga Merah**

Kelompok	n	Sebelum (mg/dL±SD)	Sesudah (mg/dL±SD)	Δ (mg/dL±SD)	<i>p</i> ^d
Kontrol negatif	6	62,21 ± 2,67 ^a	62,89 ± 2,88 ^b	0,67 ± 0,34 ^c	0,005*
Kontrol positif	6	167,57±3,06 ^a	168,42±3,13 ^b	0,86±0,32 ^c	0,001*
Perlakuan 1	6	167,29±2,45 ^a	121,12±1,41 ^b	-46,18±1,83 ^c	0,000*
Perlakuan 2	6	169,59±5,25 ^a	101,21±1,35 ^b	-68,38±5,08 ^c	0,000*
Perlakuan 3	6	169,04±3,17 ^a	91,94±2,04 ^b	-77,10±1,62 ^c	0,000*
<i>p</i>		0,000*	0,000*	0,000*	

^a = Uji ANOVA, lanjut post hoc Bonferroni : K(-) vs K(+) $p=0,000$; K(-) vs P1 $p=0,000$; K(-) vs P2 $p=0,000$; K(-) vs P3 $p=0,000$; K(+) vs P1 $p=1,00$; K(+) vs P2 $p=1,00$; K(+) vs P3 $p=1,00$; P1 vs P2 $p=1,00$; P1 vs P3 $p=1,00$; P2 vs P3 $p=1,00$

^b = ANOVA, lanjut post hoc Tamhane's : K(-) vs K(+); K(-) vs P1; K(-) vs P2; K(-) vs P3; K(+) vs P1; K(+) vs P2; K(+) vs P3; P1 vs P2; P1 vs P3; P2 vs P3 $p=0,00$

^c = Uji Kruskal Wallis, lanjut Mann Witney : K(-) vs K(+) $p=0,26$; K(-) vs P1 $p=0,004$; K(-) vs P2 $p=0,004$; K(-) vs P3 $p=0,004$; K(+) vs P1 $p=0,004$; K(+) vs P2 $p=0,004$; K(+) vs P3 $p=0,004$; P1 vs P2 $p=0,004$; P1 vs P3 $p=0,004$; P2 vs P3 $p=0,037$

^d = Uji Paired t test ; *= Signifikan

Tabel diatas menunjukkan bahwa semua kelompok mengalami perubahan kadar glukosa darah puasa yang signifikan. Pada kelompok perlakuan terjadi penurunan kadar glukosa darah puasa yang signifikan. Sedangkan pada kelompok kontrol negatif dan positif tidak terjadi penurunan kadar glukosa darah puasa namun, terjadi peningkatan kadar glukosa darah puasa yang signifikan yaitu 0,67 mg/dL dan 0,86 mg/dL.

Berdasarkan Uji ANOVA kadar glukosa darah puasa diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,000 ($p < 0,005$) yang menunjukkan terdapat perbedaan antar kelompok perlakuan sebelum diberikan intervensi seduhan kulit buah naga merah. Kelompok yang mempunyai perbedaan kadar glukosa darah puasa sebelum intervensi adalah kelompok K(-) vs K(+), K(-) vs P1, K(-) vs P2, K(-) vs P3 Sedangkan untuk uji ANOVA kadar glukosa darah puasa setelah diberikan intervensi, diperoleh nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,005$) yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan sesudah diberikan intervensi. Kelompok yang mempunyai perbedaan kadar glukosa darah puasa setelah intervensi adalah kelompok : K(-) vs K(+); K(-) vs P1; K(-) vs P2; K(-) vs P3; K(+ vs P1; K(+ vs P2 ;K(+ vs P3 ; P1 vs P2 ; P1 vs P3; P2 vs P3 $p=0,00$

Karena data perubahan kadar glukosa darah puasa berdistribusi tidak normal, maka digunakan Uji *Kruskal Wallis*. Dari uji tersebut, diperoleh nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,005$) sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan perubahan kadar glukosa darah puasa antar kelompok perlakuan. Kelompok yang memiliki perbedaan kadar glukosa darah puasa adalah K(-) vs P1, K(-) vs P2, K(-) vs P3, K(+ vs P1, K(+ vs P2 , K(+ vs P3, P1 vs P2 , P1 vs P3 ,P2 vs P3. Secara deskriptif peningkatan kadar glukosa darah puasa paling tinggi setelah diberi pakan tinggi fruktosa dan lemak yaitu pada kelompok perlakuan 2 yaitu 103,12 mg/dL. Sedangkan penurunan kadar glukosa darah puasa paling besar terjadi pada kelompok perlakuan 3 dengan penurunan sebesar 77,10 mg/dL.

PEMBAHASAN

Kandungan Antioksidan Seduhan Kulit Buah Naga Merah

Uji kandungan dilakukan untuk mengetahui kandungan flavonoid, total fenol, dan aktivitas antioksidan seduhan kulit buah naga merah yang sudah dikeringkan. Dari hasil pengujian yang dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta, kandungan flavonoid pada seduhan kulit buah naga

merah adalah 11,38/100 g, total fenol 11,49/100 g, aktivitas antioksidan 9,5 g/100 g. Dari hasil tersebut dapat dilihat bahwa seduhan kulit buah naga merah memiliki kandungan flavonoid yang lebih tinggi dibandingkan dengan kulit buah naga merah segar yaitu 8,33 mg.¹⁸ Kandungan flavonoid yang lebih tinggi pada seduhan kulit buah naga merah disebabkan oleh adanya proses pengeringan kulit buah naga merah sebelum diseduh. Adanya proses pemanasan pada kulit buah naga merah menyebabkan terjadinya pemecahan matriks selular sehingga flavonoid akan berikatan dengan pektin atau selulosa yang memiliki sifat mudah larut.¹⁹ Sebuah penelitian juga membuktikan flavonoid akan lebih mudah terekstraksi apabila pada air dengan suhu tinggi. Seduhan kulit buah naga merah diseduh dengan air panas suhu 70 ° C sehingga flavonoid yang terekstraksi dapat lebih optimal.²⁰ Sedangkan untuk total fenol, kulit buah naga merah segar memiliki kandungan total fenol 39,7 mg lebih tinggi dibandingkan seduhan kulit buah naga merah. Penurunan kandungan fenol ini disebabkan oleh adanya pemanasan pada saat proses pengeringan. Proses pemanasan dapat menyebabkan terjadinya degradasi senyawa fenol pada kulit buah naga merah.²¹

Kadar Glukosa Darah Puasa Sebelum dan Setelah Diberi Pakan Tinggi Fruktosa dan Lemak

Penelitian ini menggunakan sampel sebanyak 30 ekor tikus jantan *Sprague dawley* yang dibagi menjadi 5 kelompok secara random, yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kelompok kontrol positif (K+), kelompok perlakuan 1 (P1), kelompok perlakuan 2 (P2), dan kelompok perlakuan 3 (P3). Terdapat peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan pada masing-masing kelompok setelah diberikan pakan tinggi fruktosa dan lemak. Rerata kadar glukosa darah setelah pemberian fruktosa pada kelompok kontrol positif adalah 100,83±3,13 mg/dL, kelompok perlakuan 1,2,3 berturut-turut adalah 100,09±3,81 mg/dL, 103,21±6,02 mg/dL, 102,37±3,96 mg/dL.

Kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan 1,2,3 mengalami peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan ($p=0,000$) setelah diberikan perlakuan pakan tinggi fruktosa dan lemak. Hal ini disebabkan asupan tinggi fruktosa berkontribusi terhadap terjadinya kegagalan toleransi glukosa, resistensi insulin, dan hiperinsulinemia.¹⁹ Pemberian fruktosa secara terus menerus masuk ke jalur glikolisis yang dapat menyebabkan peningkatan produksi trigliserida. Pemberian fruktosa dalam jumlah yang besar dapat menyebabkan peningkatan *de novo lipogenesis* dan

juga sintesis trigliserida. Hal tersebut mengakibatkan berkurangnya sensitivitas insulin dan resistensi insulin hepatic.²²

Proses absorpsi fruktosa terjadi di jejunum dengan bantuan transporter fruktosa *GLUT5* dan *GLUT2*. Sebagian besar fruktosa yaitu 50-75 % di metabolisme di dalam hepar dan sisanya akan dibuang melalui ginjal.²² Di dalam hepar fruktosa di metabolisme oleh fruktokinase menjadi fruktosa-1-fosfat yang terdiri dari gliseraldehid dan dihidroksiaseton fosfat. Sisa metabolisme fruktosa ini merupakan bahan untuk membentuk *gliserol-3fosfat* dan asetil-KoA. Selanjutnya dalam siklus kreb asetil-KoA diubah menjadi asil-KoA lalu nantinya akan berikatan dengan gliserol-3 fosfat membentuk trigliserida.^{22,23,24}

Resistensi insulin akibat mengkonsumsi fruktosa yang berlebihan selain disebabkan oleh adanya *de novo lipogenesis* juga disebabkan oleh terjadinya peningkatan produksi asam urat. Fruktosa mengalami fosforilasi oleh enzim KHK yang menghabiskan ATP sehingga dibentuk asam urat menimbulkan efek sistemik dengan menurunkan *nitric oxide* (NO) sehingga terjadi vasokonstriksi dan penurunan penyerapan glukosa oleh otot skeletal. Selain efek sistemik, asam urat juga menimbulkan efek seluler terhadap sel adiposit melalui peningkatan stres oksidatif dan penurunan adinopektin sehingga terjadi penurunan oksidasi lipid hepatic. Efek sistemik dan efek seluler dari asam urat tersebut yang nantinya dapat memicu timbulnya resistensi insulin.²⁵

Pemberian margarin juga dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah pada subjek. Margarin mengandung asam lemak trans yang dapat memicu terjadinya peningkatan kadar glukosa darah. Konsumsi asam lemak trans yang tinggi dapat meningkatkan aktifitas *Acetyl-Coenzyme Carboxylase 1* (ACC1) and *Acetyl-Coenzyme Carboxylase 2* (ACC2) pada jaringan tubuh tikus. ACC 1 dan ACC 2 merupakan enzim yang berperan pada sintesis dan oksidasi asam lemak. Peningkatan aktifitas ACC1 dan ACC 2 translokasi GLUT 4 ke membran plasma menurun, sehingga menurunkan penyerapan glukosa dan meningkatkan tingkat glukosa darah plasma. Dengan menginduksi aktivitas ACC1 dan ACC2, translokasi GLUT4 ke membran plasma menurun, sehingga menurunkan penyerapan glukosa dan meningkatkan tingkat glukosa darah plasma.²⁶

Hasil pada tabel 1 menunjukkan bahwa pada kelompok kontrol negatif yang tidak diberi pakan fruktosa dan lemak juga mengalami peningkatan kadar glukosa darah puasa yang

signifikan. Peningkatan kadar glukosa darah puasa yang signifikan disebabkan oleh jumlah sampel yang sedikit. Meskipun secara statistik peningkatan signifikan namun, secara klinis peningkatan 0,67 tidak dapat dikatakan signifikan.

Kadar Glukosa Darah Puasa Sebelum dan Setelah Diberikan Seduhan Kulit Buah Naga Merah

Tikus diberi perlakuan dengan pemberian seduhan kulit buah naga merah (*Hylocerheus Polyrhizus*) selama 14 hari. Setelah itu dilakukan kembali pengukuran kadar glukosa darah. Dari Tabel 2 diketahui bahwa kelompok perlakuan yang diberi seduhan kulit buah naga merah mengalami penurunan kadar glukosa darah puasa yang signifikan ($p=0,000$). Hasil dari penelitian ini dapat membuktikan bahwa pemberian seduhan kulit buah naga merah dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa pada tikus hiperglikemia.

Seduhan kulit buah naga merah mengandung flavonoid dan fenol yang merupakan senyawa antioksidan. Flavonoid merupakan agen antidiabetes yang potensial karena bersifat insulinometic dan antihiperglikemik sehingga dapat memperbaiki kadar glukosa darah pada penderita diabetes mellitus.²⁷ Flavonoid merupakan senyawa seperti fenol yang berperan sebagai inhibitor glukosidase. Enzim glukosidase berlokasi di *brush border* di dalam usus halus dan dibutuhkan untuk pemecahan karbohidrat sebelum diserap sebagai monosakarida. Inhibitor α -glukosidase menunda absorpsi dari karbohidrat yang didapatkan dari makanan, sehingga dapat mengurangi kadar glukosa darah setelah makan.²⁵ Hasil penelitian lainnya menyebutkan bahwa flavonoid dapat menghambat kerusakan sel β pankreas pada pulau langerhans yang menghasilkan insulin dan merangsang pelepasan insulin ke dalam darah. Selain itu flavonoid juga dapat mengembalikan sensitivitas reseptor insulin pada sel.²⁹

Sebuah penelitian membuktikan bahwa kulit buah naga mengandung beberapa senyawa *antidiabetic* yaitu Quercetin, Antosianin, Betasianin, Asam Klorogenat, dan Asam Galat.^{30,31} Quercetin merupakan zat warna yang termasuk dalam flavonoid dan sering ditemukan pada buah, sayur, dan bunga. Senyawa ini selain dapat memberikan warna, quercetin juga terbukti dapat memberikan efek antidiabetik yang signifikan. Terdapat beberapa mekanisme penurunan kadar glukosa darah yang disebabkan oleh quercetin yaitu quercetin yang memiliki efek antioksidan dapat mencegah kerusakan sel β pankreas akibat stres oksidatif serta dapat membantu meningkatkan sekresi insulin. Selain itu, quercetin juga dapat

meningkatkan sirkulasi adipokinektin, dapat menghambat aktivitas glukosidase pada usus halus, dan meningkatkan transporter GLUT4 pada otot rangka.³²

Selain quercetin, senyawa lain pada kulit buah naga merah yang memiliki afek *antidiabetic* adalah antosianin. Antosianin merupakan zat warna yang banyak ditemukan pada buah dan sayur. Sebuah penelitian membuktikan bahwa antosianin memiliki efek hipoglikemik dengan mencegah terjadinya kerusakan sel β pankreas sehingga sekresi hormon insulin dapat meningkat. Antosianin juga dapat meningkatkan sirkulasi GLUT 4 pada plasma membran di jaringan rangka dan juga jantung sehingga terjadi penyerapan glukosa meningkat.³³ Zat warna lain yang juga ditemukan pada kulit buah naga merah adalah betasianin. Kulit buah naga merah segar mengandung betasianin 150.46 mg/100 g.³⁰ Betasianin terbukti dapat meningkatkan sensitivitas insulin. Selain itu, betasianin juga dapat meningkatkan produksi adipokinektin yang berperan pada regulasi glukosa dan oksidasi asam lemak.³⁴

Asam klorogenat yang ditemukan pada kulit buah naga merah juga menunjukkan efek hipoglikemik dengan merangsang penyerapan glukosa serta meningkatkan sensitivitas insulin.³⁵ Asam galat memberikan efek antidiabetik dengan meningkatkan penggunaan glukosa menjadi energi, dan juga meningkatkan sensitivitas insulin.³⁶ Selain antioksidan, kulit buah naga merah juga mengandung serat pangan tinggi yang juga dapat berperan dalam penurunan kadar glukosa darah dalam penelitian ini. Kulit buah naga merah memiliki kandungan serat mencapai 69,3 % dengan komposisi serat larut air 56,50 % dan juga tidak larut air 14,82 %.³⁷ Dalam penelitian ini, intervensi yang diberikan adalah seduhan kulit buah naga merah maka hanya kandungan serat larut air yang dapat berperan terhadap penurunan kadar glukosa darah. Konsumsi serat larut air dapat menurunkan tingkat absorpsi karbohidrat sehingga mencegah terjadinya peningkatan kadar glukosa di dalam darah.³⁸

Pada kelompok kontrol positif terjadi peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan ($p=0,001$). Hal ini belum diketahui secara pasti penyebabnya. Namun kemungkinan dikarenakan pemberian pakan tinggi fruktosa dan lemak sehingga respon insulin didalam tubuh belum dapat kembali pada fungsi yang normal. Hal tersebut dapat memicu peningkatan kadar glukosa darah secara terus menerus walaupun pemberian pakan tinggi fruktosa dan lemak sudah dihentikan.

KETERBATASAN PENELITIAN

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu tidak dilakukan pengujian kandungan serat pada seduhan kulit buah naga merah sehingga tidak dapat mengetahui pengaruh kandungan serat terhadap kadar glukosa darah puasa. Selain itu, juga tidak dilakukan uji kandungan senyawa antioksidan spesifik yang berperan dalam penurunan kadar glukosa darah puasa seperti quercetin, betasianin, asam klorogenat, dan yang lainnya.

SIMPULAN

Pemberian seduhan kulit buah naga merah dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa tikus *Sprague dawley* hiperglikemia yang diinduksi pakan tinggi fruktosa dan lemak. Pemberian seduhan dengan dosis 800 mg/ml menunjukkan penurunan kadar glukosa darah puasa paling tinggi $p=0,000$ yakni 45,6 % dibandingkan dengan dosis lain.

SARAN

1. Dilakukan pengujian kandungan total serat seduhan kulit buah naga merah
2. Dilakukan uji proksimat untuk mengetahui kandungan gizi seduhan kulit buah naga merah
3. Dilakukan uji senyawa antioksidan Quercetin, Asam Klorogenat, Asam Galat, Antosianin, dan Betasianin pada seduhan kulit buah naga merah
4. Dilakukan penelitian lebih lanjut dengan subjek manusia

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Allah SWT yang telah melimpahkan seluruh karunia kepada penulis. Terimakasih kepada kedua orangtua serta adik yang menjadi penyemangat utama bagi penulis dan selalu memberikan dukungan baik moril maupun materiil. Terimakasih kepada dr. Martha Adriaria, M.Si.Med sebagai dosen pembimbing yang telah membimbing dengan baik dan memberikan arahan. Terimakasih kepada dr. Aryu Candra, M.Kes.Epid dan Ahmad Syauqy, S.Gz, M.Gz selaku penguji yang telah memberikan masukan demi tersusunnya karya tulis ilmiah ini menjadi lebih baik. Terimakasih kepada Bapak Yuli Yulianto sebagai Kepala Laboratorium Gizi PSPG Universitas Gajah Mada atas masukan dan bimbingan selama penelitian. Tak lupa terimakasih kepada semua sahabat dan teman-teman yang telah memberikan dukungan kepada penulis selama mengerjakan karya tulis ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gustaviani R. Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Melitus. Di dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, Editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi IV. Jilid III. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2006; hal.1879 – 1881.
2. Kamsu S, Purwastyastuti, Lubis DU, Juwita R, Robbi YK, Besral. Prevalensi dan determinan Sindrom Metabolik pada Kelompok Eksekutif di Jakarta dan Sekitarnya. Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional. 2011;6(2):85-90.
3. Suyono S. Diabetes Melitus di Indonesia. Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. IV ed. Jakarta: Pusat penerbitan Ilmu Penyakit dalam FK UI; 2006.
4. International Daiabetes Federation. Global Diabetes Plan 2011-2012. Belgium.2011.
5. Riset Kesehatan Dasar 2013. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013
6. Suryohudoyo, P, Dasar Molekuler Diabetes Mellitus, Naskah Lengkap Surabaya Diabetes. 2006
7. A.Nadyah, A.Langi, Yuanita, Pandelaki, Karel. Gambaran Faktor Resiko Pasien Diabetes Melitus Tipe Ii Di Poliklinik Endokrin Bagian/Smf Fk-Unsrat Rsu Prof. Dr. R.D Kandou Manado Periode Mei 2011 - Oktober 2011. Jurnal e-Biomedik (eBM), Volume 1, Nomor 1, Maret 2013, hlm.45-49
8. International Diabetes Federation. Panduan Untuk Manajemen Glukosa Pasca Makan [internet]. C2007. [cited 2016 April 30]. Available from: <http://www.idf.org>
9. N.Suzanna. Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Tatalaksana Terkini. Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Krida Wacana Jakarta; Agustus 2014:Vol. 27, No.2.
10. A. R. Sari and R. Hardiyanti, Antioxidant Level and Sensory of Dragon Fruit (s) Peel Tea Infusion Made by Partially Fermented Process Agroindustrial Journal, 2013; Vol.2 Issue 1:63-68
11. Kolla R.L dkk, Effect of dragon fruit extract on oxidative stress and aortic stiffness in streptozotocin induced diabetes in rats. Pharmacognosy Res.2010 Jan-Feb;2(1):31-35
12. Norhayati Abd Hadi, Marhazlina Mohamad, Mohd Adzim Khalili Rohin, & Rokiah Mohd Yusof. Effects of Red Pitaya Fruit (*Hylocereus Polyrhizus*) Consumption on Blood Glucose Level and Lipid Profile in Type 2 Diabetic Subjects. Borneo Science 31: September 2012
13. Jamilah B, Shu CE, Kharidah M, Dzulkifly MA, Noranizan A. Physico-chemical characteristics of red pitaya (*Hylocereus polyrhizus*) peel. Int Food Res J 2011;18:279–86.
14. Nurliyana R, Syed Zahir I, Mustapha Suleiman K, Aisyah MR, Kamarul Rahim K. Antioxidant study of pulps and peels of dragon fruits: a comparative study. Int Food Res J 2010;17: 367–75.
15. Lourith N, Kanlayavattanakul M. Antioxidant and stability of dragon fruit peel colour. Agro Food Ind Hi-Tech 2013;24:56–8.
16. Waladi, Johan VS, Hamzah F. Pemanfaatan Kulit Buah Naga Merah (*Hylocereus polyrhizus*) Sebagai Bahan Tambahan dalam Pembuatan Es Krim. Jom Faperta. 2015;2(1).
17. Kaczmarczyk MM, Miller MJ, Freund GG. The health benefits of dietary fiber: beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. Metabolism 2012;61:1058–66.
18. L.C.Wu et al. Antioxidant and Antiproliferative Activities of Red Pitaya, Food Chemistry 95 (2006): 319–327
19. T. Yamaguchi et al. Influence of Polyphenol and Ascorbate Oxidases during Cooking Process on the Radical-Scavenging Activity of Vegetables. *Food Sci. Technol. Res*, 2003: 9 (1) ; 79–83,
20. Mohammad Ghiath Naser Aldeen Rita Mansoor Malak AlJoubbeh , (2015), "Fluctuations of phenols and flavonoids in infusion of lemon verbena (*Lippia citriodora*) dried leaves during growth stages", Nutrition & Food Science, Vol. 45 Iss 5 pp. 766 – 773
21. Sengkhampan et al. Effects of blanching and drying on fiber rich powder from pitaya (*Hylocereus undatus*) peel. IFRJ 20(4):1595-1600
22. Prahastuti S. Konsumsi Fruktosa Berlebihan dapat Berdampak Buruk Bagi Kesehatan Manusia. JKM. 2011;10(2):173-189
23. Basciano H, Federico L, Khosrow A. Fructose, Insuline Resistance, and Metabolic Dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism* 2005, 2:5
24. Kolderup A, Svihus B. Fructose Metabolism and Relation to Atherosclerosis, Type 2 Diabetes, and Obesity. Journal of Nutrition and Metabolism Volume 2015
25. Khitan Z, Kim DH. Fructose: A Key Factor in the Development of Metabolic Syndrome and Hypertension. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2013:1-12.
26. Jazet IM, Pijl H, Meinders AE. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance. The Netherlands Journal of Medicine. 2006;61(6):194-211.
27. Pereira, Danielle Fontana et al. Effects of Flavonoids On α -Glucosidase Activity: Potential Targets For Glucose Homeostasis. 24 Januari 2011.
28. Havsteen, Bent H. The Biochemistry and Medical Significance of The Flavonoids. Departemen of Biochemistry, University of Kiel, Olshausenstrasse 40, D-24098 Kiel, Germany. 2002.
29. Atiqoh H. Pengaruh Berbagai Konsentrasi Infusa Kelopak Bunga Rosella (*Hibiscus sabdariffa* Linn) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah pada Tikus Putih Jantan Galur Sprague dawley [Skripsi]. Semarang: Universitas Muhammadiyah Semarang; 2006.

30. S.L. Chia, dkk. Effect of Drum Drying on Physico-chemical Characteristics of Dragon Fruit Peel (*Hylocereus polyrhizus*). *Int J Food Eng.* 2015; 11(2):285-9317
31. Sudarmi, S., Purwo, S., Susanti, A., Wahyuningsih, A.S. Ekstraksi Sederhana Antosianon dari Kulit Buah Naga (*Hylocereus polyrhizus*) sebagai Pewarna Alami. *Eksergi*, (2015),12 (01):05-07
32. N. Arias ,M. T. Macarulla, L. Aguirre, M. G. Marti´nez-Castan˜o, M. P. Portillo. Quercetin can reduce insulin resistance without decreasing adipose tissue and skeletal muscle fat accumulation. *Genes Nutr* (2014) 9:361
33. I. T. Nizamutdinova *et al.* The anti-diabetic effect of anthocyanins in streptozotocin-induced diabetic rats through glucose transporter 4 regulation and prevention of insulin resistance and pancreatic apoptosis. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009, 53, 1419–1429
34. Haizhao Song , Qiang Chu, Fujie Yan, Yunyun Yang, Wen Han, Xiaodong Zheng. Red pitaya betacyanins protects from diet-induced obesity, liver steatosis and insulin resistance in association with modulation of gut microbiota in mice. *Biosystems Engineering and Food Science*, Zhejiang University.
35. Shengxi Meng, Jianmei Cao, Qin Feng, Jinghua Peng, and Yiyang Hu, Roles of Chlorogenic Acid on Regulating Glucose and Lipids Metabolism: A Review, Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2013,
36. Doan et al, Gallic Acid Regulates Body Weight and Glucose Homeostasis Through AMPK Activation, *Endocrinology*, January 2015, 156(1):157–168
37. Jamilah B, Shu CE, Kharidah M, Dzulkifly MA, Noranizan A. Physico-chemical characteristics of red pitaya (*Hylocereus polyrhizus*) peel. *Int Food Res J* 2011;18:279–86.
38. Martin O. Weickert, Andreas F. H. Pfeiffer. Metabolic Effects of Dietary Fiber Consumption and Prevention of Diabetes. *J. Nutr.* 2008;138: 439–442.