

SERAT BENGKUANG

SEBAGAI ANTI PENYAKIT METABOLIK

Mengapa mengonsumsi umbi bengkuang (*Pachyrhizus erosus* L.) sebagai menu harian adalah sebuah pilihan cerdas untuk kesehatan? Salah satu alasannya adalah karena serat pangan yang terkandung dalam umbi bengkuang terindikasi dapat menangkal perkembangan berbagai penyakit metabolik seperti obesitas, diabetes mellitus, dislipidemia, perlemakan hati (fatty liver) dan gangguan kardiovaskular. Dalam buku ini, dipaparkan bagaimana mekanisme fisiologis dari serat pangan dalam menjaga kesehatan sistem-sistem tubuh. Selanjutnya, penyampaian data-data empiris dari hasil penelitian pada hewan model di laboratorium akan memperkokoh keyakinan ilmiah kita bahwa serat pangan dari umbi bengkuang dapat menangkal sekaligus mengatasi efek-efek negatif dari mengonsumsi makanan bergula tinggi, makanan berlemak tinggi dan zat-zat diabetogenik yang mengancam kesehatan. Kita mungkin saja tidak bisa menahan diri untuk menikmati makanan-makanan manis dan berlemak tinggi, tetapi kita tentu pasti bisa mengimbangi dengan konsumsi makanan berserat tinggi.

TENTANG PENULIS



Putra Santoso, Ph.D lahir di Air Pikat (Rejang Lebong - Bengkulu) 26 Juni 1982; menamatkan pendidikan Sekolah Menengah di SMP 5 Curup dan SMA N 1 Curup, Rejang Lebong. Selanjutnya memperoleh gelar Sarjana Sains dari Jurusan Biologi FMIPA UNAND (2005), Magister Sains dari Pasca Sarjana Biologi UNAND (2008) dan gelar Ph.D dari Graduate School of Medicine Jichi Medical University Jepang (2017) di bidang Organ and Cellular Physiology. Sejak tahun 2008 bertugas sebagai dosen tetap bidang Fisiologi Hewan di Jurusan Biologi FMIPA UNAND. Tahun

2018 memperoleh penghargaan dosen berprestasi FMIPA UNAND dan tahun 2019 sebagai dosen berprestasi tingkat UNAND.

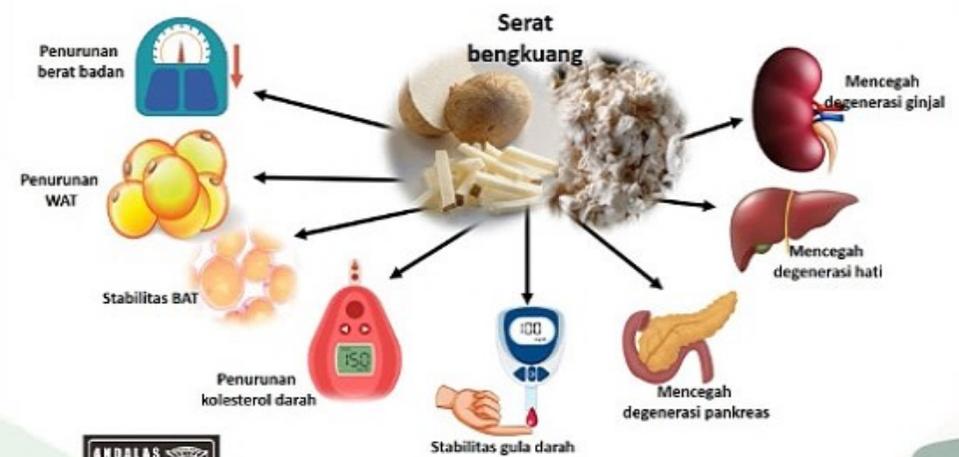
SERAT BENGKUANG

Putra Santoso, Ph.D



SERAT BENGKUANG

SEBAGAI ANTI PENYAKIT METABOLIK



SERAT BENGKUANG SEBAGAI ANTI PENYAKIT METABOLIK

Putra Santoso, Ph.D

Editor:
dr. Rauza Sukma Rita, Ph.D



SERAT BENGKUANG SEBAGAI ANTI PENYAKIT METABOLIK

Penulis : Putra Santoso, Ph.D
Editor : dr. Rauza Sukma Rita, Ph.D
Desain Sampul : Syamsul Hidayat
Tata Letak : Syamsul Hidayat
Ikhsanul Anwar
Suci Ramadhanty
ISBN : 978-623-6234-29-7
Ukuran Buku : 15,5 x 23 cm
Tahun Terbit : 2021
Cetakan : Pertama
Anggota : *Asosiasi Penerbit Perguruan Tinggi Indonesia
(APPTI)*

Dicetak dan diterbitkan oleh :

*Andalas University Press
Jl. Situjuh No. 1, Padang 25129
Telp/Faks. : 0751-27066
email : cebitunand@gmail.com*

Hak Cipta Pada Penulis © 2021

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang.

Dilarang mengutip atau memperbanyak sebahagian atau seluruh

KATA PENGANTAR

Perkembangan zaman telah memicu perubahan pada pola pranata sosial, sarana dan prasarana bahkan pada gaya hidup masyarakat. Gaya hidup yang tercermin pada jenis, cara mengolah dan pola konsumsi makanan oleh masyarakat ternyata telah menimbulkan permasalahan tersendiri. Beberapa penyakit yang umum dijumpai pada masyarakat dewasa ini ditengarai dipicu oleh pola konsumsi dan gaya hidup yang tidak sehat, seperti darah tinggi (hipertensi), berat badan tidak ideal (obesitas), kandungan lemak yang terlalu tinggi atau rendah pada darah (dislipidemia), tingginya kadar gula dalam darah (dibates milletus), gangguan pada hati (lever) ataupun pada ginjal (kidney). Menyadari permasalahan tersebut pada berbagai komunitas telah kita jumpai gerakan untuk merekonstruksi gaya hidup menjadi lebih sehat atau kembali pada kondisi alami, seperti menjadi komunitas yang tidak mengkonsumsi protein hewani (vegetarian), hanya mengkonsumsi obat-obatan dari tumbuhan yang diekstrak secara alami (herbal), komunitas yang hanya mengkonsumsi produk organik. Kesadaran ini menjadi salah satu pendorong berbagai aktivitas penelitian yang bertujuan untuk menggali bentuk pemanfaatan alternatif dari biodiversitas yang ada di sekitar kita.

Menggali bentuk pemanfaatan alternatif dari biodiversitas merupakan bentuk investasi yang sangat menjanjikan bagi Indonesia yang dikenal sebagai salah satu negara *megabiodiversity country*. Dengan jumlah jenis tumbuhan yang mencapai lebih dari 25000 jenis, dengan masing-masingnya memiliki potensi produk metabolit sekunder apakah berupa getah, minyak atsiri, bahan aktif ataupun bahan serat yang sangat bermanfaat bagi berbagai sisi kehidupan manusia. Sebagai ilustrasi kita bisa berkaca kepada Costarica, sebuah negara yang terletak pada daratan genting antara amerika utara dan amerika selatan. Costarica menjadikan berbagai hasil penelitian terhadap kekayaan tumbuhan yang mereka miliki dengan produsen obat-obatan besar yang berpusat di negara Jerman. Padahal jumlah jenis tumbuhan yang mereka miliki jauh dibawah jumlah jenis yang dimiliki oleh Indonesia.

Buku “Serat Bingkuang Sebagai Anti Penyakit Metabolik” ini merupakan salah satu mata rantai penting yang menjembati

permasalahan akibat perubahan gaya hidup dengan pemanfaatan biodiversitas. Bingkuang (*Pachyrhizus erosus*) merupakan jenis tumbuhan yang umum dijumpai pada berbagai wilayah Indonesia. Umbi bingkuang yang banyak mengandung air biasanya dikonsumsi sebagai buah baik secara langsung, ataupun dipadu dengan buah lainnya baik sebagai rujak ataupun sup buah. Penelitian terdahulu menunjukkan adanya potensi bingkuang sebagai imunomodulator. Akan tetapi, analisis khusus untuk mengeksplorasi senyawa-senyawa potensial lainnya masih sangat terbatas. Karenanya rangkaian penelitian yang telah dilakukan penulis buku ini (Putra Santoso, PhD) terhadap potensi serat bingkuang dalam mencegah berbagai bentuk penyakit metabolik, merupakan sesuatu yang sangat penting dan bernilai strategis tidak hanya dari sisi pemanfaatan biodiversitas, ikut membantu meningkatkan taraf kesehatan masyarakat, bahkan juga sangat bernilai dalam pengembangan ekonomi kreatif masyarakat.

Dalam skala penelitian penulis telah membuktikan bahwa serat bingkuang mengandung senyawa cathine yang berkhasiat sebagai anti obesitas. Serta bingkuang juga mampu mencegah akumulasi lemak dan menekan peningkatan lipid plasma dan kolesterol total yang dipicu konsumsi makanan berlemak tinggi. Serat bingkuang juga dapat mencegah degenerasi pankreas yang dipicu oleh makanan berkadar gula tinggi bahkan dalam dosis tinggi bisa menurunkan gula darah. Serta bingkuang juga terbukti mencegah degenerasi hati yang dipicu makanan berlemak dan kadar gula tinggi. Dalam buku ini Bapak Putra Santoso, PhD menguraikan secara detail konsepsi dan teoritis, tahapan proses pengujian, serta hasil penelitian yang telah dilakukan secara terperinci. Pada bagian akhir, juga disampaikan keterbatasan dan tahapan selanjutnya yang dibutuhkan untuk menjadikan hasil penelitian ini sesuatu yang bisa didayagunakan untuk membantu masyarakat, terutama yang memiliki gangguan kesehatan terkait proses metabolik.

Buku “Serat Bingkuang Sebagai Anti Penyakit Metabolik” ini secara umum, bisa meningkatkan literasi kita terkait proses-proses fisiologis di dalam tubuh. Peningkatan pemahaman kita terhadap proses fisiologis tentunya diharapkan bisa menambah wawasan kita terhadap mekanisme internal dalam tubuh serta resiko dari pola konsumsi yang kurang baik. Sehingga kita bisa ikut berperan secara aktif dalam mewujudkan masyarakat dengan pola konsumsi yang sehat. Hal ini juga sejalan dengan salah satu dari 17 Tujuan

Pembangunan Berkelanjutan (Sustainable Development Goals),
yakni tujuan nomor tiga *Good Health and well being*.

Selamat membaca.

Ketua Jurusan Biologi FMIPA UNAND

Dr. Wilson Novarino

PRAKATA

Rasa syukur yang dalam hanya kepada Allah yang telah memberikan segala kekuatan sehingga penulis mampu menuntaskan penyusunan buku ini. Buku berjudul **Potensi Serat Bengkuang Sebagai Anti Penyakit Metabolik** ini ditulis berdasarkan hasil-hasil penelitian yang telah penulis lakukan yang didanai oleh **KEMENDIKBUD-RISTEK melalui skema hibah riset dasar kompetitif nasional multi tahun (2019-2021)**. Dalam buku ini, dipaparkan tentang khasiat-khasiat serat pangan yang diekstraksi dari umbi bengkuang (*Pachyrhizus erosus*) dalam mencegah dan mengatasi berbagai penyakit metabolik seperti obesitas, diabetes mellitus, dislipidemia, *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) dan degenerasi ginjal. Hasil-hasil yang diuraikan dalam buku ini masih dalam batas studi empiris terhadap hewan model pada skala laboratorium. Oleh sebab itu, konfirmasi lebih lanjut pada tahap klinis dan studi mekanistik sangat perlu dilakukan untuk memastikan efektivitas dan keamanan pemakaiannya pada manusia.

Dalam penyusunan buku ini, penulis banyak sekali memperoleh sumbangan pemikiran dan motivasi dari berbagai pihak dan rekan-rekan peneliti serta para mahasiswa. Oleh sebab itu, penulis berterima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi KEMENDIKBUD-RISTEK yang telah mendanai penelitian skema riset dasar selama tiga tahun berturut-turut (2019-2021).
2. Bapak Dr. Uyung Gatot S. Dinata selaku Kepala LPPM UNAND yang telah memfasilitasi proses pendanaan riset ini.
3. Ibu Dr. Resti Rahayu selaku Kepala Laboratorium Riset Fisiologi Hewan Jurusan Biologi FMIPA UNAND sekaligus teman berdiskusi tentang penelitian-penelitian yang telah dilakukan.
4. Rita Maliza, Ph.D (Jurusan Biologi Universitas Ahmad Dahlan) sebagai mitra kerja sama sekaligus tempat berkonsultasi tentang masalah-masalah krusial dalam eksperimen.

5. dr. Rauza Sukma Rita, Ph.D (Bagian Biokimia FK UNAND) yang telah berkenan meluangkan waktu dan pikirannya sebagai editor buku ini.
6. Dr. Wilson Novarino selaku ketua Jurusan Biologi FMIPA UNAND yang telah memberikan motivasi untuk menuntaskan buku ini.
7. Tim pembantu penelitian (Siti Jamalul Insani, S.Si., Astri Amelia, S.Si., Qonitah Fadhilah, S.Si., Riski Octavian, S.Si., Lusi Mulyati, S.Si., Fani Betasri, S.Si., dan Nisayun Raniyah, S.Si.).

Kendati telah disusun dengan sebaik-baiknya, penulis yakin bahwa masih banyak terdapat kekurangan di berbagai tempat dalam buku ini. Oleh sebab itu, saran yang konstruktif sangat diharapkan dari semua pihak yang membacanya. Akhirnya, semoga buku ini bermanfaat untuk penulis sendiri dan siapapun yang membacanya. Semoga juga dapat memberi setitik kebermanfaatan bagi samudera ilmu pengetahuan yang sangat luas.

Padang, Agustus 2021

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
PRAKATA	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xix
HALAMAN PERSEMBAHAN	xxi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Seberapa Bahayakah Penyakit Metabolik?	1
1.2. Apakah Umbi Bengkuang Berpotensi Sebagai Obat Penyakit Metabolik?	2
1.3. Mengapa Mengkaji Serat Umbi Bengkuang?	5
BAB 2. SERAT PANGAN	7
2.1. Apa Itu Serat Pangan?	7
2.2. Apa Saja Manfaat Serat Pangan Bagi Kesehatan?	10
2.3. Bagaimanakah Aksi Fisiologis Serat Pangan?	74
BAB 3. METODOLOGI PENGUJIAN KHASIAT SERAT	21
3.1. Ekstraksi dan Identifikasi Senyawa Aktif Serat Bengkuang	21
3.2. Pengujian Efek Serat Terhadap Hewan Model	22
3.3. Parameter-Parameter yang Diukur	26
BAB 4. SENYAWA-SENYAWA BIOAKTIF SERAT BENGKUANG	31
4.1. Senyawa-Senyawa yang Teridentifikasi dari Hasil Analisis GC-MS	31
4.2. Cathine dan Bioaktivitasnya	32
4.3. Bioktivitas <i>Glycidol</i>	36
BAB 5. SERAT BENGKUANG SEBAGAI ANTI OBESITAS DAN DISLIPIDEMIA	39

5.1. Efek Serat Bengkuang Terhadap Perkembangan Obesitas yang Diinduksi Makanan Berlemak Tinggi	39
5.2. Efek Serat Bengkuang Terhadap Perkembangan Obesitas yang Diinduksi Makanan Bergula Tinggi	45
5.3. Efek Serat Bengkuang Terhadap Profil Lipid Darah Pada Kondisi Asupan Makanan Berlemak Tinggi	51
5.4. Bagaimana Mekanisme Serat Bengkuang Mencegah Obesitas dan Dislipidemia?	52
BAB 6. SERAT BENGKUANG SEBAGAI ANTI DIABETES	57
6.1. Efek Serat Bengkuang Terhadap Gula Darah dan Histologi Pankreas Pada Kondisi Asupan Makanan Bergula Tinggi	57
6.2. Efek Serat Bengkuang Terhadap Gula Darah dan Pankreas Pada Kondisi Asupan Makanan Berlemak Tinggi	65
6.3. Efek Serat Bengkuang Terhadap Gula Darah dan Pankreas Pada Kondisi Diabetes Mellitus Tipe-1	72
6.4. Bagaimana Mekanisme Serat Bengkuang Menangkal Diabetes Mellitus?	79
BAB 7. SERAT BENGKUANG SEBAGAI HEPATO-PROTEKTOR	85
7.1. Efek Serat Bengkuang Terhadap Hati Pada Kondisi Asupan Gula Tinggi	86
7.2. Efek Serat Bengkuang Terhadap Hati Pada Kondisi Asupan Lemak Tinggi	93
7.3. Efek Serat Bengkuang Terhadap Hati Pada Kondisi Diabetes Mellitus Tipe 1	96
7.4. Bagaimana Mekanisme Serat Dalam Menangkal Kerusakan Hati?	100
BAB 8. SERAT BENGKUANG SEBAGAI RENOPROTEKTOR	105
8.1. Efek Serat Bengkuang Terhadap Fungsi Ginjal	105
8.2. Efek Serat Bengkuang Terhadap Struktur Ginjal	106

8.3. Kemungkinan Mekanisme Renoprotektif Serat Bengkuang	110
BAB 9. PENUTUP	115
9.1. Temuan-Temuan Penting	115
9.2. Relevansi Temuan dan Prospek Ke depan	116
9.3. Keterbatasan-Keterbatasan	118
REFERENSI	121
GLOSARIUM	131
DAFTAR SINGKATAN	137
INDEX	139
TENTANG PENULIS	145

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Sediaan serat umbi bengkuang (<i>P. erosus</i>)	6
Gambar 2.1	Skema klasifikasi karbohidrat tak tercerna	9
Gambar 2.2	Serat pangan dan sumber spesifiknya dari bagian sel tumbuhan	9
Gambar 2.3	Efek dan aksi fisiologis serat pangan di dalam tubuh	17
Gambar 2.4	Mekanisme fisiologis serat pangan dalam mencegah perkembangan penyakit metabolik melalui jalur produksi SCFAs	18
Gambar 2.5	Mekanisme kerja serat pangan dalam meregulasi sistem imun melalui jalur produksi SCFAs	20
Gambar 3.1	Proses pemisahan serat bengkuang dari pati dengan perendaman dalam akuades	22
Gambar 4.1	Struktur molekul <i>cathine</i> (C ₉ H ₁₃ NO)	32
Gambar 4.2	Efek <i>cathine</i> terhadap penurunan berat badan dan lingkaran pinggang pada penderita obesitas	33
Gambar 4.3	Proporsi pasien yang mengalami penurunan berat badan sebesar ≥ 5% dan ≥10% setelah diberi senyawa <i>cathine</i>	34
Gambar 4.4	Struktur molekul <i>glycidol</i>	37
Gambar 5.1	Pertambahan berat badan pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	40
Gambar 5.2	Bobot jaringan adiposa putih di sekitar epididymis dan rasionya terhadap berat badan total pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	41
Gambar 5.3	Struktur histologis jaringan adiposa putih pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	42

Gambar 5.4	Rata-rata ukuran sel adiposa putih pada mencit yang diperlakukan selama 8 minggu	42
Gambar 5.5	Bobot jaringan adiposa coklat (iBAT) pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	43
Gambar 5.6	Struktur histologis jaringan adiposa coklat	44
Gambar 5.7	Rata-rata ukuran sel adiposa coklat	45
Gambar 5.8	Penampakan morfologi mencit yang diperlakukan dengan pakan bergula tinggi selama 8 minggu	46
Gambar 5.9	Pengaruh Serat benguang terhadap berat badan pada mencit yang diberi asupan pakan bergula tinggi	47
Gambar 5.10	Akumulasi jaringan adiposa putih di sekitar epididymis (eWAT)	48
Gambar 5.11	Pengaruh serat benguang terhadap bobot jaringan adiposa putih (eWAT) pada mencit yang diberi pakan bergula tinggi	49
Gambar 5.12	Pengaruh serat benguang terhadap bobot jaringan adiposa coklat (BAT) pada mencit yang diberi pakan bergula tinggi	50
Gambar 5.13	Profil lipid plasma darah pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	51
Gambar 5.14	Hubungan antara konsumsi energi dengan aktivitas fisik dan perubahan berat badan	53
Gambar 5.15	Skema mekanisme asam lemak rantai pendek (SCFAs) sebagai produk fermentasi serat dalam meningkatkan laju metabolisme energi tubuh	55
Gambar 6.1	Efek serat benguang terhadap gula darah pada mencit yang diberi asupan pakan bergula tinggi	58
Gambar 6.2	Efek serat benguang terhadap toleransi terhadap glukosa pada mencit yang diberi asupan pakan bergula tinggi	59

Gambar 6.3	Foto mikroskop <i>islet of Langerhans</i> pankreas mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	61
Gambar 6.4	Luas <i>islet</i> dan jumlah sel per <i>islet</i> pada pankreas mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	62
Gambar 6.5	Foto mikroskop pankreas yang memperlihatkan adiposa ektopik pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	63
Gambar 6.6	Foto mikroskop jaringan acinar pankreas pada mencit yang diperlakukan selama 8 minggu	64
Gambar 6.7	Persentase sel-sel yang mengalami nekrosis pada jaringan eksokrin pankreas pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	65
Gambar 6.8	Gula darah random (sewaktu) pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	66
Gambar 6.9	Gula darah puasa pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	67
Gambar 6.10	Efek asupan serat bengkung terhadap toleransi glukosa pada mencit yang diberi pakan berlemak tinggi	68
Gambar 6.11	Foto mikroskop <i>islet of Langerhans</i> pankreas mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	70
Gambar 6.12	Efek serat bengkung terhadap luas <i>islet of Langerhans</i> dan jumlah total sel per <i>islet</i> pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	71
Gambar 6.13	Foto mikroskop pankreas yang mengindikasikan adanya adiposa ektopik pada mencit yang diperlakukan selama 8 minggu	71

Gambar 6.14	Efek serat benguang terhadap profil gula darah sewaktu pada mencit diabetes mellitus yang diinduksi dengan <i>alloxan</i>	72
Gambar 6.15	Efek serat benguang terhadap gula darah puasa mencit diabetes melitus yang diinduksi <i>alloxan</i>	74
Gambar 6.16	Efek serat benguang terhadap toleransi glukosa berdasarkan nilai Area di bawah kurva (AUC) dari uji toleransi glukosa (GTT)	76
Gambar 6.17	Foto mikroskop struktur histologis pankreas pada mencit diabetes yang diberi perlakuan selama 4 minggu	77
Gambar 6.18	Rata-rata luas <i>islet of Langerhans</i> pankreas mencit yang diberi perlakuan selama 4 minggu	78
Gambar 6.19	Rata-rata jumlah sel per <i>islet of Langerhans</i> pankreas mencit yang diberi perlakuan selama 4 minggu	78
Gambar 6.20	Mekanisme serat pangan dalam mencegah perkembangan diabetes mellitus	89
Gambar 7.1	Foto morfologi organ hati mencit setelah diperlakukan selama 8 minggu	86
Gambar 7.2	Foto mikroskop dari jaringan hati mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	88
Gambar 7.3	Foto mikroskop perbesaran tinggi yang memperlihatkan sel-sel hati pada mencit	89
Gambar 7.4	Foto mikroskop struktur histologis hati mencit yang diberi perlakuan sukrosa cair dan serat benguang	90
Gambar 7.5	Skor tingkat kerusakan hati mencit yang diberi perlakuan sukrosa cair dan serat benguang	91
Gambar 7.6.	Kadar Enzim SGPT mencit yang diberi perlakuan sukrosa cair dan serat benguang	91

Gambar 7.7	Kadar Malondialdehyde (MDA) hati mencit yang diberi perlakuan sukrosa cair dan serat bengkung	92
Gambar 7.8	Morfologi hati mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu	93
Gambar 7.9	Efek serat bengkung terhadap bobot hati mencit yang diberi pakan berlemak tinggi	94
Gambar 7.10	Foto Mikroskop struktur histologis hati mencit setelah perlakuan selama 8 minggu	96
Gambar 7.11	Efek serat bengkung terhadap kadar enzim SGPT dalam plasma darah mencit yang diberi perlakuan selama 4 minggu	97
Gambar 7.12	Efek serat bengkung terhadap struktur histologis hati mencit pengidap diabetes melitus yang diinduksi dengan <i>alloxan</i>	99
Gambar 7.13	Efek serat bengkung terhadap kadar MDA dalam homogenat hati mencit	100
Gambar 7.14	Keterkaitan antara penyakit metabolik obesitas, diabetes dan hipertensi dengan kerusakan hati	102
Gambar 8.1	Kadar kreatinin dalam plasma darah pada mencit yang diperlakukan dengan sukrosa cair dan serat bengkung	105
Gambar 8.2	Efek asupan serat bengkung terhadap struktur histologis ginjal mencit yang diberi perlakuan dengan sukrosa cair selama 10 minggu	107
Gambar 8.3	Rerata nilai skoring insiden glomerulosklerosis pada ginjal mencit yang diberi perlakuan dengan sukrosa cair selama 10 minggu	108
Gambar 8.4	Persentase atrofi tubular pada ginjal mencit yang diberi perlakuan dengan sukrosa cair selama 10 minggu	109
Gambar 8.5	Persentase fibrosis pada ginjal mencit yang diberi perlakuan selama 10 minggu	109

Gambar 8.6	Mekanisme kerusakan ginjal akibat hiperglikemia	110
Gambar 8.7	Kemungkinan mekanisme polisakarida resisten dalam proses perbaikan fungsi ginjal pada kondisi penyakit ginjal kronis (CKD)	113
Gambar 9.1	Ikhtisar khasiat serat bengkang sebagai anti penyakit metabolik	116

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Hasil identifikasi senyawa dalam serat bengkuang dengan GC-MS	31
Tabel 4.2	Efek pemberian <i>cathine</i> terhadap profil lipid plasma dan gula darah puasa pada penderita obesitas	35
Tabel 4.3	Efek <i>cathine</i> terhadap tekanan darah dan detak jantung pada penderita obesitas	36
Tabel 6.1	Kadar gula darah mencil pada uji toleransi terhadap glukosa (GTT)	75

Untuk putriku:

Razan Maryam Santoso

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Seberapa Bahayakah Penyakit Metabolik?

Sindrom metabolik adalah gangguan kesehatan yang ditandai dengan serangkaian abnormalitas metabolisme tubuh yang meliputi obesitas (kegemukan), hiperglikemia (gula darah tinggi), dislipidemia (lipid plasma yang tinggi), dan hipertensi (tekanan darah tinggi). Kondisi lainnya yang berasosiasi erat dengan sindrom ini meliputi mikroalbuminuria (peningkatan ekskresi albumin di urin), inflamasi (peradangan), trombofilia (tingginya level trombosit), dan perlemakan hati (fatty liver). Secara bersama-sama, abnormalitas-abnormalitas tersebut berkembang menuju keadaan yang memperbesar resiko munculnya diabetes melitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular atherosclerosis (Pi-Sunyer, 2004). Dalam observasi klinis, seseorang yang didiagnosa mengidap sindrom metabolik harus memenuhi tiga dari lima kriteria utama berupa peningkatan lingkar perut, peningkatan trigliserida, penurunan *high-density lipoprotein* (HDL), peningkatan gula darah puasa dan/atau peningkatan tekanan darah (Wagh and Stone, 2004).

Faktor-faktor utama yang berkontribusi untuk perkembangan sindrom metabolik adalah peningkatan berat badan berlebih, gaya hidup sedentari (kurang bergerak) dan diet *atherogenic* (makanan berlemak dan bergula tinggi). Kondisi tersebut umum ditemukan pada penduduk di Asia Tenggara termasuk di Indonesia. Rendahnya aktivitas fisik pada penduduk Asia Tenggara disertai dengan tingginya konsumsi makanan berkarbohidrat olahan dan makanan berlemak jenuh makin memperbesar resiko penyakit metabolik (Misra *et al.*, 2018). Faktor penting lainnya adalah rendahnya massa otot rangka pada orang-orang Asia jika dibandingkan dengan orang kulit putih. Massa otot yang rendah lebih beresiko untuk munculnya resistensi insulin yang merupakan karakteristik diabetes melitus tipe 2.

Sindrom metabolik telah menjadi pemicu utama kematian di seluruh dunia. Individu dengan sindrom metabolik memiliki resiko lima kali lebih tinggi untuk mengidap diabetes melitus tipe 2 dan tiga kali lebih tinggi untuk mengidap penyakit kardiovaskular. Selain itu, sindrom metabolik berasosiasi erat dengan perkembangan

kanker terutama kanker payudara, kanker pankreas, kanker kolon dan kanker hati (O'Neill and O'Driscoll, 2015). Penelitian-penelitian terkini juga menemukan bahwa gangguan metabolik berupa obesitas, diabetes melitus, dan penyakit kardiovaskular telah menjadi komorbid utama yang berkontribusi terhadap keparahan dan kematian penderita coronavirus disease 2019 (COVID-19) (Zhou *et al.*, 2020; Cai *et al.*, 2020; Ghoneim *et al.*, 2020; Leong *et al.*, 2020). Orang-orang yang mengidap sindrom metabolik terindikasi sangat rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Hal ini ditengarai oleh tingginya ekspresi *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2), terjadinya disfungsi endothelial (dinding pembuluh darah) dan trombofilia yang diinduksi oleh disregulasi faktor inflamasi jaringan adiposa pada pengidap sindrom metabolik. Sebagaimana diketahui bahwa ACE2 merupakan *entry point* bagi virus SARS-CoV-2 untuk menginfeksi sel-sel tubuh manusia sehingga peningkatan levelnya menyebabkan virus tersebut dapat dengan mudah menginvasi tubuh. Sementara itu, inflamasi jaringan yang berkembang pada penderita sindrom metabolik akan memicu terjadinya badai sitokin (cytokine storm; pelepasan faktor inflamasi berlebihan di seluruh jaringan tubuh) yang akan meningkatkan resiko kematian pada pengidap COVID-19 (Yanai, 2020).

1.2. Apakah Umbi Bengkuang Berpotensi Sebagai Obat Penyakit Metabolik?

Berbagai upaya telah dikembangkan untuk mengatasi penyakit metabolik (Wagh and Stone, 2004). Misalnya, obesitas abdominal (ditandai dengan akumulasi lemak di daerah perut) dapat diatasi dengan berbagai diet rendah kalori yang dikombinasikan dengan olahraga rutin. Kombinasi ini telah terbukti dapat memperbaiki lima komponen indikator dari sindrom metabolik. Rekomendasi lain menyarankan bahwa untuk orang-orang yang mengalami abnormalitas toleransi glukosa darah puasa disarankan untuk mengkonsumsi makanan rendah lemak jenuh dan meningkatkan olahraga harian. Kombinasi tersebut dapat menurunkan insiden diabetes sampai 60%. Di samping pengaturan diet dan olahraga, penggunaan obat-obat kimia juga merupakan cara yang paling banyak ditempuh sejak lama karena kepraktisan dan efektivitasnya dalam jangka pendek. Metformin, misalnya, digunakan dalam banyak kasus untuk mengatasi peningkatan gula darah (hiperglikemia).

Thiazolidinedione juga sering diresepkan untuk pengidap sindrom metabolik. Obat-obatan lain seperti statin, fibrate, dan niacin juga secara rutin diberikan kepada pasien penderita gangguan metabolik.

Kendati efektif dan mudah diperoleh, penggunaan obat-obat kimia untuk mengatasi penyakit metabolik sering kali memicu munculnya penyakit-penyakit baru yang tak terduga. Hal tersebut terjadi karena berbagai efek samping dari obat kimia tidak dapat ditoleransi oleh tubuh pasien yang mengonsumsinya terutama dalam jangka panjang. Sebagai contoh, kajian yang dilakukan Saluja, Pareek, dan Swami (2020) menemukan bahwa penggunaan mefformin sebagai terapi dengan durasi 6 minggu hingga 6 tahun menyebabkan lebih dari separuh pasien mengalami masalah saluran pencernaan meliputi nyeri abdomen, *nausea*, diare, akumulasi gas dalam saluran cerna, dan *dysgeusia* (lidah terasa pahit dan kaku). Obat lain seperti statin dapat menyebabkan efek yang lebih serius seperti inflamasi pankreas, inflamasi hati, kerontokan rambut, dan disfungsi seksual serta miopati yang serius (Mohassel and Mammen, 2013). Di samping resiko-resiko kemunculan penyakit baru, penggunaan obat-obat kimia dalam jangka panjang membutuhkan biaya yang besar sehingga tidak semua orang dapat menjangkaunya. Oleh sebab itu, perlu dilakukan upaya eksplorasi obat-obat baru yang bersumber dari bahan alam dengan efektivitas tinggi dan resiko efek samping minimum.

Eksplorasi terhadap berbagai bahan alami terutama dari tumbuh-tumbuhan yang berpotensi untuk mengatasi penyakit metabolik telah banyak dilakukan. Akan tetapi, telaah khusus berkenaan dengan efektivitas serat pangan dari tanaman untuk mencegah dan mengatasi perkembangan penyakit metabolik masih sangat terbatas. Lebih spesifik lagi, kajian yang mempertimbangkan efektivitas asupan serat yang diisolasi dari umbi-umbian belum banyak dilakukan. Salah satu tanaman umbi-umbian yang menjadi sumber serat pangan untuk mengatasi penyakit metabolik adalah bengkuang (*Pachyrhizus erosus*, Fabaceae). Setiap 100 gram umbi bengkuang mengandung karbohidrat 8.82 g, protein 0.72 g, lemak total 0.19 g dan serat 4.9 g (Nursandi *et al.*, 2017). Bengkuang mengandung senyawa bioaktif fruktooligosakarida dan inulin yang merupakan serat terlarut (Park, Lee and Han, 2016). Senyawa inulin dikenal sebagai insulin alami karena kemampuannya dalam meregulasi glukosa darah. Selain inulin, umbi bengkuang juga mengandung asam askorbat, flavonoid, thiamin, riboflavin, adenin,

cholin, saponin, piridoksin, fitoestrogen dan asam folat (Noman *et al.*, 2012). Penelitian oleh Buckman *et al.* (2017) mengindikasikan bahwa tepung umbi bengkuang ideal untuk dijadikan bahan makanan bagi bayi karena karakteristiknya sebagai tepung yang stabil, rendah lemak dan tinggi energi.

Penelitian pada sel hibridoma manusia membuktikan bahwa serat bengkuang dapat meningkatkan produksi imunglobulin IgM (Kumalasari *et al.*, 2014). Serat bengkuang meningkatkan produksi IgA, IgG, interleukin-5, IL-10, dan sitokin sebagai sistem imunitas tubuh. Ekstrak umbi bengkuang mampu menurunkan level glukosa darah postprandial pada mencit (Park and Han, 2015). Selain itu, ekstrak bengkuang juga menghambat aktivitas enzim alfa-glukosidase dan alfa-amilase yang berperan dalam proses pencernaan karbohidrat. Studi lainnya menemukan bahwa pemberian ekstrak umbi bengkuang dapat menurunkan glukosa dan hemoglobin terglikosilasi pada mencit (Park, Lee and Han, 2016). Ekstrak bengkuang meningkatkan sensitivitas insulin dan ekspresi AMPK dan Akt serta *glucose transporter type 4* di sel otot. Dengan demikian, ekstrak bengkuang menguatkan sistem sinyal seluler yang terlibat dalam aksi insulin dan menghambat glukoneogenesis di hati (Park and Han, 2015). Hasil penelitian pada manusia membuktikan bahwa jus bengkuang dapat menghambat agregasi platelet yang mengindikasikan bahwa bengkuang efektif menjaga kesehatan sistem kardiovaskuler (Thaptimthong *et al.*, 2016).

Ada beberapa mekanisme yang memungkinkan serat pangan dapat menjaga stabilitas metabolisme tubuh dan kinerja organ-organ vital seperti pankreas, hati, dan ginjal. Asupan serat dapat menunda laju pengosongan lambung sehingga memperlambat glukosa memasuki peredaran darah (Slavin, 2009). Asupan serat juga dapat memperlambat penyerapan karbohidrat dan serat makanan terlarut seperti inulin akan meningkatkan viskositas cairan usus halus dan menghambat difusi glukosa sehingga dapat membantu menunda penyerapan dan pencernaan karbohidrat (Deehan *et al.*, 2017). Asupan serat juga akan berdampak kepada modulasi hormonal yang ditimbulkan oleh aktivitas mikrobiota di dalam saluran pencernaan sehingga mengoptimalkan fungsi homeostasis metabolisme tubuh (Korczyk, Kerényi and Varga, 2018). Mikrobiota dalam saluran cerna akan memfermentasi serat menjadi produk yang dikenal dengan asam lemak rantai pendek (short-chain fatty acids, SCFA). SCFA yang berupa asetat, butirat, dan

propionat akan masuk ke dalam sistem sirkulasi dan mengaktifasi berbagai sistem tubuh (Holscher, 2017). SCFA dapat memberikan efek fisiologis bagi pankreas, jaringan adiposa, otot, hati, dan sistem saraf sehingga berperan penting bagi kinerja fisiologis tubuh (Koh *et al.*, 2016).

1.3. Mengapa Mengkaji Serat Umbi Bengkuang?

Studi yang dilakukan oleh Kumalasari *et al.* (2014a; 2014b) dan Baroroh *et al.* (2021) telah membuktikan bahwa serat bengkuang memiliki potensi sebagai imunomodulator. Dari temuan tersebut, jika dikaitkan dengan sindrom metabolik, terdapat indikasi kuat bahwa serat bengkuang berpotensi untuk meregulasi perkembangan inflamasi jaringan yang umumnya ditemukan pada pengidap obesitas dan penyakit yang terkait dengannya. Namun demikian, **terdapat banyak hal yang perlu dikonfirmasi terkait potensi serat bengkuang dalam mencegah dan mengatasi penyakit metabolik** selain dari aspek regulasi inflamasi pada obesitas.

Diantara banyak hal yang masih belum diungkap adalah menyangkut senyawa bioaktif yang terkandung di dalam sediaan ekstrak serat umbi bengkuang. Baroroh *et al.* (2021) menduga bahwa pektin merupakan substansi bioaktif yang penting dalam memunculkan khasiat medis serat bengkuang sebagai imunomodulator. Akan tetapi, analisis khusus untuk mengeksplorasi senyawa-senyawa potensial lainnya masih sangat terbatas. Selanjutnya, efektivitas serat bengkuang dalam mencegah dan mengatasi perkembangan obesitas dan dislipidemia juga belum dikaji secara lengkap. Di samping itu, kemampuan serat bengkuang dalam mencegah dan mengatasi perkembangan diabetes mellitus juga masih sedikit sekali diketahui. Pertanyaan lainnya yang perlu dijawab adalah terkait kemampuan serat bengkuang dalam mencegah dan mengatasi perkembangan penyakit perlemakan hati (fatty liver disease) dan degenerasi hati pada kondisi paparan gula darah tinggi. Selain itu, efektivitas serat bengkuang dalam mencegah degenerasi ginjal pada kondisi hiperglikemia juga masih perlu untuk ditelaah.



Gambar 1.1. Sediaan serat umbi bengkuang (*P. erosus*). (A) Ekstrak serat yang sudah dikeringkan, (B) Serat kering yang sudah dijadikan bubuk (Dok. pribadi)

Untuk dapat menjawab pertanyaan-pertanyaan terkait khasiat serat bengkuang, maka dalam bab-bab selanjutnya (**Bab 4-8**) pada buku ini akan dipaparkan temuan-temuan yang telah kami peroleh dari serangkaian penelitian eksperimental terhadap hewan percobaan di laboratorium. Temuan-temuan yang akan dipaparkan masih terbatas kepada indikasi efek dari serat bengkuang, tetapi belum menyentuh ranah kajian mekanisme (*underlying mechanisms*) yang lebih dalam. Studi tentang mekanisme ini tentu layak menjadi prioritas riset-riset ke depan.

BAB 2

SERAT PANGAN

2.1. Apa Itu Serat Pangan?

Istilah serat pangan pertama kali muncul di tahun 1953, kendati jauh sebelum itu telah diketahui manfaat makanan berserat tinggi terhadap kesehatan tubuh manusia (Deehan *et al.*, 2017). Tahun 430 SM, Hippocrates mendeskripsikan efek laksatif dari tepung gandum kasar dibandingkan dengan tepung gandum olahan (refined wheat). Selanjutnya, tahun 1920, J.H. Kellog mempublikasikan efek kulit ari padi (bran) dalam meningkatkan volume feses dan mencegah konstipasi. Sejak itu, serat pangan kemudian menjadi fokus riset di banyak institusi hingga tahun 1930-an, tetapi kemudian dilupakan hingga tahun 1970-an. Potensi serat pangan bagi kesehatan kembali dipopulerkan oleh Denis Burkitt yang mempromosikan khasiat serat pangan dalam menangkal penyakit orang-orang kulit putih (Western diseases) meliputi diabetes, penyakit kardiovaskular, kanker kolon, dan obesitas. Sejak itu, berbagai penelitian kembali intensif menyangkut identifikasi serat, kuantifikasi kandungan serat dan manfaat mengonsumsi serat bagi kesehatan tubuh.

Berdasarkan definisi oleh *Codex Alimentarius Commission* tahun 2009 (Joint FAO/WHO Food Standard Programme, 2010), serat pangan adalah polimer karbohidrat yang terdiri dari 10 atau lebih unit monomer yang tidak dapat dicerna ataupun diserap di dalam usus halus manusia. Adapun kategorinya meliputi:

- a. Polimer karbohidrat yang dapat dikonsumsi (edible) yang secara alami terkandung dalam makanan;
- b. Polimer karbohidrat yang dapat dikonsumsi (edible) yang diekstraksi/diisolasi dari bahan mentah makanan melalui proses fisika, enzimatik atau kimiawi dan terbukti secara ilmiah memiliki manfaat fisiologis;
- c. Polimer karbohidrat sintetik yang dapat dikonsumsi (edible) yang terbukti secara ilmiah memiliki manfaat fisiologis.

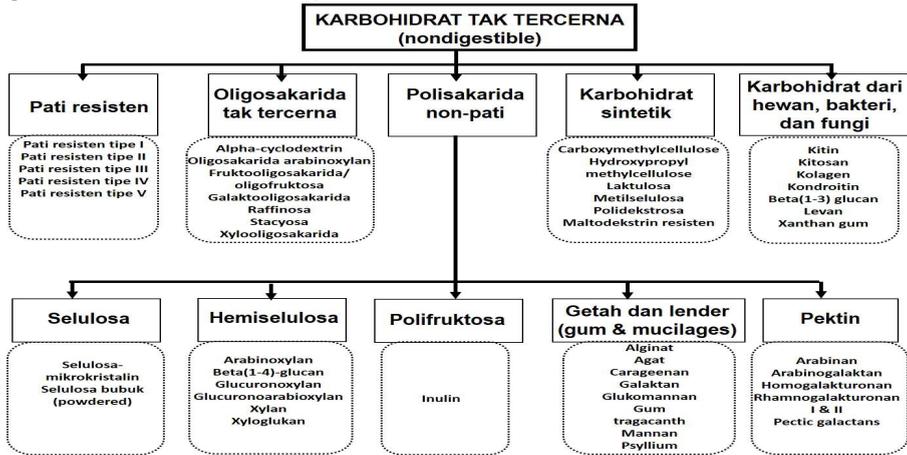
Kriteria jumlah minimal monomer penyusun polimer karbohidrat untuk dapat dikategorikan sebagai serat bervariasi di berbagai negara dimana karbohidrat dengan monomer 3-9 unit juga

diklasifikasikan sebagai serat. Hal tersebut berlaku di Australia, Brazil, Kanada, Cina, Eropa dan Selandia Baru, dimana definisi serat meliputi karbohidrat yang tak dapat dicerna (nondigestible) yang tersusun atas lebih dari 3 monomer (Holscher, 2017).

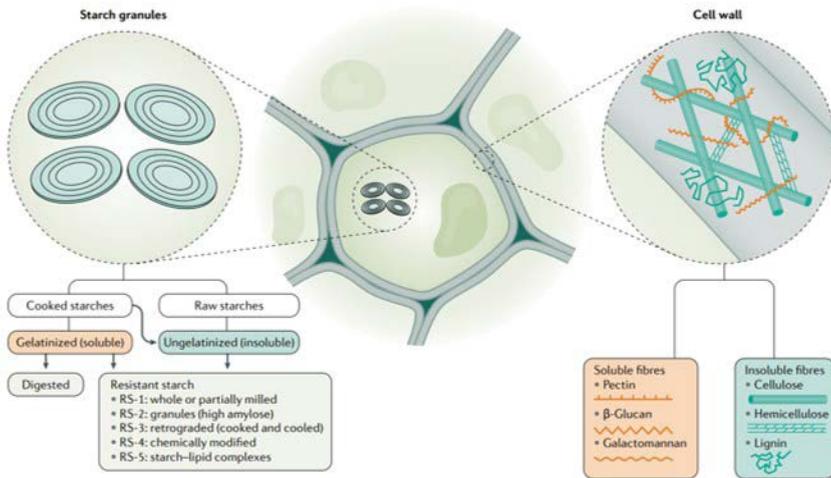
Selain berdasarkan kriteria derajat polimerisasinya, serat pangan juga diklasifikasikan berdasarkan sumbernya, komposisi kimiawinya, dan karakteristik fisika-kimianya. **Berdasarkan sumbernya**, serat yang berasal dari tumbuh-tumbuhan terbagi menjadi serat dari serelia dan bulir, buah-buahan, sayur-sayuran, kacang-kacangan. Dari **karakteristik fisika-kimianya**, serat dapat dikategorikan berdasarkan fermentabilitasnya, solubilitasnya, dan viskositasnya. Contoh serat tak larut (insolubilitas) adalah selulosa. Sedangkan serat larut adalah psyllium tetapi seperti halnya selulosa, tidak dapat difermentasi oleh mikrobiota di saluran cerna. Psyllium memiliki viskositas yang tinggi. Serat jenis lain seperti beta glucan dan pektin memiliki solubilitas dan viskositas yang tinggi serta dapat difermentasi dengan baik oleh mikrobiota saluran cerna. Sedangkan inulin, maltodekstrin resisten, pati resisten, polidekstroza, dan serat jagung merupakan serat *non-viscous*, dapat larut dan mudah difermentasi oleh mikrobiota (Holscher, 2017).

Serat pangan sebagai karbohidrat tak tercerna (nondigestible carbohydrate) secara spesifik dibagi menjadi 5 macam yaitu pati resisten (Deehan *et al.*, 2017), oligosakarida tak tercerna, polisakarida non pati, karbohidrat sintetik dan karbohidrat yang bersumber dari hewan, bakteri, dan fungi (**Gambar 2.1**). Dalam hal ini terdapat tumpang tindih antara pati resisten dengan karbohidrat sintetik karena terdapat tipe pati resisten yang merupakan hasil sintesis kimawi di laboratorium. Pati resisten terbagi kedalam lima tipe (Lockyer and Nugent, 2017). Tipe 1 merupakan pati resisten yang tidak dapat dicerna oleh enzim karena adanya barrier fisik yang dibentuk oleh dinding sel dan matriks protein (contohnya pada biji-bijian). Tipe 2 yaitu pati yang tidak dapat dicerna karena strukturnya berupa kristal (contohnya pada kentang, dan pisang mentah). Tipe 3 adalah pati retrograde yang merupakan pati yang terbentuk setelah dimasak dan kemudian didinginkan (misalnya kentang, pasta). Tipe 4 adalah pati yang dimodifikasi secara kimia melalui ikatan silang, eterisasi atau esterifikasi (terdapat pada makanan yang mengandung pati termodifikasi seperti roti dan kue). Tipe 5 yaitu berupa kompleks amylose-lipid dan maltodekstrin resisten yang terbentuk selama pemrosesan makanan atau hasil sintesis artifisial. Tipe karbohidrat

tak tercerna yang banyak mendapat perhatian sehubungan dengan efeknya bagi kesehatan adalah polisakarida non-pati yang terbagi menjadi lima macam yaitu selulosa, hemiselulosa, polifruktosa, getah dan lendir serta pektin.



Gambar 2.1. Skema klasifikasi karbohidrat tak tercerna (Deehan *et al.*, 2017)



Gambar 2.2. Serat pangan dan sumber spesifiknya dari bagian sel tumbuhan (Gill, 2020)

2.2. Apa Saja Manfaat Serat Pangan Bagi Kesehatan?

Efek mengonsumsi serat pangan sangat beragam bagi tubuh tergantung kepada jenis dan karakteristik serta sumber dari serat pangan tersebut. Berikut adalah beberapa manfaat serat pangan bagi kesehatan yang didasarkan hasil studi pada manusia.

1. *Anti Penyakit Kardiovaskular*

Hasil kajian menunjukkan bahwa konsumsi serat yang cukup secara konsisten dapat menurunkan resiko penyakit kardiovaskular dan penyakit jantung coroner (Soliman, 2019). Hal ini dimungkinkan melalui mekanisme penurunan kadar *low-density lipoprotein* (LDL). Serat pangan juga dapat menurunkan kadar *C-reactive peptide* (CRP), apolipoprotein, dan tekanan darah yang merupakan biomarker utama dari penyakit jantung. Serat larut air (khususnya beta glucan, psyllium, pektin dan getah guar) sangat efektif dalam menurunkan kadar kolesterol LDL tanpa mempengaruhi kadar *high-density lipoprotein* (HDL) (Ottles and Ozgoz, 2014).

2. *Anti Diabetes Mellitus Tipe II*

Konsumsi serat yang memadai dapat menurunkan laju penyerapan glukosa, mencegah peningkatan berat badan, dan meningkatkan absorpsi nutrisi-nutrien lain dan antioksidan dalam makanan, yang secara keseluruhan mencegah diabetes melitus (Meyer *et al.*, 2000). Studi lain menemukan bahwa orang-orang yang mengonsumsi 15 gram serat per hari memiliki resiko diabetes yang rendah. Orang-orang yang mengonsumsi serat tak larut (> 17 g/hari) dan serat sereal (> 8 g/hari) memiliki resiko yang lebih rendah untuk mengidap diabetes melitus tipe 2 dibandingkan dengan orang-orang yang sedikit mengonsumsi serat. Konsumsi beta glucan (5 gram per hari) yang bersumber dari oat selama 5 minggu efektif dalam menurunkan kadar gula darah postprandial dan respon insulin. Namun beta glucan dari biji jelai (sejenis gandum) tidak memiliki efek yang nyata. Hal ini mengindikasikan bahwa sumber serat menentukan efektivitasnya. Penambahan serat dalam

menu sarapan pagi dapat secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah dan insulin (Whisner *et al.*, 2019).

3. **Pencegah Konstipasi**

Kendati sering dianggap sebagai gangguan pencernaan biasa, konstipasi pada dasarnya merupakan masalah kesehatan yang beresiko tinggi karena pengerasan feses dan ketidaklancaran defekasi akan mempertinggi resiko toksisitas dan perkembangan kanker kolon. Dalam hal ini, serat pangan sangat efektif dalam mencegah terjadinya konstipasi. Serat dapat meningkatkan massa kotoran dan menahan air agar tetap dalam feses serta memicu peningkatan bakteri yang akan memfermentasi kotoran (Barber *et al.*, 2020).

4. **Pengontrol Selera Makan**

Kandungan serat yang tinggi dalam makanan akan meningkatkan frekuensi dan durasi pengunyahannya (chewing) sehingga akan memicu produksi saliva dan asam lambung lebih tinggi. Hal ini akan berkonsekuensi kepada distensi gastrik (peningkatan volume lambung) sehingga memicu aktivitas saraf vagus aferen untuk menimbulkan rasa kenyang yang lebih cepat dan dengan durasi lebih lama setelah selesai makan. Beberapa jenis serat juga dapat memperlambat laju pengosongan lambung (gastric emptying) dan menurunkan laju absorpsi glukosa di intestinum. Ketika glukosa yang masuk ke darah lebih rendah atau dalam laju yang lamban, maka respon insulin juga akan lebih tumpul (tidak ekstrim). Peningkatan glukosa postprandial yang lamban dan stabil bersamaan dengan respon insulin yang pelan dan *steady* juga berkorelasi dengan munculnya rasa kenyang lebih cepat dengan durasi lebih lama ((Deehan *et al.*, 2017).

Ketika makanan bergerak di sepanjang saluran pencernaan atas hingga ke bagian bawah, berbagai hormon yang terkait dengan rasa kenyang akan dilepaskan sehingga sinyalnya akan dikirim ke otak. Berbagai hormon saluran pencernaan seperti *ghrelin*, *peptide YY* (PYY), *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) telah terbukti berperan

dalam meregulasi rasa kenyang, jumlah konsumsi makan, dan kesetimbangan energi tubuh. Studi yang dilakukan terhadap 100 pasien *overweight* di China mengindikasikan bahwa dekstrin dari gandum meningkatkan rasa kenyang jangka pendek (*short-term satiety*) dan rasa lapar yang lebih lambat munculnya dibandingkan dengan kelompok placebo. Selain itu, jumlah pengambilan kalori (*calorie intake*) juga menurun signifikan pada kelompok yang mengkonsumsi dekstrin gandum (Barber *et al.*, 2020; Deehan *et al.*, 2017).

5. Pengontrol Berat Badan (Anti-Obesitas)

Satu hasil studi menemukan bahwa orang-orang yang mengkonsumsi serat lebih banyak ternyata memiliki berat tubuh lebih rendah dibandingkan dengan orang-orang yang sedikit mengkonsumsi serat (Tucker and Thomas, 2009). Studi lainnya menemukan bahwa dalam jangka waktu 20 bulan pengamatan, setiap peningkatan 1 gram konsumsi serat total per hari, dapat menurunkan berat badan sebesar 0.25 kg. Konsumsi serat yang cukup berasosiasi erat dengan faktor manfaat pola hidup yang sehat, misalnya konsumsi buah dan sayur yang kaya serat akan mengoptimalkan efek olahraga rutin terhadap kestabilan berat badan (Lattimer and Haub, 2010). Diet yang tinggi serat biasanya memiliki kadar lemak dan densitas energi yang lebih rendah yang sangat bermanfaat dalam mencegah peningkatan berat badan berlebih. Kajian oleh Howarth, Saltzman and Roberts (2001) menyimpulkan bahwa terdapat korelasi yang erat antara jumlah konsumsi energi, berat badan dan jumlah konsumsi serat. Diestimasikan bahwa setiap peningkatan konsumsi serat sebesar 14 gram per hari berasosiasi erat dengan 10% penurunan konsumsi energi dan penurunan berat badan sebesar 2 kg. Efek ini berlaku tanpa ada pengecualian untuk sumber serat yang berbeda baik dalam bentuk serat alami yang terkandung langsung dalam makanan maupun dalam bentuk suplemen serat fungsional hasil ekstraksi atau isolasi.

6. **Efek Prebiotik dan Produksi Asam Lemak Rantai Pendek**

Serat yang dapat difermentasi sangat bermanfaat bagi kesehatan tubuh karena berperan dalam meregulasi komposisi mikrobiota saluran cerna (mikrobiota intestinal) (Desai *et al.*, 2016). Prebiotik adalah substansi-substansi yang tak tercerna oleh enzim pencernaan tetapi memberikan manfaat fisiologis bagi tubuh karena dapat memicu secara selektif pertumbuhan atau aktivitas bakteri indigenus dalam saluran cerna. Kelompok bakteri tersebut khususnya terdiri atas Bifidobacteria dan Lactobacilli yang penting bagi kesehatan tubuh. Manfaat prebiotik juga berupa perbaikan integritas barrier dinding saluran pencernaan dan imunitas tubuh, penurunan mikroba patogen (misalnya Clostridia) dan peningkatan produksi *short-chain fatty acids* (SCFA; asam lemak rantai pendek) (Makki *et al.*, 2018).

7. **Imunomodulator dan Anti Inflamasi**

Berbagai jenis serat berperan dalam memperbaiki fungsi imun tubuh melalui mekanisme produksi SCFA. Studi pada hewan percobaan menemukan bahwa penambahan SCFA secara parenteral (bukan melalui mulut tetapi dapat berupa infus langsung ke saluran cerna atau ke darah) dapat meningkatkan respon sel T-helper, makrofag, neutrophil, dan aktivitas sitotoksik natural killer cells (Wong, Harris and Ferguson, 2016). Terdapat juga beberapa bukti yang mengindikasikan adanya peningkatan resistensi terhadap penyakit atau infeksi sebagai dampak positif dari mengonsumsi serat pangan. Konsumsi oligofruktosa telah terbukti dapat menurunkan kejadian demam yang menyertai diare dan gangguan pernafasan serta menurunkan konsumsi antibiotik pada bayi (Bach *et al.*, 2018). Tipe serat tertentu seperti beta-glucan diketahui dapat berinteraksi secara langsung dengan sel-sel imun tubuh sehingga dapat menstimulasi sistem imun secara langsung. Serat terlarut yang bersifat tak kental (non-viscous) juga berpotensi untuk mengobati gejala-gejala inflamasi, misalnya pada penderita *irritable bowel syndrome* (IBS) (Wong, Harris and Ferguson, 2016). *Guar gum* yang

terhidrolisis telah terbukti mampu menurunkan gejala nyeri abdominal dan memperbaiki kerusakan epitel saluran cerna serta menurunkan derajat inflamasi. Konsumsi serat yang tinggi berasosiasi erat dengan rendahnya angka mortalitas akibat penyakit inflamasi non-kanker (Bach *et al.*, 2018).

8. *Anti Kanker*

Beberapa studi mengindikasikan asosiasi yang erat antara konsumsi serat pangan dengan penurunan resiko kanker. Review yang dilakukan oleh Gianfredi *et al.* (2019) menyimpulkan bahwa konsumsi serat pangan dapat mencegah kemunculan kanker rectum sebesar 20%. Sedangkan kajian Chen *et al.* (2016) mengindikasikan bahwa konsumsi serat pangan dapat menurunkan resiko kanker payudara sebesar 12%. Diketahui bahwa setiap 10 g/hari peningkatan konsumsi serat pangan akan berasosiasi dengan 4% penurunan resiko kanker payudara. Korelasi ini sangat nyata pada wanita post-menopause. Studi lain menunjukkan bahwa konsumsi serat pangan yang tinggi dan konsumsi lebih banyak dari sayur-sayuran dapat menurunkan resiko kanker endometrium (Chen *et al.*, 2018).

2.3. Bagaimanakah Aksi Fisiologis Serat Pangan?

Dalam pemahaman awam, serat hanya berperan secara fisik sebagai penambah volume feses sehingga mengonsumsinya dapat melancarkan defekasi (mencegah konstipasi). Persepsi tradisional memandang bahwa serat tidak memiliki aksi fisiologis yang jelas terhadap sistem tubuh karena manusia tidak memiliki enzim pencernaan serat. Akan tetapi, penelitian-penelitian yang ekstensif menguak fakta bahwa serat memiliki aksi fisiologis dengan spektrum yang luas sehingga memainkan peranan kunci bagi kesehatan tubuh manusia.

Slavin (2005) mengategorikan efek fisiologis serat pangan menjadi tiga kelompok berdasarkan aksi fisiologisnya terhadap tubuh yaitu efek hormonal, efek intrinsik dan efek kolonik (**Gambar 2.3**). Serat dapat menimbulkan efek hormonal dengan cara meningkatkan viskositas intraluminal (kekentalan bolus makanan

dalam saluran cerna). Peningkatan viskositas intraluminal terkait dengan kemampuan serat dalam menyerap air sehingga keberadaan serat akan mengentalkan bolus makanan yang ditelan. Peningkatan viskositas intraluminal tersebut akan menurunkan laju pengosongan lambung (gastric emptying) karena makanan yang kental menjadi lebih lambat dicerna sehingga pergerakannya dari lambung ke usus menjadi lebih pelan. Kekentalan bolus makanan juga berdampak kepada menurunnya kerja enzim-enzim pencernaan karena interaksi enzim dengan substratnya (dari bahan makanan seperti karbohidrat, lemak, dan protein) lebih terbatas pada kondisi yang kental (viskos). Konsekuensinya, pencernaan makanan tidak berlangsung sempurna sehingga absorpsi makronutrien (glukosa, asam lemak, asam amino) lebih rendah. Tertahannya makanan di dalam lambung akan mempertahankan volume lambung lebih lama sehingga menghambat produksi hormon ghrelin. Ghrelin adalah hormon yang jika dihasilkan akan memicu munculnya rasa lapar (appetite) melalui aksi kerjanya di sistem saraf pusat terutama di hipotalamus. Jadi, dengan menurunnya laju pengosongan lambung, akan memicu munculnya rasa kenyang (satiety) lebih lama sehingga nafsu makan menjadi lebih terkendali. Perlambatan proses pencernaan makanan juga memicu turunnya level glukosa postprandial (postprandial glycemic). Dengan rendahnya level glukosa postprandial, maka level sekresi insulin dari sel beta pankreas juga lebih rendah sehingga beban kerja sel-sel beta pankreas menjadi lebih ringan yang pada akhirnya menjaga keutuhan struktural dan fungsional pankreas.

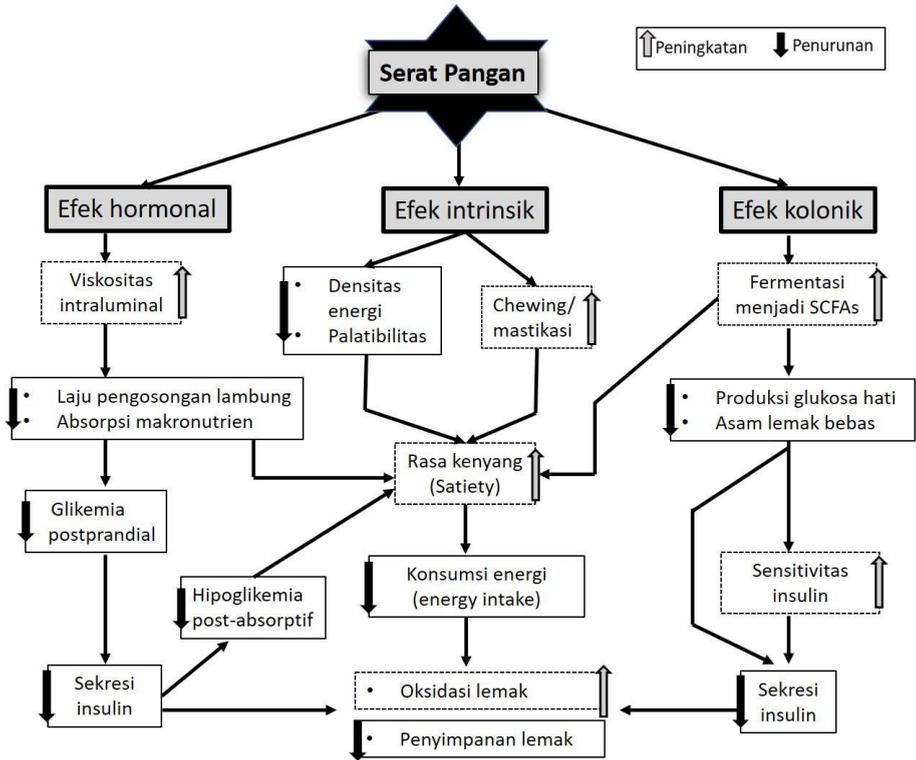
Efek intrinsik yang ditimbulkan oleh serat berkaitan dengan kemampuan serat dalam menurunkan total kalori (energy density) dan palatibilitas dari makanan yang dikonsumsi. Selain itu, serat juga meningkatkan frekuensi kunyahan (mastication). Manifestasi dari kondisi tersebut adalah cepat munculnya rasa kenyang dan durasinya lebih lama. Kekenyangan (satiety) akan menurunkan jumlah total konsumsi energi sehingga menurunnya resiko kelebihan asupan energi dalam tubuh (Slavin, 2005).

Efek kolonik serat berkaitan dengan hasil fermentasi dari serat dalam saluran cerna oleh mikrobiota menjadi asam lemak rantai pendek (SCFAs). SCFA seperti butirat, propionat, dan asetat memiliki aksi fisiologis yang sangat beragam di dalam tubuh. Diantara aksi tersebut adalah menurunkan produksi glukosa hati (hepatic glucose production) dan asam lemak bebas (free fatty acids). Penurunan

tersebut selanjutnya akan meningkatkan sensitivitas insulin sehingga sekresi insulin akan stabil dan mencegah terjadinya hiperinsulinemia. Penurunan sekresi insulin dan penurunan asupan energi (energy intake) akan memicu peningkatan laju oksidasi lemak (fat oxidation) dan penurunan laju penyimpanan lemak (fat storage) sehingga mencegah terjadinya obesitas (Slavin, 2005).

Deehan *et al.* (2017) merangkum mekanisme fisiologis dari serat pangan dalam mencegah perkembangan penyakit metabolik (khususnya obesitas, T2DM, dan CVD) yang lebih spesifik melalui jalur produksi asam-asam lemak rantai pendek (SCFAs) yang dihasilkan dari fermentasi serat oleh mikroba (**Gambar 2.4**). Setelah diserap oleh sel-sel dinding saluran cerna (enterosit), SCFA memicu berbagai proses fisiologis melalui tiga domain utama yaitu (a) regulasi metabolisme energi, (b) modulasi sistem imun, dan (c) penangkal toksisitas.

Regulasi metabolisme energi oleh SCFA melalui empat jalur yaitu aktivasi glukoneogenesis intestinal, pemicu produksi GLP-1, leptin dan PYY (Deehan *et al.*, 2017). Glukoneogenesis intestinal akan meningkatkan toleransi glukosa dengan menekan glukoneogenesis di hati. Adapun peningkatan produksi GLP-1 dari intestinum akan meningkatkan produksi insulin dan menekan produksi glukagon yang juga akan berdampak kepada peningkatan toleransi glukosa yang menjadi kunci bagi penghambatan munculnya diabetes mellitus tipe -2. GLP-1 bersama leptin dan PYY juga akan secara aktif menimbulkan rasa kenyang (satiety) melalui aksinya di sistem saraf. Kemunculan rasa kenyang ini menjadi kunci dalam pencegahan konsumsi makanan berlebih yang dapat menyebabkan obesitas.

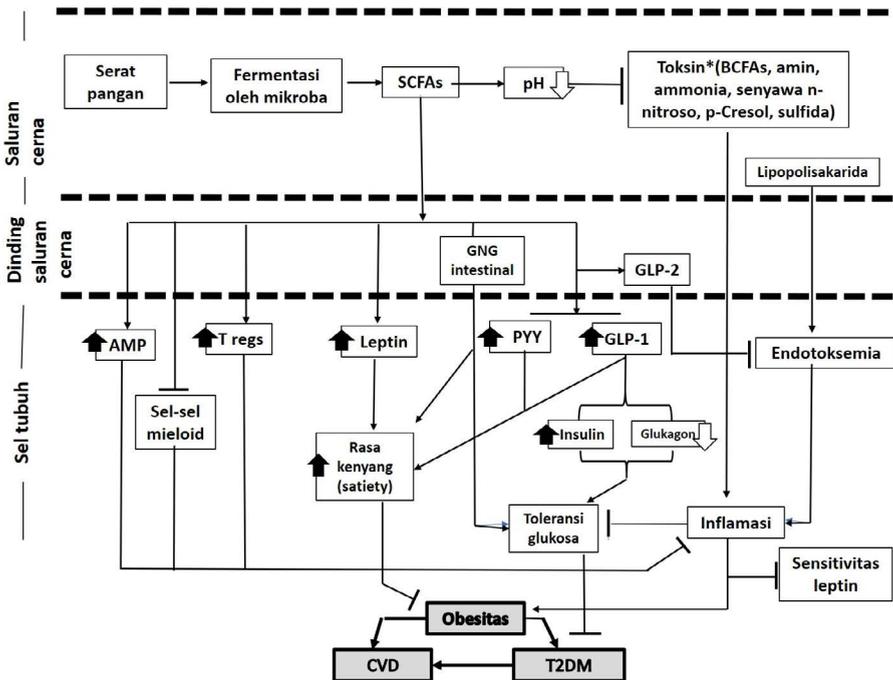


Gambar 2.3. Efek dan aksi fisiologis serat pangan di dalam tubuh (Sumber: Slavin, 2005)

Modulasi sistem imun oleh SCFA dapat berlangsung melalui aksinya dalam meningkatkan produksi peptida anti mikroba dan produksi sel-sel T regulator (T regs) serta menekan aktivitas sel-sel mieloid. Kombinasi tersebut akan menekan terjadinya inflamasi. Inflamasi adalah promotor bagi obesitas, penghambat toleransi glukosa dan sensitivitas leptin. Sehingga, penghambatan terhadap inflamasi menjadi kunci bagi penghambatan penyakit metabolik (Deehan *et al.*, 2017).

Aksi penangkal toksik oleh SCFA adalah dengan memicu produksi GLP-2 di dinding saluran cerna. GLP-2 berperan penting dalam meningkatkan fungsi barrier dari dinding saluran cerna karena GLP-2 meningkatkan produksi protein tight-junction. Protein tight-junction menjadi perekat (integritas) antar sel-sel penyusun dinding

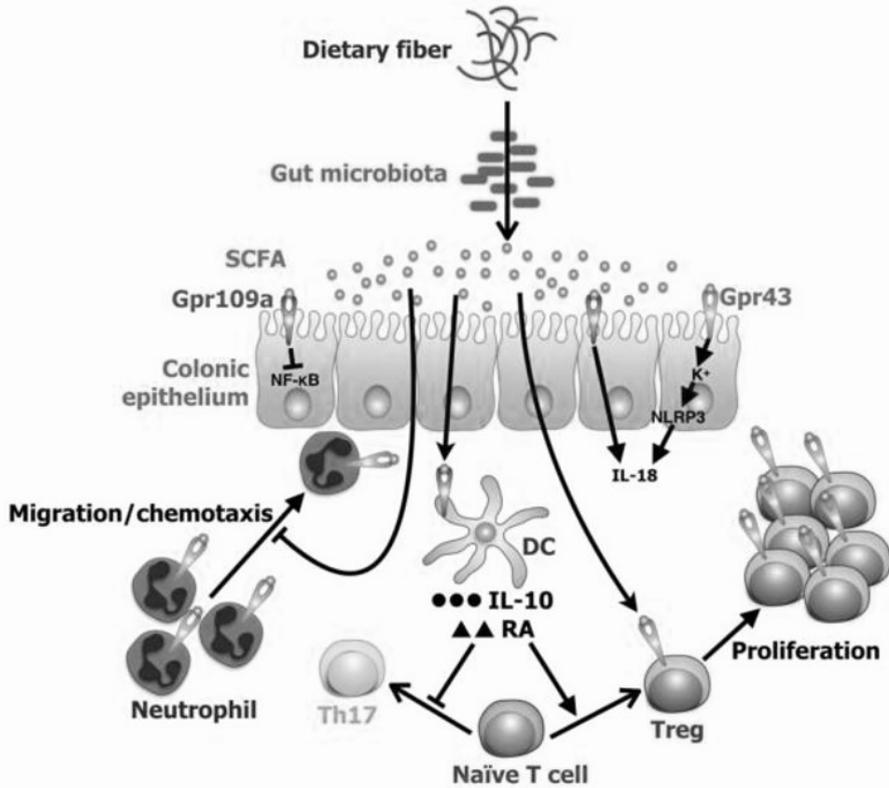
saluran cerna. Dengan adanya barrier intestinal tersebut, maka absorpsi senyawa toksin dan lipopolisakarida dari saluran cerna ke sistem tubuh dapat diminimalisir. Konsekuensinya, inflamasi yang dipromosikan oleh toksin dan endotoksin akan dapat dicegah (Deehan *et al.*, 2017).



Gambar 2.4. Mekanisme fisiologis serat pangan dalam mencegah perkembangan penyakit metabolik melalui jalur produksi SCFAs (Sumber: Deehan *et al.*, 2017). Toksin*: produk metabolisme protein yang membahayakan; BCFA (Branched chain fatty acids), AMP (antimicrobial peptide), CVD (cardiovascular disease), T2DM (type-2 diabetes mellitus), GNG (gluconeogenesis), GLP (Glucagon-like peptide), PYY (Peptide Tyrosine Tyrosine), T Regs (Regulatory T-Cells).

Sivaprakasam, Prasad and Singh (2016) secara lebih mendetail merangkum mekanisme fisiologis serat dalam meregulasi sistem imun melalui jalur produksi SCFAs (**Gambar 2.5**). SCFA hasil fermentasi serat pangan oleh mikroba dapat berdifusi langsung melewati epitel saluran cerna atau berinteraksi dengan reseptor

spesifik (Gpr; G-protein-coupled receptor). Interaksi SCFA dengan Gpr109a di permukaan sel epitel kolon akan berkonsekuensi kepada inhibisi promotor inflamasi yaitu *nuclear factor*-kB (NF-kB) sehingga mencegah peradangan dinding saluran cerna. Adapun interaksi antara SCFA dengan reseptor Gpr43 akan memicu pelepasan interleukin 18 (IL-18) yang juga merupakan faktor pencegah inflamasi (anti-inflammatory factor). Jika SCFA berdifusi langsung melintasi epitel colon, maka SCFA dapat berinteraksi dengan reseptor di sel dendritik (DC) yang kemudian akan menyebabkan sel-sel tersebut melepaskan interleukin-10 (IL-10) dan asam retinoat (retinoic acid, RA). Kedua faktor ini akan memicu sel-sel T (naive T cell) berdiferensiasi menjadi sel T regulator (T reg) dan mencegahnya diferensiasinya menjadi sel T-helper (Th17). Dengan dihambatnya pembentukan sel Th17, maka inflamasi tidak terjadi. Sedangkan dengan dibentuknya sel Treg, maka respon imun dapat terkendali. SCFA yang berdifusi juga dapat berinteraksi langsung dengan reseptornya di permukaan sel Treg. Interaksi tersebut akan memicu proliferasi sel-sel Treg sehingga fungsi imunologisnya menjadi lebih kuat. Di sisi lain, SCFA yang berdifusi melintasi epitel sel kolon akan menghambat migrasi/kemotaksis dari sel-sel neutrophil. Penghambatan mobilitas neutrophil akan meminimalisir inflamasi. Dengan demikian, mekanisme SCFA sebagai turunan serat pangan memiliki peran yang sangat penting dalam berbagai lini dari modulasi respon imun terutama terkait dengan pencegahan peradangan (inflamasi).



Gambar 2.5. Mekanisme kerja serat pangan dalam meregulasi sistem imun melalui jalur produksi SCFAs (Sumber: Sivaprakasam, Prasad and Singh, 2016). Gpr (G-protein-coupled receptor), DC (dendritic cells), IL (interleukin), RA (retinoic acid), Th (helper T-cell), Treg (regulatory T-cell), Nf-kB (Nuclear factor-kB), NLRP3 (pyrin domain containing protein-3).

BAB 3

METODOLOGI PENGUJIAN KHASIAT SERAT

Dalam rangka mengidentifikasi khasiat serat bengkung, maka diperlukan pengujian-pengujian eksperimental dengan beberapa skenario yang sesuai. Berikut ini akan diuraikan rangkaian pengujian yang dilakukan pada skala laboratorium sejak tahap penyediaan ekstrak serat umbi bengkung, pengujiannya pada hewan model mencit putih (*Mus musculus* L.; mamalia) hingga observasi efeknya terhadap indikator-indikator penyakit metabolik.

3.1. Ekstraksi dan Identifikasi Senyawa Aktif Serat Bengkung

3.1.1. Proses Ekstraksi Serat

Prosedur ekstraksi serat mengacu kepada metode yang dideskripsikan oleh Kuamalasari *et al.* (2014) dengan beberapa modifikasi (Santoso dan Maliza, 2020). Umbi bengkung segar dengan umur panen 3,5-4 bulan dicuci dengan air mengalir hingga bersih dan dikupas sebelum dibilas dengan akuades sebanyak tiga kali. Umbi yang telah bersih kemudian dipotong-potong kecil lalu dihaluskan dengan *grinder* listrik. Sampel yang telah halus direndam dalam akuades (perbandingan sampel dengan akuades adalah 1:4) selama 12 jam pada suhu ruangan dengan wadah tertutup rapat. Setelah perendaman ini, sampel akan terpisah menjadi dua bagian yaitu presipitat dan supernatan (**Gambar 3.1**). Supernatan diangkat secara perlahan lalu diperas dengan kain filter bersih kemudian dikukus selama 30 menit. Sampel yang sudah dikukus kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 67°C selama 16 jam. Hasil pengovenan dijadikan bubuk dengan mesin penghalus sehingga diperoleh tepung serat bengkung yang siap digunakan sebagai bahan uji dalam eksperimen.

3.1.2. Identifikasi Senyawa Bioaktif Dengan GC-MS

Untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif, sediaan serat bengkung dalam bentuk bubuk dianalisis dengan *Gas Chromatography-Mass Spectrophotometry* (GC-MS). *Setting* alat adalah sebagai berikut: *Carrier gas* adalah helium UHP (He), suhu injektor 200°C, suhu

agitator 150°C, waktu inkubasi 15 menit, suhu *syringe* 150°C, *split flow* 20 ml/min, *split ratio* 20, *front inlet flow* 1,00 ml/min, *MS transfer line temperature* 230°C, *ion source temperature* 230°C, *mass range* 25-350 (amu), *purge flow* 3 ml/menit, *gas saver flow* 5 ml/menit, dan *gas saver time* 5 menit.



Gambar 3.1. Proses pemisahan serat bengkang dari pati dengan perendaman dalam akuades. Setelah 12 jam, sampel akan terpisah menjadi (A) Supernatan, (B) Presipitat. Supernatan yang akan diambil sebagai bagian utama yang mengandung serat (Sumber: Dok. pribadi).

3.2. Pengujian Efek Serat Terhadap Hewan Model

3.2.1. Penyediaan Hewan Model

Hewan model yang digunakan dalam pengujian adalah mencit putih (*M. musculus*) jantan galur BALB/c usia 2 bulan dengan kisaran berat badan 22-24 gram di awal perlakuan. Mencit diaklimatisasikan terlebih dahulu di ruang pemeliharaan selama seminggu dengan kisaran suhu ruangan 25-27°C, kelembaban udara 67% dan siklus terang-gelap mengikuti ritme siang dan malam bumi (12 jam terang/12 jam gelap). Selama periode aklimatisasi ini, mencit dikandangkan satu ekor per kandang dan diberi pakan standar untuk rodentia dan air minum dari air keran secara *ad libitum*. Makanan dan minuman diganti setiap hari sedangkan kandang mencit dan pelapisnya dari serbuk gergaji kering diganti setiap 2 hari sekali.

3.2.2. Peracikan Komposisi Diet Untuk Percobaan

Diet untuk pengondisian hewan percobaan terdiri atas diet standar, diet bergula tinggi, diet berlemak tinggi, dan diet tinggi serat. Uraian masing-masing tipe diet sebagai berikut:

- A. Diet standar terdiri atas bubuk pakan komersil yang tidak mengandung gula tinggi dan lemak tinggi. Komposisi ini disebut dengan pakan normal (Normal Diet, ND).
- B. Diet bergula tinggi terdiri atas bubuk sukrosa halus sebanyak 30% yang dikombinasikan dengan pakan standar 70%. Komposisi ini disebut dengan pakan bergula tinggi (High-Sugar Diet, HSD).
- C. Diet Berlemak tinggi terdiri atas 21% lemak susu dikombinasikan dengan bubuk pakan standar 79%. Komposisi ini disebut dengan pakan berlemak tinggi (High-Fat Diet, HFD).
- D. Minuman Bergula Tinggi terdiri atas sukrosa cair 30% yang diberikan sebagai air minuman secara kontinyu sedangkan pakannya berupa diet normal atau diet normal yang disuplementasi dengan serat bengkung.
- E. Diet tinggi serat terdiri atas kombinasi antara bubuk serat bengkung (berbagai dosis: 10%, 15%, 20%, 25%) dengan tipe diet lainnya (diet standar, diet bergula tinggi, diet berlemak tinggi, atau minuman bergula tinggi sesuai dengan persentase masing-masing).

3.2.3. Perlakuan Terhadap Hewan Uji

A. Induksi Patologis Dengan Diet Bergula Tinggi (High-Sugar Diet; HSD)

Induksi patologis penyakit metabolik dengan perlakuan diet bergula tinggi terdiri atas dua skenario yang berbeda. Skenario pertama adalah dengan memberikan perlakuan diet bergula tinggi secara bersamaan dengan campuran bubuk serat bengkung. Dengan **skenario pertama** ini, mencit sebagai hewan coba dibagi menjadi beberapa kelompok sebagai berikut:

- Kelompok 1: Mencit diberi diet normal (ND)
- Kelompok 2: Mencit diberi diet bergula tinggi (HSD)
- Kelompok 3: Mencit diberi diet bergula tinggi + serat

bengkuang 10%

- Kelompok 4: Mencit diberi diet bergula tinggi serat bengkuang 25%

Pemberian perlakuan tersebut selama 8 minggu secara kontinyu. Makanan diganti setiap hari sekali untuk menjaga kualitas dan ke higienisannya.

Pada **skenario kedua**, mencit terlebih dahulu diberi perlakuan dengan minuman bergula tinggi (sukrosa cair 30%) atau dengan akuades (kontrol) melalui botol minumannya selama 6 minggu lalu diikuti dengan pemberian pakan yang disuplementasi dengan serat bengkuang sejak akhir minggu ke-6. Berikut adalah pembagian kelompok perlakuannya setelah 6 minggu tersebut:

- Kelompok 1: Mencit diberi akuades + diet normal 0% serat bengkuang
- Kelompok 2: Mencit diberi sukrosa cair 30% + diet normal 0% serat bengkuang
- Kelompok 3: Mencit diberi sukrosa cair 30% + serat bengkuang 15%
- Kelompok 4: Mencit diberi sukrosa cair 30% + serat bengkuang 20%
- Kelompok 5: Mencit diberi sukrosa cair 30% + serat bengkuang 25%

Perlakuan ini berlangsung secara kontinyu selama 4 minggu dimana pakan dan minuman diganti setiap hari untuk menjaga kualitasnya.

B. Induksi Patologis Dengan Diet Berlemak Tinggi (High-Fat Diet; HFD)

Induksi patologis dengan diet berlemak tinggi terhadap hewan model dilakukan dengan memberikan campuran lemak kadar tinggi dalam pakan standar disertai dengan suplementasi serat bengkuang secara bersamaan. Berikut adalah pembagian kelompok perlakuan terhadap hewan percobaan:

- Kelompok 1: Mencit diberi diet normal (ND)
- Kelompok 2: Mencit diberi diet tinggi lemak (HFD)
- Kelompok 3: Mencit diberi diet tinggi lemak + serat bengkuang 10%

- Kelompok 4: Mencit diberi diet tinggi lemak + serat bengkuang 25%

Pemberian perlakuan berlangsung selama 8 minggu secara kontinyu dan makanan diganti setiap hari.

C. Induksi Diabetes Dengan *Alloxan*

Untuk mengondisikan mencit mengidap diabetes mellitus, maka dilakukan penginjeksian *alloxan* monohidrat dengan dosis 200 mg/kg BB secara intraperitoneal. Sebelum penginjeksian *alloxan*, mencit dipuasakan (tidak diberi pakan) terlebih dahulu selama 48 jam tetapi air minum tetap tersedia. Setelah penginjeksian, mencit segera diberi makanan dan disediakan minuman sukrosa cair 15% selama 12 jam untuk mengantisipasi terjadinya kematian akibat hipoglikemia sehubungan dengan sekresi insulin berlebihan pasca injeksi *alloxan*. Gula darah mencit dimonitor dengan mengambil sampel darah dari ujung ekor dan diukur kadar gula darahnya dengan *Glucometer*. Justifikasi mencit menderita diabetes ditentukan berdasarkan gula darah hari ke-7 pasca penginjeksian *alloxan* dimana mencit dengan gula darah sewaktu ≥ 250 mg/dl dikategorikan sebagai positif diabetes mellitus. Sedangkan mencit dengan gula darah lebih rendah dari itu tidak dimasukkan dalam eksperimen. Sebagai kontrol, disediakan juga kelompok mencit yang hanya diinjeksi dengan NaCl 0.9% secara intra peritoneal.

Pada skenario pengkondisian diabetes mellitus ini, mencit dibagi menjadi beberapa kelompok perlakuan sebagai berikut:

- Kelompok 1: Mencit sehat non-diabetes diberi diet normal (ND)
- Kelompok 2: mencit diabetes diberi diet normal
- Kelompok 3: Mencit diabetes + serat bengkuang 15%
- Kelompok 4: Mencit diabetes + serat bengkuang 20%
- Kelompok 5: Mencit diabetes + serat bengkuang 25%

Perlakuan terhadap mencit berlangsung selama 4 minggu secara kontinyu.

3.3. Parameter-Parameter yang Diukur

3.3.1. Berat Badan, Berat Jaringan dan Organ

Berat badan mencit ditimbang secara regular setiap minggu. Penimbangan dilakukan pada kisaran jam 9:00-10:00 pagi dengan neraca digital. Sedangkan berat jaringan adiposa putih, adiposa coklat, organ hati dan ginjal ditimbang setelah pembedahan pada akhir perlakuan.

3.3.2. Gula Darah

Kadar gula darah mencit yang diukur meliputi kadar gula sewaktu (random), kadar gula darah puasa dan kadar gula pada uji toleransi terhadap glukosa. Berikut adalah rincian detail pengukuran masing-masingnya:

A. Kadar Gula Darah Sewaktu (Random Blood Glucose)

Kadar gula sewaktu diukur setiap seminggu sekali selama periode perlakuan. Sampel darah diambil dari vena di ujung ekor lalu diukur dengan Glucometer.

B. Kadar Gula Darah Puasa (Fasting Blood Glucose)

Kadar gula darah puasa diukur pada akhir perlakuan. Sebelum pengukuran, mencit dipuasakan selama 18 jam sejak jam 06:00 sore dengan mengangkat semua makanan tetapi minuman tetap disediakan. Setelah 18 jam puasa, sampel darah diambil dari ujung ekor dan diukur kadar gula darahnya dengan Glucometer.

C. Uji Toleransi Terhadap Glukosa (Glucose Tolerance Test, GTT)

Uji toleransi terhadap glukosa dilaksanakan pada akhir perlakuan. Dua hari setelah pengukuran gula darah puasa, mencit kembali dikondisikan untuk berpuasa selama 6 jam sejak pukul 07:00 pagi. Selanjutnya, mencit diinjeksi secara intraperitoneal dengan glukosa dosis 2 g/kgBB diikuti dengan pengukuran gula darah pada menit ke-0, 15, 30, 60, 90, dan 120 menit pasca penginjeksian glukosa. Dari data gula darah pada uji GTT ini, selanjutnya dilakukan penghitungan area di bawah kurva (Area Under Curve) dengan metode Trapesium Linier.

3.3.3. Pemeriksaan Histopatologis Organ

Organ-organ yang diperiksa meliputi hati, pankreas, jaringan adiposa putih dan adiposa coklat serta ginjal. Guna pemeriksaan histopatologis, pada akhir perlakuan mencit dimatikan secara dislokasi cervicallis. Selanjutnya, organ-organ atau jaringan segera diisolasi lalu dicuci dengan larutan garam fisiologis (NaCl 0.9%). Masing-masing sampel kemudian diproses dengan tahapan sebagai berikut:

A. Pemrosesan Jaringan

- a) Fiksasi: Untuk tujuan fiksasi, sampel yang sudah dicuci dengan garam fisiologis segera dimasukkan ke dalam larutan formalin 10% selama maksimum 24 jam.
- b) Dehidrasi: sampel yang sudah difiksasi selanjutnya didehidrasi dengan larutan alkohol bertingkat dari konsentrasi 75%, 80%, 95% hingga alkohol absolut selama masing-masing 1 jam.
- c) Penjernihan: pasca dehidrasi, sampel dijernihkan dengan merendamnya dalam larutan alkohol: xylol (1:1) selama 1 jam disusul dengan larutan xylol absolut dua kali selama masing-masing 30 menit.
- d) Infiltrasi: sampel diinfiltrasi dengan paraffin cair dalam inkubator suhu 56-60°C yang terdiri atas xylol: paraffin (1:1) selama 30 menit disusul dengan paraffin murni dua kali selama 1 jam dan paraffin murni satu kali 45 menit.
- e) Penanaman (embedding) dan *trimming*: Setelah sampel diinfiltrasi dengan sempurna, selanjutnya ditanam dalam paraffin dan dibekukan pada suhu ruangan. Balok paraffin dimana sampel tertanam kemudian di-*trimming* untuk memudahkan proses penyayatan dengan mikrotom.
- f) Penyayatan: sampel dalam balok paraffin disayat dengan *rotary microtome* dengan ketebalan 5 μm . Pita-pita paraffin dengan sayatan jaringan di tengahnya disusun di baki perentang lalu dipindahkan ke kaca objek yang telah diolesi *mounting medium* berupa meyer albumin. Perentangan pada kaca objek dilakukan pada kisaran suhu 50-60°C.

B. Pewarnaan Jaringan

- a) Deparafinisasi: Sebelum diwarnai, sayatan jaringan yang sudah ditempelkan pada kaca objek dihilangkan parafinnya dengan larutan xylol selama 15 menit dan dilanjutkan dengan alkohol absolut : xylol (1:1) selama 15 menit.
- b) Rehidrasi: Preparat direhidrasi dengan alkohol bertingkat dari konsentrasi absolut ke 96%, 90%, 80%, 70% selama masing-masing 3 menit.
- c) Pewarnaan dengan Hematoxylin: Preparat dicelupkan dalam larutan pewarna hematoxylin selama 5-10 detik lalu segera dibilas dengan air mengalir.
- d) Dehidrasi: Preparat didehidrasi dengan alkohol bertingkat (dari 70%, 80%, 90%).
- e) Pewarnaan dengan Eosin: Sampel dicelupkan dalam larutan eosin 1% dalam alkohol 96% selama 5-10 menit.
- f) Dehidrasi lanjut: Sampel dipindahkan ke larutan alkohol 96% dan alkohol absolut masing-masing selama 3 menit.
- g) Penjernihan: Sampel dijernihkan dengan alkohol absolut : Xylol 3 menit dan disusul dengan xylol murni 15 menit.
- h) Covering: Permukaan preparat ditetesi entelan lalu ditutup dengan cover glass dan didiamkan semalam hingga mengering.

C. Pemeriksaan Histopatologi Dengan Mikroskop

Preparat yang sudah diproses selanjutnya diperiksa dengan mikroskop untuk mengidentifikasi perubahan struktur dan kerusakan-kerusakan yang ada. Untuk tiap ekor mencit, diambil lima sayatan jaringan representatif dan untuk tiap sayatan diamati lima bidang pandang mikroskop pada perbesaran 400 kali. Untuk mengkuantifikasi tingkat kerusakan, maka dilakukan *scoring* dimana untuk hati menggunakan kriteria Scoring histopatologi Manja Roenigk dengan kriteria sebagai berikut: skor 1 jika hepatosit normal; skor 2 jika hepatosit mengalami degenerasi parenkimatosa; skor 3 jika hepatosit mengalami degenerasi hidropik; skor 4 jika hepatosit mengalami nekrosis. Sedangkan untuk ginjal dilakukan *scoring* dengan kriteria sebagai berikut: skor 1

glomerular sclerosis (jika ditemukan ekspansi mesangial pada glomerulus); skor 2 fibrosis (jika ditemukan adanya fibrosis di daerah korteks); skor 3 atrofi tubular (jika tubulus korteks mengalami atrofi). Untuk pankreas, dilakukan kuantifikasi secara langsung terhadap jumlah sel total per islet of Langerhans dan pengukuran luas islet dengan Software Image J berdasarkan foto mikroskop yang diperoleh untuk tiap bidang pandang. Hal yang sama juga dilakukan terhadap preparat jaringan adiposa. Selain *scoring* dan kuantifikasi, akumulasi adiposa ektopik di hati dan pankreas dan bentuk-bentuk kerusakan-kerusakan lain dianalisis secara deskriptif.

3.3.4. Kadar Malondialdehyde (MDA)

Malondialdehyde (MDA) sebagai indikator radikal bebas dalam jaringan diukur dengan metode *Thiobarbiturate Acid Reactive Substance* (TBARS). Jaringan segar dicuplik sebanyak 2 gram lalu digerus dalam PBS dan disentrifus pada kecepatan 3500 rpm selama 20 menit pada suhu 25°C. Supernatan hasil sentrifugasi dikoleksi dan dipindahkan ke tabung baru lalu ditambahkan 4 ml HCl yang bercampur dengan 15% *Trichloroacetic Acid* (TCA), 0,38% *Thiobarbituric Acid* (TBA) dan 0,5% *Butylated Hydroxytoluene* (BHT). Campuran dipanaskan pada suhu 80°C selama 1 jam lalu disentrifus kebalikan dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit pada suhu 25°C. Absorbansi sampel dikuantifikasi dengan Spektrofotometer pada Panjang gelombang 532 nm. Larutan standar yang digunakan adalah 1,1,3,3-tetraethoxypropane (TEP).

3.3.5. Kadar Serum Glutamate Pyruvate Transaminase (SGPT)

Level SGPT diukur pada akhir perlakuan. Sampel darah dikoleksi dari jantung lalu darah disentrifus pada kecepatan 4000 rpm selama 10 menit. Plasma darah dikoleksi dan dipisahkan pada *microtube* baru dan disimpan dalam suhu -80°C sebelum diproses untuk pengukuran kadar SGPT dengan spektrofotometer UV-Vis. Untuk pengukuran, sampel plasma dipipet sebanyak 100 µl dan dicampurkan dengan 1000 µl Reagen I (terdiri atas TRIS Ph 7,15 sebanyak 140 mmol/L, L-Alanin 700 mmol/L, *Lactat Dehydrogenase* 2300 U/L) di dalam cuvet lalu diinkubasi selama 5 menit. Kemudian ditambahkan 250 µl

Reagen II (mengandung 2-Oxoglutarat 85mmol/L; NADH 1 mmol/L) dan diinkubasi kembali selama 3 menit. Selanjutnya, sampel diukur absorbansinya pada panjang gelombang 365 nm selama 3 menit dan dicatat nilai absorbansinya tiap menit.

3.3.6. Kadar Kreatinin

Kadar kreatinin diukur dengan metode kolorimetrik/fluorometric pada akhir perlakuan. Sampel darah dikoleksi dari jantung lalu disentrifus dengan kecepatan 10.000 rpm selama 10 menit pada suhu 4 °C. Sampel plasma yang diperoleh kemudian dipisahkan ke dalam *microtube* baru. Selanjutnya sebanyak 100 µl plasma dipipet lalu ditambahkan ke dalam larutan PCA 4 M dingin sehingga konsentrasinya menjadi 1 M. Sampel kemudian divorteks sekilas dan diinkubasi di atas es selama 5 menit. Untuk tujuan pembacaan fluorometrik, sebanyak 0,4 µl/sumur *microplate* dari larutan probe dan mix digunakan. Sebanyak 50 µl larutan reaksi ditambahkan ke dalam sampel lalu dihomogenkan dengan vortex. Sampel kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 60 menit pada kondisi gelap. Pasca inkubasi, asorbansi sampel dibaca dengan *microplate reader* pada panjang gelombang 570 nm.

BAB 4

SENYAWA-SENYAWA BIOAKTIF SERAT BENGKUANG

4.1. Senyawa-Senyawa yang Teridentifikasi dari Hasil Analisis GC-MS

Ekstrak serat umbi bengkuang dianalisis dengan GC-MS untuk mengidentifikasi senyawa-senyawa volatil berberat molekul rendah yang berpotensi untuk menimbulkan efek biologis. Dari hasil analisis GC-MS, diperoleh 11 senyawa dengan berat molekul berkisar antara 58-185 g/mol seperti yang ditampilkan pada **Tabel 4.1** berikut.

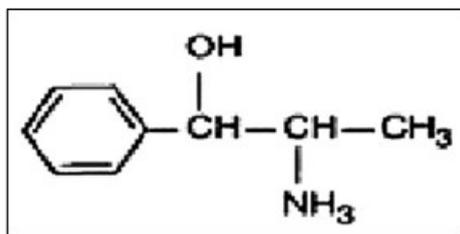
Tabel 4.1. Hasil identifikasi senyawa dalam serat bengkuang dengan GC-MS

No	Nama Senyawa	Rumus Kimia	Berat	
			Molekul (g/mol)	Rel.Area (%)
1	Glycidol	C ₃ H ₆ O ₂	74	26.93
2	Benzenethanamine, 2-fluoro-β,3-dihydroxy-N-methyl-	C ₉ H ₁₂ FNO ₂	185	19.21
3	Cathine	C ₉ H ₁₃ NO	151	15.31
4	Isobutylene epoxide	C ₄ H ₈ O	72	8.45
5	Cyclopropyl methyl carbinol	C ₅ H ₁₀ O	86	5.74
6	2H-Pyrazole-3-carbaldehyde	C ₄ H ₄ N ₂ O	96	5.09
7	Butyl glyoxylate	C ₆ H ₁₀ O ₃	130	4.48
8	Cyclopentanol, 2-methyl-, trans-	C ₆ H ₁₂ O	100	3.47
9	Pentanal, 2-methyl-	C ₆ H ₁₂ O	100	2.82
10	Butane	C ₄ H ₁₀	58	1.79
11	2-Butanone, 3-methyl-	C ₅ H ₁₀ O	86	1.61

Terdapat 4 senyawa yang memiliki konsentrasi tinggi (diindikasikan dengan nilai relative area), yaitu glycidol (26.93%), benzenethanamine,2-fluoro-beta,3-dihydroxy-N-methyl (19.21%), cathine (15.31%), dan isobutylene epoxide (8.43%).

4.2. Cathine dan Bioaktivitasnya

Diantara semua senyawa dalam serat bengkuang yang terdeteksi dengan GC-MS, cathine ($C_9H_{13}NO$) merupakan kandidat paling potensial sebagai anti penyakit metabolik. *Cathine* adalah derivat cathinone paling stabil yang merupakan senyawa utama yang bersifat psikoaktif dan pertama kali diidentifikasi dari daun tanaman kath (*Catha edulis*; Celastraceae) (Wabe, 2011). Menurut Hauner *et al.* (2017) manifestasi efek farmakologis cathine pada sistem saraf pusat meliputi anoreksia (hilangnya nafsu makan), peningkatan kewaspadaan (alertness), peningkatan stimulasi sensori, dan hipertermia (suhu tubuh meningkat tinggi). Sedangkan efek pada sistem perifer meliputi peningkatan laju respirasi dan detak jantung, peningkatan tekanan darah, konstipasi, dan retensi urin.

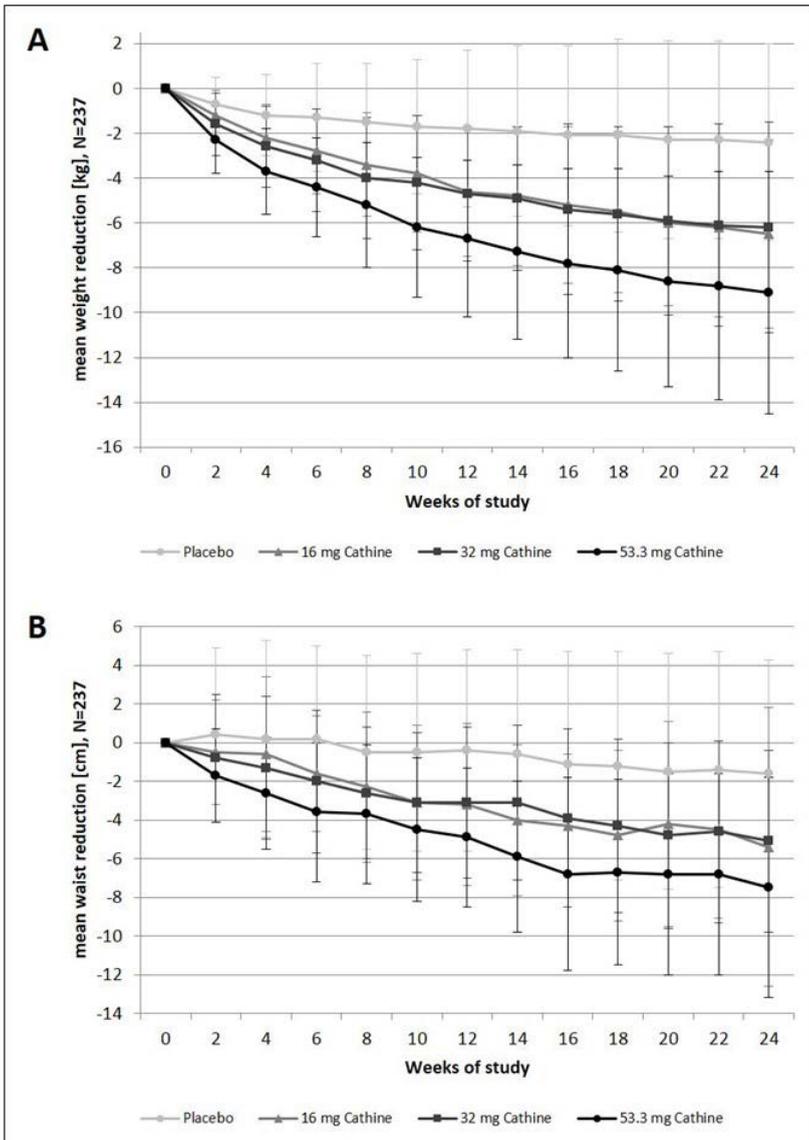


Gambar 4.1. Struktur molekul cathine ($C_9H_{13}NO$) (Wabe, 2011)

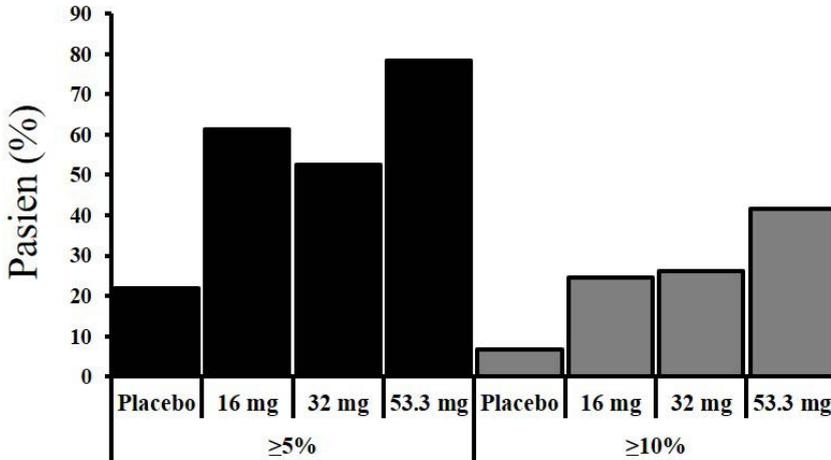
A. Efek Cathine Terhadap Berat Badan

Penelitian Hauner *et al.*, (2017) tentang efektivitas cathine terhadap pasien obesitas membuktikan bahwa cathine memberikan efek signifikan terhadap penurunan berat badan dan lingkar pinggang sebagai indikator obesitas pada semua level dosis dibandingkan dengan kelompok placebo. Magnitudo efek penurunan berat badan dan lingkar pinggang bersifat *dose-dependent*, dimana semakin tinggi dosis maka semakin besar efek yang muncul. Dalam hal ini, dosis cathine 53.3 mg merupakan dosis tertinggi yang diberikan (**Gambar 4.2A dan B**). Penelitian tersebut juga menemukan bahwa proporsi pasien obesitas yang mengalami penurunan berat badan sebesar $\geq 5\%$ dan $\geq 10\%$ setelah 24 minggu mengkonsumsi cathine secara oral lebih banyak dibandingkan dengan kelompok placebo ($p < 0.01$). Pada dosis cathine tertinggi, sebanyak 78.3% pasien obesitas mengalami penurunan berat badan sebesar 5% atau lebih dan 41.7% pasien mengalami penurunan berat badan 10% atau

lebih (**Gambar 4.3**). Hal ini mengindikasikan bahwa cathine dapat mengatasi perkembangan obesitas pada manusia.



Gambar 4.2. Efek cathine terhadap penurunan berat badan dan lingkaran pinggang pada penderita obesitas (Sumber: Hauner *et al.*, 2017).



Gambar 4.3. Proporsi pasien yang mengalami penurunan berat badan sebesar $\geq 5\%$ dan $\geq 10\%$ setelah diberi senyawa cathine (N= 237 orang) (Sumber: Hauner *et al.*, 2017).

B. Efek Cathine Terhadap Profil Lipid Plasma dan Gula Darah

Efek cathine terhadap profil lipid plasma dan gula darah puasa juga diobservasi pada penderita obesitas oleh Hauner *et al.*, (2017). Parameter profil lipid plasma meliputi kolesterol total, *high-density lipoprotein* (HDL), *low-density lipoprotein* (LDL), dan trigliserida (TG). Gambaran perubahan profil lipid plasma dan gula darah setelah 12 minggu dan 24 minggu pemberian cathine secara oral ditampilkan pada **Tabel 4.2**.

Hasil penelitian Hauner *et al.*, (2017) menunjukkan bahwa setelah 12 minggu mengkonsumsi cathine, terdapat kecenderungan penurunan kolesterol total, LDL, HDL dan TG. Kadar TG pada pasien obesitas mengalami penurunan secara signifikan untuk semua tingkatan dosis cathine (16, 32, dan 53.3 mg) setelah 24 minggu pengobatan. Sedangkan HDL sebagai komponen lipid plasma yang baik untuk kesehatan tubuh tidak mengalami perubahan signifikan kecuali pada dosis cathine 32 mg setelah 24 minggu pengobatan. Cathine pada dosis 16 dan 53.3 mg lebih konsisten dalam menimbulkan efek penurunan pada kadar kolesterol total dan LDL daripada dosis 32 mg baik setelah 12 minggu maupun 24 minggu pengobatan.

Kadar gula darah puasa pada penderita obesitas yang mengkonsumsi cathine juga cenderung mengalami penurunan terutama pada dosis 32 mg dan 53.3 mg. Akan tetapi, penurunan yang signifikan hanya ditemukan pada kelompok pasien yang mengkonsumsi cathine dosis 53.3 mg selama 24 minggu.

Tabel 4.2. Efek pemberian cathine terhadap profil lipid plasma dan gula darah puasa pada penderita obesitas

	Change after 12 weeks (n = 211)				Change after 24 weeks (n = 178)			
	placebo	16 mg cathine	32 mg cathine	53.3 mg cathine	placebo	16 mg cathine	32 mg cathine	53.3 mg cathine
Total cholesterol, mg/dl (p value)	-0.0 ± 0.6 (0.6944)	-0.4 ± 0.7 (0.0004)	-0.3 ± 0.8 (0.0280)	-0.5 ± 0.6 (<0.0001)	0.2 ± 0.6 (0.0307)	-0.4 ± 0.6 (<0.0001)	-0.1 ± 0.8 (0.5696)	-0.4 ± 0.7 (0.0017)
LDL-cholesterol, mg/dl (p value)	-0.1 ± 0.5 (0.1490)	-0.3 ± 0.6 (0.0008)	-0.1 ± 0.6 (0.1362)	-0.5 ± 0.5 (<0.0001)	0.0 ± 0.6 (0.8621)	-0.3 ± 0.5 (0.0004)	-0.1 ± 0.8 (0.5427)	-0.3 ± 0.6 (0.0019)
HDL-cholesterol, mg/dl (p value)	0.0 ± 0.2 (0.4984)	-0.0 ± 0.2 (0.4938)	-0.0 ± 0.2 (0.5744)	-0.0 ± 0.2 (0.1783)	0.1 ± 0.2 (0.0066)	0.0 ± 0.2 (0.8526)	0.2 ± 0.4 (0.0076)	0.0 ± 0.2 (0.2435)
Triglycerides, mg/dl (p value)	-0.0 ± 0.7 (0.8799)	-0.3 ± 0.8 (0.0395)	-0.1 ± 0.7 (0.2163)	-0.1 ± 0.5 (0.3553)	0.3 ± 0.9 (0.0930)	-0.3 ± 0.8 (0.0101)	-0.4 ± 0.7 (0.0016)	-0.2 ± 0.5 (0.0392)
Fasting glucose, mg/dl (p value)	0.1 ± 0.7 (0.5703)	0.1 ± 0.8 (0.2383)	-0.0 ± 0.8 (0.7789)	-0.1 ± 1.4 (0.5552)	0.3 ± 1.2 (0.1710)	0.0 ± 0.8 (0.9164)	-0.2 ± 0.8 (0.1088)	-0.4 ± 1.2 (0.0377)

(Sumber: Hauer *et al.*, 2017).

C. Efek Cathine Terhadap Tekanan Darah dan detak jantung

Pada penelitian Hauner *et al.* (2017), pengukuran tekanan darah sistol dan diastolic serta jumlah detak jantung per menit dilakukan setelah 24 minggu pasien mengkonsumsi cathine. Hasil pengukuran disajikan pada **Tabel 4.3**.

Tabel 4.3. Efek cathine terhadap tekanan darah dan detak jantung pada penderita obesitas

	Change after 24 weeks (n = 237)			
	placebo	16 mg cathine	32 mg cathine	53.3 mg cathine
Systolic blood pressure, mm Hg (p value)	-1.4 ± 12.6 (0.0892)	-5.0 ± 13.8 (0.0057)	-0.8 ± 12.3 (0.0281)	-4.3 ± 11.4 (0.0012)
Diastolic blood pressure, mm Hg (p value)	0.2 ± 7.4 (0.0830)	-2.0 ± 7.9 (0.0046)	0.2 ± 8.3 (0.4409)	-1.5 ± 7.6 (0.0933)
Heart rate, bpm (p value)	-1.4 ± 10.3 (0.0002)	1.2 ± 8.7 (0.1719)	5.8 ± 11.4 (0.8820)	6.2 ± 10.3 (0.7797)

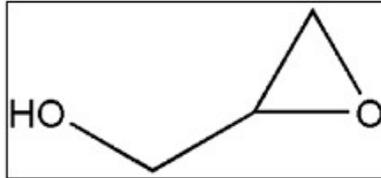
(Sumber: Hauner *et al.*, 2017)

Konsumsi cathine selama 24 minggu dapat menurunkan tekanan darah sistolik secara signifikan pada semua tingkatan dosis. Akan tetapi, khusus untuk tekanan darah diastolik, hanya pada dosis 16 mg cathine saja yang dapat memberikan efek penurunan signifikan. Sedangkan dosis 32 mg justru memicu peningkatan walau tidak berbeda nyata. Detak jantung per menit mengalami peningkatan pada semua pasien obesitas yang mengkonsumsi cathine dimana peningkatan tertinggi terdapat pada kelompok pasien yang mengkonsumsi cathine dengan dosis 53.3 mg.

4.3. Bioaktivitas Glycidol

Glycidol adalah senyawa volatil yang terdeteksi paling tinggi konsentrasinya dalam ekstrak serat bengkung. Senyawa ini belum pernah dilaporkan sebagai kandungan umbi bengkung, sehingga diduga terbentuk selama proses ekstraksi serat. Berbagai kajian sebelumnya menyatakan bahwa *glycidol* adalah senyawa toksik dan karsinogen yang merupakan kelompok ester asam lemak yang dapat terbentuk selama pemrosesan bahan makanan salah satunya

pada pemanasan (Bakhiya *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2021). Dalam proses ekstraksi serat bengkuang, terdapat dua tahap pemanasan yaitu saat pengukusan serat (steaming) pada suhu 100°C selama 30 menit dan pada proses pengeringan ekstrak serat dengan oven pada suhu 67-70°C selama 16 jam (Kumalasari *et al.*, 2014; Santoso *et al.*, 2020). Keberadaan senyawa ini dalam sediaan ekstrak serat bengkuang harus menjadi perhatian untuk penggunaan serat ini pada aplikasi medis kedepannya.



Gambar 4.4. Struktur molekul glycidol (Gooch, 2007)

Berdasarkan penelitian yang telah kami lakukan, dari hasil identifikasi terhadap organ hati, ginjal, pankreas dan biokimia darah (terutama enzim SGPT dan kadar MDA), tidak ditemukan adanya tanda-tanda ketoksikan dari mengkonsumsi serat bengkuang hingga dosis 25% pada mencit putih dengan perlakuan 8-10 minggu. Namun demikian, investigasi komprehensif tentang toksisitas dalam durasi konsumsi serat bengkuang lebih lama (misal 12-24 minggu) dan karakteristik karsinogenisitas sediaan serat bengkuang dengan glycidol di dalamnya menjadi salah satu prioritas untuk fokus penelitian kedepan. Selain itu, modifikasi proses ekstraksi serat bengkuang yang dapat meminimalisir kadar glycidol yang terbentuk juga akan menjadi kajian penting. Salah satu pilihan yang mungkin efektif untuk mengurangi pembentukan senyawa karsinogenik tersebut adalah dengan sistem pengeringan dingin (freeze dried) sebagai pengganti pengovenan (suhu panas).

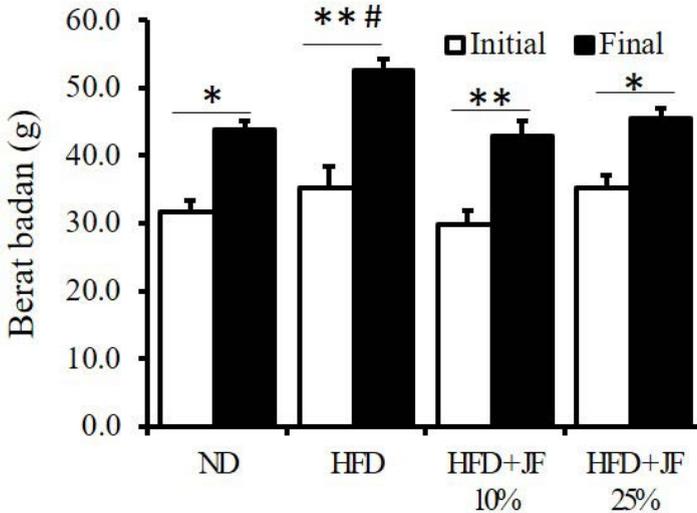
BAB 5

SERAT BENGGUANG SEBAGAI ANTI OBESITAS DAN DISLIPIDEMIA

Untuk mengidentifikasi khasiat serat bengkung sebagai anti obesitas dan dislipidemia, maka dilakukan dua skenario penginduksian berbeda yaitu pengkondisian patologis hewan model berupa mencit putih dengan pakan berlemak tinggi (High-Fat Diet; HFD) dan pemberian pakan bergula tinggi (High-Sugar Diet; HSD). Hal ini didasarkan pada pertimbangan bahwa asupan makanan berlemak tinggi dan bergula tinggi merupakan faktor pemicu utama obesitas dan dislipidemia (Udomkasemsab and Prangthip, 2019). Selanjutnya, dilakukan investigasi terhadap perubahan berat badan, profil jaringan adiposa putih dan coklat, dan profil lipid plasma.

5.1. Efek Serat Bengkung Terhadap Perkembangan Obesitas yang Diinduksi Makanan Berlemak Tinggi

Sesuai ekspektasi, mencit putih mengalami peningkatan berat badan secara signifikan setelah 8 minggu perlakuan baik dengan pakan normal (ND), pakan berlemak tinggi (HFD) maupun pakan berlemak tinggi yang disuplementasi dengan serat bengkung 10% dan 25% (HFD + JF 10%, HFD + JF 25%) (**Gambar 5.1**). Akan tetapi, diantara semua kelompok perlakuan, peningkatan berat badan paling tinggi ditemukan pada kelompok mencit yang diberi pakan berlemak tinggi (kelompok HFD). Sedangkan untuk kelompok yang diberi pakan berlemak tinggi yang disuplementasi dengan serat bengkung, peningkatan berat badannya lebih rendah. Dalam hal ini, dosis serat bengkung 25% memberikan efek yang lebih signifikan dalam mencegah kenaikan berat badan dibandingkan dengan dosis 10%. Perubahan berat badan pada kelompok yang disuplementasi serat bengkung 25% setara dengan kelompok yang hanya diberi pakan normal (pakan berlemak rendah). Temuan ini mengindikasikan bahwa serat bengkung terutama dosis 25% efektif dalam mencegah peningkatan berat badan berlebih pada kondisi asupan pakan berlemak tinggi (HFD).

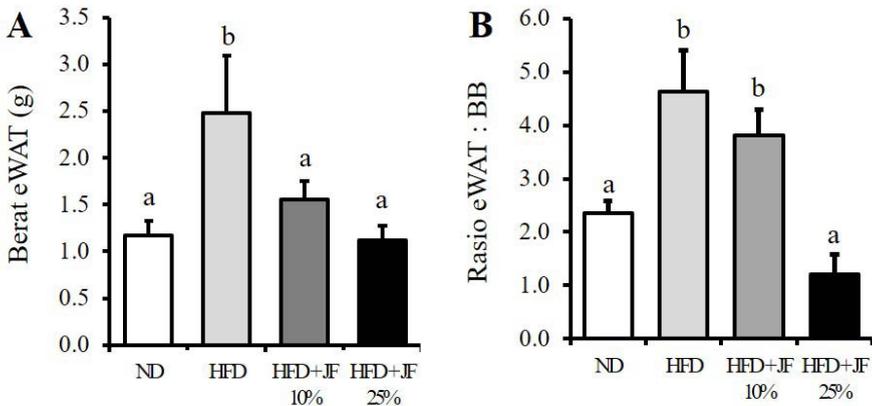


Gambar 5.1. Pertambahan berat badan pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. ND (normal diet, diet rendah lemak), HFD (high-fat diet, diet tinggi lemak), (HFD + JF, diet tinggi lemak disuplementasi dengan serat bengkung), initial (berat badan sebelum perlakuan), final (berat badan setelah 8 minggu perlakuan). Tanda * mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik, **# mengindikasikan berat badan berbeda nyata dengan semua kelompok perlakuan lainnya dalam eksperimen ($P < 0.05$).

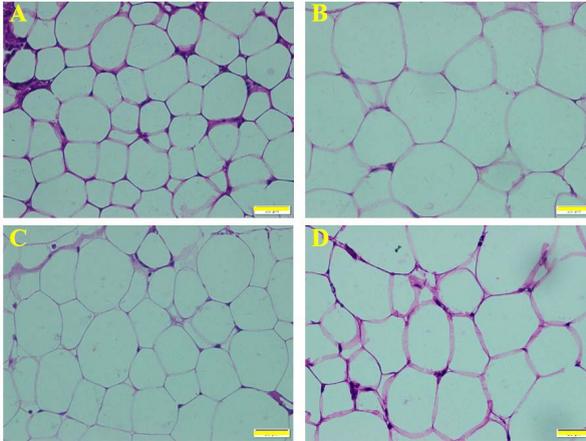
Selanjutnya, untuk mengetahui apakah perubahan berat badan yang terjadi pada hewan percobaan merupakan manifestasi dari akumulasi lemak di jaringan adiposa putih (white adipose tissue, WAT) sebagai indikator obesitas, maka dilakukan analisis terhadap profil jaringan adiposa putih yang terdapat di sekitar epididymis (eWAT) (**Gambar 5.2**). Berdasarkan analisis tersebut diketahui bahwa asupan pakan berlemak tinggi meningkatkan secara signifikan berat WAT dan rasionya terhadap berat badan. Hal ini mengindikasikan bahwa penumpukan lemak di WAT berkontribusi besar terhadap peningkatan berat badan total. Sebaliknya, suplementasi serat bengkung dosis 10% dan 25% pada makanan berlemak tinggi dapat menurunkan berat eWAT secara signifikan bahkan setara dengan kelompok kontrol yang diberi asupan pakan berlemak rendah (ND).

Investigasi lebih lanjut terhadap struktur mikroskopis eWAT (**Gambar 5.3**) menemukan bahwa ukuran sel adiposa putih lebih besar pada kelompok mencit yang diberi pakan berlemak tinggi (HFD). Selanjutnya, asupan serat bengkung dapat mencegah peningkatan (hipertrofi) sel-sel adiposa putih tersebut. Hasil analisis statistik terhadap ukuran sel adiposa putih menunjukkan bahwa asupan serat bengkung dapat secara signifikan menghambat hipertrofi adiposa putih tetapi ukuran adiposanya masih lebih besar jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (ND) yang tidak mengkonsumsi pakan berlemak tinggi (**Gambar 5.4**).

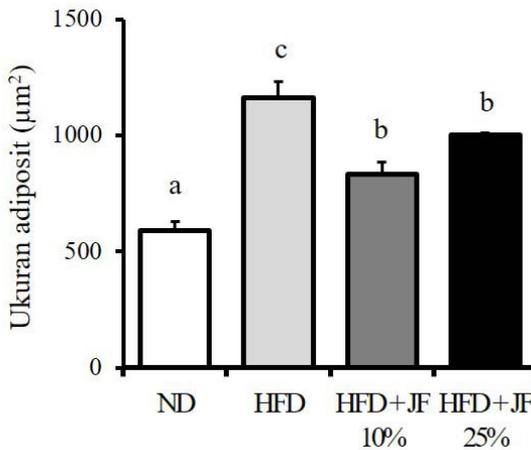
Selain jaringan adiposa putih (eWAT), juga dilakukan analisis terhadap profil jaringan adiposa coklat di wilayah interskapular (iBAT). Berkebalikan dengan WAT yang berperan sebagai deposit lemak, BAT merupakan jaringan adiposa yang terlibat penting dalam proses termogenesis dan peningkatan laju metabolisme tubuh. Profil BAT biasanya akan mengalami perubahan secara berkebalikan dengan WAT pada kondisi obesitas. Hasil pengukuran bobot BAT dan struktur mikroskopisnya disajikan pada **Gambar 5.5-5.7**.



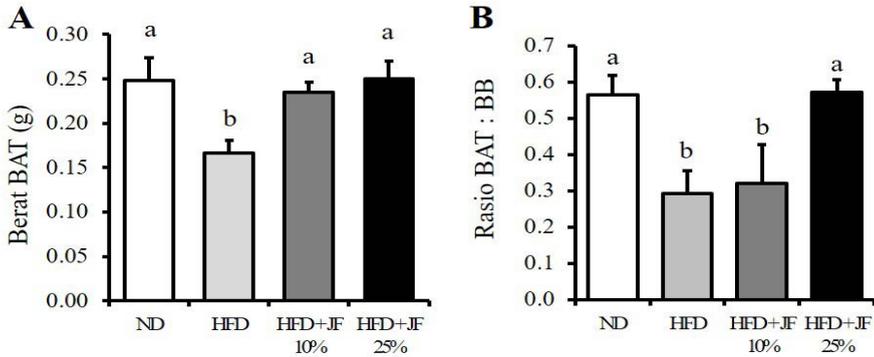
Gambar 5.2. Bobot jaringan adiposa putih di sekitar epididymis (eWAT, white adipose tissue) dan rasionya terhadap berat badan total pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. ND (normal diet, diet rendah lemak), HFD (high-fat diet, diet tinggi lemak), (HFD + JF, diet tinggi lemak disuplementasi dengan serat bengkung), huruf-huruf yang berbeda pada masing-masing bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik antar kelompok perlakuan.



Gambar 5.3. Struktur histologis jaringan adiposa putih pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. (A) kelompok yang diberi pakan normal (ND), (B) kelompok yang diberi pakan berlemak tinggi (HFD), (C) Kelompok yang diberi HFD + serat bengkuang 10% (JF 10%); (D) HFD + JF 25%. Jaringan diwarnai dengan HE. Skala pada gambar = 50 μm .

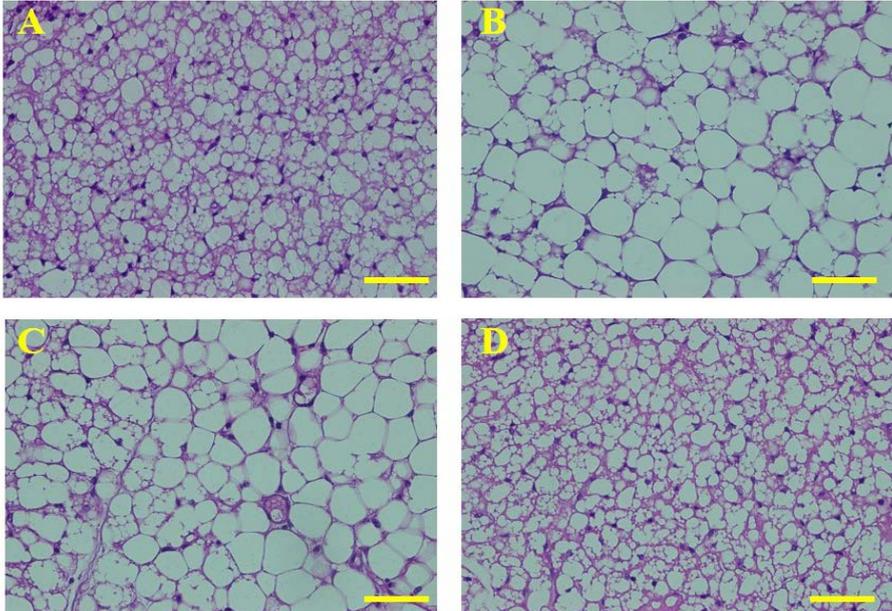


Gambar 5.4. Rata-rata ukuran sel adiposa putih pada mencit yang diperlakukan selama 8 minggu. ND (normal diet, diet rendah lemak), HFD (high-fat diet, diet tinggi lemak), (HFD + JF, diet tinggi lemak disuplementasi dengan serat bengkuang), huruf-huruf yang berbeda pada masing-masing bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik antar kelompok perlakuan.



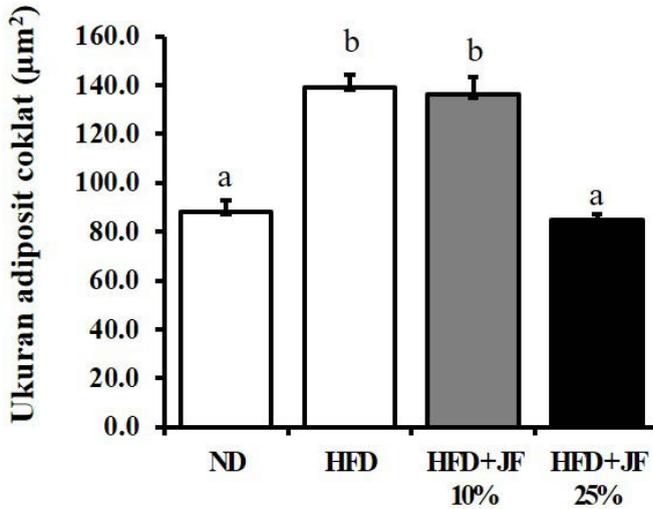
Gambar 5.5. Bobot jaringan adiposa coklat (iBAT) pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. ND (normal diet, diet rendah lemak), HFD (high-fat diet, diet tinggi lemak), (HFD + JF, diet tinggi lemak disuplementasi dengan serat bengkung), huruf-huruf yang berbeda pada masing-masing bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik antar kelompok perlakuan.

Analisis terhadap profil jaringan adiposa coklat (BAT) memperlihatkan bahwa asupan makanan berlemak tinggi (HFD) memicu penurunan bobot BAT secara signifikan (**Gambar 5.5A**). Sebaliknya, suplementasi serat bengkung dengan dosis 10% dan 25% dapat mencegah penurunan bobot BAT yang dipicu oleh makanan berlemak tinggi tersebut. Analisis terhadap rasio BAT terhadap berat badan (**Gambar 5.5B**) mengindikasikan adanya penurunan nilai rasio yang signifikan pada kelompok HFD. Selain itu, nilai rasio BAT terhadap berat badan juga lebih rendah pada kelompok yang diberi serat bengkung 10% kendati bobot BATnya tidak mengalami penurunan. Hal ini bermakna bahwa dosis serat bengkung 10% efektif dalam menangkali penurunan bobot BAT tetapi belum mampu mencegah peningkatan berat badan berlebih sebagai manifestasi dari akumulasi jaringan adiposa putih (WAT).



Gambar 5.6. Struktur Histologis Jaringan Adiposa Coklat. (A) kelompok yang diberi pakan normal (ND), (B) kelompok yang diberi pakan berlemak tinggi (HFD), (C) Kelompok yang diberi HFD + serat bengkuang 10% (JF 10%); (D) HFD + JF 25%. Jaringan diwarnai dengan HE. Skala pada gambar = 20 μm .

Observasi mikroskopis terhadap BAT (**Gambar 5.6**) juga membuktikan bahwa asupan makanan berlemak tinggi (HFD) memicu transformasi BAT menjadi WAT yang diindikasikan dengan bertambahnya ukuran sel BAT dibandingkan dengan kelompok kontrol (**Gambar 5.6A vs B**). Selanjutnya, suplementasi serat bengkuang 10% juga belum dapat mencegah peningkatan ukuran sel BAT yang dipicu oleh konsumsi HFD (**Gambar 5.6C**). Akan tetapi, ukuran sel BAT sama dengan kelompok kontrol pada mencit yang diberi HFD yang disuplementasi dengan serat bengkuang 25% (**Gambar 5.6D**). Analisis statistik terhadap ukuran sel BAT juga selaras dengan hasil pemeriksaan mikroskopis (**Gambar 5.7**).



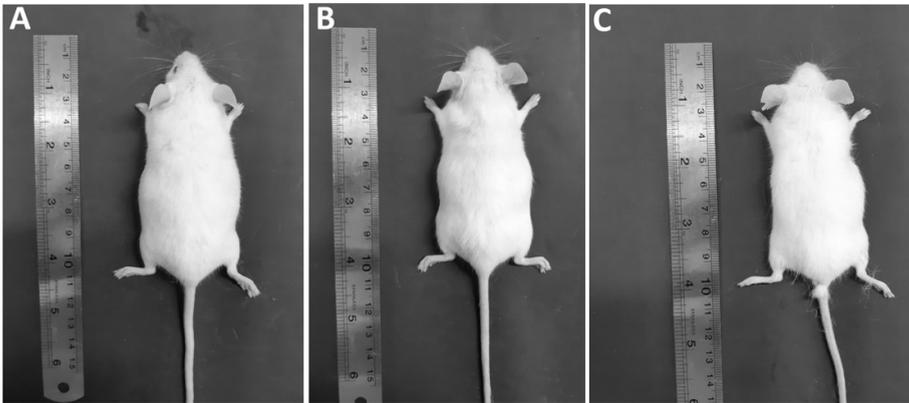
Gambar 5.7. Rata-rata ukuran sel adiposa coklat. Keterangan: ND (normal diet, diet rendah lemak), HFD (high-fat diet, diet tinggi lemak), (HFD + JF, diet tinggi lemak disuplementasi dengan serat bengkung)

5.2. Efek Serat Bengkung Terhadap Perkembangan Obesitas yang Diinduksi Makanan Bergula Tinggi

Selain asupan makanan berlemak tinggi, obesitas juga dapat dipicu oleh konsumsi makanan bergula tinggi (high-sugar diet; HSD). Oleh sebab itu, dalam eksperimen yang telah dilakukan, hewan percobaan diinduksi untuk menderita obesitas dengan pemberian diet bergula tinggi (dengan sukrosa 30%). Selanjutnya, dilakukan analisis terhadap efektivitas asupan serat bengkung dalam mencegah terjadinya obesitas akibat konsumsi pakan bergula tinggi tersebut.

Pengamatan morfologi hewan uji mengindikasikan bahwa kelompok yang diberi pakan bergula tinggi selama 8 minggu secara terus menerus mengalami gejala obesitas dimana area abdominal tampak membesar. Sebaliknya, kelompok yang diberi asupan serat bengkung dosis 10% dan 25% tidak mengalami obesitas kendati secara bersamaan mengkonsumsi diet tinggi gula (**Gambar 5.8**). Pengukuran terhadap berat badan per minggu membuktikan bahwa kelompok mencit yang mengkonsumsi serat bengkung

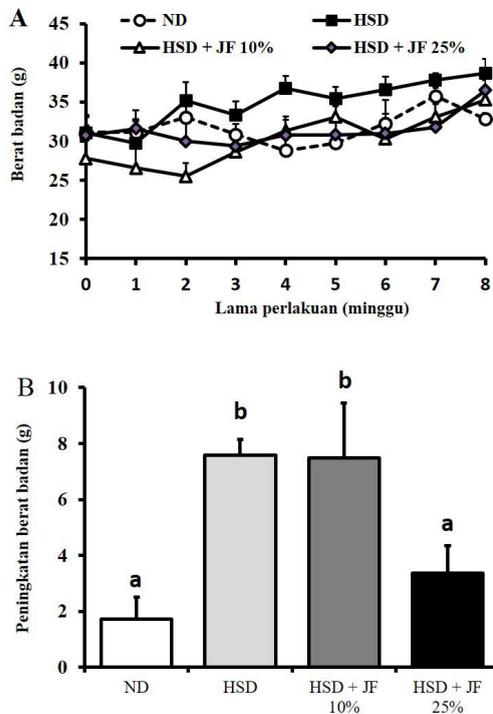
memiliki kecenderungan peningkatan berat badan yang mirip dengan kelompok kontrol (normal diet) kendati mengkonsumsi makanan bergula tinggi (**Gambar 5. 9A**). Data peningkatan berat badan setelah minggu ke-8 (**Gambar 5. 9B**). secara jelas memperlihatkan bahwa suplementasi serat bengkung 25% dapat secara signifikan mencegah peningkatan berat badan dalam kondisi asupan makanan bergula tinggi. Akan tetapi, untuk dosis serat yang lebih rendah yaitu 10% belum dapat memberikan efek yang nyata dimana secara statistik peningkatan berat badannya masih sama dengan kelompok yang diberi pakan bergula tinggi (HSD) saja. Hal ini mengindikasikan bahwa dosis serat bengkung harus lebih tinggi untuk dapat menekan efek konsumsi makanan bergula tinggi terhadap perkembangan obesitas.



Gambar 5.8. Penampakan morfologi mencit yang diperlakukan dengan pakan bergula tinggi selama 8 minggu. (A) Mencit mengalami obesitas pada kelompok yang hanya diberi pakan bergula tinggi, (B & C) mencit tidak mengalami obesitas pada kelompok yang diberi pakan bergula tinggi dan serat bengkung dosis 10% dan 25%.

Selaras dengan data peningkatan berat badan, pemeriksaan terhadap jaringan adiposa putih (WAT) terutama di sekitar epididymis juga menemukan bahwa mencit yang mengkonsumsi serat bengkung mengalami akumulasi WAT yang lebih rendah daripada yang hanya diberi pakan bergula tinggi (HSD) (**Gambar 5.10**). Lebih lanjut, analisis terhadap massa WAT (**Gambar 5.11 A**) juga secara statistik lebih rendah pada kelompok yang diberi serat bengkung baik dosis 10% maupun 25% dibandingkan

dengan kelompok HSD. Akan tetapi, jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (diet normal, ND), maka kelompok yang diberi serat bengkung masih mengalami peningkatan massa WAT. Selanjutnya, analisis terhadap rasio massa WAT terhadap berat tubuh total (**Gambar 5.11 B**) memperlihatkan pola yang sama dimana nilai rasio WAT terhadap berat badan total secara statistik lebih rendah pada kelompok yang diberi serat bengkung 10% dan 25% dibandingkan dengan kelompok yang hanya diberi makanan bergula tinggi (HSD). Hal ini mengindikasikan bahwa peningkatan massa jaringan adiposa putih (WAT) berkontribusi nyata terhadap peningkatan bobot tubuh sebagaimana yang umumnya ditemukan pada individu pengidap obesitas.

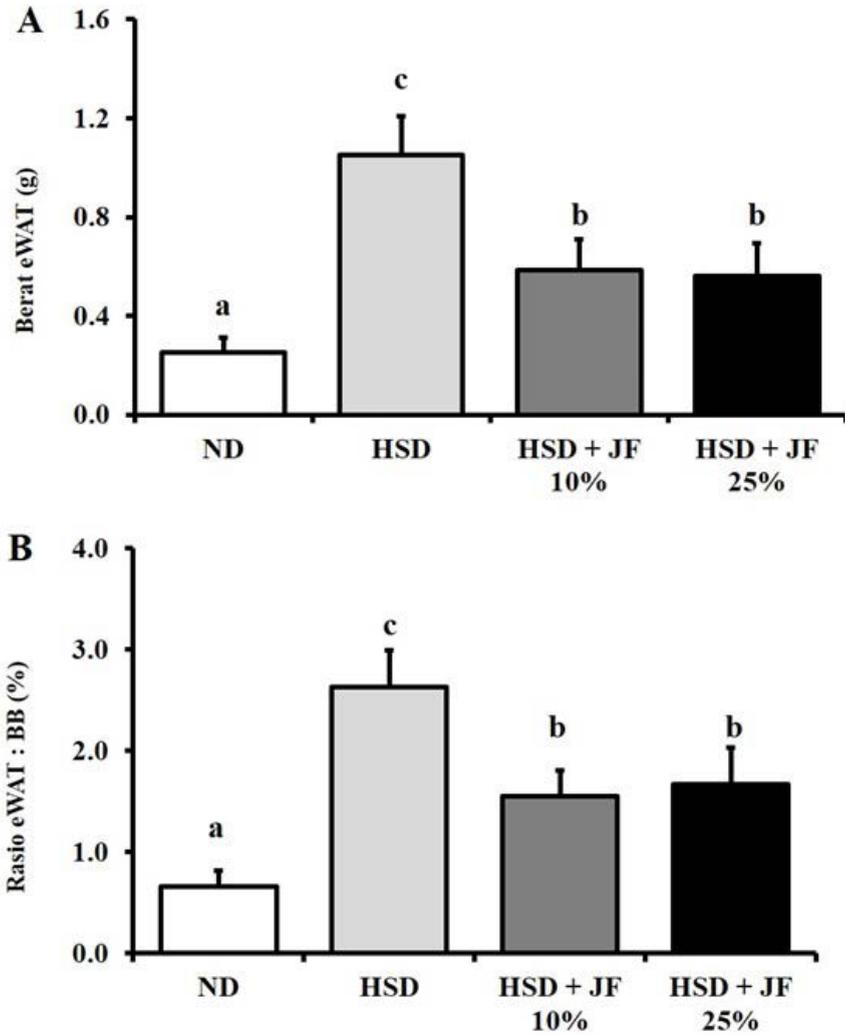


Gambar 5.9. Pengaruh Serat bengkung terhadap berat badan pada mencit yang diberi asupan pakan bergula tinggi (bubuk sukrosa padat 30%). Keterangan: BAT (brown adipose tissue, jaringan lemak coklat), ND (diet normal), HSD (high-sugar diet, diet tinggi gula), JF (jicama fiber, serat bengkung).

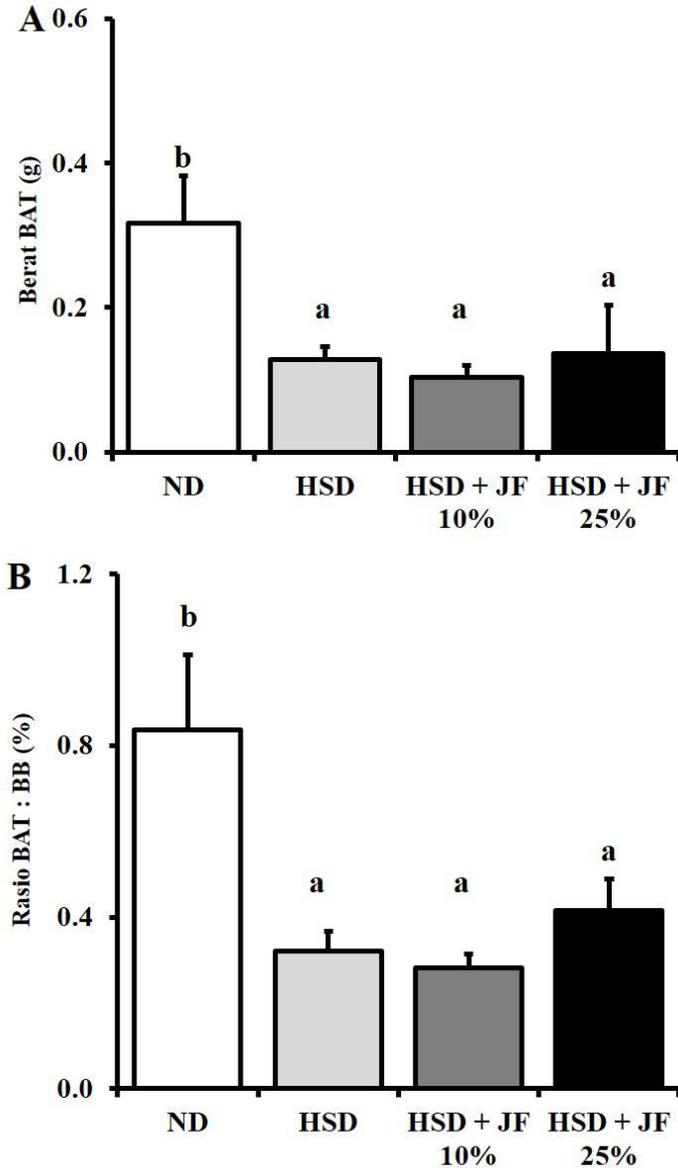
Berkebalikan dengan jaringan adiposa putih (WAT), analisis terhadap massa jaringan adiposa coklat (BAT) (**Gambar 5.12**) menemukan bahwa kelompok hewan uji yang mengkonsumsi makanan bergula tinggi memiliki bobot BAT lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Selanjutnya, asupan serat bengkung dosis 10% dan 25% tidak dapat menekan penurunan bobot BAT dan rasionya terhadap berat badan total. Akan tetapi, terdapat kecenderungan bahwa rasio bobot BAT dengan berat badan total lebih tinggi daripada kelompok yang hanya diberi pakan bergula tinggi (HSD) walau secara statistik tidak berbeda nyata.

HSD**HSD + JF 25%**

Gambar 5.10. Akumulasi jaringan adiposa putih di sekitar epididymis (eWAT; ditunjukkan panah hitam). HSD (high-sugar diet), JF (Jicama fiber, serat bengkung)



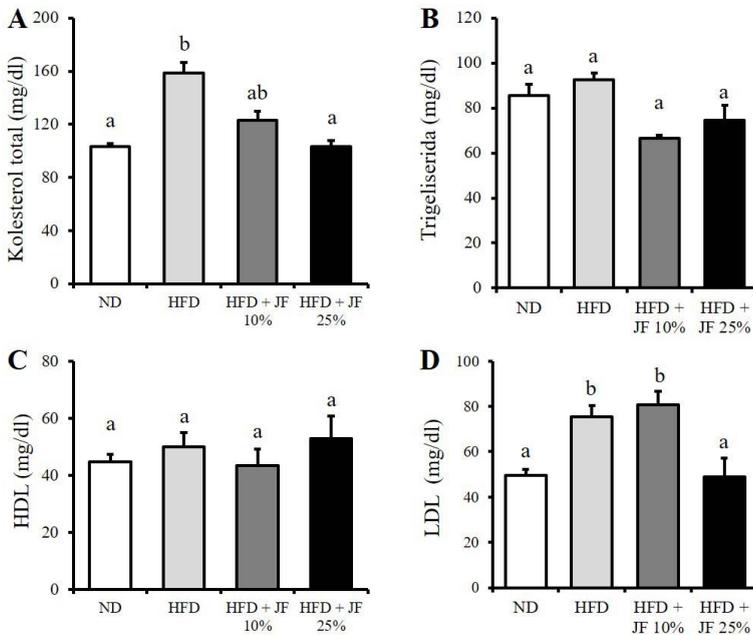
Gambar 5.11. Pengaruh serat bengkuang terhadap bobot jaringan adiposa putih (eWAT) pada mencit yang diberi pakan bergula tinggi (bubuk sukrosa padat). Keterangan: BAT (brown adipose tissue, jaringan lemak coklat), ND (diet normal), HSD (high-sugar diet, diet tinggi gula), JF (jicama fiber, serat bengkuang).



Gambar 5.12. Pengaruh serat bengkang terhadap bobot jaringan adiposa coklat (BAT) pada mencit yang diberi pakan bergula tinggi (bubuk sukrosa padat). Keterangan: BAT (brown adipose tissue, jaringan lemak coklat), ND (diet normal), HSD (high-sugar diet, diet tinggi gula), JF (jicama fiber, serat bengkang).

5.3. Efek Serat Bengkuang Terhadap Profil Lipid Darah Pada Kondisi Asupan Makanan Berlemak Tinggi

Konsumsi makanan berlemak tinggi (HFD) bukan saja memicu peningkatan berat badan berlebih sebagai konsekuensi penumpukan lemak di jaringan adiposa, tetapi juga dapat meningkatkan akumulasi lipid di dalam plasma darah. Hal ini juga dibuktikan dari penelitian yang telah dilakukan dimana setelah perlakuan dengan diet berlemak tinggi selama 8 minggu secara terus menerus, hewan percobaan mencit putih mengalami peningkatan kadar kolesterol total dan LDL secara signifikan (**Gambar 5.13 A dan D**). Suplementasi serat bengkuang dapat mencegah peningkatan kadar kolesterol total secara signifikan terutama pada dosis 25% pada hewan percobaan yang diberi pakan berlemak tinggi.



Gambar 5.13. Profil lipid plasma darah pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. ND (normal diet, diet rendah lemak), HFD (high-fat diet, diet tinggi lemak), (HFD + JF, diet tinggi lemak disuplementasi dengan serat bengkuang), huruf-huruf yang berbeda pada masing-masing bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik antar kelompok perlakuan.

Kadar trigliserida (**5.13 B**) juga cenderung lebih rendah pada kelompok hewan percobaan yang diberi serat bengkung dosis 10% dan 25%. Bahkan, secara konsisten juga lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak mengkonsumsi makanan berlemak tinggi. Namun, perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik. Adapun kadar HDL tidak mengalami perubahan yang nyata pada semua kelompok perlakuan setelah 8 minggu pemberian diet yang berbeda-beda (**Gambar 5.13 C**).

5.4. Bagaimana Kemungkinan Mekanisme Serat Bengkung Mencegah Obesitas dan Dislipidemia?

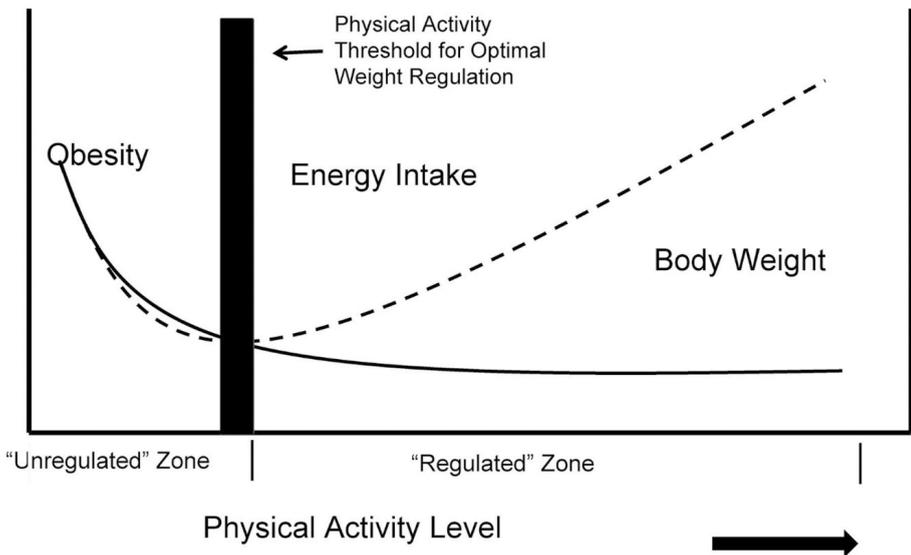
Data-data hasil pengujian pada hewan model secara konsisten mengindikasikan bahwa serat bengkung, terutama pada dosis yang lebih tinggi, efektif dalam mencegah perkembangan obesitas dan dislipidemia. Asupan serat bengkung dapat menghambat peningkatan berat badan berlebih pada mencit yang diberi pakan berlemak tinggi maupun yang diberi pakan bergula tinggi. Selaras dengan itu, serat bengkung juga dapat menekan akumulasi lemak pada jaringan adiposa putih (WAT) dan mencegah penurunan massa jaringan adiposa coklat (BAT) pada kondisi asupan makanan berlemak tinggi dan bergula tinggi. Serat bengkung juga dapat mencegah hipertrofi adiposit putih dan adiposit coklat.

Jika ditinjau dari parameter profil lipid plasma darah, serat bengkung juga secara signifikan dapat menekan peningkatan LDL dan kolesterol total pada kondisi asupan makanan berlemak tinggi. Serat bengkung juga berkecenderungan menurunkan kadar trigliserida kendati tidak signifikan. Selain itu, terdapat tendensi bahwa serat bengkung dosis tinggi mampu meningkatkan kadar HDL dalam darah.

Konsumsi makanan berlemak tinggi ataupun berkadar gula tinggi secara berlebihan atau dalam durasi yang cukup panjang telah terbukti dapat memicu munculnya penyakit metabolik terutama obesitas (Udomkasemsab and Prangthip, 2019). Hal tersebut disebabkan oleh surplus energi dimana jumlah energi dari makanan yang masuk ke tubuh (energy intake) melebihi energi yang terpakai untuk aktivitas kehidupan individu (energy expenditure). Surplus energi inilah yang kemudian akan disimpan di depot-depot energi terutama di jaringan adiposa putih (WAT). Secara mekanistik, lemak yang diabsorpsi berlebihan dari saluran pencernaan akan masuk ke

dalam sistem sirkulasi dan hati yang selanjutnya diakumulasi dalam jaringan adiposa putih (WAT). Konsekuensinya, massa jaringan adiposa putih akan bertambah secara signifikan yang berkontribusi besar terhadap peningkatan berat badan. Peningkatan berat badan sebagai manifestasi dari akumulasi lemak adalah karakteristik utama obesitas.

Hill, Wyatt and Peters (2012) mengilustrasikan peran kunci kesetimbangan antara jumlah konsumsi energi dan jumlah pemakaian energi dalam perkembangan obesitas (**Gambar 5.14**). Level aktivitas fisik sebagai bentuk pemakaian energi (energy expenditure) akan mengimbangi jumlah konsumsi energi yang meningkat (energy intake). Artinya, individu dapat terhindar dari kelebihan berat badan yang mengarah kepada obesitas jika konsumsi makannya disertai dengan aktivitas fisik yang tinggi. Akan tetapi, dalam kondisi aktivitas fisik yang rendah, konsumsi energi yang tinggi akan dengan cepat memicu obesitas. Terdapat titik ambang batas (treshlod) dimana level aktivitas fisik akan setara dengan jumlah konsumsi energi sehingga regulasi terhadap berat badan berada pada kondisi optimal.

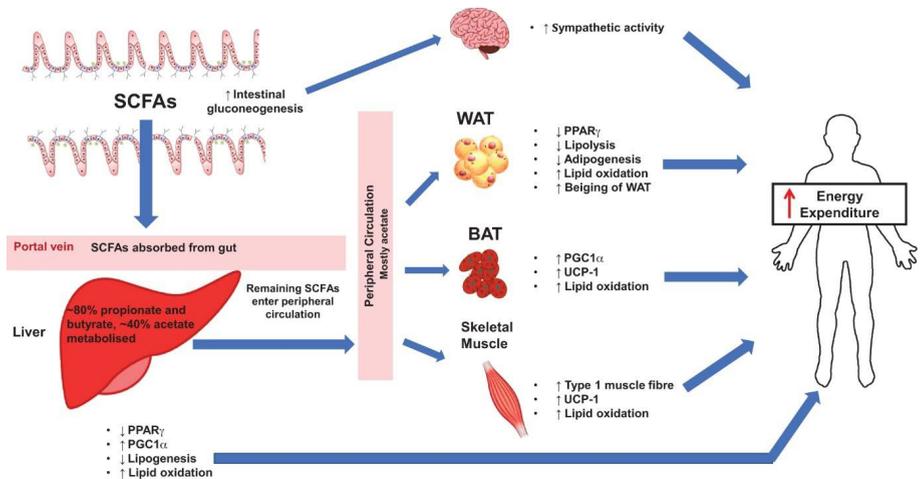


Gambar 5.14. Hubungan antara konsumsi energi (energy intake) dengan aktivitas fisik (bagian dari energy expenditure) dan perubahan berat badan (Sumber: Hill, Wyatt and Peters, 2012).

Bagaimana kemungkinan mekanisme serat bengkang dapat mencegah perkembangan obesitas dan dislipidemia yang dipicu oleh makanan berenergi tinggi (lemak dan gula)? **Kemungkinan pertama** adalah bahwa serat yang dikonsumsi secara bersamaan dengan makanan kaya lemak dan gula akan menurunkan laju absorpsi dari kedua komponen nutrisi tersebut di intestinum. Absorpsi lemak (dalam bentuk asam lemak) dan gula (dalam bentuk monosakarida seperti glukosa, fruktosa) yang optimal sangat tergantung kepada kinerja enzim-enzim yang terlibat dalam pemecahan lemak dan gula (misal enzim lipase dan amilase). Keberadaan serat dalam makanan akan meningkatkan viskositas bolus makanan sehingga menurunkan interaksi enzim-enzim pencernaan dengan substratnya berupa lemak dan gula. Konsekuensinya, lemak dan gula yang dimakan akan sedikit yang diabsorpsi di intestinum dan banyak dibuang melalui defekasi (bersama feses). Jika absorpsi dapat ditekan, maka kuantitas lemak dan gula yang masuk ke sistem sirkulasi dan jaringan tubuh akan lebih rendah. Dengan demikian, kelebihan energi juga dapat dicegah dan perkembangan obesitas dan dislipidemia dapat dihambat. Penelitian yang dilakukan oleh Shang *et al.* (2017) telah membuktikan bahwa kadar lemak yang terbuang bersama feses meningkat signifikan pada tikus model yang diberi pakan HFD yang disuplementasi dengan karbohidrat resisten dan serat. Selain itu, kadar garam empedu yang terbuang bersama feses juga tinggi. Garam empedu sangat penting dalam proses emulsi lemak di saluran cerna sehingga lemak dapat dipecah oleh enzim lipase. Ekskresi garam empedu mengindikasikan bahwa emulsifikasi lemak tidak berlangsung maksimal sebagai konsekuensi keberadaan serat bersama makanan. Penelitian lain membuktikan bahwa serat dapat menurunkan kerja enzim pencerna karbohidrat dalam saluran cerna sehingga makanan yang mengandung gula tidak akan diserap secara maksimal di intestinum (Capuano, 2017). Hal ini juga menjadi mekanisme penting dalam penghambatan obesitas yang diinduksi makanan bergula tinggi.

Kemungkinan **mekanisme kedua** dari serat bengkang dalam mencegah obesitas dan dislipidemia adalah bahwa produk fermentasi serat di caecum atau colon yang berupa asam-asam lemak rantai pendek (SCFAs; butirat, propionat, asetat) akan meningkatkan pemakaian energi (energy expenditure) (**Gambar 5.15**). Peningkatan SCFAs telah terbukti berasosiasi erat dengan stabilitas metabolisme lemak di jaringan dan di dalam darah (He *et*

al., 2020). Selain itu, SCFAs berperan penting dalam regulasi gula darah dan metabolisme energi (Chambers *et al.*, 2018). Secara mekanistik, SCFAs hasil fermentasi serat akan dimetabolisme di hati. Tetapi, sisanya akan memasuki sistem sirkulasi perifer dan mencapai jaringan-jaringan metabolik terutama WAT, BAT dan otot. Aktivitas SCFAs di jaringan-jaringan tersebut akan memacu peningkatan metabolisme energi yang bermanifestasi terhadap peningkatan laju pemakaian energi. Laju pemakaian energi yang tinggi akan mencegah terjadinya surplus energi yang masuk ke tubuh sehingga akan mencegah terjadinya obesitas dan gangguan metabolik yang berasosiasi dengannya. Kendati kemungkinan keterlibatan SCFAs ini sangat tinggi dalam memediasi khasiat antiobesitas dan antidislipidemia serat bengkuang, data-data tentang efek suplementasi serat bengkuang terhadap level produksi SCFAs belum tersedia. Hal ini layak menjadi fokus kajian pada penelitian-penelitian kedepan.



Gambar 5.15. Skema mekanisme asam lemak rantai pendek (SCFAs) sebagai produk fermentasi serat dalam meningkatkan laju metabolisme energi tubuh (Sumber: Sukkar *et al.*, 2019)

BAB 6

SERAT BENGMUANG SEBAGAI ANTI DIABETES

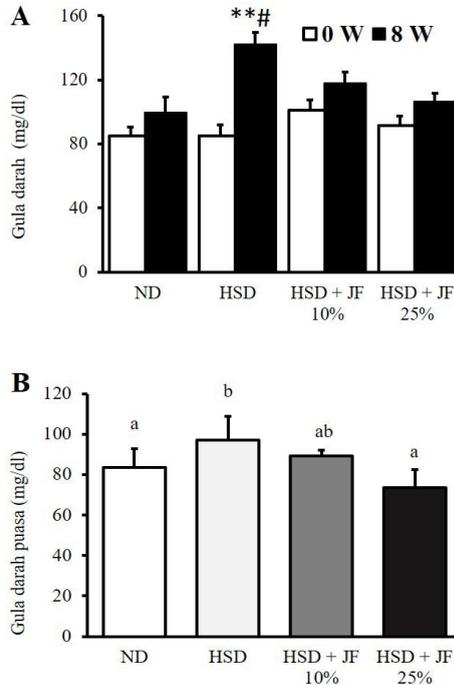
Diabetes melitus ditandai dengan peningkatan kadar gula darah di atas normal sebagai konsekuensi ketidakmampuan insulin dalam bekerja. Kegagalan fungsi insulin ini dapat terjadi karena degenerasi sel-sel beta pankreas yang memproduksi insulin atau dalam kondisi lain karena reseptor insulin di sel-sel targetnya (seperti adiposit, hepatosit, miosit) tidak responsif sehingga gagal dalam memediasi aksi insulin.

Untuk menginduksi terjadinya hiperglikemia sebagai indikator diabetes mellitus pada hewan model mencit putih, maka dilakukan beberapa skenario pengkondisian. Skenario pertama, mencit diberi asupan sukrosa kadar tinggi (30% sukrosa bubuk) bersama makanannya secara kontinyu selama 8 minggu. Skenario kedua, mencit diberi minuman bersukrosa tinggi (30% sukrosa cair pada botol minuman) selama 10 minggu. Skenario ketiga, mencit diinjeksi dengan alloxan untuk menginduksi degenerasi sel beta pankreas sehingga mencitnya mengidap diabetes mellitus. Dengan tiga skenario ini, maka dapat diketahui apakah suplementasi serat bengkung dapat mencegah atau memulihkan profil gula darahnya serta struktur pankreasnya. Berikut adalah paparan hasil-hasil temuan yang diperoleh.

6.1. Efek Serat Bengkung Terhadap Gula Darah dan Histologi Pankreas Pada Kondisi Asupan Makanan Bergula Tinggi

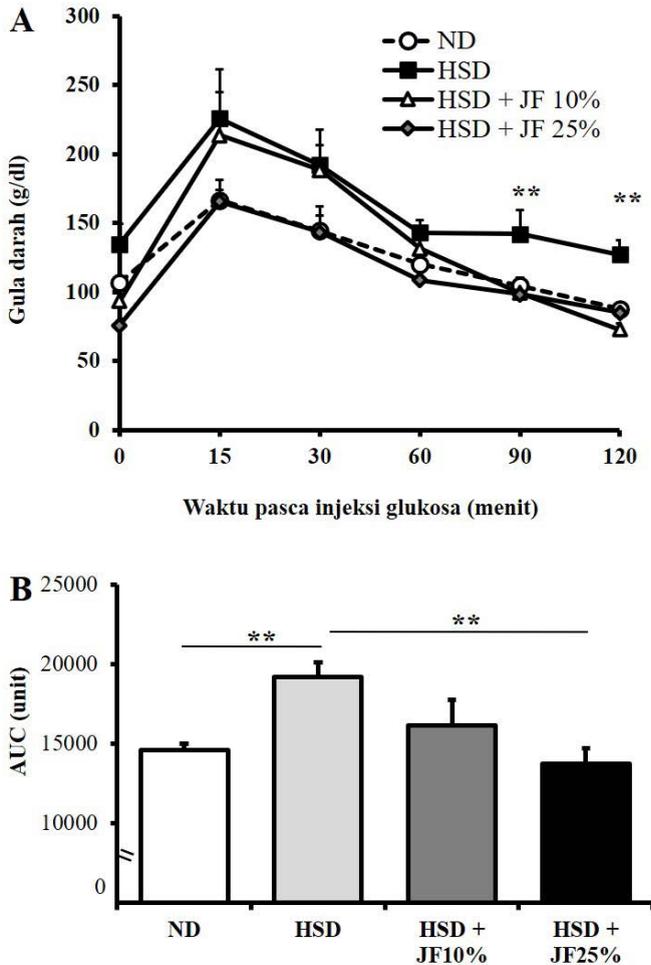
Untuk menganalisis efek asupan serat bengkung terhadap regulasi gula darah, maka mencit yang diberi pakan bergula tinggi (high-sugar diet, HSD) disuplementasi dengan serat bengkung dosis 10% dan 25% selama 8 minggu. Data hasil pengukuran gula darah sewaktu (random) (**Gambar 6.1A**) mengindikasikan bahwa pemberian pakan bergula tinggi (HSD) dapat meningkatkan gula darah secara signifikan setelah 8 minggu perlakuan. Sebaliknya, peningkatan gula darah yang diinduksi oleh asupan pakan bergula tinggi tersebut dapat dicegah dengan pemberian serat bengkung dosis 10% dan 25%. Antara dosis 10% dan 25% tidak terdapat

perbedaan efektivitas dalam mencegah kenaikan gula darah sewaktu. Selanjutnya, pengukuran gula darah puasa (**Gambar 6.1B**) pada akhir perlakuan menunjukkan bahwa asupan pakan bergula tinggi meningkatkan kadar gula darah puasa secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sedangkan suplementasi serat bengkung dosis 25% dapat menekan kenaikan gula darah puasa tersebut secara signifikan hingga setara dengan kelompok kontrol. Akan tetapi, untuk dosis serat bengkung 10%, efektivitasnya terhadap pencegahan kenaikan gula darah puasa masih belum optimal dimana secara statistik tidak berbeda nyata dengan kelompok yang diberi pakan bergula tinggi saja. Hal ini mengindikasikan bahwa diperlukan dosis serat yang lebih tinggi untuk menekan pengaruh negatif makanan bergula tinggi terhadap regulasi gula darah.



Gambar 6.1. Efek serat bengkung terhadap gula darah pada mencit yang diberi asupan pakan bergula tinggi (High-sugar diet). Keterangan: ND (normal diet, pakan standar tanpa sukrosa), HSD (high-sugar diet, 30% sukrosa bubuk), JF (jicama fiber, serat bengkung), 0W (awal perlakuan), 8W (minggu ke-8 perlakuan).

Selain gula darah sewaktu dan gula darah puasa, juga dilakukan uji toleransi terhadap glukosa (Glucose Tolerance Test, GTT) pada akhir perlakuan. Data hasil pengujian disajikan pada **Gambar 6.2**.



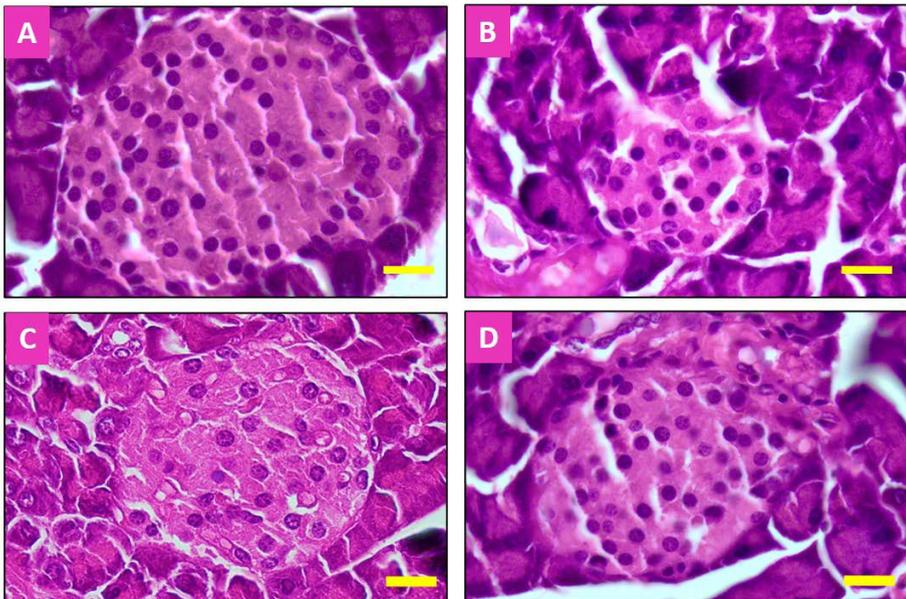
Gambar 6.2. Efek serat benkuang terhadap toleransi terhadap glukosa pada mencit yang diberi asupan pakan bergula tinggi (HSD). (A) Gula darah mencit yang diukur pada 5 interval waktu pasca injeksi glukosa secara intraperitoneal, (B) Area Under Curve yang diturunkan dari nilai gula darah. **) mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik ($P < 0.01$). Keterangan: ND (normal diet, pakan standar tanpa sukrosa), HSD (high-sugar diet, 30% sukrosa bubuk), JF (jicama fiber, serat benkuang).

Uji toleransi terhadap glukosa bertujuan untuk mengevaluasi secara tidak langsung kinerja insulin dalam merespon kenaikan gula darah yang sengaja diinduksi melalui penginjeksian larutan glukosa secara intraperitoneal. Jika kinerja insulin baik, maka kenaikan gula darah yang drastis akibat adanya tambahan glukosa dari luar tubuh (dalam hal ini melalui penginjeksian) akan dapat segera dinetralisir hingga kembali ke level normal dalam rentang waktu maksimum 2 jam pasca injeksi. Berdasarkan data hasil uji (**Gambar 6.2**) diketahui bahwa kelompok mencit yang diberi asupan pakan bergula tinggi (HSD) mengalami ketidaktoleransian terhadap glukosa dimana gula darah tetap dalam kategori tinggi pada rentang waktu 2 jam pasca injeksi glukosa. Sebaliknya, kelompok mencit yang diberi asupan serat bengkung baik dosis 10% maupun 25% mengalami deplesi gula darah setelah 2 jam pasca injeksi glukosa hingga ke level yang setara dengan kelompok kontrol. Akan tetapi, kelompok mencit yang diberi serat bengkung dosis 10% memiliki pola dinamika gula darah yang mirip dengan kelompok yang hanya diberi pakan bergula tinggi saja (HSD) terutama pada menit ke-15 dan 30 pasca injeksi glukosa.

Data hasil kalkulasi AUC (**Gambar 6.2B**) memperlihatkan bahwa level gula darah secara signifikan selalu tinggi selama periode pengujian (GTT) pada kelompok yang hanya diberi asupan pakan bergula tinggi saja. Sedangkan pada kelompok yang diberi serat bengkung dosis 25%, dinamika gula darahnya dari waktu ke waktu selama rentang pengujian sama dengan kelompok kontrol. Adapun untuk kelompok mencit yang diberi serat dosis 10% hanya memperlihatkan kecenderungan perbaikan dari toleransi terhadap glukosa, tetapi belum berbeda secara signifikan dengan kelompok yang diberi pakan bergula tinggi (HSD) saja. Kondisi ini bermakna bahwa hanya serat bengkung dosis 25% yang efektif dalam menjaga kenormalan toleransi terhadap glukosa pada hewan model yang diberi perlakuan pakan bergula tinggi.

Selain dari pengukuran gula darah dan toleransi terhadap glukosa, selanjutnya juga dilakukan pemeriksaan terhadap struktur histologis pankreas meliputi area *islet of Langerhans* dimana terdapat populasi sel-sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Selanjutnya juga dilakukan observasi terhadap jaringan eksokrin pankreas (acinar). Keberadaan adiposa ektopik di jaringan pankreas juga diamati. Observasi mikroskopis terhadap *islet of Langerhans* (**Gambar 6.3**) menemukan bahwa ukuran islet mengecil pada

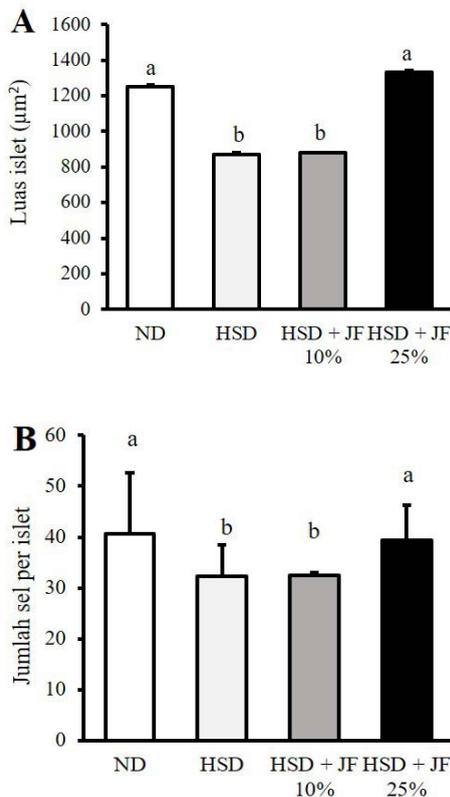
kelompok yang diberi pakan bergula tinggi saja (HSD) dibandingkan dengan kontrol. Sedangkan pada kelompok yang diberi asupan serat bengkuang dosis 10% dan 25%, ukuran *islet* relatif normal dan lebih besar dibandingkan kelompok HSD. Hasil pengukuran luas *islet* (**Gambar 6.4**) mengindikasikan bahwa luas *islet* pada kelompok HSD dan HSD + JF10% mengalami penurunan secara signifikan dibandingkan dengan kontrol. Sedangkan pada kelompok HSD + JF 25%, rata-rata luas islet tidak berbeda signifikan dengan kelompok kontrol.



Gambar 6.3. Foto mikroskop islet of Langerhans pankreas mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. (A) Mencit yang diberi diet normal (ND), (B) HSD, (C) HSD + JF 10%, (D) HSD + JF 25%. Skala pada gambar = 5 μ m. Pewarnaan HE. Keterangan: ND (normal diet, pakan standar tanpa sukrosa), HSD (high-sugar diet, 30% sukrosa bubuk), JF (jicama fiber, serat bengkuang).

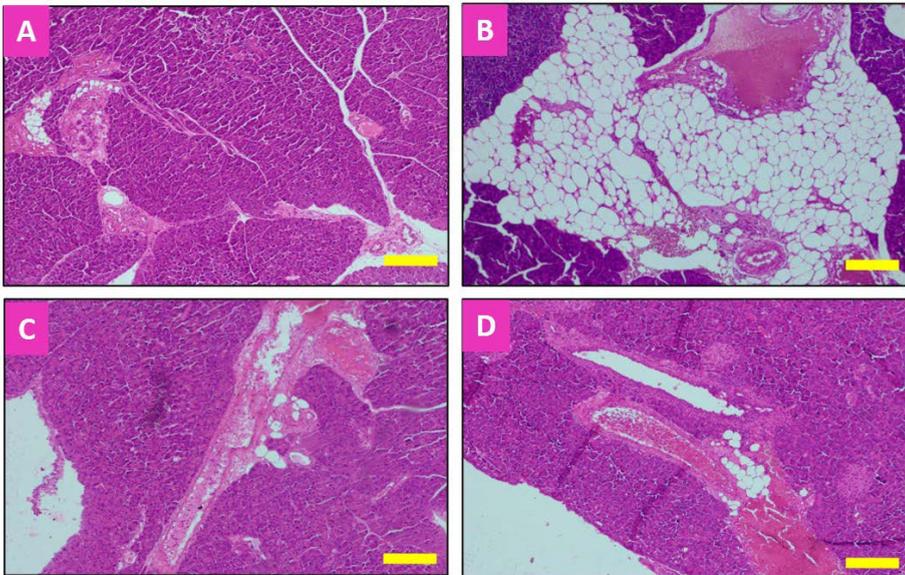
Selaras dengan ukuran *islet*, jumlah total sel per *islet* juga lebih sedikit pada kelompok yang diberi pakan bergula tinggi saja (HSD) dan kelompok yang diberi serat bengkuang 10% (HSD + JF10%), jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (ND). Sebaliknya, kelompok yang diberi serat bengkuang 25% (HSD + JF 25%)

memiliki rata-rata jumlah sel per *islet* yang tidak berbeda nyata dengan kontrol. Kendati dalam penelitian kami ini tidak digunakan pewarnaan spesifik untuk mengidentifikasi sel-sel beta, tapi diduga kuat bahwa penurunan jumlah sel total islet dari kelompok HSD dan HSD + JF 10% merefleksikan reduksi sel-sel beta pankreas akibat paparan gula tinggi. Sedangkan pada kelompok yang diperlakukan dengan HSD + JF 25%, diduga bahwa jumlah sel beta di *islet* tetap dalam level normal kendati mengkonsumsi makanan bergula tinggi. Hal ini mengindikasikan efektivitas serat bengkang terutama pada dosis 25% dalam mencegah degenerasi sel-sel beta pankreas akibat konsumsi rutin makanan bergula tinggi.



Gambar 6.4. Luas islet dan jumlah sel per islet pada pankreas mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. Keterangan: ND (normal diet, pakan standar tanpa sukrosa), HSD (high-sugar diet, 30% sukrosa bubuk), JF (jicama fiber, serat bengkang).

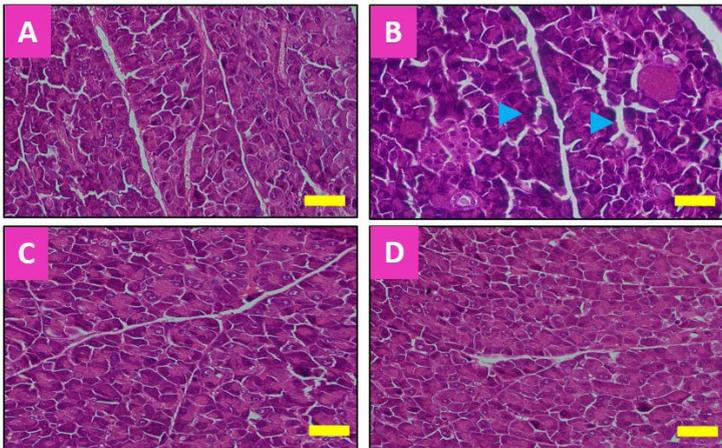
Asupan makanan bergula tinggi biasanya juga menyebabkan akumulasi lemak ektopik (ectopic adiposity) dimana jaringan adiposa menumpuk di dalam jaringan penyusun organ lain termasuk di pankreas. Oleh sebab itu, pada eksperimen, selain dari observasi degenerasi islet of Langerhans dari pankreas, juga dilakukan pemeriksaan adipositas ektopik di pankreas (**Gambar 6.5**). Dari hasil observasi, diketahui bahwa terdapat banyak sekali jaringan adiposa putih terakumulasi di pankreas mencit yang diberi perlakuan dengan HSD (**Gambar 5.5B**). Sebaliknya, akumulasi adiposa ektopik sangat sedikit pada kelompok yang disuplementasi dengan serat benguang baik dosis 10% maupun 25% (**Gambar 6.5C-D**).



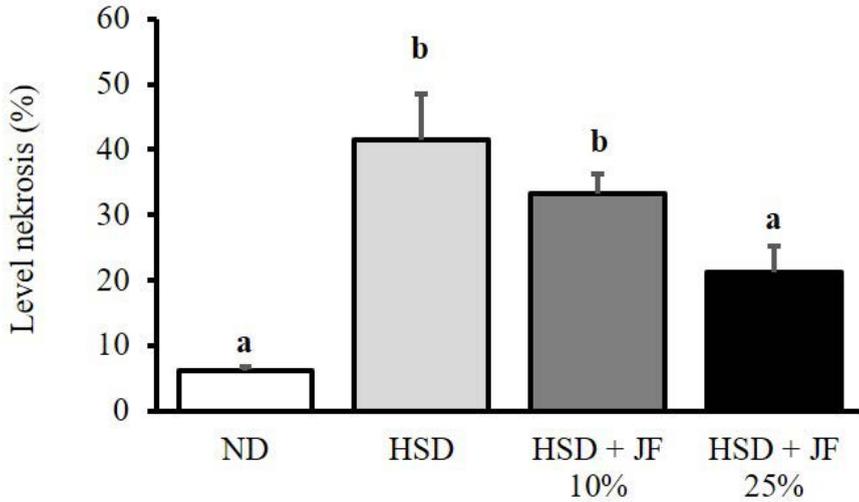
Gambar 6.5. Foto mikroskop pankreas yang memperlihatkan adiposa ektopik pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. (A) mencit diberi diet normal (ND), (B) HSD, (C) HSD + JF 10%, (D) HSD + JF 25%. Skala pada gambar = 50 μ m. Keterangan: ND (normal diet, pakan standar tanpa sukrosa), HSD (high-sugar diet, 30% sukrosa bubuk), JF (jicama fiber, serat benguang).

Degenerasi pada pankreas akibat paparan gula tinggi bukan saja terjadi di *islet of Langerhans* dimana sel-sel endokrin penghasil hormon (insulin, glukagon, somatostatin) berada, tetapi juga dapat

meluas ke jaringan eksokrin yang didominasi oleh sel-sel acinar. Untuk melihat apakah suplementasi serat bengkung juga dapat memproteksi sel-sel acinar dalam kondisi asupan makanan bergula tinggi, maka dilakukan pemeriksaan mikroskopis sekaligus kuantifikasi tingkat kerusakan dengan menghitung jumlah sel acinar yang mengalami nekrosis. Data hasil pemeriksaan (**Gambar 6.6**) mengindikasikan bahwa kelompok yang diberi perlakuan pakan bergula tinggi saja (HSD) mengalami degenerasi sel-sel eksokrin yang parah dimana terdapat banyak nekrosis dan disintegrasi jaringan serta munculnya jaringan fibrosa (penanda fibrosis). Sebaliknya, pada kelompok yang diberi serat bengkung, tingkat kerusakan sel-sel eksokrin lebih rendah. Pada dosis serat bengkung 25%, struktur jaringan eksokrin jauh lebih baik dimana tingkat degenerasi jauh lebih rendah daripada kelompok HSD dan HSD yang disuplementasi serat 10%. Kuantifikasi sel acinar yang mengalami nekrosis (**Gambar 6.7**) juga membuktikan bahwa asupan serat bengkung dosis 25% efektif dalam mencegah degenerasi sel-sel eksokrin pankreas, kendati level degenerasinya masih cenderung lebih tinggi daripada kontrol yang tidak diberi asupan pakan bergula tinggi.



Gambar 6.6. Foto mikroskop jaringan acinar pankreas pada mencit yang diperlakukan selama 8 minggu. (A) mencit yang diberi diet normal (ND), (B) HSD, (C) HSD + JF 10%, (D) HSD + JF 25%. Skala pada gambar 20 μ m. Keterangan: ND (normal diet, pakan standar tanpa sukrosa), HSD (high-sugar diet, 30% sukrosa bubuk), JF (jicama fiber, serat bengkung).



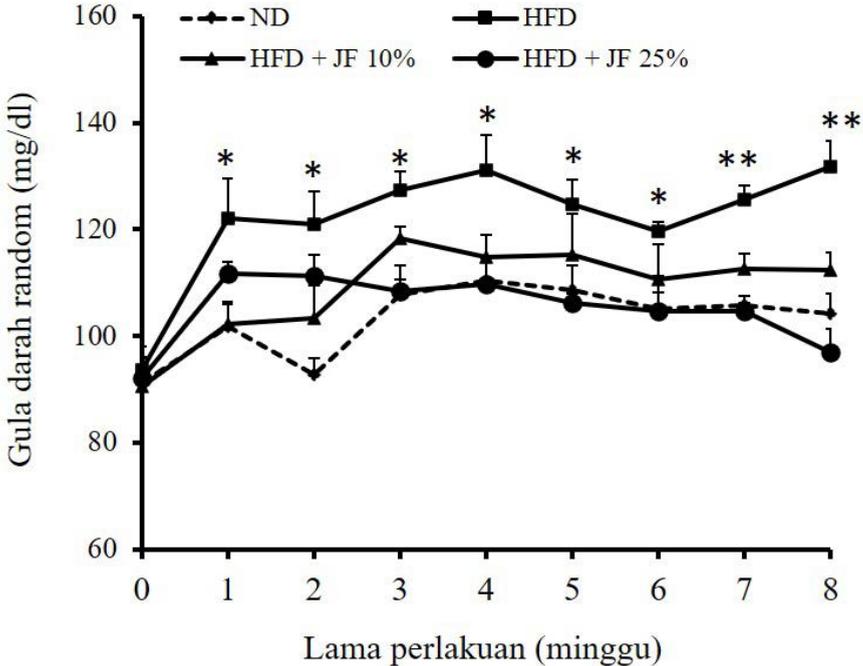
Gambar 6.7. Persentase sel-sel yang mengalami nekrosis pada jaringan eksokrin pankreas pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. Keterangan: ND (normal diet, pakan standar tanpa sukrosa), HSD (high-sugar diet, 30% sukrosa bubuk), JF (jicama fiber, serat bengkung).

6.2. Efek Serat Bengkuang Terhadap Gula Darah dan Pankreas Pada Kondisi Asupan Makanan Berlemak Tinggi

Kondisi hiperglikemia sebagai manifestasi disregulasi gula darah bukan saja disebabkan oleh konsumsi makanan bergula tinggi, tetapi juga dapat dipicu oleh konsumsi makanan berlemak tinggi (HFD). Untuk menguji efektivitas serat bengkung dalam mencegah dampak negatif berupa disregulasi gula darah yang dipicu oleh HFD (indikator perkembangan diabetes mellitus tipe 2), maka hewan uji mencit putih diberi asupan HFD dan secara bersamaan disuplementasi dengan serat bengkung. Hasil pengukuran gula darah sewaktu (random) selama 8 minggu perlakuan disajikan pada **Gambar 6.8**.

Berdasarkan data gula darah sewaktu yang diukur setiap minggunya, diketahui bahwa pemberian makanan berlemak tinggi memicu kenaikan gula darah secara signifikan pada mencit putih sejak minggu pertama perlakuan. Sebaliknya, suplementasi serat bengkung pada dosis 10% dan 25% mampu menjaga level gula

darah tetap pada batas normal (normoglikemik). Dalam hal ini, stabilitas gula darah pada kelompok yang diberi asupan serat bengkung 25% memiliki pola yang hampir mirip dengan kelompok kontrol (yang hanya diberi pakan normal rendah lemak, ND).

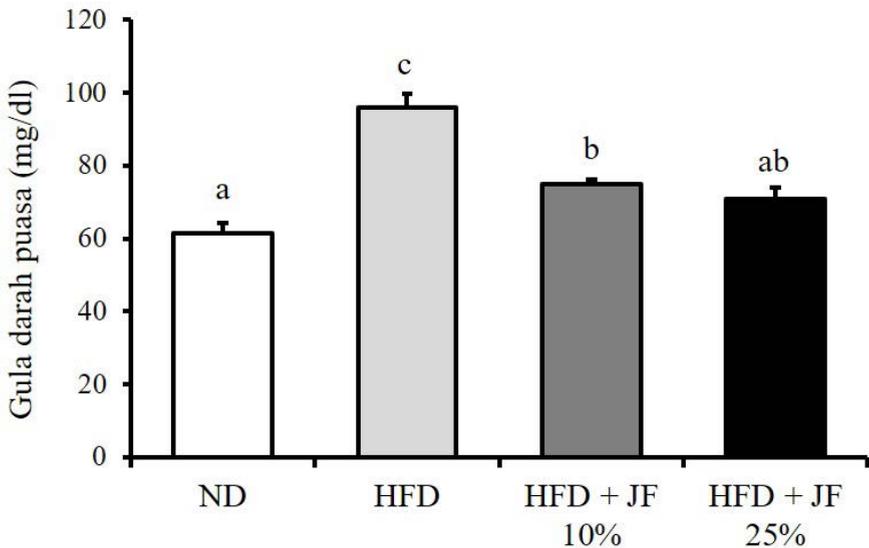


Gambar 6.8. Gula darah random (sewaktu) pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. ND (diet normal), HFD (diet tinggi lemak), JF (serat bengkung). * mengindikasikan kesignifikan perbedaan berdasarkan uji statistik.

Pada akhir perlakuan juga dilakukan pengukuran gula darah puasa (**Gambar 6.9**). Seperti halnya gula darah sewaktu, gula darah puasa juga memperlihatkan bahwa kelompok yang diberi perlakuan makanan berlemak tinggi (HFD) mengalami kenaikan kadar gula darah puasa secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol (ND). Sementara, suplementasi serat baik 10% maupun 25% mampu mencegah kenaikan gula darah puasa tersebut sehingga levelnya mendekati kadar gula darah puasa pada kelompok kontrol. Jika dibandingkan secara statistik, level gula darah pada kelompok yang diberi serat bengkung secara

signifikan lebih rendah daripada kelompok yang hanya diberi HFD saja. Hal ini mengindikasikan bahwa serat bengkuang efektif dalam mencegah kenaikan gula darah puasa yang dipicu oleh konsumsi makanan berlemak tinggi (HFD).

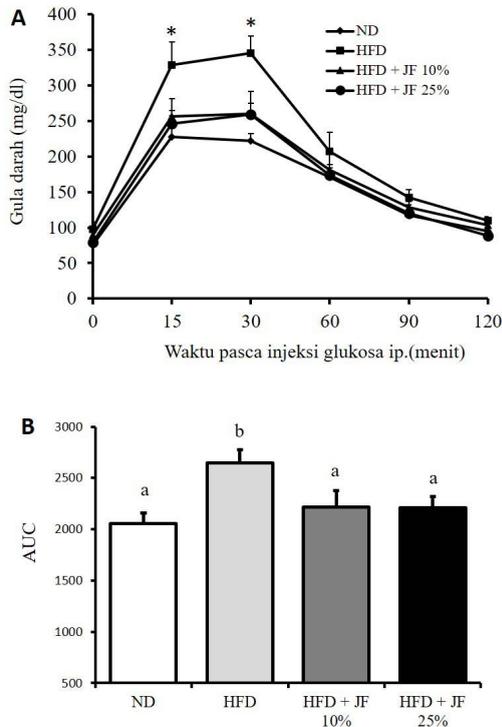
Selanjutnya, untuk menganalisis kemampuan sistem regulasi gula darah dalam tubuh hewan uji, maka pada akhir perlakuan juga diuji toleransi mencit putih terhadap glukosa (glucose tolerance test, GTT). GTT secara tidak langsung dapat merefleksikan bagaimana kinerja insulin dalam menstabilkan gula darah ketika gula darah mengalami kenaikan (dalam hal ini dengan menginjeksikan larutan glukosa 20% secara intraperitoneal). Data hasil GTT disajikan pada **Gambar 6.10**.



Gambar 6.9. Gula darah puasa pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. ND (diet normal), HFD (diet tinggi lemak), JF (serat bengkuang). Huruf-huruf yang berbeda pada tiap bar mengindikasikan kesignifikan perbedaan berdasarkan uji statistik.

Hasil uji toleransi glukosa mengindikasikan bahwa kelompok mencit yang diberi pakan berlemak tinggi saja (HFD) mengalami gangguan sistem regulasi gula darah (diduga terutama karena kinerja insulin menurun) dimana level gula darahnya secara signifikan lebih tinggi hingga 30 menit pasca injeksi glukosa secara intraperitoneal

(**Gambar 6.10A**). Sebaliknya, pada kelompok yang diberi asupan HFD yang disuplementasi dengan serat benguang dosis 10% dan 25%, dinamika level gula darahnya memiliki pola yang mirip dengan kelompok kontrol. Pola tersebut juga dikonfirmasi berdasarkan nilai area di bawah kurva (AUC) (**Gambar 6.10B**) dimana rata-rata AUC pada kelompok yang diberi serat benguang secara signifikan lebih rendah daripada kelompok HFD. Temuan ini menyiratkan makna bahwa disregulasi gula darah yang mencerminkan gangguan kinerja insulin sebagai manifestasi konsumsi makanan berlemak tinggi dapat ditangkal dengan suplementasi serat benguang.

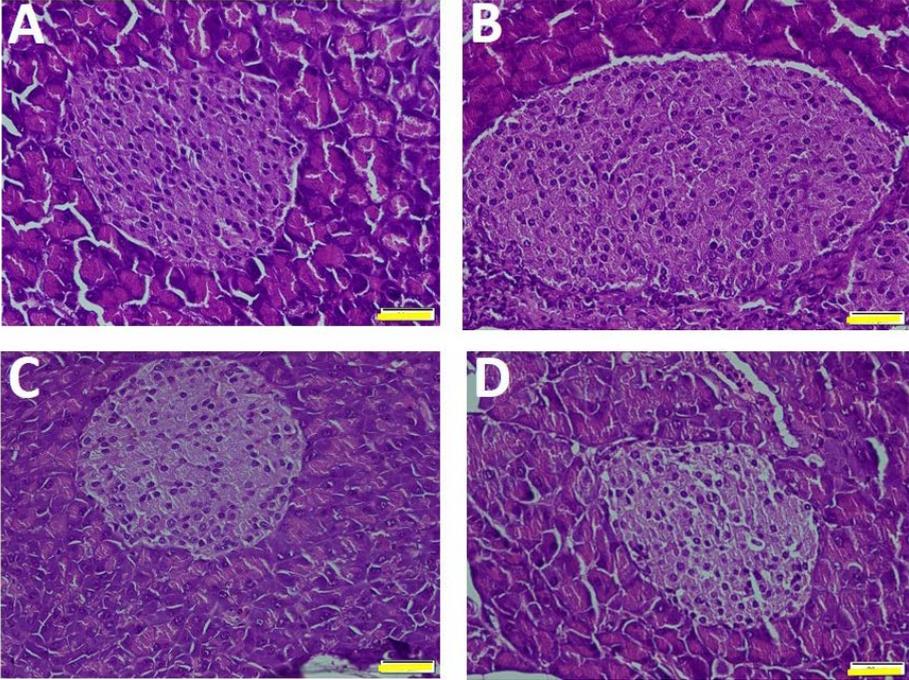


Gambar 6.10. Efek asupan serat benguang terhadap toleransi glukosa pada mencit yang diberi pakan berlemak tinggi. (A) Gula darah pada uji toleransi glukosa (GTT), (B) Area di bawah kurva (AUC) yang dikalkulasi dari data pada grafik dinamika gula darah pada A. ND (diet normal), HFD (diet tinggi lemak), JF (serat benguang). Tanda (*) atau huruf-huruf kecil yang berbeda pada tiap bar mengindikasikan kesignifikan perbedaan berdasarkan uji statistik. Ip. (intraperitoneal).

Homeostasis gula darah tidak terlepas dari peran pankreas sebagai produsen hormon insulin dan glukagon. Insulin diproduksi oleh sel-sel beta pankreas yang menjadi populasi terbesar di islet of Langerhans. Hasil pemeriksaan mikroskopis terhadap islet of Langerhans menunjukkan bahwa kelompok mencit yang diberi pakan berlemak tinggi saja (HFD) mengalami hipertrofi islet dimana ukuran islet jauh lebih besar daripada kondisi normal (**Gambar 6.11B vs A**). Hal sebaliknya ditemukan pada mencit yang pakan HFDnya disuplementasi dengan serat bengkung 10% dan 25% dimana ukuran islet relatif sama dengan kelompok kontrol (**Gambar 6.11C dan D**).

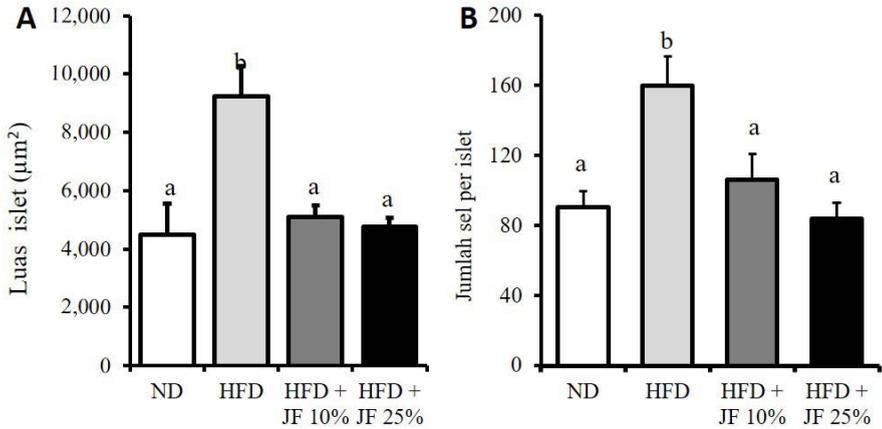
Data pengukuran luas islet membuktikan bahwa mencit yang diberi HFD saja mengalami penambahan ukuran islet secara signifikan lebih dari dua kali lipat dibandingkan dengan kontrol dan kelompok yang diberi serat bengkung 10% dan 25% (**Gambar 6.12A**). Penghitungan jumlah sel total per islet mengindikasikan bahwa suplementasi serat bengkung mampu secara efektif mencegah peningkatan jumlah islet yang berlebihan (hiperplasia) yang dipicu oleh konsumsi makanan berlemak tinggi.

Terjadinya hipertrofi dan hiperplasia pada pankreas berasosiasi erat dengan resistensi insulin (Kahn, Hull and Utzschneider, 2006). Dalam hal ini, asupan makanan berlemak tinggi yang kontinyu akan memicu akumulasi adiposa berlebih yang kemudian bermanifestasi kepada terjadinya inflamasi pada jaringan-jaringan yang menjadi target kerja insulin (adiposa putih, otot, hati dan lain-lain). Inflamasi tersebut akan menyebabkan disfungsi reseptor insulin sehingga terjadi resistensi insulin. Resistensi ini akan memicu diproduksinya insulin secara besar-besaran dalam rangka mengkompensasi kebutuhannya untuk menurunkan gula darah. Sebagai konsekuensinya, sel-sel beta pankreas akan mengalami multifikasi berlipat ganda yang juga disertai hipertrofi islet seperti yang ditemukan dari pemeriksaan mikroskopis pankreas. Menariknya, hipertrofi tidak terjadi pada mencit yang diberi asupan serat bengkung kendati tetap mengkonsumsi makanan berlemak tinggi. Hal ini mengindikasikan bahwa serat bengkung efektif dalam mencegah terjadinya resistensi insulin yang dipicu oleh makanan berlemak tinggi (Gregor and Hotamisligil, 2011).

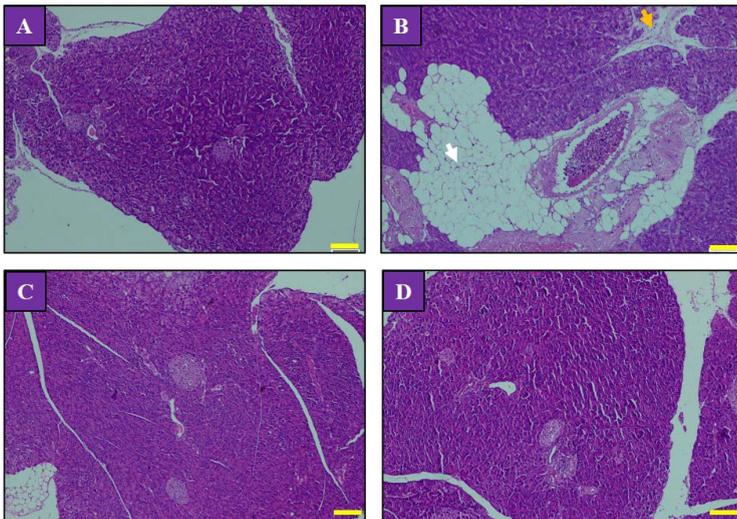


Gambar 6.11. Foto mikroskop islet of Langerhans pankreas mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. (A) Kontrol yang diberi diet normal (ND), (B) kelompok yang diberi HFD, (C) HFD + serat benguang 10%, (D) HFD + serat benguang 25%. Pewarnaan jaringan dengan HE. Skala 40 μm .

Selain dari pemeriksaan terhadap islet, juga diobservasi keberadaan akumulasi adiposa ektopik di jaringan pankreas secara mikroskopis (**Gambar 6.13**). Sesuai ekspektasi bahwa asupan pakan berlemak tinggi (HFD) pada mencit akan memicu adipositas jaringan pankreas dimana ditemukan akumulasi lemak yang dominan dibandingkan dengan kelompok kontrol (**Gambar 6.13B vs A**). Selain adipositas, juga didapati adanya jaringan fibrosa pada pankreas mencit kelompok HFD yang mengindikasikan adanya degenerasi pada jaringan pankreas yang kemudian diganti oleh jaringan fibrosa tersebut (fibrosis). Sebaliknya, suplementasi serat benguang baik dosis 10% maupun 25% dapat mencegah terjadinya adipositas pankreas dan fibrosis.



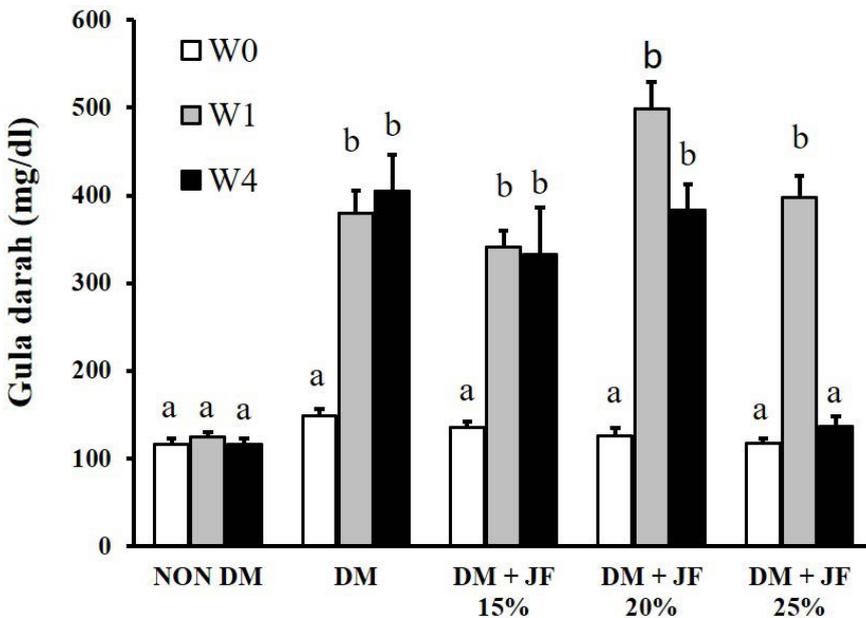
Gambar 6.12. Efek serat bengkung terhadap luas *islet of Langerhans* dan jumlah total sel per *islet* pada mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. ND (kontrol, pakan normal), HFD (pakan berlemak tinggi), JF (serat bengkung). Huruf-huruf kecil yang berbeda di atas bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik.



Gambar 6.13. Foto mikroskop pankreas yang mengindikasikan adanya adiposa ektopik pada mencit yang diperlakukan selama 8 minggu . (A) Kontrol yang diberi diet normal (ND), (B) kelompok yang diberi HFD, (C) HFD + serat bengkung 10%, (D) HFD + serat bengkung 25%. Pewarnaan jaringan dengan HE. Skala 100 µm.

6.3. Efek Serat Bengkuang Terhadap Gula Darah dan Pankreas Pada Kondisi Diabetes Mellitus Tipe-1

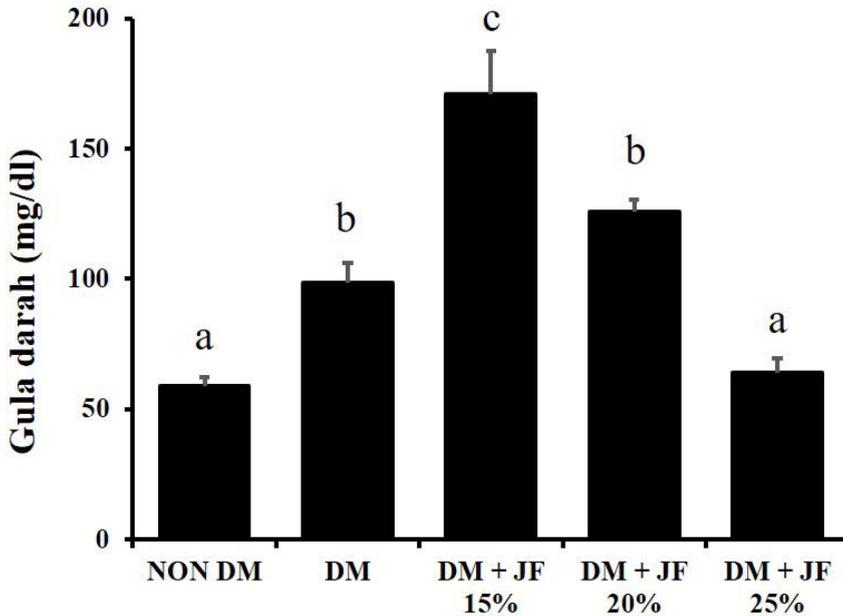
Untuk mendemonstrasikan efektivitas serat bengkuang dalam mengatasi peningkatan gula darah dan degenerasi pankreas pada kondisi diabetes mellitus, maka hewan uji mencit putih terlebih dahulu dikondisikan mengidap diabetes mellitus dengan injeksi alloxan. Alloxan diketahui dapat menimbulkan degenerasi sel beta pankreas secara spesifik sehingga mencit akan mengalami defisiensi insulin dan gula darahnya melonjak drastis (sebagai model diabetes mellitus tipe-1). Data pengukuran gula darah sewaktu pada mencit sebelum dan setelah injeksi alloxan disajikan pada **Gambar 6.14**.



Gambar 6.14. Efek serat bengkuang terhadap profil gula darah sewaktu pada mencit diabetes mellitus yang diinduksi dengan alloxan. (W0) Gula darah sebelum injeksi alloxan secara intraperitoneal, (W1) gula darah setelah seminggu pasca injeksi alloxan, (W4) Gula darah setelah 4 minggu pasca diinjeksi dengan alloxan. DM (diabetes mellitus yang diinduksi alloxan), JF (jicama fiber; serat bengkuang). Huruf kecil yang berbeda di atas setiap bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik.

Sebelum diinjeksi alloxan (W0), semua mencit memiliki gula darah dalam kisaran normal (normoglisemik). Selanjutnya, pada kelompok kontrol yang tidak diinjeksi alloxan (non-DM), gula darah tetap dalam level normal hingga minggu ke-4 perlakuan. Sebaliknya, mencit yang diinjeksi alloxan mengalami peningkatan gula darah sangat drastis setelah seminggu pasca injeksi alloxan dengan kisaran di atas 300 mg/dl. Hal tersebut mengindikasikan bahwa mencit berhasil diinduksi mengidap diabetes mellitus dengan alloxan. Sesuai desain eksperimen, satu kelompok mencit yang mengidap diabetes mellitus tidak diberi serat bengkung melainkan hanya diberi asupan pakan normal, sedangkan kelompok-kelompok lainnya diberi serat bengkung dengan dosis berbeda-beda dalam pakan normal tersebut (15%, 20%, dan 25%). Gula darah pada mencit diabetes yang diberi asupan serat 25% mengalami penurunan signifikan setelah empat minggu perlakuan, sedangkan pemberian serat bengkung dengan dosis 15% dan 20% tidak memberikan efek penurunan gula darah. Data ini menunjukkan bahwa dosis serat menentukan efektivitasnya dalam mengatasi diabetes mellitus dimana khasiat anti diabetesnya optimum pada dosis tertinggi (25%).

Data gula darah puasa (**Gambar 6.15**) juga mengindikasikan bahwa suplementasi serat bengkung dosis 25% efektif dalam menurunkan kadar gula darah puasa pada mencit pengidap diabetes mellitus yang diinduksi alloxan. Sebaliknya, serat bengkung pada dosis yang lebih rendah (15% dan 20%) belum mampu memberikan efek bermakna. Bahkan, level gula darah puasa pada kelompok mencit diabetes yang diberi asupan serat bengkung 15% secara signifikan lebih tinggi daripada mencit diabetes mellitus yang tidak diberi serat bengkung.



Gambar 6.15. Efek serat bengkung terhadap gula darah puasa mencit diabetes melitus yang diinduksi alloxan. DM (diabetes mellitus yang diinduksi alloxan), JF (jicama fiber; serat bengkung).

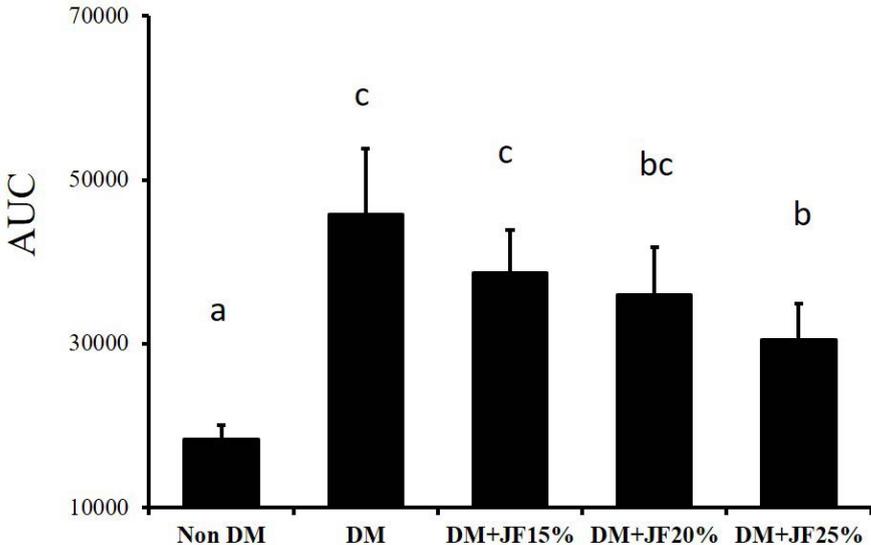
Uji toleransi glukosa (GTT) yang dilakukan diakhir perlakuan (**Table 6.1**) mengindikasikan bahwa suplementasi serat bengkung memperbaiki regulasi gula darah pada mencit pengidap diabetes mellitus. Hal ini dibuktikan dengan kecenderungan penurunan gula darah lebih cepat pasca injeksi glukosa intraperitoneal pada kelompok-kelompok mencit yang diberi asupan serat bengkung dibandingkan dengan kelompok mencit diabetes yang hanya diberi pakan biasa tanpa serat bengkung. Akan tetapi, dari tiga level dosis serat, semuanya belum mampu menurunkan gula darah hingga setara dengan kelompok kontrol (mencit non-diabetes). Kalkulasi luas area di bawah kurva (AUC; **Gambar 6.16**) juga mencerminkan pola yang sama dimana dosis serat bengkung 25% mampu memperbaiki toleransi glukosa pada mencit diabetes tetapi efeknya belum dapat mengembalikan daya toleransi hingga ke level non-diabetes.

Tabel 6.1. Kadar Gula Darah Mencit Pada Uji Toleransi Terhadap Glukosa (GTT)

Perlakuan	Gula darah (mg/dl) menit ke-					
	0	15	30	60	90	120
Kontrol	122.8±9.21 ^a	126.6±3.50 ^a	157.4±16.87 ^a	177±17.94 ^a	151±12.46 ^a	127±16.20 ^a
DM	310.4±1.88 ^c	373.4±75.68 ^b	398.6±75.60 ^c	385.4±71.53 ^c	406±72.49 ^c	361.20±69.79 ^b
DM+JF 15%	217.4±47.26 ^b	149.4±45.52 ^{ab}	191.2±53.71 ^{ab}	194.2±44.63 ^{ab}	257±46.09 ^a	260.80 ±9.77 ^{ab}
DM+JF 20%	170.2±22.15 ^a	211.6±43.49 ^a	215.8±48.02 ^b	190 ±44.31 ^a	252.8±51.60 ^a	323.40±55.94 ^{ab}
DM+JF 25%	172.4±32.29 ^a	220.8±16.94 ^a	246.8±20.71 ^b	238.4±40.24 ^a	265±22.45 ^b	244.80±73.54 ^{ab}

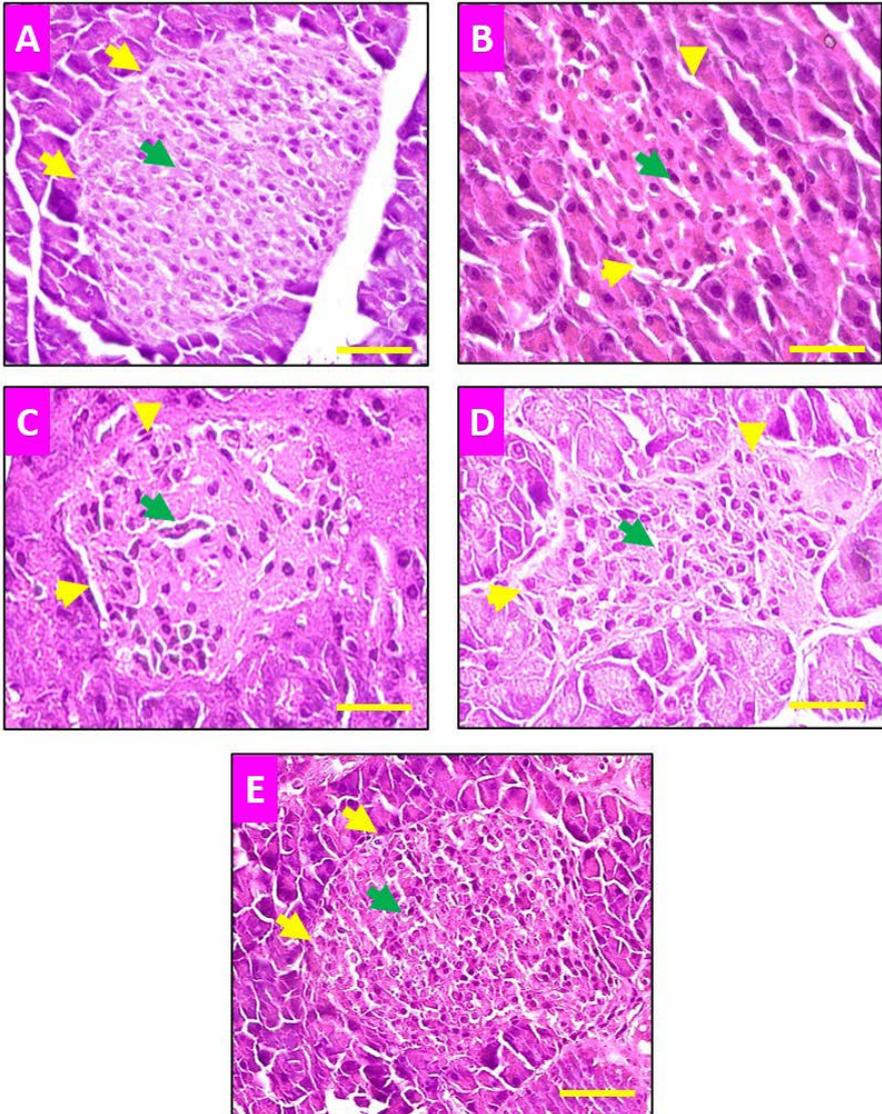
Keterangan: data gula darah pasca injeksi glukosa intraperitoneal disajikan dalam mean ±SE. Huruf-huruf kecil yang berbeda pada kolom yang sama mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik. DM (diabetes mellitus), JF (jicama fiber, serat bengkung)

Diabetes mellitus berkaitan erat dengan degenerasi sel-sel beta pankreas di *islet of Langerhans* dan kerusakan sistematis dari keseluruhan jaringan pankreas yang menyertainya sebagai manifestasi daritingginya kadar gula darah. Oleh sebab itu, pemeriksaan mikroskopis terhadap histologis pankreas penting untuk dilakukan dalam rangka mengevaluasi efektivitas serat bengkung menangkal perkembangan diabetes mellitus. Berdasarkan hasil observasi mikroskopis yang telah dilakukan (**Gambar 6.17**), diketahui bahwa struktur pankreas pada mencit yang diinjeksi *alloxan* tanpa diberi serat bengkung memperlihatkan adanya penciutan ukuran *islet of Langerhans*, terjadinya degenerasi sel-sel di dalam *islet* (yang didominasi oleh sel beta) dan degenerasi yang meluas di jaringan eksokrin (acinar cells) (**Gambar 6.17B**). Sementara pada pankreas dari mencit yang diberi asupan serat bengkung, terdapat kecenderungan perbaikan dimana ukuran *islet of Langerhans* lebih besar dan degenerasi yang tidak terlalu parah. Khusus untuk kelompok yang diberi asupan serat bengkung dosis 25% (**Gambar 6.17E**), struktur *islet of Langerhans* mirip dengan kelompok mencit kontrol non diabetes dimana ukuran *islet* lebih besar, dan degenerasi sel minimal serta integritas jaringan eksokin yang lebih baik seperti halnya pada kelompok kontrol.

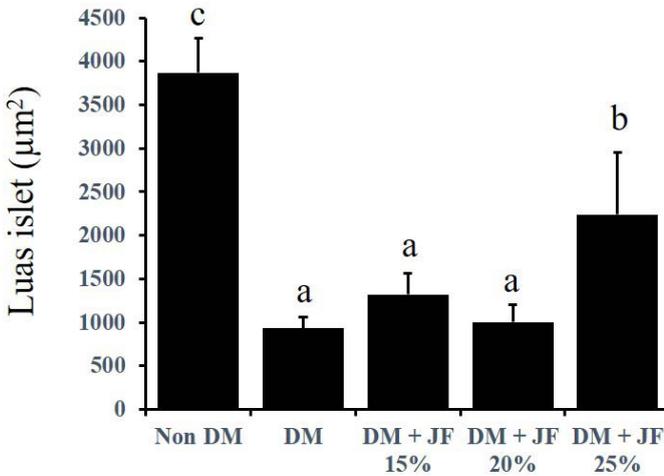


Gambar 6.16. Efek serat benguang terhadap toleransi glukosa berdasarkan nilai Area di bawah kurva (AUC) dari uji toleransi glukosa (GTT). DM (diabetes mellitus yang diinduksi alloxan), JF (jicama fiber; serat benguang). Huruf-huruf kecil yang berbeda di atas bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik antar kelompok perlakuan.

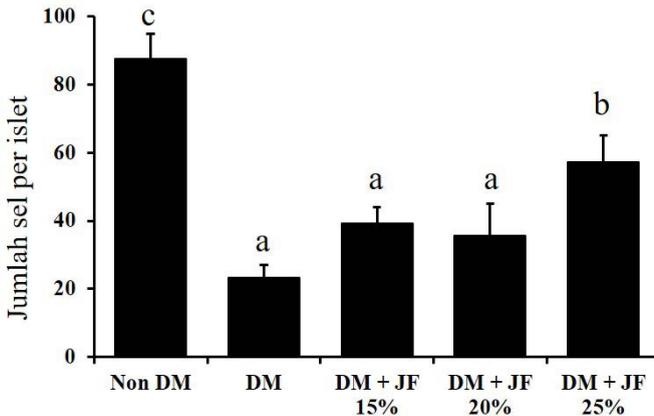
Pengukuran terhadap luas islet rata-rata pada pankreas mencit percobaan (**Gambar 6.18**) membuktikan bahwa asupan serat benguang dosis 25% pada mencit pengidap diabetes mellitus memperbaiki penciutan ukuran islet secara signifikan. Kendati demikian, perbaikan terhadap ukuran *islet* tersebut belum setara dengan mencit kontrol non diabetes. Sementara untuk kelompok yang diberi asupan serat 15% dan 20%, ukuran islet masih sama besar dengan mencit diabetes yang tidak beri serat. Pola yang sama juga ditemukan dari data jumlah total sel per *islet* (**Gambar 6.19**) dimana asupan serat benguang dosis 25% meningkatkan kuantitas total sel per *islet of Langerhans*. Kendati tidak berbeda signifikan secara statistik, jumlah total sel per *islet* pada kelompok yang diberi serat benguang 15% dan 20% cenderung lebih tinggi daripada kelompok mencit diabetes yang tidak diberi asupan serat benguang sama sekali.



Gambar 6.17. Foto mikroskop struktur histologis pankreas pada mencit diabetes yang diberi perlakuan selama 4 minggu. (A) mencit non-DM, (B) mencit DM diberi diet normal, (C) Mencit DM + serat bengkung 15%, (D) DM + serat 20%, (E) DM + serat 25%. Panah kuning mengindikasikan batas *islet of Langerhans*, panah hijau mengindikasikan sel-sel islet of Langerhans. Skala pada gambar = 20 μ m.



Gambar 6.18. Rata-rata luas islet of Langerhans pankreas mencit yang diberi perlakuan selama 4 minggu. DM (diabetes mellitus yang diinduksi alloxan), JF (jicama fiber; serat benguang). Huruf-huruf kecil yang berbeda di atas bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik antar kelompok perlakuan.



Gambar 6.19. Rata-rata jumlah sel per islet of Langerhans pankreas mencit yang diberi perlakuan selama 4 minggu. DM (diabetes mellitus yang diinduksi alloxan), JF (jicama fiber; serat benguang). Huruf-huruf kecil yang berbeda di atas bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik antar kelompok perlakuan.

6.4. Bagaimana Kemungkinan Mekanisme Serat Bengkuang Dalam Menangkal Diabetes Mellitus?

Data-data hasil eksperimen yang telah dilakukan mengindikasikan bahwa konsumsi serat bengkuang dapat menangkal perkembangan diabetes melitus dan degenerasi struktur pankreas yang diinduksi oleh makanan bergula tinggi (HSD) dan makanan berlemak tinggi (HFD). Selain itu, serat bengkuang dapat memperbaiki regulasi gula darah dan mencegah degenerasi pankreas pada individu yang mengidap diabetes mellitus tipe 1 (dengan induksi alloxan). Sebagai indikatornya, pemberian serat bengkuang terutama dosis tinggi (25%) dapat menurunkan gula darah sewaktu dan gula darah puasa pada mencit yang diinduksi dengan HSD, HFD maupun dengan alloxan. Selanjutnya, serat bengkuang juga mampu meningkatkan toleransi terhadap glukosa (glucose tolerance) sebagai indikasi peningkatan sensitivitas insulin. Pemeriksaan mikroskopis juga mengkonfirmasi bahwa serat bengkuang mampu mencegah dan mengobati kerusakan serta hipertrofi islet of Langerhans, menormalkan kuantitas sel-sel islet serta mencegah adipositas ektopik di pankreas.

Induksi diabetes mellitus dengan makanan bergula tinggi (HSD) memiliki mekanisme yang berbeda dengan makanan berlemak tinggi (HFD). Konsumsi makanan bergula tinggi akan memicu peningkatan kebutuhan terhadap insulin dari sel-sel beta pankreas secara tajam. Kebutuhan yang tinggi tersebut akan menyebabkan stress terhadap sel-sel beta (exhausted) sehingga memicu degenerasi. Ketika sel-sel beta mengalami degenerasi, maka kapasitas produksi insulinnya juga akan menurun yang kemudian tidak lagi dapat mengimbangi jumlah gula yang terus meningkat di dalam darah. Pada suatu kondisi, dimana sel-sel beta pankreas hanya mampu menghasilkan insulin dalam jumlah yang kecil (defisiensi insulin) maka individu akan mengalami hiperglikemia yang menjadi karakteristik utama diabetes mellitus tipe 1. Di sisi lain, paparan terhadap glukosa tinggi dalam durasi cukup lama akan memicu glukotoksisitas pankreas dimana terjadi respon inflamasi yang menyebabkan sel-sel beta pankreas diserang oleh sel-sel imun tubuh. Serangan sistem imun akan memicu degenerasi pankreas sehingga terjadi defisiensi insulin dan gangguan lainnya yang berhubungan dengan homeostasis metabolisme energi tubuh.

Berbeda halnya yang terjadi pada efek konsumsi makanan berlemak tinggi. Konsentrasi asam lemak yang tinggi di dalam tubuh sebagai hasil absorpsi di intestinum akan memicu akumulasi lemak di jaringan adiposa terutama WAT. Selain WAT, jaringan-jaringan lain akan mengalami perlemakan dimana vesikel-vesikel berisi lemak akan mendominasi jaringan tubuh terutama di hati dan pankreas. Hal ini dikenal dengan adipositas ektopik. Deposit lemak yang tinggi di WAT dan jaringan-jaringan metabolik seperti hati, pankreas dan otot akan memicu rekrutmen faktor inflamasi diantaranya interleukin-6 dan *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α) serta faktor-faktor pemicu inflamasi lainnya (Patel, Buras, Balasubramanyam, 2013). Inflamasi ini akan bermanifestasi terhadap disfungsi reseptor insulin pada jaringan-jaringan yang menjadi tempat kerja hormon tersebut seperti hati, otot, dan adiposa. Adipositas ektopik di pankreas juga akan memicu reaksi autoimun pada sel-sel pankreas termasuk juga sel beta. Lemak ektopik di pankreas merefleksikan kelebihan timbunan energi yang diperoleh dari makanan dengan tingkat pemakaian yang rendah. Akumulasi lemak pada jaringan metabolik seperti pankreas akan memicu lipotoksisitas yang pada akhirnya akan menyebabkan degenerasi sel-sel beta pankreas (Lytrivi *et al.*, 2019). Lemak ektolik juga meningkatkan produksi sitokin yang akan menyebabkan inflamasi pankreas sehingga terjadi disfungsi seluler. Dari penelitian yang telah dilakukan, terdapat indikasi bahwa serat bengkung efektif dalam mencegah perkembangan-perkembangan patologis tersebut.

Resistensi insulin secara fisiologis berakibat kepada pelonjakan kebutuhan akan insulin berlipat ganda daripada kondisi normal. Pelonjakan insulin ini merupakan respon fisiologis untuk mengkompensasi ketidakefektifan kerja insulin dalam meregulasi gula darah. Tingginya kebutuhan produksi insulin akan bermanifestasi kepada terjadinya hipertrofi pankreas terutama di islet of Langerhans. Luas islet akan berlipat ganda bersamaan dengan peningkatan massa sel-selnya terutama sel beta. Peningkatan jumlah sel yang berlebihan ini disebut hiperplasia islet. Secara bersamaan, inflamasi yang terjadi di pankreas akan memperparah stress bagi sel-sel beta yang dapat berujung kepada degenerasi sel-sel tersebut secara sistematis. Pada suatu kondisi dimana kinerja pankreas menurun drastis sehingga insulin tidak lagi dapat meregulasi gula darah pada kisaran normal, maka individu akan mengalami diabetes mellitus tipe 2.

Dalam mencegah dan mengatasi efek destruktif yang ditimbulkan oleh konsumsi makanan bergula tinggi, terdapat beberapa kemungkinan mekanisme fisiologis serat bengkuang. Salah satunya adalah bahwa serat dapat mereduksi absorpsi gula di intestinum sehingga kuantitas gula yang masuk ke dalam sistem sirkulasi menjadi lebih rendah (Müller, Canfora and Blaak, 2018). Dengan rendahnya absorpsi glukosa, maka homeostasis glukosa darah yang melibatkan insulin dan jaringan tubuh metabolik (terutama hati dan otot) dapat terjaga dengan baik. Penurunan absorpsi glukosa di intestinum dimungkinkan oleh peningkatan viskositas intraluminal yang ditimbulkan oleh serat bengkuang. Peningkatan tersebut akan berkonsekuensi nyata terhadap level glikemia postprandial dimana kadar gula darah tidak menanjak terlalu drastis beberapa waktu setelah makan. Kondisi ini menjadi penting untuk menjaga stabilitas produksi insulin dari waktu ke waktu sehingga beban kerja sel-sel beta pankreas tetap dalam kisaran normal yang tidak akan memicu degenerasi dalam skala besar.

Selain melalui mekanisme peningkatan viskositas intraluminal, serat juga telah terbukti dapat menghambat kinerja enzim-enzim pencernaan karbohidrat dan lemak. Percobaan *in vitro* membuktikan bahwa salah satu jenis serat yaitu pektin dapat mereduksi aktivitas enzim amylase sebesar 35-100% pada konsentrasi 1.5 g%. Pektin juga sangat efektif dalam menghambat kerja enzim lipase. Penghambatan terhadap enzim-enzim pencernaan karbohidrat dan lemak tersebut akan menurunkan absorpsi glukosa dan asam lemak di intestinum sehingga level gula darah dan lipid tetap stabil kendati mengkonsumsi makanan bergula tinggi dan berlemak tinggi (Kim, 2018). Secara *in vitro* berbagai jenis serat pangan seperti pektin, lignin, getah guar, selulosa, psyllium dan kulit biji gandum memiliki aktivitas inhibisi terhadap enzim lipase.

Secara tidak langsung, serat bengkuang juga dapat mencegah perkembangan diabetes mellitus dengan memunculkan efek kolonik. Dalam hal ini, serat bengkuang akan difermentasi di dalam saluran cerna (caecum, intestinum crassum, colon) menghasilkan SCFAs. Hasil-hasil penelitian telah membuktikan bahwa SCFAs memiliki kemampuan dalam menstimulasi produksi GLP-1 yang merupakan hormon penginduksi sekresi insulin di pankreas (Christiansen *et al.*, 2018). Selain itu, SCFAs juga dapat menurunkan produksi glukosa dari hati (hepatic glucose production) sehingga dapat menjaga stabilitas level glikemik darah dan menekan produksi asam lemak

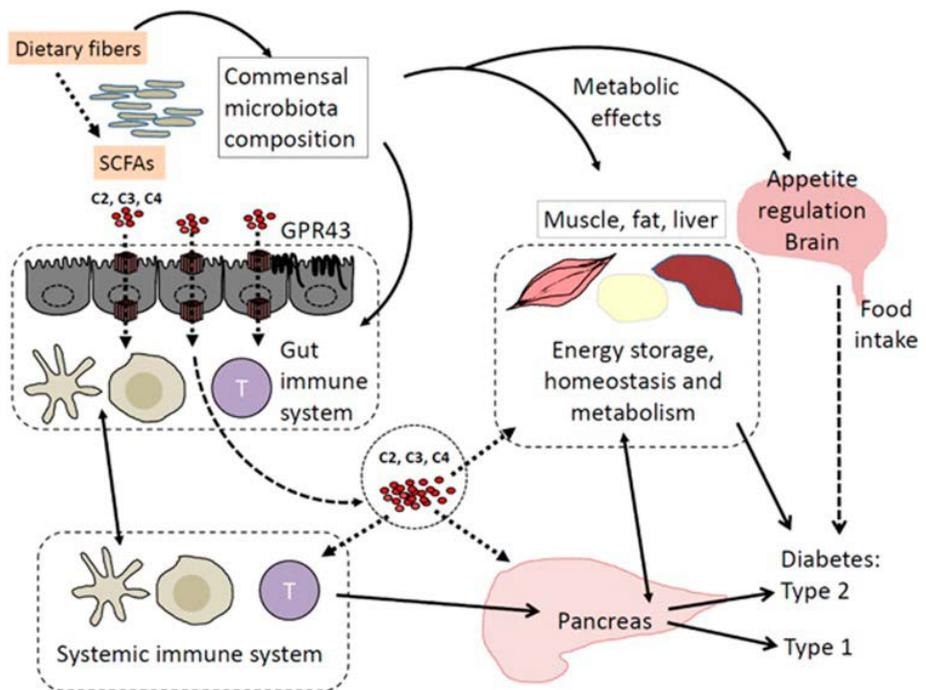
bebas (free fatty acids) (Woting and Blaut, 2016). Kondisi-kondisi tersebut akan meningkatkan sensitivitas insulin dan memicu sekresi insulin yang penting bagi homeostasis gula darah.

Penelitian sebelumnya oleh Li, Guo and Zhang (2016) telah membuktikan bahwa serat dari rebung dapat mencegah peningkatan gula darah akibat mengonsumsi makanan berlemak dan bergula tinggi dalam waktu yang cukup lama. Penelitian pada manusia juga mengindikasikan hal yang sama (Yu *et al.*, 2014). Hal tersebut menunjukkan bahwa serat pangan memiliki efek pencegahan terhadap perkembangan diabetes melitus yang diinduksi oleh makanan bergula dan berlemak tinggi.

Pada kondisi terpapar zat diabetogenik seperti alloxan, sel-sel beta pankreas akan mengalami kematian progresif dan akut. Oleh sebab itu, pelonjakan gula darah juga akan cepat muncul dalam kurun waktu kurang dari seminggu pasca pemaparan. Menariknya, ketika hewan model telah berstatus diabetes mellitus akibat paparan diabetogenik alloxan, pelonjakan kadar gulanya dapat ditekan dengan memberikan asupan serat bengkung terutama dengan dosis tinggi. Selain gula darah, gambaran struktural pankreas juga mengalami perbaikan dimana tingkat degenerasi lebih rendah dan jumlah sel-sel di islet of Langerhans lebih banyak dibandingkan kelompok yang tidak diberi serat bengkung. Hal tersebut menunjukkan bahwa serat bengkung dapat memperbaiki regulasi gula darah dengan mencegah degenerasi pankreas pada individu yang mengidap diabetes mellitus. Namun demikian, mekanisme fisiologisnya belum dapat ditelusuri dalam penelitian yang telah dilakukan. Diduga bahwa serat bengkung baik secara langsung maupun tidak langsung (melalui hasil fermentasinya berupa SCFAs) dapat menurunkan stres oksidatif bagi pankreas sehingga degenerasi sel-sel mengalami penurunan.

Salah satu runtutan mekanisme fisiologis dari SCFA dalam mencegah perkembangan diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2 dideskripsikan oleh Kim (2018) (**Gambar 6.20**). Fermentasi serat di saluran cerna akan menghasilkan SCFAs baik berupa propionat, asetat maupun butirat. SCFAs dapat berdifusi langsung atau difasilitasi oleh reseptornya GPR43 untuk kemudian berinteraksi dengan sistem imun di saluran cerna. Respon imun lokal yang muncul juga akan bermanifestasi terhadap regulasi sistem imun sistemik yang akan berperan dalam pencegahan kemunculan inflamasi dan reaksi autoimun di pankreas. Selain dari SCFAs, perubahan

komposisi mikrobiota komensalis di saluran cerna sebagai dampak dari konsumsi serat pangan juga akan berkonsekuensi kepada respon imun lokal di saluran cerna. Selain itu, perubahan komposisi mikrobiota akan menimbulkan efek metabolik pada jaringan otot, adiposa, dan hati yang terlibat penting dalam penyimpanan, homeostasis dan metabolisme energi. Efek metabolik juga dapat muncul melalui jalur regulasi aktivitas neuron-neuron pengendali makan di otak yang berdampak kepada selera makan dan regulasi gula darah. Secara kolaboratif, efek SCFAs dan efek mikroba akan berdampak kepada kinerja pankreas. Jika respon imun terkendali, asupan energi juga terjaga pada rentang yang dapat ditoleransi oleh tubuh. Dengan demikian kerusakan pankreas dan konsekuensi yang terkait dengan itu dapat diminimalisir.



Gambar 6.20. Mekanisme serat pangan dalam mencegah perkembangan diabetes mellitus (Sumber: Kim, 2018)

BAB 7

SERAT BENGGUANG SEBAGAI HEPATOPROTEKTOR

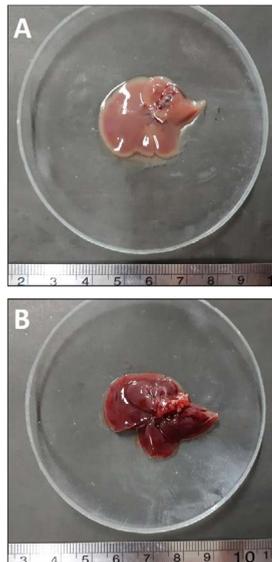
Hati (hepar) adalah organ vital yang berperan dalam berbagai proses fisiologis tubuh diantaranya detoksifikasi, regulasi gula darah bersama pankreas, adiposa dan otot. Selain itu, hati juga terlibat dalam homeostasis energi dan produksi hormon esensial seperti *Fibroblast Growth Factor 21* (FGF21). Dengan perannya dalam berbagai proses di dalam tubuh, maka proteksi terhadap hati menjadi salah satu kunci dalam menjaga kesehatan dan stabilitas semua sistem.

Hati menjadi organ yang pertama kali bertanggung jawab terhadap glukosa yang diabsorpsi dari saluran pencernaan. Gula yang diabsorpsi di intestinum akan dibawa ke hati melalui vena porta hepatica. Selanjutnya, gula di hati akan didistribusikan ke sistem sirkulasi melalui vena hepatica jika kadar gula darah dalam kondisi rendah atau sebaliknya, gula akan dikonversi menjadi glikogen jika kadar gula darah tinggi. Dengan perannya ini, hati merupakan organ yang pertama kali akan terdampak ketika jumlah asupan glukosa (misalnya dari makanan bergula tinggi atau karbohidrat) melebihi kapasitas kerja hati. Selain gula, asupan lemak tinggi juga akan meningkatkan resiko akumulasi lemak di jaringan hati sehingga munculnya adiposa ektopik di hati sebagai indikator *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) (Noureddin *et al.*, 2020).

Asupan serat pangan diduga dapat melindungi hati (hepatoprotektif) dari kerusakan-kerusakan fatal sebagai manifestasi konsumsi makanan bergula tinggi atau berlemak tinggi (Li *et al.*, 2016). Serat juga berpotensi melindungi hati dari resiko komplikasi organ pada kondisi diabetes mellitus. Berikut ini akan diuraikan tentang hasil-hasil eksperimen yang mendemonstrasikan efek asupan serat umbi bengkuang sebagai protektor bagi hati dalam beberapa kondisi patologis.

7.1. Efek Serat Bengkuang Terhadap Hati Pada Kondisi Asupan Gula Tinggi

Untuk mengidentifikasi efektivitas asupan serat bengkuang dalam mencegah kerusakan hati yang dipicu oleh makanan bergula tinggi, maka dilakukan eksperimen dimana hewan model mencit putih jantan diberi perlakuan dengan pakan bergula tinggi (bubuk sukrosa 30%) dan secara bersamaan disuplementasi dengan serat bengkuang dosis 10% dan 25%. Selain itu, sebagai pembanding, juga terdapat kelompok mencit yang diberi pakan normal (tanpa sukrosa) dan kelompok yang hanya diberi pakan gula tinggi tanpa suplementasi serat bengkuang. Setelah 8 minggu perlakuan, masing-masing kelompok mencit dimatikan dan organ hatinya diperiksa secara makroskopis dan mikroskopis. Pemberian sukrosa secara terus menerus selama 8 minggu memicu terjadinya perubahan morfologis hati dimana tekstur hati menjadi lebih rapuh dan warnanya menjadi pucat (**Gambar 7.1A**). Berbeda halnya pada mencit yang diberi asupan serat bengkuang dosis 25%, kendati mengkonsumsi sukrosa kadar tinggi terus menerus, tekstur hatinya tetap lebih kenyal dan warna merah pekat sebagai indikator organ yang sehat.



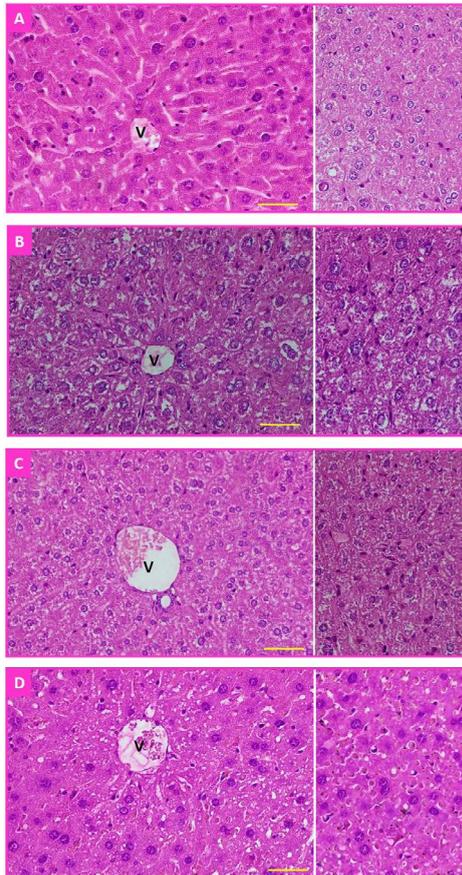
Gambar 7.1. Foto morfologi organ hati mencit setelah diperlakukan selama 8 minggu. (A) hati mencit yang diberi sukrosa 30% tanpa suplementasi serat bengkuang, (B) hati mencit yang diberi sukrosa 30% dan serat bengkuang 25%.

Pemeriksaan secara mikroskopis terhadap organ hati dari mencit eksperimen mengindikasikan adanya kerusakan yang berat pada jaringan hati mencit yang diberi asupan sukrosa 30% saja (**Gambar 7.2B**). Kendati vena sentral masih utuh, tetapi hepatosit mengalami degenerasi yang tinggi akibat paparan makanan bergula tinggi tersebut. Observasi pada perbesaran lebih tinggi menemukan bahwa hepatosit mengalami degenerasi hidropik, piknosis dan nekrosis serta adanya fagosit sebagai indikator inflamasi (**Gambar 7.3A & B**). Sebaliknya, pada kelompok yang diberi serat bengkung terutama dosis 25%, sedikit sekali ditemukannya sel-sel yang berdegenerasi dan tidak ada sama sekali akumulasi sel fagosit sebagai indikator peradangan. Pemeriksaan mikroskopis dengan skala lebih tinggi menemukan bahwa sebagian besar hepatosit pada mencit yang diberi serat bengkung 25% memiliki struktur nukleus yang utuh, tidak adanya pembengkakan ukuran sel serta ditemukannya beberapa sel binukleus seperti halnya karakter hepatosit mencit yang sehat (**Gambar 7.3C**). Kendati demikian, jika dibandingkan dengan struktur histologis hati mencit normal (yang hanya diberi pakan biasa tanpa sukrosa), terdapat lebih banyak mikrovesikel di sitoplasma sel-sel hepatosit mencit yang diberi serat bengkung 25%. Mikrovesikel tersebut diduga merupakan akumulasi lemak yang pada kondisi parah akan membesar dan menyebabkan perlemakan hati (NAFLD). Secara umum, jumlah mikrovesikel lebih sedikit pada jaringan hati mencit yang diberi serat bengkung dosis 25% dibandingkan dengan kelompok yang diberi serat dosis 10%. Hal ini mengindikasikan bahwa dosis serat menentukan efektivitasnya dalam mencegah dampak negatif makanan bergula tinggi terhadap hati.

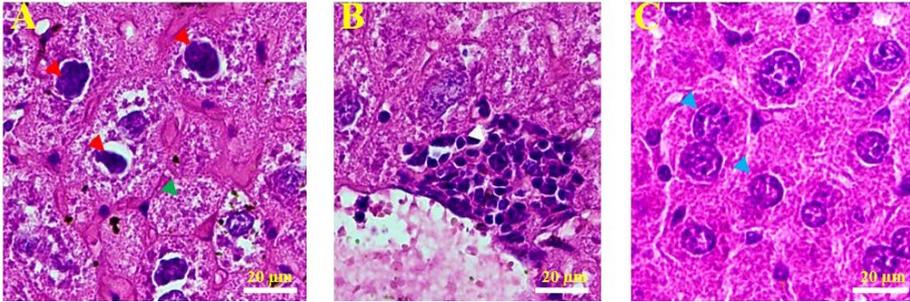
Pada skenario eksperimen berikutnya, hewan percobaan mencit putih dikondisikan dulu untuk mengalami hiperglikemia dengan pemberian sukrosa cair selama 4 minggu secara kontinyu melalui botol minumannya. Setelah itu, mencit diberi serat bengkung dengan dosis berbeda (15%, 20%, dan 25%) yang dicampur dengan pakannya (berupa pakan ternak standar) sembari tetap diberi minum sukrosa cair hingga 6 minggu kemudian. Perlakuan ini dimaksudkan untuk mengetahui kemampuan serat bengkung dalam mengatasi kerusakan hati akibat minuman bergula tinggi.

Hasil pemeriksaan terhadap struktur histologis hati (**Gambar 7.4**) mengindikasikan bahwa pemberian sukrosa cair selama 10 minggu terus-menerus menyebabkan kerusakan yang parah

terhadap hati. Jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (**Gambar 7.4A1-2**), hati mencit yang diberi sukrosa cair (**Gambar 7.4B1-2**) mengalami degenerasi tingkat tinggi yang meliputi sebagian besar hepatosit. Selain itu, struktur vena sentral juga tidak utuh lagi yang mengindikasikan kerusakan dinding pembuluh darah di hati. Selanjutnya, pada kelompok yang diberi perlakuan dengan serat benguang, struktur histologis hati memperlihatkan kecenderungan perbaikan dimana vena sentral terlihat lebih utuh dan tingkat degenerasi hepatosit lebih sedikit.



Gambar 7.2. Foto mikroskop dari jaringan hati mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. (A) Kontrol tanpa diberi gula tinggi, (B) diberi sukrosa bubuk 30%, (C) Sukrosa 30% + Serat benguang 10%, (D) Sukrosa 30% + serat benguang 25%. V (vena sentral). Skala = 20 μ m. Pewarnaan HE.



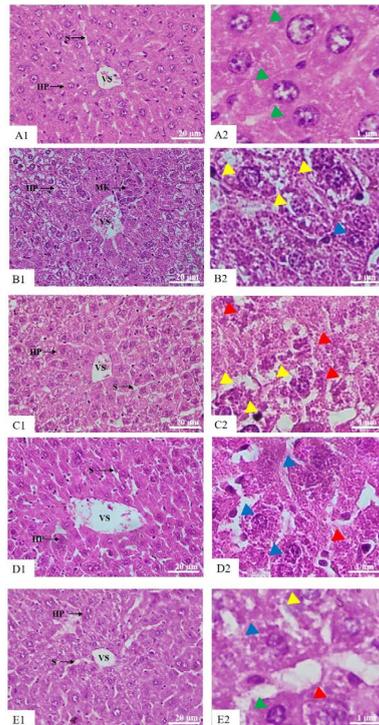
Gambar 7.3. Foto mikroskop perbesaran tinggi yang memperlihatkan sel-sel hati pada mencit. (A dan B) sel-sel **hati** yang mengalami kerusakan akibat asupan pakan bergula tinggi tanpa diberi suplemen serat benguang; (C) adalah sel-sel hati normal pada kelompok yang diberi serat benguang 25% (C). Pada gambar B, selain sel-sel hati yang mengalami kerusakan, juga terlihat akumulasi sel-sel fagosit.

Efektivitas serat benguang dalam mengatasi degenerasi hati akibat konsumsi minuman bergula tinggi juga tergantung kepada level dosis serat yang diberikan. Pada observasi mikroskopis terhadap jaringan hati, terlihat bahwa jumlah dan tipe degenerasi hepatosit semakin sedikit pada kelompok yang diberi serat dosis tinggi (20-25%) dibandingkan dengan dosis lebih rendah (15%).

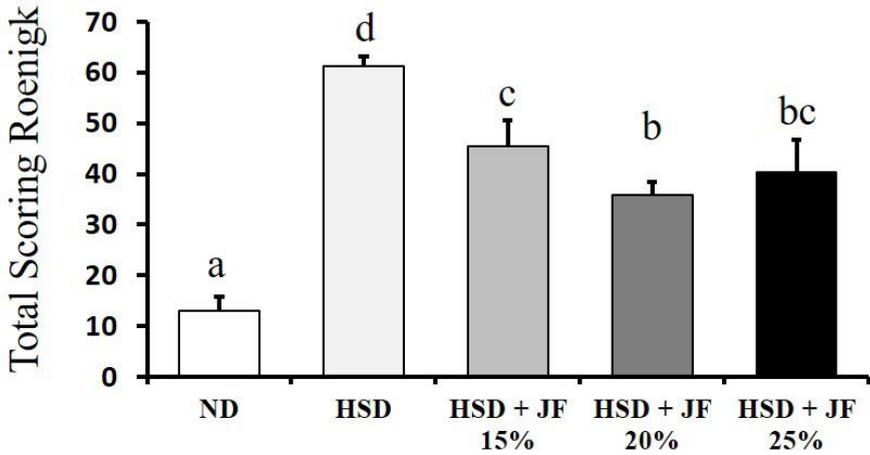
Tingkat kerusakan jaringan hati selanjutnya dikuantifikasi dengan sistem skoring menggunakan kriteria skoring Roenigk (**Gambar 7.5**). Skoring ini didasarkan kepada jumlah dan tipe degenerasi hepatosit. Hasil skoring memperlihatkan bahwa kelompok yang diberi sukrosa cair saja (HSD) memiliki nilai skor tingkat kerusakan tertinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya. Selanjutnya, nilai skor kerusakan secara signifikan lebih rendah pada kelompok yang diberi serat benguang dosis 15-25%. Akan tetapi, penurunan nilai skor tingkat kerusakan tersebut masih belum setara dengan kelompok kontrol yang hanya diberi minum aquadest (tanpa sukrosa cair).

Pemeriksaan secara biokimia terhadap degenerasi hati dengan mengukur level enzim SGPT di dalam plasma darah (**Gambar 7.6**) juga selaras dengan hasil observasi mikroskopis terhadap struktur hati. Enzim SGPT diproduksi dan bekerja di jaringan hati. Akan tetapi, ketika sel-sel hati mengalami degenerasi, maka enzim-

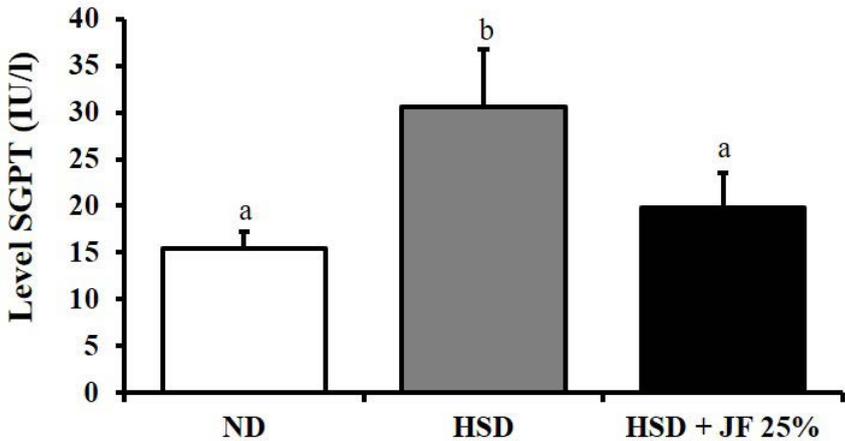
enzim tersebut akan banyak dilepaskan ke dalam darah. Pada penelitian ini, diketahui bahwa pemberian minuman sukrosa cair dalam waktu lama meningkatkan level SGPT dalam darah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya diberi aquadest. Selanjutnya, pemberian serat benguang dosis 25% dapat menurunkan kadar SGPT hingga hampir setara dengan level pada kelompok kontrol.



Gambar 7.4. Foto Mikroskop Struktur Histologis Hati mencit yang diberi perlakuan sukrosa cair dan serat benguang. Gambar pada panel kanan merupakan porsi skala lebih besar dari panel kiri. (A) kelompok kontrol, hanya diberi minum akuades, (B) kelompok yang diberi sukrosa cair selama 10 minggu, (C, D, E) sukrosa cair saja 4 minggu + serat benguang dengan dosis masing-masing 15%, 20% dan 25% dan sukrosa cair 6 minggu berikutnya. Panah hijau (hepatosit normal), panah kuning (degenerasi hidropik), panah merah (nekrosis), panah biru (degenerasi parenkimatos), VS (vena sentral), HP (hepatosit), S (sinusoid), MK (makrofag). Skala pada panel kiri : 20 µm, panel kanan: 1 µm.

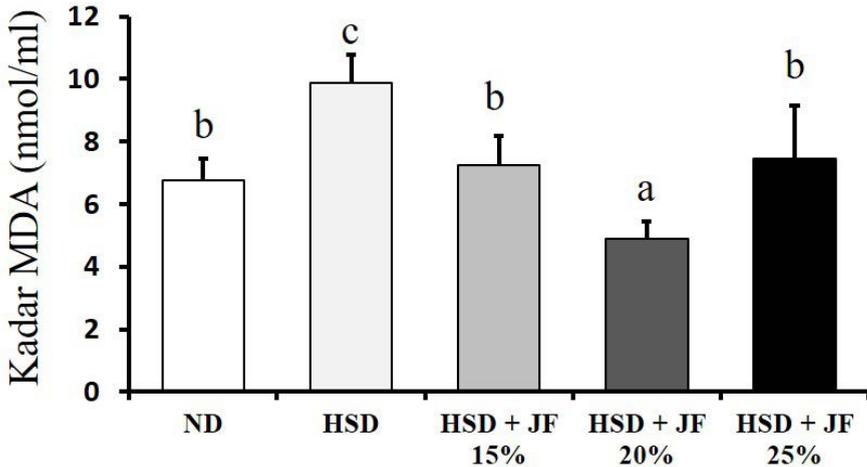


Gambar 7.5. Skor tingkat kerusakan hati mencit yang diberi perlakuan sukrosa cair dan serat bengkung. ND (kontrol, diet normal), HFD (pakan berlemak tinggi), JF (serat bengkung). Huruf-huruf kecil yang berbeda di atas bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik.



Gambar 7.6. Kadar Enzim SGPT mencit yang diberi perlakuan sukrosa cair dan serat bengkung. ND (kontrol, diet normal), HFD (pakan berlemak tinggi), JF (serat bengkung). Huruf-huruf kecil yang berbeda di atas bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik.

Konsumsi minuman bergula tinggi juga dapat memicu akumulasi radikal bebas di jaringan hati. Untuk mengidentifikasi efektivitas serat bengkung dalam mengatasi hal tersebut, maka juga dilakukan pengukuran terhadap malondialdehyde (MDA) di jaringan hati. Hasil pengukuran kadar MDA disajikan pada **Gambar 7.7**.

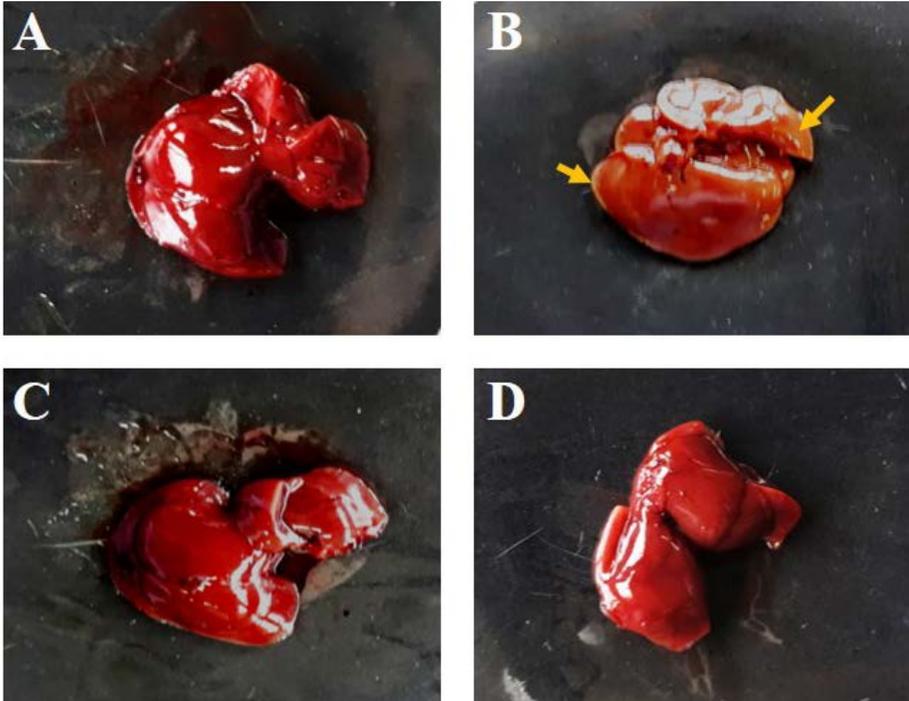


Gambar 7.7. Kadar Malondialdehyde (MDA) hati mencit yang diberi perlakuan sukrosa cair dan serat bengkung. ND (kontrol, diet normal), HFD (pakan berlemak tinggi), JF (serat bengkung). Huruf-huruf kecil yang berbeda di atas bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik.

Data hasil pengukuran kadar MDA mengindikasikan bahwa pemberian minuman bergula tinggi (sukrosa cair) secara signifikan meningkatkan akumulasi radikal bebas di dalam jaringan hati pada mencit percobaan dibandingkan dengan kelompok kontrol (yang hanya diberi air minum akuades). Selanjutnya, suplementasi serat bengkung dosis 15%, 20% dan 25% dapat menurunkan kadar MDA yang dipicu oleh asupan minuman bergula tinggi tersebut. Dalam hal ini, level MDA pada kelompok yang diberi serat bengkung setara atau bahkan lebih rendah daripada kelompok kontrol yang tidak diberi sukrosa sama sekali (dosis 20%). Temuan ini membuktikan bahwa asupan serat bengkung efektif dalam mengatasi dampak negatif minuman bergula tinggi terhadap peningkatan radikal bebas dalam jaringan hati.

7.2. Efek Serat Bengkuang Terhadap Hati Pada Kondisi Asupan Lemak Tinggi

Selain dari pengkondisian patologis berupa pemberian makanan dan minuman bergula tinggi serta induksi diabetes dengan alloxan, hewan percobaan juga diinduksi untuk mengalami kerusakan hati dengan pemberian asupan makanan berlemak tinggi. Hasil observasi terhadap morfologi hati pada mencit yang diperlakukan selama 8 minggu disajikan pada **Gambar 7.8**.

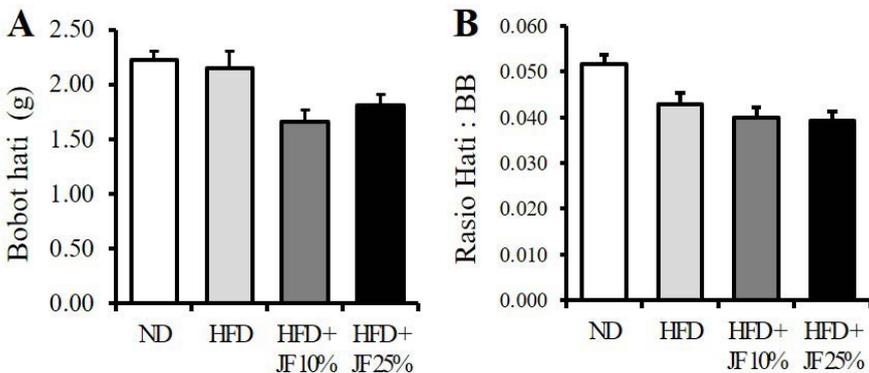


Gambar 7.8. Morfologi hati mencit yang diberi perlakuan selama 8 minggu. (A) diet normal-ND, (B) diet tinggi lemak-HFD, (C) HFD + serat bengkuang 10%, (D) HFD + serat bengkuang 25%. Panah kuning: indikator akumulasi lemak.

Berdasarkan tampilan morfologinya, hati mencit yang diberi makanan berlemak tinggi (HFD) memiliki warna kekuning-kuningan terutama di bagian tepi lobus. Hal tersebut mengindikasikan tingginya akumulasi lemak pada jaringan hati tersebut sebagai konsekuensi asupan makanan berlemak tinggi. Berbeda halnya

dengan kelompok kontrol dan kelompok yang diberi makanan berlemak tinggi yang disuplementasi serat bengkung dosis 10% dan 25%, warna hatinya merah gelap dengan tekstur kenyal yang mengindikasikan rendahnya akumulasi lemak pada organ tersebut.

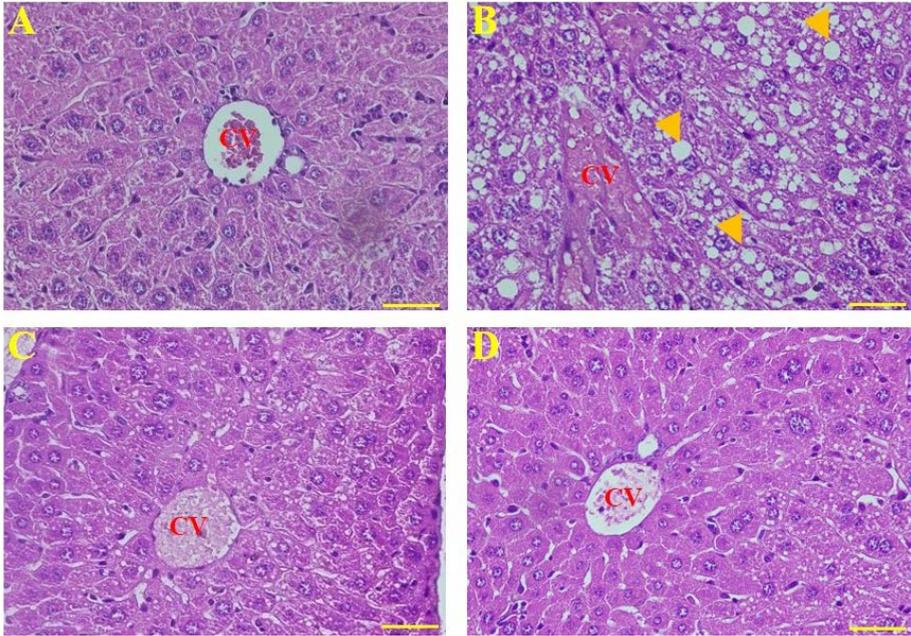
Data hasil pengukuran berat hati tidak memperlihatkan perbedaan signifikan secara statistik antar kelompok perlakuan (**Gambar 7.9**). Akan tetapi, berat hati pada kelompok yang diberi serat bengkung cenderung lebih rendah daripada kelompok kontrol dan kelompok yang diberi pakan berlemak tinggi saja (HFD) (**Gambar 7.9A**). Sama halnya dengan rasio berat hati terhadap berat badan total yang mengindikasikan bahwa nilai rasionya lebih rendah pada kelompok yang diberi asupan pakan berlemak tinggi baik yang tidak disuplementasi dengan serat maupun yang disuplementasi dengan serat bengkung dosis 10% dan 25% (**Gambar 7.9B**).



Gambar 7.9. Efek serat bengkung terhadap bobot hati mencit yang diberi pakan berlemak tinggi. (A) rata-rata berat hati dalam gram, (B) rasio berat hati terhadap berat total tubuh mencit. ND (kontrol; diet normal), HFD (pakan berlemak tinggi), JF (serat bengkung). Huruf-huruf kecil yang berbeda di atas bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik.

Penurunan bobot hati dan penurunan rasionya terhadap berat badan total pada kelompok yang diberi pakan berlemak tinggi yang disuplementasi dengan serat bengkung mungkin mengindikasikan perubahan massa sel penyusun jaringan hati. Umumnya, akumulasi lemak dalam hati justru akan meningkatkan bobot organ sehubungan

dengan adanya ekspansi adiposa ektopik yang progresif di antara jaringan hati. Akan tetapi, penurunan massa organ hati dapat saja terjadi sebagai konsekuensi degenerasi sel-sel penyusunnya. Untuk mengeksplorasi lebih jauh tentang struktur histologis hati tersebut, maka dilakukan observasi mikroskopis pada semua kelompok perlakuan (**Gambar 7.10**). Hasil observasi menemukan bahwa jaringan hati mencit yang diberi pakan berlemak tinggi saja (**Gambar 7.10B**) mengalami degenerasi dan adipositas yang parah. Selain itu, struktur vena sentralnya juga tidak membulat lagi sebagaimana kondisi normalnya (seperti pada kontrol, **Gambar 7.10A**). Massa mikro dan makrovesikel sebagai indikator ekspansi lemak sangat banyak pada jaringan hati mencit yang diberi asupan pakan berlemak tinggi selama 8 minggu. Hal sebaliknya, ternyata pada kelompok yang diberi asupan serat bengkuang dosis 10% dan 25% (**Gambar 6.10C dan D**), akumulasi adiposa di jaringan hati sangat sedikit, degenerasi sel juga jauh lebih rendah daripada kelompok yang hanya diberi pakan berlemak tinggi saja. Selain itu, struktur vena sentral juga utuh dan membulat dengan dinding vena yang jelas pada kelompok yang diberi serat bengkuang. Akan tetapi, jika dibandingkan, jaringan hati mencit kelompok yang diberi serat 10% memiliki mikrovesikel yang lebih banyak dibandingkan dengan kelompok 25%. Ini mengindikasikan bahwa faktor dosis serat juga menentukan efektivitasnya dalam mencegah adipositas hati yang dipicu asupan makanan berlemak tinggi.



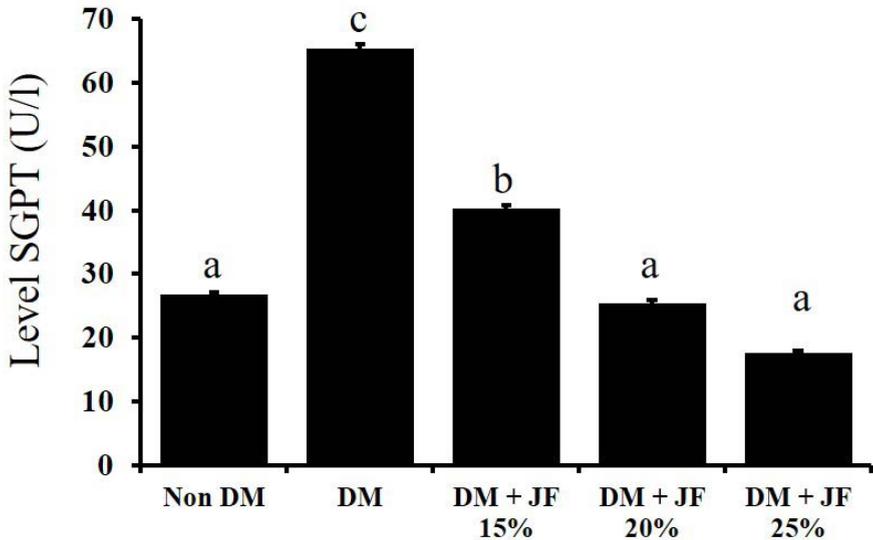
Gambar 7.10. Foto Mikroskop struktur histologis hati mencit setelah perlakuan selama 8 minggu. (A) kelompok kontrol diberi pakan normal-ND, (B) kelompok yang diberi pakan berlemak tinggi-HFD, (C) Kelompok yang diberi pakan berlemak tinggi + serat bengkung 10%, (D) Kelompok pakan lemak tinggi + serat bengkung 25%. CV (vena sentralis). Panah oranye mengindikasikan droplet lipid. Skala pada gambar : 20 μ m.

7.3. Efek Serat Bengkung Terhadap Hati Pada Kondisi Diabetes Melitus Tipe 1

Paparan glukosa darah yang tinggi pada pengidap diabetes mellitus menjadi pemicu utama terjadinya degenerasi hati. Untuk membuktikan apakah konsumsi serat bengkung dapat menghambat laju degenerasi hati yang dipicu oleh tingginya gula darah tersebut, maka dilakukanlah pengujian terhadap mencit putih yang diinduksi mengidap diabetes mellitus dengan penginjeksian alloxan. Seminggu pasca injeksi, mencit-mencit yang diinduksi terkonfirmasi mengidap diabetes mellitus dengan gula darah diatas 250 mg/dl. Selanjutnya, sebagian mencit diberi serat bengkung dosis 15%, 20% dan 25% yang dicampurkan kedalam pakannya,

sedangkan kelompok lain tanpa diberi serat bengkung (hanya diberi pakan biasa). Sebagai kontrol, terdapat kelompok mencit yang sehat (tidak diinduksi mengidap diabetes) yang diberi pakan ternak saja tanpa serat bengkung. Perlakuan ini berlangsung secara kontinyu selama 4 minggu.

Untuk mengevaluasi kerusakan hati dilakukan pemeriksaan kadar enzim SGPT dalam plasma darah setelah 4 minggu perlakuan. Enzim SGPT menjadi indikator yang akurat dalam menentukan kenormalan fungsi hati. Hasil pengukuran terhadap level enzim SGPT disajikan pada **Gambar 7.12**.



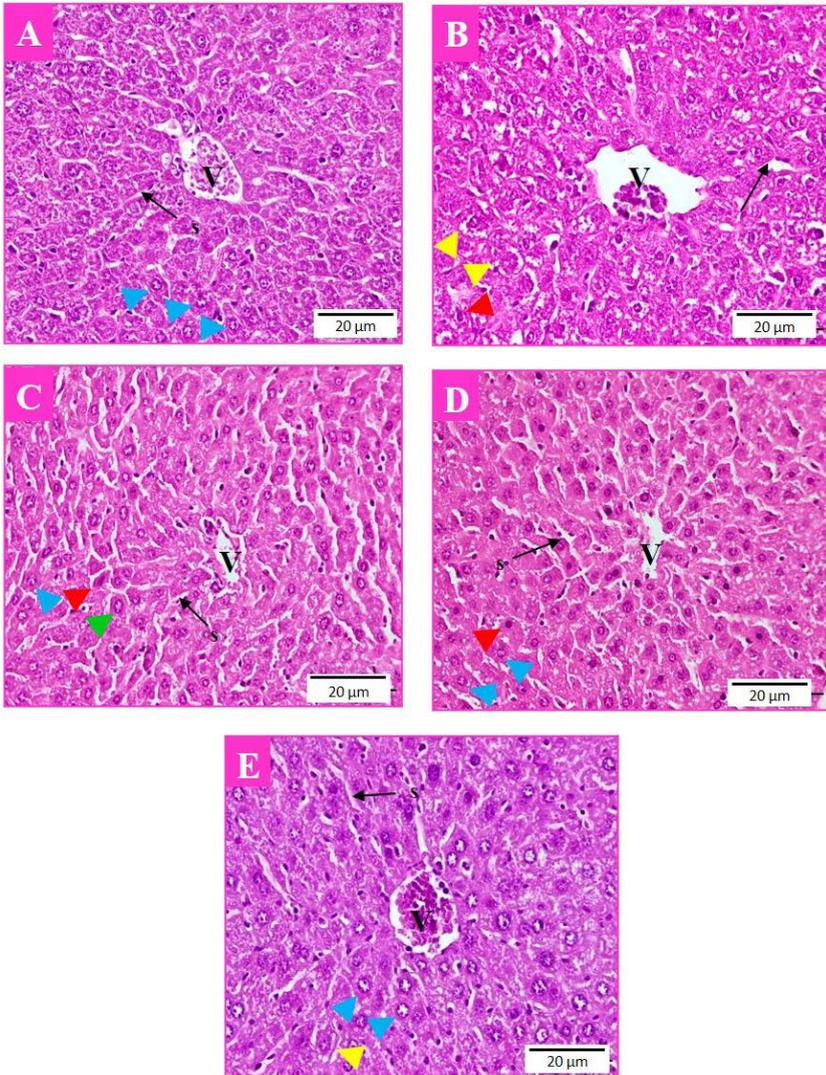
Gambar 7.11. Efek serat bengkung terhadap kadar enzim SGPT dalam plasma darah mencit yang diberi perlakuan selama 4 minggu. DM (diabetes mellitus), JF (jicama fiber; serat bengkung).

Jika dibandingkan dengan mencit sehat non diabetes, kelompok mencit diabetes mellitus yang tidak diberi asupan serat bengkung mengalami peningkatan kadar SGPT dalam plasma darah lebih dari dua kali lipat. Hal ini mengindikasikan kerusakan hebat pada organ hati. Sebaliknya, mencit-mencit diabetes yang diberi asupan serat bengkung selama 4 minggu memiliki kadar SGPT dalam plasma darah yang lebih rendah. Untuk semua tingkatan dosis serat bengkung, dosis 20% dan 25% efektif dalam menurunkan

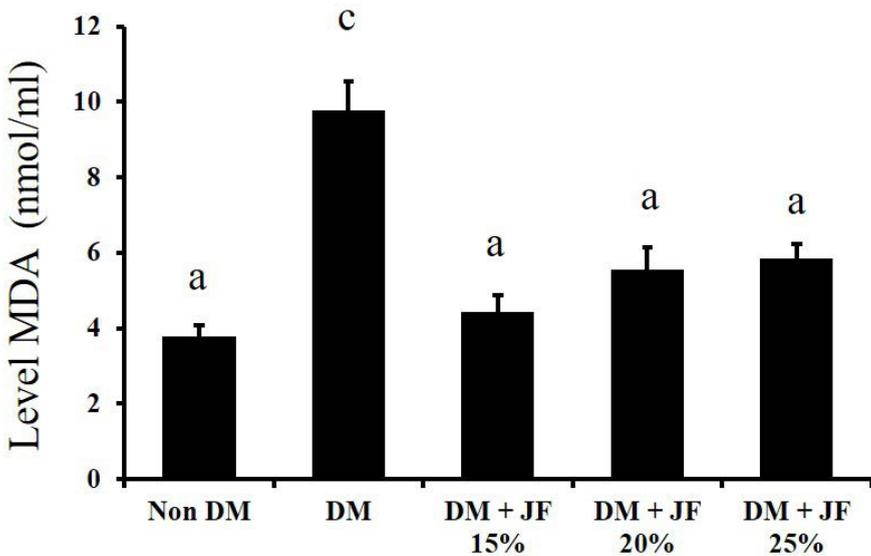
kadar SGPT hingga ke level yang setara dengan mencit sehat non diabetes. Bahkan untuk dosis 25%, level SGPT cenderung lebih rendah daripada mencit sehat non diabetes. Sedangkan pada dosis serat 15%, kadar SGPTnya juga turun secara signifikan, tetapi masih lebih tinggi daripada mencit normal non diabetes dan mencit yang diberi serat dengan dosis 20% dan 25%.

Sebagai konfirmasi lanjut terhadap kondisi hati, maka dilakukan pemeriksaan mikroskopis terhadap struktur histologisnya (**Gambar 7.12**). Selaras dengan hasil pengukuran kadar SGPT, observasi mikroskopis memperlihatkan bahwa mencit pengidap diabetes mellitus tanpa diberi serat bengkuang mengalami degenerasi berat pada hatinya. Hal ini diindikasikan dengan nekrosis hepatosit yang merata di seluruh bagian dan ketidakutuhan bentuk vena sentral (**Gambar 7.12B**). Selain itu, struktur sinusoid juga tidak jelas lagi. Sedangkan pada kelompok yang diberi serat bengkuang, degenerasi hepatosit lebih ringan terutama pada perlakuan dengan dosis serat lebih tinggi. Kondisi vena sentral lebih utuh pada kelompok mencit diabetes yang diberi serat bengkuang dosis 25%, sedangkan pada dosis lebih rendah, vena sentralis tidak utuh dan mengalami kerusakan dinding. Akan tetapi, secara keseluruhan, sinusoid lebih terlihat jelas pada semua kelompok yang diberi serat bengkuang. Hal ini mengindikasikan bahwa terdapat pencegahan kerusakan hati sekaligus peningkatan regenerasi hepatosit sebagai manifestasi pemberian serat bengkuang.

Selain dari pemeriksaan kadar enzim SGPT dalam plasma darah dan struktur mikroskopis hati, juga dilakukan pengukuran malondialdehyde (MDA) di hati. Pengukuran kadar MDA dimaksudkan untuk menganalisis pengaruh suplementasi serat bengkuang terhadap stress oksidatif pada hati dalam kondisi mencit mengidap diabetes melitus. Hasil pengukuran MDA dalam jaringan hati disajikan pada **Gambar 7.13**. Dari data tersebut terlihat bahwa kadar MDA melonjak lebih dua kali lipat pada mencit diabetes yang tidak diberi serat, jika dibandingkan dengan mencit sehat non diabetes. Sedangkan mencit-mencit diabetes yang diberi asupan serat dosis 15%, 20% dan 25% memiliki kadar MDA yang lebih rendah bahkan secara statistik tidak berbeda nyata dengan kelompok mencit non diabetes.



Gambar 7.12. Efek serat bengkuang terhadap struktur histologis hati mencit pengidap diabetes melitus yang diinduksi dengan alloxan. (A) mencit sehat non diabetes, (B) mencit diabetes tanpa diberi serat bengkuang, (C) mencit diabetes yang diberi serat bengkuang dosis 15%, (D) serat 20%, dan (E) serat 25%. V (vena sentral), Panah hijau (sel normal), panah biru (degenerasi hidropik), panah kuning (degenerasi parenkimatos), panah merah (nekrosis).



Gambar 7.13. Efek serat bengkung terhadap kadar MDA dalam hati mencit. DM (diabetes mellitus), JF (jicama fiber; serat bengkung).

7.4. Bagaimana Mekanisme Serat Dalam Menangkal Kerusakan Hati?

Dalam penelitian yang telah dilakukan, serat bengkung terbukti dapat mencegah degenerasi hati, menurunkan akumulasi vesikel lemak di jaringan hati, dan penurunan sel radang di hati pada hewan model yang diberi makanan bergula tinggi. Selanjutnya, serat bengkung terutama dosis tinggi (25%) juga efektif dalam mengobati degenerasi hati, menurunkan skoring tingkat kerusakan hati, level enzim SGPT dan kadar MDA hati pada mencit yang diinduksi patologis menggunakan sukrosa cair. Pada eksperimen lain juga kami membuktikan bahwa serat bengkung pada dosis 25% dapat menurunkan akumulasi lemak (adipositas ektopik) di hati dan mencegah kerusakan vena sentralis pada mencit yang diinduksi pakan berlemak tinggi. Selanjutnya, serat bengkung juga efektif dalam mengurangi degenerasi hati pada mencit pengidap diabetes mellitus yang diinduksi alloxan. Mencit diabetes yang diberi asupan serat bengkung mengalami penurunan enzim SGPT dalam plasma darah sebagai indikator perbaikan jaringan hati. Pemberian serat

bengkuang juga mengurangi level degenerasi hati dan akumulasi MDA di jaringan hati. Dengan demikian, serat bengkuang berpotensi kuat dalam mencegah dan mengatasi penyakit hati.

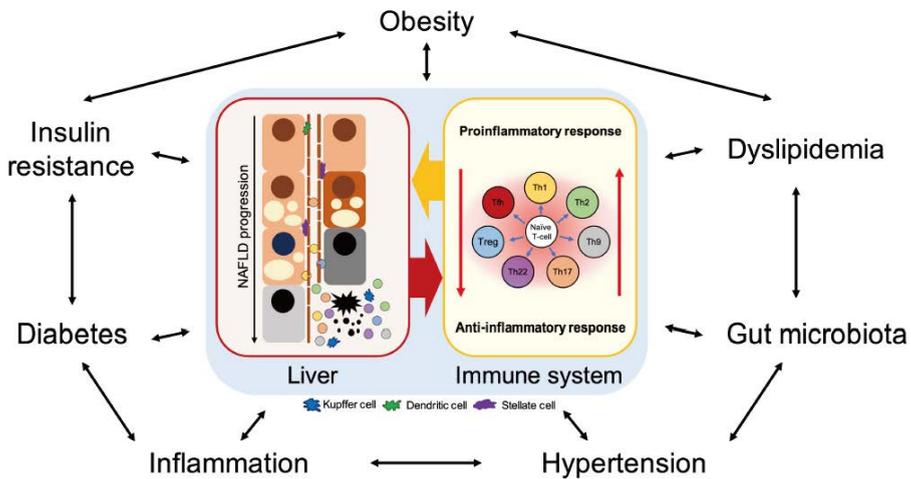
Konsumsi serat pangan tak larut dalam jumlah yang tinggi berasosiasi erat dengan penurunan prevalensi penyakit hati NAFLD (Neureddin *et al.*, 2019; Cantero *et al.*, 2017). Kerusakan hati dapat diinduksi oleh berbagai faktor diantaranya adalah konsumsi makanan bergula tinggi dan makanan berlemak tinggi. Selain itu, paparan hiperglikemia pada pengidap diabetes menyebabkan degenerasi hati yang progresif.

Salah satu cara efektif dalam mencegah kerusakan hati adalah menormalkan level gula darah dan adipositas tubuh (Parnell *et al.*, 2011). Serat pangan merupakan salah satu komponen makanan yang dapat mereduksi frekuensi makan dan menurunkan densitas energi makanan (Solah *et al.*, 2017; Parnell *et al.*, 2009). Karenanya, konsumsi serat pangan dapat mencegah peningkatan gula darah dan adipositas yang sekaligus mencegah efek lanjutnya terhadap gangguan struktur dan fungsi hati. Konsumsi serat pangan juga dapat memodifikasi komposisi mikrobiota saluran cerna, menurunkan lemak tubuh, dan meningkatkan regulasi gula darah (Ferrarese *et al.*, 2018). Penelitian pada manusia menemukan bahwa konsumsi serat baik serat larut maupun serat tak larut air dalam dosis yang meningkat (dari 19 g/hari menjadi 29 g/hari) dapat secara signifikan menurunkan aktivitas enzim dalam hati (termasuk SGPT) dan memperbaiki status steatosis (akumulasi lemak) dalam hati pada pasien pengidap NAFLD. Hal ini diduga berkaitan erat dengan adanya efek modifikasi permeabilitas intestinum oleh serat (Krawczyk *et al.*, 2018).

Konsumsi serat pangan dapat mencegah dan mengobati kerusakan hati bukan hanya terkait dengan kapabilitasnya dalam menurunkan asupan energi (energy intake) tetapi juga menstimulasi pertumbuhan mikrobiota non-patogenik dalam saluran cerna. Manifestasinya adalah akan menurunkan inflamasi dan kerusakan sel hati (liver injury). Kerusakan hati yang dipicu oleh paparan hiperglikemia maupun hiperlipidemia terkait dengan peningkatan permeabilitas intestinal, endotoksemia, dan peningkatan produksi faktor peradangan TNF- α di hati. Selain itu, juga terjadi peningkatan peroksidasi lipid dan akumulasi lemak di hati (Romero-Gomez *et al.*, 2017). Konsumsi serat dapat meningkatkan integritas intestinum sehingga permeabilitasnya menjadi lebih rendah (Krawczyk *et al.*,

2018). Selain itu, penelitian Xie *et al.* (2015) menemukan bahwa konsumsi serat dapat mencegah produksi promotor inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 sehingga peradangan juga dapat ditekan. Konsumsi serat dapat pula menekan peroksidasi lipid sehingga menurunkan level MDA dalam tubuh termasuk hati.

Seike *et al.* (2021) merangkum keterkaitan erat antara perkembangan penyakit metabolik obesitas, diabetes melitus, dan hipertensi terhadap kerusakan struktur dan fungsi hati (**Gambar 7.14**).



Gambar 7.14. Keterkaitan antara penyakit metabolik obesitas, diabetes dan hipertensi dengan kerusakan hati (Sumber: Seike, Mizukoshi and Kaneko, 2021)

Kerusakan struktur dan fungsi hati berasosiasi kuat dengan aktivitas inflamasi yang ditengarai oleh sistem imun. Respon proinflamasi pada sel-sel imun tubuh akan meningkat dalam kondisi obesitas, dislipidemia, resistensi insulin dan diabetes serta hipertensi. Sebagai konsekuensinya, sel-sel hati akan menjadi target sel-sel imun untuk memicu peradangan yang bermanifestasi kepada degenerasi hepatosit. Selain itu, akumulasi lemak di sel-sel hati juga menjadi pemicu terjadinya inflamasi lokal. Di sisi lain, dysbiosis mikrobiota saluran cerna juga akan memicu respon imun yang terkait dengan peningkatan inflamasi. Konsumsi serat dapat menekan perkembangan obesitas, dislipidemia, resistensi insulin, diabetes mellitus, inflamasi dan hipertensi (Salvin, 2005; Deehan

et al., 2017). Dengan demikian, gangguan pada struktur dan fungsi hati dapat dicegah secara sistematis dengan konsumsi serat yang mencukupi.

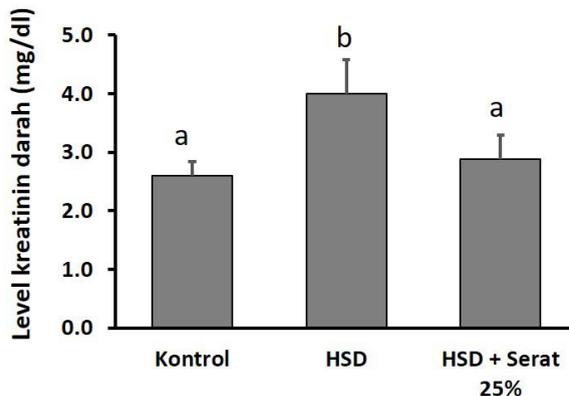
BAB 8

SERAT BENGMUANG SEBAGAI RENOPROTEKTOR

Selain hati dan pankreas, organ lain yang rentan mengalami kerusakan struktural dan fungsional dalam kondisi hiperglikemia adalah ginjal (ren). Oleh sebab itu, merupakan hal yang penting untuk menginvestigasi apakah serat bengkung dapat melindungi ginjal dari kerusakan (renoprotektor) yang dipicu oleh konsumsi minuman bergula tinggi. Skenario eksperimen yang digunakan untuk membuktikan hal tersebut adalah dengan memberikan sukrosa cair 30% (HSD) secara kontinyu kepada hewan uji mencit putih sehingga terjadi hiperglikemia.

8.1. Efek Serat Bengkung Terhadap Fungsi Ginjal

Salah satu indikator fungsi ginjal adalah kadar kreatinin dalam plasma darah. Ginjal yang bekerja dengan baik diindikasikan dengan rendahnya kadar zat-zat sisa metabolisme dalam darah termasuk kreatinin. Hasil pengukuran kadar kreatinin pada hewan percobaan mencit putih yang diberi sukrosa cair dan serat bengkung disajikan pada **Gambar 8.1**.



Gambar 8.1. Kadar kreatinin dalam plasma darah pada mencit yang diperlakukan dengan sukrosa cair dan serat bengkung. HSD (sukrosa cair 30%).

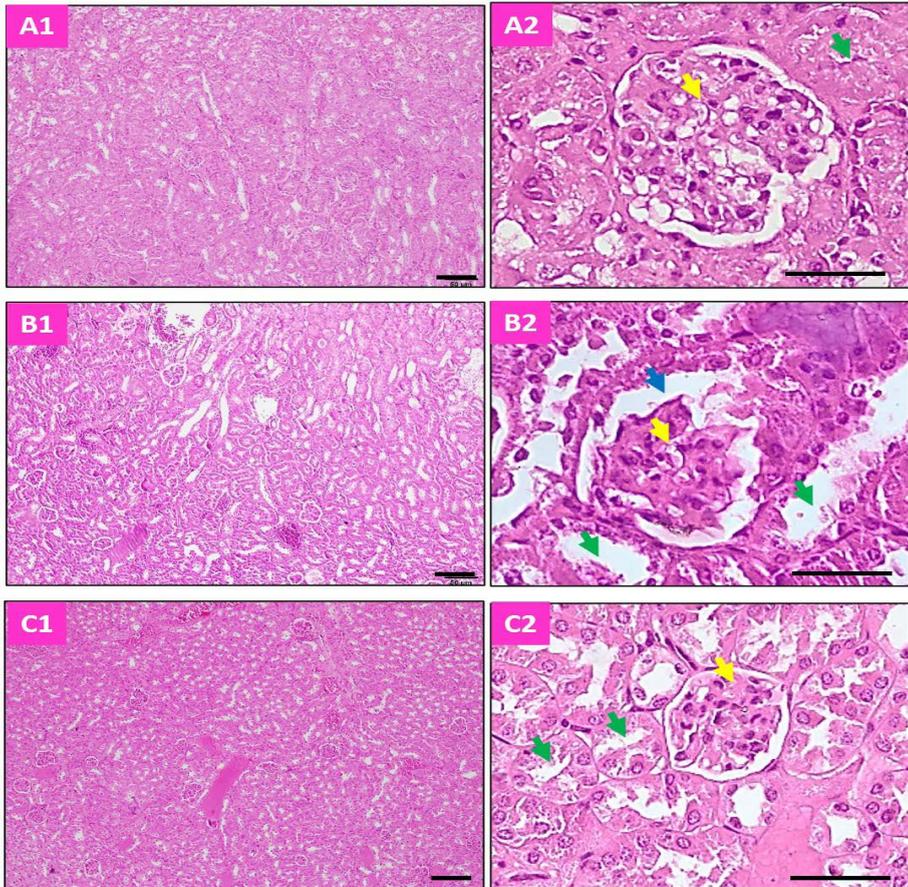
Berdasarkan data kadar kreatinin, diketahui bahwa mencit yang diberi sukrosa cair secara kontinyu (HSD) mengalami gangguan fungsi ginjal dimana kemampuannya dalam memfiltrasi darah menurun. Hal ini diindikasikan dengan tingginya kadar kreatinin pada kelompok tersebut dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya diberi minuman akuades. Selanjutnya, pada mencit yang diberi sukrosa cair selama 4 minggu, lalu 6 minggu berikutnya juga diberi sukrosa cair tetapi ditambahkan 25% serat bengkuang dalam pakannya, mengalami penurunan kadar kreatinin secara signifikan bahkan setara dengan kelompok mencit kontrol. Temuan ini menunjukkan bahwa suplementasi serat bengkuang 25% dalam pakannya dapat mengatasi degenerasi ginjal yang dipicu oleh konsumsi minuman bergula tinggi.

8.2. Efek Serat Bengkuang Terhadap Struktur Ginjal

Indikasi adanya perbaikan fungsi ginjal berdasarkan data kreatinin darah pada kelompok yang diberi serat bengkuang selanjutnya dikonfirmasi melalui pemeriksaan struktur mikroskopis ginjal. Data hasil pemeriksaan disajikan pada **Gambar 8.2**. Berdasarkan observasi mikroskopis diketahui bahwa kelompok mencit yang diberi sukrosa cair secara kontinyu mengalami degenerasi ginjal yang parah dibandingkan dengan kelompok kontrol yang hanya diberi akuades (**Gambar 8.2A2 vs B2**). Hal ini diindikasikan dengan perubahan glomerulus dimana bentuknya tidak utuh lagi sebagai suatu unit filtrasi yang fungsional. Tubulus-tubulus ginjal juga mengalami degenerasi yang hebat dengan kerusakan sel yang merata. Sedangkan pada kelompok yang diberi serat bengkuang 25% (**Gambar 8.2C**), glomerulus tampak utuh dengan kapsula yang tampak jelas dan minimnya sel-sel yang berdegenerasi. Tubulus-tubulus ginjalpun utuh walau terdapat beberapa sel penyusun dinding tubulus yang rusak.

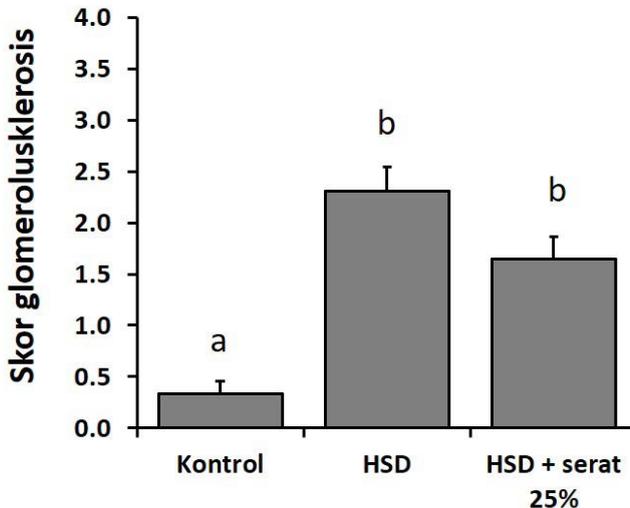
Kuantifikasiterhadapdegenerasiglomerulus(glomerulusklerosis) (**Gambar 8.3**) menunjukkan bahwa mencit yang diberi sukrosa cair secara kontinyu selama 10 minggu mengalami glomerulusklerosis yang sangat tinggi dibandingkan dengan mencit kontrol yang hanya diberi akuades. Selanjutnya, pemberian serat bengkuang 25% sejak minggu ke-5 dapat menurunkan insiden glomerulusklerosis tetapi secara statistik penurunan tersebut belum signifikan. Observasi terhadap kasus atrofi tubular ginjal (**Gambar 8.4**) mengindikasikan

bahwa kelompok yang diberi sukrosa cair mengalami pelonjkan kasus penciutan tubulus ginjal hampir tiga kali lipat dibandingkan dengan mencit yang hanya diberi akuades. Sebaliknya, pemberian serat bengkung dosis 25% dapat menekan kasus atrofi tubulus yang dipicu minuman bergula tinggi tersebut hingga setara dengan mencit kontrol.

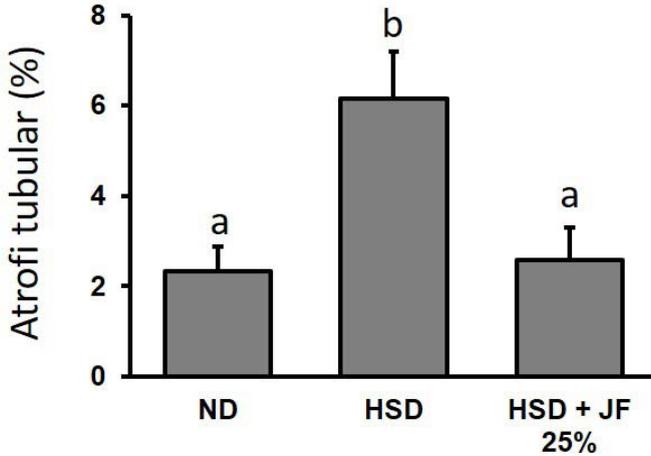


Gambar 8.2. Efek asupan serat bengkung terhadap struktur histologis ginjal mencit yang diberi perlakuan dengan sukrosa cair selama 10 minggu. A1, A2 (kelompok kontrol, diberi minum akuades); B1, B2 (kelompok yang diberi minum sukrosa cair 30%; HSD); C1, C2 (kelompok yang diberi sukrosa cair + serat bengkung 25%). Skala pada panel kiri = 60 µm, panel kanan = 10 µm. Panah hijau (tubulus ginjal), panah kuning (glomerulus), panah biru (degenerasi glomerulus).

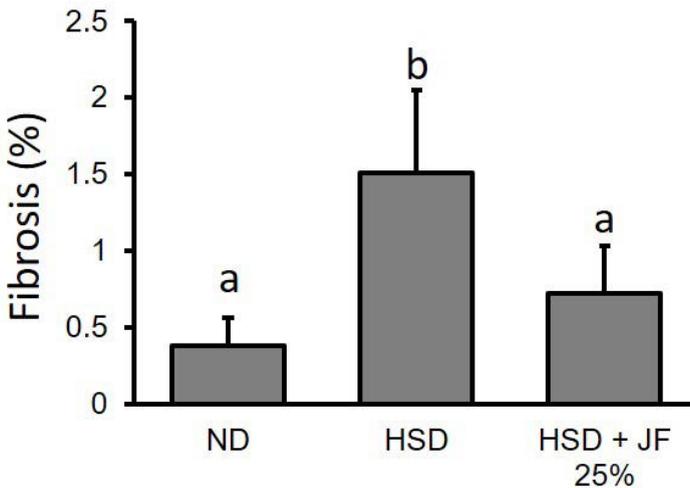
Jaringan penyusun ginjal yang mengalami kerusakan akibat paparan gula tinggi akan beregenerasi dengan batas kemampuan tertentu. Pada kasus kerusakan yang parah, regenerasi jaringan tidak akan dapat kembali ke struktur awal seperti ginjal sehat dan fungsional melainkan bagian-bagian yang rusak tersebut digantikan oleh jaringan ikat fibrosa. Kondisi ini disebut dengan fibrosis. Hasil pengamatan terhadap kasus fibrosis pada ginjal mencit percobaan (**Gambar 8.5**) memperlihatkan bahwa insiden fibrosis paling tinggi pada kelompok yang diberi minuman bergula tinggi saja (HSD). Sedangkan pada kelompok yang diberi serat benguang 25%, kasus fibrosis lebih rendah daripada kelompok yang hanya diberi minuman bergula tinggi saja.



Gambar 8.3. Rerata nilai skoring insiden glomerolusklerosis pada ginjal mencit yang diberi perlakuan dengan sukrosa cair selama 10 minggu. Kontrol (diberi minum akuades), HSD (minum sukrosa 30%). Huruf-huruf kecil yang berbeda di atas setiap bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik.



Gambar 8.4. Persentase atrofi tubular pada ginjal mencit yang diberi perlakuan dengan sukrosa cair selama 10 minggu. Kontrol (diberi minum akuades), HSD (minum sukrosa 30%). Huruf-huruf kecil yang berbeda di atas setiap bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik.

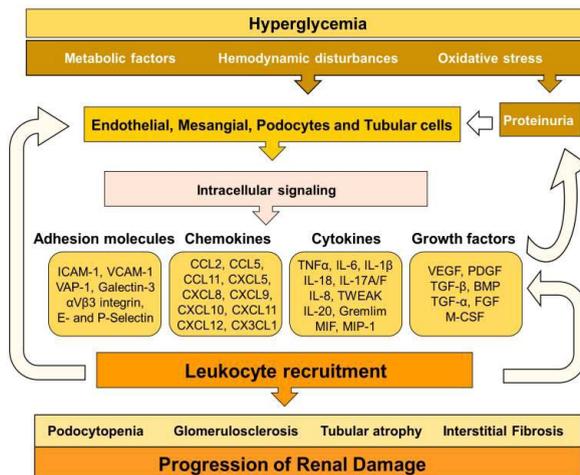


Gambar 8.5. Persentase fibrosis pada ginjal mencit yang diberi perlakuan selama 10 minggu. Kontrol (diberi minum akuades), HSD (minum sukrosa 30%). Huruf-huruf kecil yang berbeda di atas setiap bar mengindikasikan perbedaan signifikan secara statistik.

8.3. Kemungkinan Mekanisme Renoprotektif Serat Bengkuang

Hasil penelitian yang telah kami lakukan mengindikasikan bahwa serat bengkuang pada dosis tinggi (25%) efektif dalam mencegah gangguan fungsi ginjal yang diindikasikan dengan penurunan kreatinin plasma pada mencit yang diberi perlakuan sukrosa cair. Selanjutnya, serat bengkuang dapat mengurangi degenerasi struktural ginjal yang diindikasikan dengan menurunnya jumlah sel yang rusak dan membaiknya struktur glomerulus. Kendati demikian, nilai skoring glomerulosklerosis masih relatif tinggi pada mencit yang diberi serat bengkuang. Akan tetapi, serat bengkuang mampu menurunkan secara signifikan persentase atrofi tubular dan kejadian fibrosis pada ginjal mencit yang diberi sukrosa cair. Secara keseluruhan, serat bengkuang memberikan efek protektif terhadap kerusakan struktur dan fungsi ginjal dalam kondisi paparan gula darah yang tinggi.

Pembuktian eksperimental dalam penelitian kami mendemonstrasikan kemampuan serat bengkuang dalam mengatasi kerusakan ginjal akibat paparan gula darah tinggi (hiperglikemia). Dalam hal ini, hewan model dikondisikan menderita hiperglikemia dengan pemberian sukrosa cair melalui air minum dalam kurun waktu 10 minggu secara kontinyu. Rayego-Mateos *et al.* (2020) memodelkan bagaimana mekanisme degenerasi ginjal akibat paparan hiperglikemia tersebut (**Gambar 8.6**).



Gambar 8.6. Mekanisme kerusakan ginjal akibat hiperglikemia (Sumber: Rayego-Mateos *et al.*, 2020)

Hiperglikemia merupakan beban ginjal yang berat karena kadar gula darah yang tinggi akan terus dibuang melalui filtrasi di ginjal. Mengacu kepada skema pada **Gambar 8.6** dapat diketahui bahwa hiperglikemia juga akan berasosiasi dengan faktor metabolik, gangguan hemodinamik dan peningkatan stress oksidatif. Kombinasi tersebut akan memicu terjadinya proteinuria dan aktivasi sistem signaling di sel-sel ginjal meliputi sel endothelium, mesangial, podosit dan sel-sel tubular. Aktivasi *signaling* intraseluler yang memicu inflamasi meliputi molekul adhesi, kemokin, sitokin, dan faktor pertumbuhan. Selanjutnya adalah terjadinya rekrutmen leukosit yang akan menyerang jaringan penyusun ginjal (endothelium, mesangial, podosit, dan sel tubular). Rekrutmen leukosit yang dipicu oleh pelepasan faktor inflamasi akan menimbulkan respon *feedback* positif pada produsen faktor inflamasi sehingga intensitas inflamasi semakin tinggi. Faktor-faktor inflamasi bersama dengan leukosit juga memicu peningkatan kejadian proteinuria yang akan menambah beban kerja ginjal. Manifestasi dari rangkaian proses tersebut adalah terjadinya podocytopenia, glomerulosklerosis, atrofi tubular dan fibrosis interstitial pada ginjal. Secara kumulatif, kondisi ini akan mempercepat proses kerusakan ginjal. Dalam penelitian kami, asupan serat bengkung terbukti dapat menghambat atrofi tubular, fibrosis, dan degenerasi glomerulus ginjal.

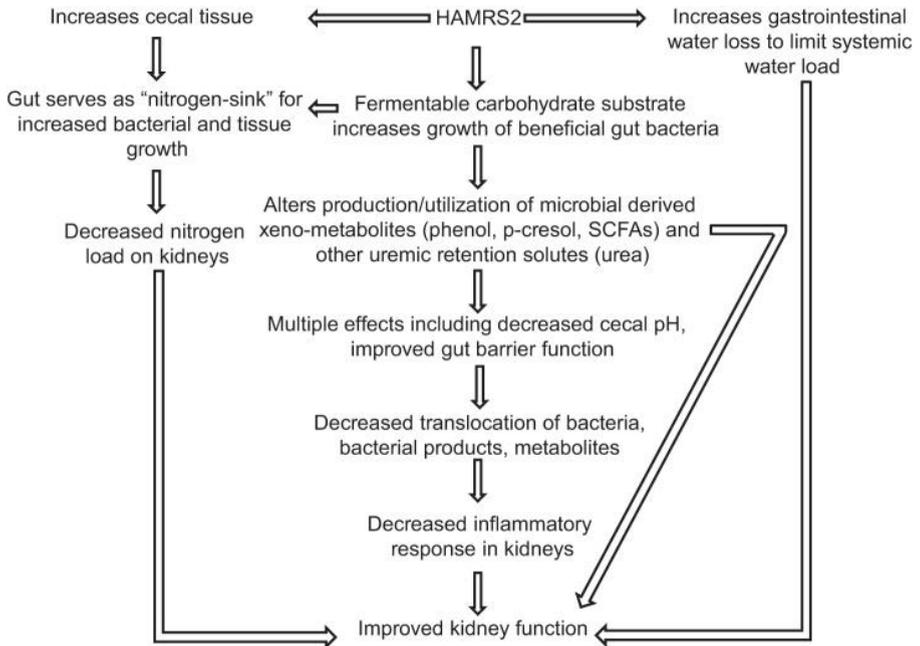
Dengan mencermati mekanisme kerusakan ginjal akibat paparan hiperglikemia yang juga dapat ditemukan pada penderita diabetes (nephropati diabetes), terdapat dua strategi utama yang memungkinkan untuk mengurangi atau bahkan menghentikan degenerasi struktural dan fungsional ginjal dalam kondisi hiperglikemia. Strategi pertama adalah dengan menurunkan kadar gula darah (mengatasi hiperglikemia). Hal ini merupakan salah satu kemungkinan mekanisme serat bengkung dalam menekan kerusakan ginjal pada penelitian kami. Serat bengkung telah terbukti dapat mencegah hiperglikemia pada hewan model yang diinduksi dengan pakan bergula tinggi (Santoso *et al.*, 2019), pakan berlemak tinggi (Santoso *et al.*, 2020a dan 2020b; Santoso *et al.*, 2021). Selain itu, serat bengkung juga efektif dalam menurunkan gula darah pada hewan model yang diinduksi mengidap diabetes mellitus melalui induksi alloxan (data pada **Gambar 6.14-6.16**).

Strategi kedua untuk mengatasi degenerasi ginjal akibat paparan hiperglikemia adalah dengan mencegah aktivasi faktor-faktor inflamasi. Serat pangan seperti serat bengkung berpotensi

untuk memodulasi sistem imun (Kumalasari *et al.*, 2014). Penelitian yang dilakukan oleh Xu *et al.* (2014) juga menemukan bahwa konsumsi serat pangan berdampak nyata terhadap perbaikan fungsi ginjal pada pengidap penyakit ginjal kronis (chronic kidney disease; CKD). Hal ini terkait erat dengan pencegahan inflamasi pada ginjal oleh serat pangan (Miyamoto, Carrero and Stenvinkel, 2011). Strategi berikutnya adalah dengan menekan stress oksidatif yang akan memicu produksi radikal bebas. Dalam hal ini, serat bengkung telah terbukti dapat menurunkan kadar MDA sebagai indikator radikal bebas pada mencit yang diberi asupan sukrosa cair maupun pada mencit diabetes mellitus (data pada **Gambar 7.7 dan 7.13**). Dengan demikian, serat bengkung terindikasi dapat menekan stress oksidatif pada tubuh yang mengidap hiperglikemia.

Selain perbaikan fungsi ginjal, konsumsi serat pangan terbukti mampu menurunkan angka kematian secara signifikan pada penderita disfungsi ginjal (Xu *et al.*, 2014). Penelitian lain menemukan bahwa intervensi diet berserat pangan tinggi dapat menurunkan kadar nitrogen urea dalam darah serta meningkatkan ekskresi nitrogen melalui feses pada pasien CKD sehingga memicu peningkatan kualitas hidup penderita penyakit ginjal (Bliz *et al.*, 1996).

Kieffer, Martin and Adams (2016) mengemukakan bahwa serat pangan dapat mencegah kerusakan ginjal melalui modulasi terhadap mikrobiota dalam saluran cerna. Keberadaan serat pangan dalam saluran pencernaan akan memacu pertumbuhan mikroba yang memetabolisme zat-zat asing (xenometabolites) dan juga meningkatkan pemecahan senyawa bernitrogen (nitrogen sequestration) serta menurunkan retensi uremik dalam larutan yang akan difiltrasi ginjal. Hal ini akan menurunkan beban kerja ginjal dan mereduksi paparan ginjal terhadap toksik yang memicu degenerasi. Selanjutnya, penelitian lain oleh Kieffer *et al.* (2016) menemukan bahwa polisakarida resisten berupa *high-amylose maize resistant starch type 2* (HAMRS2) dapat memicu perbaikan fungsi ginjal pada tikus yang mengidap penyakit ginjal kronis (CKD). Mekanisme yang dikemukakan oleh Kieffer *et al.* seperti pada **Gambar 8.7**.



Gambar 8.7. Kemungkinan mekanisme kerja polisakarida resisten dalam proses perbaikan fungsi ginjal pada kondisi penyakit ginjal kronis (CKD) (Sumber: Kieffer *et al.*, 2016).

Berdasarkan **Gambar 8.7**, polisakarida resisten (yang juga mungkin terkandung dalam ekstrak serat bengkuang), akan berperan secara langsung dalam meningkatkan kesetimbangan air dan nitrogen di dalam tubuh sehingga mengurangi beban kerja ginjal. Selain itu, kemampuannya dalam memodulasi komposisi mikrobiota saluran cerna akan menurunkan kadar zat-zat toksik dalam tubuh, menurunkan pH caecum, dan memperbaiki barrier saluran cerna (gut barrier). Konsekuensinya akan terjadi penurunan translokasi bakteri (invasi bakteri saluran cerna ke dalam sistem tubuh), menekan produk toksik mikroba dan metabolit lainnya yang pada akhirnya akan menurunkan respon inflamasi pada ginjal. Penurunan inflamasi akan mendukung proses perbaikan struktur dan fungsi ginjal.

BAB 9 PENUTUP

9.1. Temuan-Temuan Penting

Serat bengkuang memiliki potensi sebagai anti penyakit metabolik. Hasil analisis GC-MS mengindikasikan adanya senyawa cathine dalam serat bengkuang yang berkhasiat sebagai anti obesitas. Namun juga terdapat glycidol yang memiliki potensi toksik yang diduga muncul sebagai manifestasi dari proses ekstraksi serat. Akan tetapi, komponen serat sendiri diyakini memiliki peran yang besar dalam menimbulkan khasiat-khasiat anti penyakit metabolik (**Gambar 9.1**).

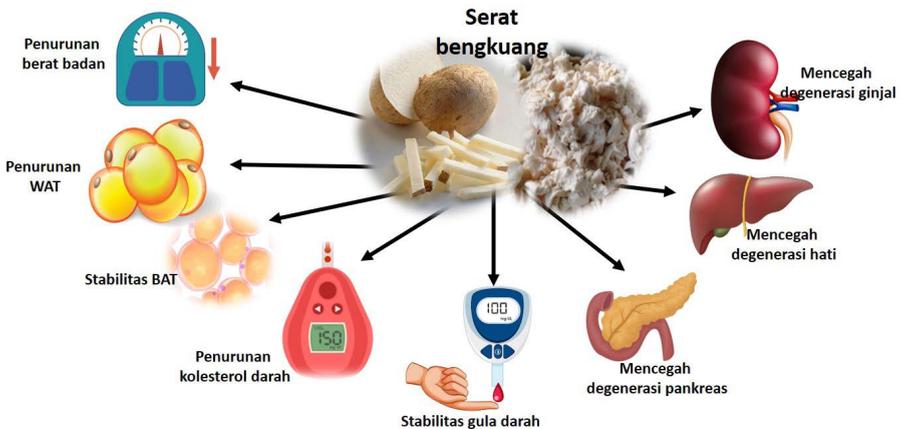
Hasil pengujian dengan menggunakan hewan model mencit putih membuktikan bahwa serat bengkuang dosis tinggi yang dicampurkan bersama makanan dapat mencegah peningkatan berat badan berlebih (indikator obesitas) dan dislipidemia. Konsumsi serat bengkuang secara bersamaan dengan makanan bergula tinggi atau berlemak tinggi dapat mencegah akumulasi lemak di jaringan adiposa putih (depot energi) dan mencegah penurunan bobot lemak coklat (sentral pembakaran energi tubuh melalui termogenesis). Secara mikroskopis, hipertrofi sel-sel adiposa putih dan adiposa coklat dapat dicegah secara efektif dengan asupan serat bengkuang. Suplementasi serat bengkuang juga dapat menekan peningkatan lipid plasma terutama LDL dan kolesterol total yang dipicu oleh konsumsi makanan berlemak tinggi.

Terkait dengan potensinya sebagai penangkal diabetes mellitus, serat bengkuang terbukti dapat mencegah degenerasi pankreas yang diinduksi oleh makanan bergula tinggi, berlemak tinggi, dan diabetes yang diinduksi alloxan. Serat bengkuang dosis tinggi efektif dalam menurunkan gula darah (baik gula darah sewaktu maupun gula darah puasa), meningkatkan toleransi glukosa (indikasi sensitivitas insulin) dan mencegah akumulasi adiposa ektopik di pankreas.

Konsumsi serat bengkuang terbukti dapat mencegah degenerasi hati, menurunkan akumulasi lemak di jaringan hati (indikator NAFLD), dan akumulasi sel-sel radang di jaringan hati yang dipicu oleh makanan berlemak tinggi dan bergula tinggi. Serat

bengkuang juga secara signifikan mampu menurunkan level enzim SGPT (indikator degenerasi hati) dan menurunkan akumulasi MDA (indikator radikal bebas) di jaringan hati pada mencit yang diinduksi hiperglikemia dengan minuman bergula tinggi dan injeksi alloxan (pengkondisian diabetes mellitus).

Serat bengkuang dapat mengurangi kerusakan ginjal akibat konsumsi minuman bergula tinggi. Suplementasi serat bengkuang dapat menurunkan kadar kreatinin dalam darah sebagai indikator perbaikan fungsi ginjal. Secara mikroskopis, ginjal mengalami penurunan jumlah sel yang rusak dan membaiknya struktur glomerulus sebagai efek mengkonsumsi serat bengkuang. Kendati kejadian glomerulosklerosis masih tergolong tinggi, serat bengkuang dapat secara signifikan menurunkan persentase atrofi tubular dan kejadian fibrosis yang dipicu oleh minuman bergula tinggi. Oleh sebab itu, serat bengkuang dapat berperan sebagai suplemen renoprotektif (pelindung ginjal) pada kondisi hiperglikemia (misal akibat minuman bergula tinggi atau pada kondisi mengidap diabetes mellitus).



Gambar 9.1. Ikhtisar khasiat serat bengkuang sebagai anti penyakit metabolik

9.2. Relevansi Temuan dan Prospek Kedepan

Pembuktian-pembuktian empiris dari studi yang kami lakukan dalam beberapa tahun terakhir telah memberikan gambaran perihal potensi serat umbi bengkuang dalam menangkal dan mengatasi

penyakit metabolik khususnya obesitas dan diabetes melitus serta penyakit-penyakit turunannya (NAFLD, dislipidemia, degenerasi ginjal). Hal ini memperkuat hasil-hasil studi sebelumnya oleh para peneliti yang mengindikasikan besarnya manfaat mengkonsumsi umbi bengkuang baik dalam bentuk segar maupun sediaan khusus (misalnya ekstrak air, tepung dan bentuk lainnya) dalam mengatasi berbagai penyakit.

Studi eksperimental yang kami lakukan menggunakan hewan model mencit putih (*M. musculus*). Sebagian besar respon fisiologis dan tingkah laku yang muncul pada hewan model ini dapat merefleksikan kondisi yang ada pada manusia. Oleh sebab itu, kendati semua data yang telah kami sajikan merupakan gambaran respon pada mencit putih, tetapi terdapat keyakinan yang beralasan kuat bahwa serat bengkuang dapat mencegah dan menyembuhkan penyakit-penyakit metabolik yang diderita oleh manusia.

Umbi bengkuang merupakan makanan yang sudah sangat populer di masyarakat baik dikonsumsi langsung, dalam bentuk rujak, acar ataupun olahan tepung bengkuang yang dibuat aneka makanan seperti mie, kue kering dan lainnya. Selain itu, hingga saat ini belum ada laporan yang menyatakan potensi toksik dari mengkonsumsi umbi bengkuang secara rutin baik dalam sajian segar maupun olahan. Boleh jadi karena keterbatasan studi sehingga efek negatifnya belum terkuak, tetapi besar kemungkinan juga bahwa memang bengkuang adalah bahan makanan yang aman seperti halnya makanan pokok masyarakat lainnya (beras, jagung, ubi jalar, talas dan lainnya). Berdasarkan gambaran tersebut, maka kandungan serat pangan yang terdapat di dalam umbi bengkuang juga terindikasi aman untuk tubuh dan dapat diperoleh secara bersamaan ketika seseorang mengkonsumsi umbi bengkuang. Namun demikian, kadar serat dalam umbi bengkuang utuh relatif sedikit dibandingkan dengan jika diekstrak secara khusus seperti yang kami lakukan dalam penelitian-penelitian di laboratorium. Karenanya, untuk memperoleh khasiat yang lebih tinggi, serat bengkuang semestinya disajikan dalam bentuk sediaan hasil ekstraksi yang mana proses dapat dilakukan dengan peralatan dan teknik sederhana.

Temuan-temuan tentang khasiat serat bengkuang tentunya memberi nilai tambah baru bagi tanaman bengkuang. Jika selama ini dalam pemrosesan isolasi pati dari bengkuang yang dipraktekkan oleh masyarakat pada umumnya (baik dalam skala kecil maupun

besar), bagian ampas yang kaya serat dibuang dan menjadi sampah. Maka berikutnya, berdasarkan data-data dari hasil penelitian kami, ampas yang mengandung serat dalam kadar tinggi tersebut dapat dikomersialisasi menjadi suplemen kesehatan. Akan tetapi, untuk sampai kepada tahapan formulasi menjadi suplemen serat pangan komersil tentunya membutuhkan evaluasi dan validasi sehingga dapat dinyatakan layak atau tidaknya sesuai kriteria standarisasi.

9.3. Keterbatasan-Keterbatasan

Seperti yang sudah disampaikan pada bagian awal, bahwa hasil-hasil penelitian kami terkait khasiat serat bengkuang dalam mengatasi penyakit metabolik baru sebatas lingkup indikasi efek yang diperoleh dari data respon hewan uji. Analisis kandungan senyawa bioaktifnyapun hanya menggunakan kromatografi gas yang terbatas kepada zat-zat yang berberat molekul rendah saja. Di sisi lain, masih banyak pertanyaan terkait aspek keamanan dan mekanisme kerja baik pada level seluler maupun molekuler yang belum terjamah melalui eksperimen-eksperimen yang telah kami lakukan. Berikut merupakan beberapa aspek substansial yang belum banyak dikaji terkait serat bengkuang:

1. Identifikasi zat-zat bioaktif dengan berat molekul tinggi yang menjadi komponen penyusun serat bengkuang seperti pektin, lignin, selulosa, inulin dan berbagai oligosakarida dan polisakarida potensial lainnya; vitamin, mineral sekaligus kuantifikasi masing-masingnya.
2. Karakteristik fisika dan kimia ekstrak serat bengkuang seperti daya serapan air (water holding capacity), ukuran partikel, persentase serat larut dan tidak larut air.
3. Kemampuan serat bengkuang dalam memperlambat motilitas lambung dan usus (gastric motility) yang mencerminkan kapasitasnya dalam mempengaruhi laju pengosongan lambung (gastric emptying rate) dan selera makan (appetite and satiety).
4. Kemampuan serat bengkuang dalam menghambat aktivitas enzim-enzim pencernaan terutama kelompok enzim lipase dan enzim amilase.
5. Daya inhibisi serat bengkuang terhadap sekresi hormon-hormon pemicu rasa lapar (orexigenic) terutama ghrelin

dan neuropeptida Y (NPY).

6. Daya induksi serat bengkung terhadap sekresi hormon-hormon pemicu rasa kenyang (leptin, proopiomelanocortin) dan hormon metabolik insulin, FGF21, GLP-1.
7. Fermentabilitas serat bengkung dan peningkatan kadar SCFA dalam plasma darah.
8. Efek serat bengkung terhadap faktor-faktor proinflamasi (misal IL-6, TNF- α) dalam berbagai kondisi patologis (obesitas, diabetes, penyakit kardiovaskular).
9. Mekanisme aksi produk fermentasi serat bengkung dalam regulasi metabolisme lemak dan karbohidrat di hati dan jaringan adiposa serta otot.
10. Pengaruh SCFA produk fermentasi serat bengkung terhadap modulasi sistem imun.
11. Daya hambat serat bengkung dan produk fermentasinya terhadap adipogenesis melalui pengujian *in vitro* dan *in vivo*.
12. Konfirmasi mekanisme organoprotektif dari serat bengkung terutama terhadap organ-organ metabolik hati, pankreas, adiposa, dan otot.
13. Tingkat keamanan untuk penggunaan serat dosis tinggi pada manusia sehat dan pasien pengidap penyakit metabolik.

Hal-hal yang belum terungkap tersebut tentunya perlu menjadi perhatian untuk riset-riset kedepan sehingga memperkuat landasan dalam pengembangan serat bengkung sebagai suplemen anti penyakit metabolik.

REFERENSI

- Alshagga M, A, Alshawsh M, A, Seyedan A, Alsalahi A, Pan Y, Mohankumar S, K, Alkebsi A, Kassim S, Mohamed Z. Khat (*Catha edulis*) and Obesity: A Scoping Review of Animal and Human Studies. *Ann Nutr Metab* 2016; 69:200-211.
- Bach KKE, Lærke HN, Hedemann MS, Nielsen TS, Ingerslev AK, Gundelund Nielsen DS, Theil PK, Purup S, Hald S, Schioldan AG, Marco ML, Gregersen S, Hermansen K. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients* 2018;10(10):1499.
- Bakhiya N, Abraham K, Gürtler R, Appel KE, Lampen A. Toxicological assessment of 3-chloropropane-1,2-diol and glycidol fatty acid esters in food. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(4):509-21.
- Barber TM, Kabisch S, Pfeiffer AFH, Weickert MO. The Health Benefits of Dietary Fibre. *Nutrients*. 2020;12(10):3209.
- Baroroh HN, Nugroho AE, Lukitaningsih E, Nurrochmad A. Immune-enhancing effect of bengkoang (*Pachyrhizus erosus* (L.) Urban) fiber fractions on mouse peritoneal macrophages, lymphocytes, and cytokines. *J Nat Sc Biol Med* 2021;12:84-92
- Blizz DZ, Stein TP, Schleifer CR, Settle RG. Supplementation with gum Arabic fiber increases fecal nitrogen excretion and lowers serum urea nitrogen concentration in chronic renal failure patients consuming a low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 1996;63:392-398.
- Buckman ES, Oduro I, Plahar WA, Tortoe C. Determination of the chemical and functional properties of yam bean (*Pachyrhizus erosus* (L.) Urban) flour for food systems. *Food Sci Nutr*. 2017;6(2):457-463.
- Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, He Q. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1392–1398.
- Cantero I, Abete I, Monreal JI, Martinez JA, Zulet MA. Fruit Fiber Consumption Specifically Improves Liver Health Status in Obese Subjects under Energy Restriction. *Nutrients*. 2017;9:667.

- Capuano E. The behavior of dietary fiber in the gastrointestinal tract determines its physiological effect. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(16):3543-3564.
- Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep.* 2018;7(4):198-206.
- Chen K, Zhao Q, Li X, Zhao J, Li P, Lin S, Wang H, Zang J, Xiao Y, Xu W, Chen F, Gao Y. Dietary Fiber Intake and Endometrial Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(7):945.
- Chen S, Chen Y, Ma S, Zheng R, Zhao P, Zhang L, Liu Y, Yu Q, Deng Q, Zhang K. Dietary fibre intake and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Oncotarget.* 2016;7(49):80980-80989.
- Christiansen CB, Gabe MBN, Svendsen B, Dragsted LO, Rosenkilde MM, Holst JJ. The impact of short-chain fatty acids on GLP-1 and PYY secretion from the isolated perfused rat colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2018;315(1):G53-G65.
- Deehan EC, Duar RM, Armet AM, Perez-Muñoz ME, Jin M, Walter J. Modulation of the Gastrointestinal Microbiome with Nondigestible Fermentable Carbohydrates To Improve Human Health. *Microbiol Spectr.* 2017;5(5).
- Dehmark-Wahnefried W, Platz EA, Ligibel JA, Blair CK, Courneya KS. The Role of Obesity in Cancer Survival and Recurrence. *ancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012 (21) (8) 1244-1259.
- Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, Pudlo NA, Kitamoto S, Terrapon N, Muller A, Young VB, Henrissat B, Wilmes P, Stappenbeck TS, Núñez G, Martens EC. Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell.* 2016; 167(5):1339-1353.e21.
- Ferrarese R, Ceresola ER, Preti A, Canducci F. Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome in the microbiome era. *Eur. Rev. Med. Pharm. Sci.* 2018;22:7588–7605.
- Ghoneim S, Butt MU, Hamid O, Shah A, Asaad I. The incidence of COVID-19 in patients with metabolic syndrome and non-

- alcoholic steatohepatitis: A population-based study. *Metabol Open*. 2020;8:100057.
- Gianfredi V, Nucci D, Salvatori T, Dallagiacomma G, Fatigoni C, Moretti M, Realdon S. Rectal Cancer: 20% Risk Reduction Thanks to Dietary Fibre Intake. Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(7):1579.
- Gooch JW (eds). 2007. Glycidol in: *Encyclopedic Dictionary of Polymers*. Springer, New York.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-45.
- Hamer HM, Jonkers DM, Bast A, Vanhoutvin SA, Fischer MA, Kodde A, Troost FJ, Venema K, Brummer RJM. Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans. *Clin Nutr*. 2009;28:88–93.
- Hauner HHastreiter L, Werdier D, Chen-Stute A, Scholze J, Blüher M. Efficacy and Safety of Cathine (Nor-Pseudoephedrine) in the Treatment of Obesity: A Randomized Dose-Finding Study. *Obes Facts* 2017;10:407-419.
- He J, Zhang P, Shen L, Niu L, Tan Y, Chen L, Zhao Y, Bai L, Hao X, Li X, Zhang S, Zhu L. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6356.
- Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy Balance and Obesity. *Circulation*. 2012;126:126–132.
- Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017;8(2):172-184.
- Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. *Nutr Rev*. 2001 May;59(5):129-39.
- Joint FAO/WHO Food Standard Programme. 2010. Secretariat of the CODEX Alimentarius Commission: CODEX Alimentarius (CODEX) guidelines on nutrition labelling CAG/GL 2-1985 as last amended 2010. FAO, Rome, Italy.
- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6.
- Kieffer DA, Martin RJ, Adams SH. Impact of Dietary Fibers on Nutrient Management and Detoxification Organs: Gut, Liver, and Kidneys. *Adv Nutr*. 2016;7(6):1111-1121.

- Kieffer DA, Piccolo BD, Vaziri ND, Liu S, Lau WL, Khazaeli M, Nazertehrani S, Moore ME, Marco ML, Martin RJ, Adams SH. Resistant starch alters gut microbiome and metabolomic profiles concurrent with amelioration of chronic kidney disease in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(9):F857-71.
- Kim CH. Microbiota or short-chain fatty acids: which regulates diabetes? *Cell Mol Immunol*. 2018;15(2):88-91.
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332-1345.
- Korc E, Kerényi Z, Varga L. Dietary fibers, prebiotics, and exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria: potential health benefits with special regard to cholesterol-lowering effects. *Food Funct*. 2018;9(6):3057-3068.
- Krawczyk M, Maciejewska D, Ryterska K, Czerwińska-Rogowska M, Jamioł-Milc D, Skonieczna-Żydecka K, Milkiewicz P, Raszeja-Wyszomirska J, Stachowska E. Gut Permeability Might be Improved by Dietary Fiber in Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Undergoing Weight Reduction. *Nutrients*. 2018;10:1793.
- Kumalasari ID, Nishi K, Putra AB, Sugahara T. Activation of macrophages stimulated by the bengkoang fiber extract through toll-like receptor 4. *Food Funct*. 2014;5(7):1403-8.
- Kumalsari ID, Nishi K, Harmayani E, Raharjo S, Sugahara T. 2014. Immunomodulatory activity of bengkoang (*Pachyrhizus erosus*) fiber extract in vitro and in vivo. *Cytotechnology*. 66(1):75-85.
- Lattimer JM, Haub MD. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients*. 2010;2(12):1266-89.
- Lavoie S, Garrett WS. Fighting Fire with Fiber: Preventing T Cell Infiltration in Diabetes. *Cell Metab*. 2017;26(1):8-10.
- Leong A, Cole J, Brenner LN, Meigs JB, Florez JC, Mercader JM. Cardiometabolic risk factors for COVID-19 susceptibility and severity: a mendelian randomization analysis. *medRxiv*. 2020.
- Li X, Guo J, Ji K, Zhang P. Bamboo shoot fiber prevents obesity in mice by modulating the gut microbiota. *Sci Rep*. 2016;6:32953.
- Liu PW, Li CI, Huang KC, Liu CS, Chen HL, Lee CC, Chiou YY, Chen RJ. 3-MCPD and glycidol coexposure induces systemic toxicity

- and synergistic nephrotoxicity via NLRP3 inflammasome activation, necroptosis, and autophagic cell death. *J Hazard Mater.* 2021;405:124241.
- Lockyer S, Nugent AP. 2017. Health Effects of Resistant Starch. *Nutrition Bulletin.* British Nutrition Foundation. 42 (1): 10-41.
- Lytrivi M, Castell AL, Poitout V, Cnop M. Recent Insights Into Mechanisms of β -Cell Lipo- and Glucolipototoxicity in Type 2 Diabetes. *J Mol Biol.* 2020;432(5):1514-1534.
- Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018; 23(6):705-715.
- Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(4):921-30.
- Miller SJ, Batra AK, Shearrer GE, House BT, Cook LT, Pont SJ, Goran MI, Davis JN. Dietary fibre linked to decreased inflammation in overweight minority youth. *Pediatr Obes.* 2016;11(1):33-9.
- Misra A, Soares MJ, Mohan V, Anoop S, Abhishek V, Vaidya R, Pradeepa R. Body fat, metabolic syndrome and hyperglycemia in South Asians. *J Diabetes Complications.* 2018;32(11):1068-1075.
- Miyamoto T, Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation as a risk factor and target for therapy in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 20: 662–668, 2011
- Mohassel P, Mammen AL. Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies. *Muscle Nerve.* 2013;48(4):477-83.
- Müller M, Canfora EE, Blaak EE. Gastrointestinal Transit Time, Glucose Homeostasis and Metabolic Health: Modulation by Dietary Fibers. *Nutrients.* 2018;10(3):275.
- Noman ASM, Hoque MA, Haque MM, Pervin F, Karim MR. Nutritional and anti-nutritional components in *Pachyrhizus erosus* L. tuber. *Food Chem* 102:1112–1118.
- Noureddin M, Zelber-Sagi S, Wilkens LR, Porcel J, Boushey CJ, Le Marchand L, Rosen HR, Setiawan VW. Diet Associations With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in an Ethnically Diverse Population: The Multiethnic Cohort. *Hepatology.* 2020; 71(6):1940-1952.

- Nursandi, F, Machmudi, M, Santoso, U, Indratmi, D. Properties of different aged jicama (*Pachyrhizus Erosus*) plants. IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. 2017. 77 012003.
- O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015;16(1):1-12.
- Otles S, Ozgoz S. Health effects of dietary fiber. *Acta Sci Pol Technol Aliment.* 2014;13(2):191-202.
- Park, C J, Lee, HA, Han, JS. Jicama (*Pachyrhizus erosus*) extract increases insulin sensitivity and regulates hepatic glucose in C57BL/Ksj db/db mice. *Clin Biochem. Nutr.* 2016; 58(1):56-63.
- Park, CJ, Han, JS. Hypoglycemic Effect of Jicama (*Pachyrhizus erosus*) extract on Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Prev. Nutr. Food Sci.* 2015; 20(2):88-93.
- Parnell JA, Raman M, Rioux KP, Reimer RA. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int.* 2011;32:701–711.
- Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89:1751–1759.
- Patel PS, Buras ED, Balasubramanyam A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance. *J Obes.* 2013;2013:616193.
- Pi-Sunyer FX. Pathophysiology and long-term management of the metabolic syndrome. *Obes Res.* 2004;12 Suppl:174S-80S.
- Rayego-Mateos S, Morgado-Pascual JL, Opazo-Ríos L. Pathogenic Pathways and Therapeutic Approaches Targeting Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3798.
- Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise *J Hepatol.* 2017;67:829–846.
- Saluja M, Pareek KK, Swami YK. Study of Diversity of Metformin Related Gastrointestinal Side Effects. *J Assoc Physicians India.* 2020;68(8):36-38

- Santoso P, Amelia A, Rahayu R. Jicama (*Pachyrhizus erosus*) fiber prevents excessive blood glucose and body weight increase without affecting food intake in mice fed with high-sugar diet *J Adv Vet Anim Res.* 2019 18;6(2):222-230
- Santoso P, maliza R, Fadhilah Q, Insani SJ. Beneficial Effect of *Pachyrhizus Erosus* Fiber as A Supplemental Diet to Counteract High Sugar-Induced Fatty Liver Disease in Mice. *Rom J Diabet Nutr and Met Dis*, 2020a; 26 (4), 353-60.
- Santoso P, Maliza R, Insani SJ, Fadhilah Q, Rahayu R. Preventive effect of jicama (*Pachyrhizus erosus*) fiber against diabetes development in mice fed with high-fat diet. *J App Pharm Sci* 2021; 11(1): 137-143
- Santoso P, Maliza R, Insani SJ, Fadhilah Q. Effect of Jicama (*Pachyrhizus erosus*) Fiber on Energy Intake and Adipose Tissue Profiles in Mice Fed with High-Fat Diet. *J Phys: Conf Ser* 2021; 1940: 012055
- Santoso P, Maliza R, Rahayu R, Amelia A. Pancreoprotective Effect of Jicama (*Pachyrhizus erosus*, Fabaceae) Fiber against High-Sugar Diet in Mice. *Open Access Maced J Med Sci* 2020b; ;8(A):326-32
- Santoso P, Maliza R. Perbandingan Efektivitas Serat Bengkuang (*Pachyrhizus erosus*) Dalam Menangkal Perkembangan Obesitas dan Diabetes Mellitus Pada Mencit Putih yang Diinduksi Dengan Dua Jenis Pakan Berkalori Tinggi: Prosiding Seminar Nasional Biologi dan Ekologi Tropika Indonesia Ke-5 (BIOETI-5). 2019. LPPM Universitas Andalas p. 121-132.
- Santoso P, Maliza R. 2020. Isolasi dan Uji Khasiat Serat Bengkuang. *K-Media Yogyakarta*.
- Scalsky RJ, Desai K, Chen YJ, O'Connell JR, Perry JA, Hong CC. Baseline Cardiometabolic Profiles and SARS-CoV-2 Risk in the UK. *Biobank medRxiv* 2020 doi: 101101/2020072520161091
- Seike T, Mizukoshi E, Kaneko S. Role of CD4⁺ T-cells in the pathology of non-alcoholic fatty liver disease and related diseases. *Hepatoma Res.* 2021;7:46.
- Shang W, Si X, Chou Z, Li Y, Strappe P, Blanchard C. Characterization of fecal fat composition and gut derived fecal microbiota in high-fat diet fed rats following intervention with chito-oligosaccharide and resistant starch complexes. *Food and*

Function 2017; 8(12).

- Sivaprakasam S, Prasad PD, Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther* 2016;164:144-51
- Slavin JL, Savarino V, Parades-Diaz A, Fotopoulos G. A review of the role of soluble fiber in health with specific reference to wheat dextrin. *J Int Med Res* 2009;37:1–17
- Solah V, Kerr DA, Hunt W, Johnson S, Boushey CJ, Delp EJ, Meng X, Gahler RJ, James AP, Mukhtar SA. Effect of Fibre Supplementation on Body Weight and Composition, Frequency of Eating and Dietary Choice in Overweight Individuals. *Nutrients* 2017;9:149.
- Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease *Nutrients*. 2019;11(5):1155 .
- Sukkar AH, Lett AM, Frost G, Chambers ES. Regulation of energy expenditure and substrate oxidation by short-chain fatty acids *J Endocrinol*. 2019;242(2):R1-R8.
- Thaptimthong T, Kasemsuk T, Sibmooh N, Unchern S. Platelet inhibitory effects of juices from *Pachyrhizus erosus* L root and *Psidium guajava* L fruit: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:269.
- Tucker LA, Thomas KS. Increasing total fiber intake reduces risk of weight and fat gains in women. *J Nutr* 2009;139:576–581.
- Udomkasemsab A, Prangthip P. High fat diet for induced dyslipidemia and cardiac pathological alterations in Wistar rats compared to Sprague Dawley rats. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31(2):56-62.
- Veronese N, Solmi M, Caruso MG, Giannelli G, Osella AR, Evangelou E, Maggi S, Fontana L, Stubbs B, Tzoulaki I. Dietary fiber and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses *Am J Clin Nutr* 2018;107(3):436-444.
- Wabe NT. Chemistry, Pharmacology, and Toxicology of Khat (*Catha edulis* Forsk): A Review *Addict & Health*. 2011; 3 (3-4): 137-149.
- Wagh A, Stone NJ Treatment of metabolic syndrome *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2(2):213-28.

- Whisner CM, Angadi SS, Weltman NY, Weltman A, Rodriguez J, Patrie JT, Gaesser GA. Effects of Low-Fat and High-Fat Meals, with and without Dietary Fiber, on Postprandial Endothelial Function, Triglyceridemia, and Glycemia in Adolescents. *Nutrients*. 2019;11(11):2626.
- Wong C, Harris PJ, Ferguson LR. Potential Benefits of Dietary Fibre Intervention in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17:919.
- Woting A, Blaut M. The Intestinal Microbiota in Metabolic Disease *Nutrients*. 2016;8(4):202.
- Xie LM, GeYY, Huang X, Zhang YQ, Li JX. Effects of fermentable dietary fiber supplementation on oxidative and inflammatory status in hemodialysis patients. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015. 8(1), 1363–1369
- Xu H, Huang X, Risérus U. Dietary fiber, kidney function, inflammation, and mortality risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(12):2104-2110.
- Yanai H. Metabolic Syndrome and COVID-19. *Cardiol Res* 2020;11(6):360-365.
- Yu K, Ke MY, Li WH, Zhang SQ, Fang XC. The impact of soluble dietary fibre on gastric emptying, postprandial blood glucose and insulin in patients with type 2 diabetes *Asia Pac J Clin Nutr* 2014;23(2):210-8
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054–1062.

GLOSARIUM

ACE2: enzim yang terdapat pada permukaan membran beberapa tipe sel tubuh yang berperan dalam mengkonversi angiotensin I menjadi angiotensin 1-9 dan angiotensin II menjadi angiotensin 1-7

Adiposa ektopik: jaringan adiposa yang menumpuk di dalam jaringan lain (misal di hati, pankreas, otot)

Adiposit: sel-sel adiposa

Adipositas: Akumulasi lemak tubuh berlebih

Agregasi platelet: Terbentuknya agregat trombosit di dalam pembuluh darah yang dapat memicu penyumbatan

Aktivitas sitotoksik: aktivitas seluler biasanya sel-sel imun yang menghancurkan sel lain sebagai targetnya

Alfa-amilase: enzim pencernaan yang memutus ikatan alfa pada amilum

Alfa-glukosidase: enzim pencernaan karbohidrat yang memutus ikatan rantai alfa

Alloxan: zat toksik yang secara spesifik dapat menarget sel-sel beta pankreas untuk merusaknya sehingga memicu defisiensi insulin dan diabetes mellitus

Antioksidan: senyawa yang dapat menghambat oksidasi yaitu reaksi yang dapat mengasilkan radikal bebas dan rentetan reaksi yang merusak sel tubuh

Apolipoprotein: protein yang mengikat asam lemak untuk membentuk lipoprotein

Asam lemak rantai pendek (SCFA): asam lemak dengan atom karbon kurang dari enam

Atherosclerosis: penyumbatan pembuluh darah sebagai akibat dari akumulasi lemak

atrofi tubular: degenerasi tubulus ginjal berupa penciutan ukuran

Badai sitokin (cytokine storm): pelepasan faktor proinflamasi secara berlebihan yang memicu peradangan yang berat dan meluas

Brown Adipose Tissue: jaringan adiposa berpigmen coklat yang berperan dalam menghasilkan panas tubuh dari pembakaran sumber energi (thermogenesis)

Cardiovascular disease: gangguan pada sistem kardiovaskular meliputi jantung, pembuluh darah, dan sirkulasi darah

Chronic kidney disease: gangguan fungsi ginjal yang terjadi dalam kurun waktu lama yang mengarah kepada gagal ginjal

C-reactive peptide (CRP): protein pentameric berbentuk cincin yang terdapat di dalam plasma darah sebagai respon terhadap inflamasi

Defisiensi insulin: keadaan dimana sel-sel beta pankreas tidak dapat memproduksi insulin dalam jumlah memadai untuk kebutuhan tubuh

Diabetes melitus tipe 2: diabetes mellitus yang disebabkan oleh resistensi insulin

Diet atherogenic: diet yang memiliki kandungan gula dan lemak tinggi

Dislipidemia: kadar lipid darah di atas normal

Dysgeusia: gangguan indera berupa lidah terasa pahit dan kaku

Efek hormonal: efek serat pangan yang berkaitan dengan stimulasi sekresi hormon

Efek intrinsic: efek serat pangan yang berkaitan dengan penurunan ketercernaan makanan

Efek kolonik: efek serat pangan yang berkaitan dengan produksi SCFA dari aktivitas fermentasi serat oleh mikroba saluran cerna

Efek laksatif: efek pencahar yang timbul berupa perlunakan feses sebagai konsekuensi dari peningkatan kadar air

Energy intake: jumlah energi yang masuk ke dalam tubuh sebagai akibat konsumsi makanan

Enterosit: sel-sel penyusun dinding saluran cerna

Fabaceae: kelompok tumbuhan polong-polongan

Fatty liver: akumulasi lemak di jaringan hati

Fermentabilitas: karakteristik serat yang dapat difermentasi oleh microbiota saluran cerna

Fibrosis: terbentuknya jaringan ikat fibrosa setelah kerusakan suatu organ sehingga tipe jaringan awal tidak lagi sama karena digantikan oleh fibrosa yang mendominasi

Fitoestrogen: senyawa-senyawa dari tumbuhan yang memiliki aktivitas seperti estrogen

Gastric motility: gerak peristaltic saluran cerna dalam melewati makanan

Ghrelin: hormon pemicu rasa lapar yang dihasilkan oleh sel-sel di lambung

Glomerulosklerosis: kondisi dimana glomerulus ginjal mengalami perlukaan dan pengerasan

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1): hormon yang dihasilkan oleh sel-sel L di intestinum yang berperan dalam metabolisme tubuh

Gluconeogenesis: proses metabolisme seluler dimana glukosa dihasilkan dari reaksi katabolik terhadap senyawa non-karbohidrat (misal dari piruvat, fruktosa dll)

Glucose tolerance test: pengujian terhadap kemampuan tubuh (terutama insulin) dalam menurunkan gula darah dengan menaikkan gula darah secara sengaja (dengan injeksi/sonde glukosa)

Glucose transporter type 4: salah satu tipe saluran glukosa yang berperan dalam memfasilitasi masuknya glukosa dari dalam darah ke dalam sitoplasma sel

G-protein-coupled receptor: satu jenis reseptor di permukaan membran sel yang berasosiasi dengan protein G

Gula darah puasa: kadar glukosa darah yang diukur setelah berpuasa dalam kurun waktu tertentu (misal 18 jam, 24 jam)

Gula darah sewaktu: gula darah yang diukur secara random dalam keadaan tidak berpuasa

Hepatoprotektif: karakteristik suatu zat atau agen yang dapat mencegah kerusakan hati

Hepatosit: sel-sel hati

High-Fat Diet: makanan dengan kandungan lemak di atas normal (>45% total kalori dari lemak)

High-sugar diet: makanan dengan kandungan gula tinggi

Hiperglikemia: Keadaan kadar gula darah melebihi batas normal

Hipertrofi: peningkatan ukuran sel (misal sel adiposa)

Hipoglikemia: keadaan dimana kadar gula darah lebih rendah daripada batas normal

Homeostasis metabolisme: kesetimbangan yang dinamis dari metabolisme tubuh

Hyperinsulinemia: kadar insulin dalam darah melebihi batas

normal

Imunomodulator: zat atau agen yang dapat memodulasi respon imun tubuh

Inflamasi: respon imun tubuh dalam bentuk peradangan

Interscapular Brown Adipose Tissue: jaringan adiposa coklat yang terdapat di area interscapular

Irritable bowel syndrome (IBS): gangguan saluran cerna berupa kram, kembung, diare dan konstipasi

Komorbid: penyakit penyerta

Laju pengosongan lambung (gastric emptying): kecepatan pergerakan makanan melewati lambung menuju usus

Malondialdehyde (MDA): senyawa penanda stress oksidatif yang sangat reaktif dan bersifat liquid tak berwarna dengan rumus molekul $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$

Mastication: proses pengunyahan makanan

Mikroalbuminuria: peningkatan ekskresi albumin di urin

Mikrobiota: komunitas mikroba yang terdiri atas bakteri, virus, fungi dan organisme uniseluler lainnya yang hidup di dalam tubuh suatu host

NAFLD: penyakit hati berupa akumulasi lemak di jaringan hati yang tidak terkait dengan konsumsi alkohol

Normal diet: makanan dengan komposisi karbohidrat, protein, dan lemak yang sesuai standar

Obesitas abdominal: Obesitas yang didominasi oleh akumulasi lemak di daerah perut (abdomen)

Obesitas: berat badan berlebih sebagai konsekuensi dari akumulasi lemak tubuh

Palatibilitas: daya tarik suatu makanan untuk dikonsumsi

Pati resisten: pati yang tidak dapat dicerna oleh enzim pencernaan manusia

Pati retrograde: pati yang terbentuk setelah perlakuan khusus (misalnya setelah pemanasan)

Peroksidasi lipid: rangkaian reaksi berupa degradasi oksidatif dari lipid yang dalam prosesnya radikal bebas akan menarik electron dari lipid yang menjadi penyusun membran sel sehingga memicu kerusakan seluler

Postprandial: keadaan setelah makan

Prebiotik: komponen makanan yang tidak tercerna oleh enzim tetapi dapat memicu pertumbuhan dan atau aktivitas mikroba di dalam saluran cerna sehingga bermanfaat bagi kesehatan

Proteinuria: tingginya kadar protein dalam urin sebagai indikator gangguan fungsi ginjal

Psyllium: serat yang berasal dari biji tanaman *Plantago ovata*

Radikal bebas: suatu atom atau molekul atau ion yang memiliki electron tak berpasangan sehingga karakternya sangat reaktif

Renoprotektif: karakteristik suatu zat atau agen yang dapat mencegah kerusakan ginjal

Sedentari: kebiasaan kurang bergerak, pasif

Sensitifitas insulin: keefektifan reseptor insulin untuk merespon dan berikatan dengan insulin

Serat larut: serat yang dapat larut dalam air sehingga dapat difermentasi oleh microbiota saluran cerna

Serat pangan: polimer karbohidrat yang terdiri dari 10 atau lebih unit monomer, yang tidak dapat dicerna ataupun diserap di dalam usus halus manusia

Serat tak larut: serat yang tidak dapat larut dalam air sehingga tidak dapat difermentasi microbiota saluran cerna

Serum Glutamate Pyruvate Transaminase

Short-Chain Fatty Acids: jenis asam lemak dengan atom karbon kurang dari 6; dapat dihasilkan dari fermentasi serat oleh mikroba saluran cerna

Sindrom metabolik: gangguan kesehatan yang ditandai dengan serangkaian abnormalitas metabolisme tubuh yang meliputi obesitas (kegemukan), hiperglikemia (gula darah tinggi), dislipidemia (lipid plasma yang tinggi), dan hipertensi (tekanan darah tinggi)

Trombofilia: jumlah trombosit di atas normal

Viskositas intraluminal: kekentalan bolus makanan dalam saluran cerna

Volatil: karakter zat yang mudah menguap

White adipose tissue: tipe jaringan adiposa tak berpigmen yang menjadi tempat deposit lemak tubuh

Xenometabolites: metabolit dari zat-zat asing (non nutrisi)

DAFTAR SINGKATAN

ACE2: angiotensin-converting enzyme 2
AMP: antimicrobial peptide
AUC: Area Under Curve
BAT: Brown Adipose Tissue
BCFA: Branched Chain Fatty Acids
BHT: Butylated Hydroxytoluene
COVID-19: Coronavirus Disease 2019
CRP: C-Reactive Peptide
CVD: Cardiovascular Disease
DC: Dendritic Cells
DM: Diabetes Mellitus
eWAT: Epididymal White Adipose Tissue
FGF-21: Fibroblast Growth Factor-21
GCMS: Gas Chromatography-Mass Spectrophotometry
GLP-1: Glucagon-Like Peptide 1
GNG: Gluconeogenesis
Gpr: G-Protein-Coupled Receptor
GTT: Glucose Tolerance Test
HAMRS2: High-Amylose Maize Resistant Starch Type 2
HDL: High-Density Lipoprotein
HE: Hematoxylin-Eosin
HFD: high-Fat Diet
HSD: High-Sugar Diet
iBAT: Interscapular Brown Adipose Tissue
IL-6: Interleukin-6
JF: Jicama Fiber
LDL: Low-Density Lipoprotein
MDA: Malondialdehyde
NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
ND: Normal Diet

Nf-kB: Nuclear Factor-kB

NLRP3: Pyrin Domain Containing Protein-3

NPY: Neuropeptide Y

PYY: Peptide Tyrosine Tyrosine

RA: Retinoic Acid

SCFA: Short-Chain Fatty Acids

SGPT: Serum Glutamate Pyruvate Transaminase

TG: Triglycerida

T Regs: Regulatory T-Cells

T2DM: Type 2 Diabetes Mellitus

TBA: Thiobarbituric Acid

TBARS: Thiobarbiturate Acid Reactive Substance

TCA: Trichloroacetic Acid

Th: Helper T-cell

TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha

WAT: White Adipose Tissue

INDEKS

2-fluoro-beta,3-dihydroxy-N-methyl 31, 139

A

ACE2 2, 131, 137, 139
Adiposa ektopik 131, 139
Adiposit 131, 139
Adipositas 80, 131, 139
agregasi platelet 4, 139
aktivitas sitotoksik 13, 139
alfa-amilase 4, 139
alfa-glukosidase 4, 139
Alloxan 25, 131, 139
AMPK 4, 139
amylose-lipid 8, 139
angiotensin-converting enzyme 2 2, 137, 139
antimicrobial peptide 18, 137, 139
Apolipoprotein 131, 139
Area Under Curve 26, 59, 137, 139
asam lemak bebas (free fatty acids) 15, 81, 82, 139
asam lemak rantai pendek xiv, 4, 13, 15, 16, 54, 55, 139
asetat 4, 15, 54, 82, 139
atherosclerosis 1, 139
atrofi tubular xvii, 29, 106, 109, 110, 111, 116, 131, 139

B

badai sitokin 2, 139
beta-glucan 13, 139
Bifidobacteria 13, 139
Branched chain fatty acids 18, 139
Brown Adipose Tissue 131, 134, 137, 139
butirat 4, 15, 54, 82, 139
Butylated Hydroxytoluene 29, 137, 140

C

caecum 54, 81, 113, 140
cardiovascular disease 18, 140
Catha edulis 32, 121, 128, 140
Cathine ix, 32, 34, 36, 123, 140
Celastraceae 32, 140
chronic kidney disease 112, 124, 125, 140
Clostridia 13, 140
COVID-19 2, 121, 122, 124, 129, 137, 140
C-reactive peptide (CRP) 10, 132, 140
cytokine storm 2, 131, 140

D

defisiensi insulin 72, 79, 131, 140
Degenerasi 63, 140

degenerasi hidropik 28, 87, 90, 99, 140

degenerasi parenkimatosa 28, 90, 99, 140

Dehidrasi 27, 28, 140

dendritic cells 20, 140

Deparafinisasi 28, 140

diabetes melitus tipe 2 1, 10, 140

diet atherogenik 1, 140

Dislipidemia x, 52, 132, 140

dislokasi cervicallis 27, 140

dysgeusia 3, 140

E

ectopic adiposity 63, 140

efek hormonal 14, 140

efek kolonik 14, 15, 81, 140

Efek laksatif 132, 140

ekspansi mesangial 29, 140

endothelium 111, 140

energy intake 16, 52, 53, 101, 140

enterosit 16, 141

Eosin 28, 137, 141

F

Fabaceae 3, 127, 132, 141

feedback 111, 141

Fermentabilitas 119, 132, 141

fibrosis xvii, 29, 64, 70, 108, 109, 110, 111, 116, 141

Fiksasi 27, 141

Fitoestrogen 132, 141

G

gastric emptying 11, 15, 118, 129, 134, 141

gastric motility 118, 141

Ghrelin 15, 133, 141

glomerular sclerosis 29, 141

glomerulus 29, 106, 107, 110, 111, 116, 133, 141

GLP-1 11, 16, 81, 119, 122, 133, 137, 141

GLP-2 17, 141

glucagon-like peptide 1 11, 141

Glucometer 25, 26, 141

gluconeogenesis 16, 18, 141

Glucose tolerance test 133, 141

glucose transporter type 4 4, 141

glukagon 16, 64, 69, 141

Glukosa xix, 26, 75, 141

Glycidol ix, 36, 123, 141

Gpr 19, 20, 137, 141

GPR43 82, 141

Gpr109a 19, 141

G-protein-coupled receptor 19, 20, 133, 141

GTT xvi, xix, 26, 59, 60, 67, 68, 74, 75, 76, 137, 141

Guar gum 13, 141

Gula darah puasa xv, 67, 133, 141

Gula darah random xv, 66, 141

Gula darah sewaktu 133, 142

H

HAMRS2 112, 137, 142
 HDL 1, 10, 34, 52, 137, 142
 helper T-cell 20, 142
 Hematoxylin 28, 137, 142
 hemiselulosa 9, 142
 hemoglobin terglisosilasi 4, 142
 hepatoprotektif 85, 142
 Hepatosit 133, 142
 HFD 23, 24, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 51, 54, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 79, 91, 92, 93, 94, 96, 137, 142
 high-amylose maize resistant starch type 2 112, 142
 high-Fat Diet 137, 142
 High-sugar diet 58, 133, 142
 Hiperglikemia 111, 133, 142
 Hipertrofi 133, 142
 Hipoglikemia 133, 142
 Histopatologis 27, 142
 Homeostasis metabolisme 133, 142
 HSD 23, 39, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 79, 89, 105, 106, 107, 108, 109, 137, 142

I

iBAT xiv, 41, 43, 137, 142
 IL-6 102, 119, 137, 142
 imunomodulator iv, 5, 142
 Infiltrasi 27, 142
 inflamasi 1, 2, 3, 5, 13, 14, 17, 18, 19, 69, 79, 80, 82, 87, 101,

102, 103, 111, 112, 113, 132, 142
 Insulin 69, 142
 interleukin-6 80, 142
 intestinum crassum 81, 142
 in vitro 81, 119, 124, 142
 in vivo 119, 124, 142
 irritable bowel syndrome (IBS) 13, 143
 isobutylene epoxide 31, 143

J

jicama fiber 47, 49, 50, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 72, 74, 75, 76, 78, 97, 100, 143

K

kanker endometrium 14, 143
 kardiovaskular 1, 2, 7, 10, 119, 131, 143
 kemotaksis 19, 143
 Komorbid 134, 143
 konstipasi 7, 11, 14, 32, 134, 143
 korteks 29, 143

L

Lactobacilli 13, 143
 laju pengosongan lambung 4, 11, 15, 118, 143
 LDL 10, 34, 51, 52, 115, 137, 143
 leukosit 111, 143
 lignin 81, 118, 143

M

makrofag 13, 90, 143
 makronutrien 15, 143
 makrovesikel 95, 143
 Malondialdehyde xvii, 92, 134, 143
 Malondialdehyde xvii, 29, 92, 134, 137, 143
 mastication 15, 143
 matodekstrin 8, 143
 MDA xvii, 29, 37, 92, 98, 100, 101, 102, 112, 116, 134, 137, 143
 Metformin 2, 126, 143
 microplate reader 30, 143
 mikroalbuminuria 1, 143
 mikrobiota 4, 8, 13, 15, 83, 101, 102, 112, 113, 143

N

NAFLD vii, 85, 87, 101, 115, 117, 124, 126, 134, 137, 143
 naive T cell 19, 144
 natural killer cells 13, 144
 ND 23, 24, 25, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 47, 49, 50, 51, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71, 91, 92, 93, 94, 96, 124, 137, 144
 nekrosis xv, 28, 64, 65, 87, 90, 98, 99, 144
 Neuropeptide Y 138, 144
 neutrophil 13, 19, 144
 Nf-kB 20, 138, 144
 nitrogen sequestration 112, 144

NLRP3 20, 125, 138, 144
 normal diet 40, 41, 42, 43, 45, 46, 51, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 144
 NPY 119, 138, 144
 Nuclear factor-kB 20, 144

O

Obesitas x, 12, 39, 45, 52, 127, 134, 144
 obesitas abdominal 2, 144
 oligofruktosa 13, 144

P

palatibilitas 15, 144
 pati resisten 8, 144
 pati retrograde 8, 144
 pektin 5, 8, 9, 10, 81, 118, 144
 Peptide Tyrosine Tyrosine 18, 138, 144
 peptide YY 11, 126, 144
 perlemakan hati 1, 5, 87, 144
 Peroksidasi lipid 134, 144
 podosit 111, 144
 polifruktosa 9, 144
 polisakarida xviii, 8, 9, 112, 113, 118, 144
 post-menopause 14, 144
 Postprandial 129, 134, 144
 Prebiotik 13, 135, 144
 proopiomelanocortin 119, 144
 proteinuria 111, 145
 Psyllium 8, 135, 145
 pyrin domain containing

protein-3 20, 145
PYY 11, 16, 18, 122, 138, 145

R

RA 19, 20, 126, 138, 145
Radikal bebas 135, 145
Regulatory T-Cells 18, 138, 145
Renoprotektif xi, 110, 135, 145
retinoic acid 19, 20, 145

S

satiation 15, 145
SCFA 4, 5, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 82, 119, 131, 132, 138, 145
sedentari 1, 145
sel beta pankreas 15, 57, 60, 62, 69, 72, 75, 79, 80, 81, 82, 131, 132, 145
sel fagosit 87, 89, 145
sel T-helper 13, 19, 145
sel tubular 111, 145
selulosa 8, 9, 81, 118, 145
sensitifitas insulin 4, 79, 82, 115, 145
Serat larut 10, 135, 145
Serat pangan xiii, 8, 9, 10, 101, 111, 135, 145
Serat tak larut 135, 145
Serum Glutamate Pyruvate Transaminase 29, 135, 138, 145
SGPT xvi, xvii, 29, 37, 89, 90, 91, 97, 98, 100, 101, 116, 138, 145

Short-Chain Fatty Acids 122, 123, 124, 135, 138, 145
Sindrom metabolik 1, 135, 145
sinusoid 90, 98, 145
somatostatin 64, 145
Sukrosa 88, 145

T

T2DM 16, 18, 138, 146
TBA 29, 138, 146
TBARS 29, 138, 146
TCA 29, 138, 146
Th 20, 138, 146
Thiobarbiturate Acid Reactive Substance 29, 138, 146
Thiobarbituric Acid 29, 138, 146
TNF- α 80, 101, 102, 119, 138, 146
T Regs 18, 138, 145
Trichloroacetic Acid 29, 138, 146
Trigliserida 138, 146
trombofilia 1, 2, 146
Tumor Necrosis Factor 80, 138, 146
Tumor Necrosis Factor Alpha 138, 146

V

vena porta hepatica 85, 146
vena sentral 87, 88, 90, 95, 96, 98, 99, 100, 146
Viskositas 135, 146
viskositas intraluminal 14, 15,

81, 146

Volatil 135, 146

W

WAT 40, 41, 43, 44, 46, 47, 48,
52, 53, 55, 80, 138, 146

White adipose tissue 135, 146

X

xenometabolites 112, 146

TENTANG PENULIS



Putra Santoso, Ph.D lahir di Air Pikat (Rejang Lebong - Bengkulu) 26 Juni 1982; menamatkan pendidikan Sekolah Menengah di SMP 5 Curup dan SMA N 1 Curup, Rejang Lebong. Selanjutnya memperoleh gelar Sarjana Sains dari Jurusan Biologi FMIPA UNAND (2005), Magister Sains dari Pasca Sarjana Biologi UNAND (2008) dan gelar Ph.D dari *Graduate School of Medicine* Jichi Medical University Jepang (2017) di bidang *Organ and Cellular Physiology*. Sejak

tahun 2008 bertugas sebagai dosen tetap bidang Fisiologi Hewan di Jurusan Biologi FMIPA UNAND. Tahun 2018 memperoleh penghargaan dosen berprestasi FMIPA UNAND dan tahun 2019 sebagai dosen berprestasi tingkat UNAND. Fokus riset dalam bidang eksplorasi dan pengembangan obat berbasis serat pangan untuk penyakit metabolik (obesitas, diabetes melitus dan penyakit turunannya). Memperoleh Hibah Riset Kompetitif Nasional Dari KEMENDIKBUD-RISTEK dalam skema Riset Dasar Kompetitif Nasional (2018-2021) dan *World Class Research* (2021-2023). Buku-buku yang telah ditulis yaitu Fisiologi Hewan: Prinsip-Prinsip Dasar (Buku Ajar, 2020, Penerbit Andalas University Press), Isolasi dan Uji Khasiat Serat Bengkulu (Buku Referensi, 2020, Penerbit K-Media), Santiago dan Sebilah Senyum Itu (Fiksi, 2020, Penerbit Sastrabook), Surat Kepada Petang; Cerpen dan Sajak (Fiksi, 2021, Penerbit Sastrabook). Selain mengajar dan meneliti, juga bertugas sebagai Staf Bidang Pengembangan Akademik untuk Wakil Rektor I (Tahun 2020-2021), dan Ketua Divisi *Cross Enrolment* dan *Student Exchange Program* UPT MBKM Unand (2021). Kontak email: putrasantoso@sci.unand.ac.id, Alamat: Jurusan Biologi FMIPA UNAND Kampus UNAND Limau Manis Kec. Pauh Kota Padang SUMBAR 25163.