

BAB II

Pengembangan Formula Enteral Berbasis Pangan Lokal Untuk Penderita Diabetes Mellitus

Lilis Wijayanti

A. Diabetes mellitus dan Formula Enteral

Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit tidak menular dengan prevalensi yang terus meningkat secara global dan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di berbagai negara, termasuk Indonesia (International Diabetes Federation [IDF], 2021). Manajemen DM menuntut pendekatan multidisipliner, dengan terapi gizi medis sebagai komponen utama untuk mengendalikan kadar glukosa darah serta mencegah komplikasi jangka panjang (Evert et al., 2019). Dalam kondisi tertentu, seperti pasien dengan gangguan makan atau hospitalisasi jangka panjang, formula enteral menjadi solusi penting untuk memenuhi kebutuhan nutrisi.

Sebagian besar formula enteral yang beredar di pasaran berbasis bahan impor dan mahal, serta tidak selalu disesuaikan dengan konteks pangan lokal. Hal ini dapat memengaruhi aksesibilitas dan keberterimaan pasien dalam jangka panjang (Rohmah et al., 2023, Wijayanti et al., 2024). Di sisi lain, Indonesia memiliki keragaman sumber pangan lokal yang kaya serat, indeks glikemik rendah, dan berpotensi sebagai bahan dasar formula enteral untuk pasien DM (Puspitawati et al., 2022).

Meskipun peluang pengembangan formula enteral berbasis pangan lokal sangat besar, riset yang menggabungkan potensi pangan lokal dengan kebutuhan klinis pasien DM masih terbatas. Kurangnya data valid terkait formulasi, stabilitas, serta efikasi produk dalam pengendalian glukosa darah menjadi tantangan utama dalam pengembangan produk ini secara klinis dan komersial (Sari et al., 2023).

Pengembangan formula enteral ini menggunakan pendekatan eksperimental dengan tahapan eksplorasi bahan pangan lokal yang memenuhi kriteria rendah indeks glikemik, tinggi serat, dan kandungan makronutrien yang seimbang. Proses formulasi dilakukan melalui uji coba laboratorium untuk menentukan komposisi optimal, serta dilanjutkan dengan uji proksimat, uji organoleptik, dan uji efek glikemik melalui simulasi *in vitro* maupun uji pada subjek sehat atau penderita DM (Wicaksono et al., 2024).

Bab ini bertujuan memberikan dasar ilmiah dan praktis bagi pengembangan formula enteral berbasis pangan lokal yang tepat guna bagi penderita Diabetes Mellitus. Fokus utama adalah menciptakan formulasi yang tidak hanya efektif menurunkan glukosa darah, tetapi juga meningkatkan keberterimaan dan keberlanjutan konsumsi bagi pasien di Indonesia

B. Diabetes mellitus

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) diabetes mellitus adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (Galicía-García et al., 2020). Diabetes ditandai dengan poliuri, polidipsi, dan polifagi, disertai peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (glukosa puasa ≥ 126 mg/dl atau postprandial ≥ 200 mg/dl atau glukosa sewaktu ≥ 200 mg/dl) (Suherman & Suharti, 2009). Lebih dari 90% kasus diabetes mellitus adalah DMT2, suatu kondisi yang ditandai dengan defisiensi sekresi insulin oleh sel pulau pankreas, resistensi insulin jaringan (IR) dan, dan ketidakmampuan jaringan sensitif insulin untuk merespon insulin (Francés et al., 2013; Galicía-García et al., 2020). Progresivitas penyakit membuat sekresi insulin tidak mampu mempertahankan homeostasis glukosa dan berujung pada hiperglikemia (Francés et al., 2013).

Jumlah sel pankreas yang abnormal merupakan faktor kunci dalam patogenesis diabetes tipe I dan tipe II, dimana stadium lanjut diabetes tipe I menunjukkan kehilangan dan eliminasi parah sel pankreas. Selain itu, penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa jumlah sel pancreas pada pasien dengan diabetes tipe II juga berkurang secara signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa regulasi proliferasi sel pankreas, apoptosis dan regenerasi sel pancreas mempengaruhi perkembangan diabetes (Jin et al., 2020).

Apoptosis dan proliferasi sel pankreas sangat penting untuk pemeliharaan keseimbangan glukosa darah. Pada diabetes tipe I, infiltrasi sel imun menghasilkan beberapa sitokin, seperti interleukin-1 β , interferon- γ dan tumor necrosis factor-. Sitokin pro-inflamasi mengaktifkan kaskade pensinyalan, seperti pensinyalan NF-kB, yang menghasilkan peningkatan produksi oksida nitrat, menyebabkan apoptosis sel pankreas

yang diinduksi stres retikulum endoplasma. Selanjutnya, peningkatan kadar sitokin juga dapat mengaktifkan jalur pensinyalan JNK/p38 dan STAT1, yang mendorong apoptosis sel yang bergantung pada mitokondria dengan menurunkan regulasi ekspresi Bcl-2, yang penting untuk pelepasan sitokrom c, yang pada akhirnya menginduksi apoptosis sel.

Sebagian besar penderita DMT2 ditandai dengan obesitas atau persentase lemak tubuh terutama di daerah perut yang lebih tinggi. Dalam kondisi ini, jaringan adiposa menyebabkan IR melalui berbagai mekanisme inflamasi, termasuk peningkatan pelepasan asam lemak bebas (FFA) dan deregulasi adipokin. Produksi sitokin proinflamasi yang pada hiperglikemia kronik juga dapat meningkatkan aktivasi Toll-Like Receptors (TLRs) 2 dan 4 sehingga menyebabkan destruksi sel beta pankreas dan disfungsi endokrin pankreas pada DM (Francés et al., 2013). Pendorong utama epidemi DMT2 adalah peningkatan global dalam obesitas, gaya hidup, diet tinggi kalori dan penuaan populasi. Data yang berkembang menunjukkan faktor patofisiologis yang berperan dalam terjadinya DMT2 seperti disregulasi adipokin, peradangan, dan kelainan pada mikrobiota usus, disregulasi imun, dan peradangan.

C. Pasien diabetes dengan Kondisi kritis

Pasien dengan diabetes mellitus memerlukan perawatan yang hanya dapat diberikan dalam tingkat unit perawatan intensif (ICU) apabila telah berkembang menjadi penyakit akut parah. Dalam sebuah penelitian, dilaporkan sebanyak 25% pasien dengan diabetes tipe 1 dan 30% dengan diabetes tipe 2 dirawat di rumah sakit selama satu tahun; pasien dengan nilai hemoglobin terglikasi (HBA1C) yang lebih tinggi berada pada risiko tertinggi untuk dirawat (Silva-perez et al., 2017). Prevalensi diabetes meningkat dengan bertambahnya usia, seperti halnya prevalensi penyakit lain; kedua faktor tersebut meningkatkan kemungkinan bahwa orang tua yang dirawat di rumah sakit akan menderita diabetes. Penurunan kontrol glikemik sering ditemukan pada sebagian besar pasien kritis dengan diabetes yang sudah ada sebelumnya. Hal ini terjadi karena respons patofisiologis terhadap penyakit akut atau cedera, dan/atau perawatan yang terlibat. (Huhmann et al., 2018) Pasien kondisi kritis dengan DM yang sudah ada sebelumnya cenderung memiliki keadaan hiperglikemia persisten karena resistensi insulin (atau tidak adanya insulin pada DM tipe 1), dan hiperglukagonemia yang merupakan konsekuensi dari perkembangan alami penyakit (Silva-perez et al., 2017).

Kondisi kritis adalah kondisi medis di mana seorang pasien, memerlukan dukungan medis intensif pada fungsi organ vital dengan segera untuk bertahan hidup yang disebabkan

karena adanya operasi besar atau penyakit parah. Terlepas dari kondisi yang mendasarinya, kondisi kritis ditandai dengan disregulasi dari sumbu hipotalamus hipofisis-perifer yang seragam. Fase awal kondisi kritis ditandai dengan aktivasi sekresi hipofisis karena adanya hormon target perifer yang rendah. Perubahan endokrin secara akut bermanfaat dalam menunda anabolisme yang besar dan meningkatkan kelangsungan hidup dengan memfasilitasi pelepasan substrat sebagai bahan bakar ke jaringan vital (Huhmann et al., 2018).

Pada fase penyakit kritis yang berkepanjangan, dimana tidak segera terjadi pemulihan, akan berujung pada penekanan hipotalamus-hipofisis yang selanjutnya berkontribusi pada rendahnya kadar hormon perifer. Massa tubuh tanpa lemak secara substansial juga akan hilang karena hiperkatabolisme yang sedang berlangsung, meskipun diberikan nutrisi buatan. Hal ini dapat membahayakan pemulihan fungsi vital dan menunda rehabilitasi. Tingkat keparahan perubahan neuroendokrin dikaitkan dengan risiko morbiditas dan mortalitas tinggi di unit perawatan intensif (ICU).

D. Formula Enteral Spesifik-Diabetes

Nutrition guidelines menyatakan bahwa setiap pasien yang tidak dapat mengonsumsi zat gizi yang cukup secara oral ($\geq 60\%$ kebutuhan gizi) setidaknya selama 5 hari di ICU, atau 7 hingga 14 hari di bangsal umum, harus mendapatkan dukungan nutrisi khusus berupa nutrisi enteral maupun parenteral (Gosmanov, 2013). Nutrisi enteral adalah pemberian nutrisi ke saluran gastro distal dari rongga mulut melalui gastrointestinal oral atau gastrointestinal atau tabung gastrik (Mabrey et al., 2015). Komposisi makanan enteral bervariasi berdasarkan formula spesifik, tetapi masing-masing terdiri dari kombinasi karbohidrat, protein, dan lipid untuk menyediakan zat gizi seimbang yang disesuaikan dengan kebutuhan gizi masing-masing pasien (Mabrey et al., 2015).

Formula enteral (oral atau *tube*) standar, tinggi akan karbohidrat, rendah lemak, dan rendah serat. Formula standar dapat mempengaruhi kontrol glikemik pada pasien dengan diabetes, karena tingkat pengosongan lambung yang cepat dan asimilasi nutrisi yang cepat. Untuk alasan ini, formula khusus diabetes telah dikembangkan (Elia, 2005). Tujuan pemberian nutrisi enteral pada pasien dengan DM dan hiperglikemia adalah untuk mengoptimalkan kontrol glikemik, meminimalkan kelainan metabolik, dan mencegah intoleransi *tube feeding*. Sangat penting sebelum memulai memberikan nutrisi enteral, dokter harus menilai pola glukosa darah saat ini dan insulin yang dibutuhkan (Beyer, 2013).

American Association of Clinical Endocrinologists dan American Diabetes Association (AACE / ADA) merekomendasikan target glukosa darah antara 140 hingga 180 mg / dL pada pasien kritis (Davidson et al., 2015). Target glukosa darah tersebut dapat dicapai dengan pemberian nutrisi enteral dengan kriteria spesifik dan bahan-bahan yang tepat.

Metaanalisis dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan formula diabetes-spesifik dibandingkan dengan formula standar, secara konsisten menghasilkan penurunan postprandial yang signifikan dalam glukosa darah, konsentrasi glukosa darah puncak, dan *glucose Area Under the Curve* (AUC) pada pasien dengan diabetes yang dicapai tanpa terjadinya hipoglikemia (Elia, 2005; Special & Foods, 2018). Formula enteral spesifik diabetes juga dapat digunakan sebagai kontrol glikemik karena memiliki indeks glikemik yang rendah. (Hofman et al., 2006) Selain itu pemberian formula enteral spesifik diabetes juga mampu mengurangi kebutuhan insulin karena kandungan karbohidrat yang lebih rendah. (Special & Foods, 2018)

a. Syarat Kandungan Gizi Formula Spesifik Diabetes

Menurut ASPEN formula enteral bagi pasien hiperglikemia harus mampu memenuhi kebutuhan energi yang telah disesuaikan dengan kondisi klinis pasien yaitu berkisar antara 15-25 kkal/kgBB. kelebihan sedikit saja energi dapat menyebabkan *overfeeding* yang berkontribusi memperparah kondisi hiperglikemia pasien (Gosmanov, 2013). Rekomendasi karbohidrat yang dibutuhkan berkisar antara 45-60% dari total energi, lemak berkisar antara 20-35% dari total energi, dan protein sebesar 1,3-1,7 g/kgBB. Protein yang tinggi diberikan untuk mencegah terjadinya katabolisme protein (Sanz-paris et al., 2017; Wijayanti, Nuryanto, Rahadiyanti, Fitrianti, Dieny, Anjani, Nissa, et al., 2020).

Formula spesifik-diabetes mengandung komposisi zat gizi tertentu yang dirancang untuk memungkinkan kontrol glikemik yang lebih baik. Zat gizi tersebut termasuk fruktosa, serat, asam lemak tak jenuh tunggal (MUFA), protein kedelai, dan antioksidan. (Elia, 2005) Dibandingkan dengan formula standar, formula khusus diabetes biasanya lebih tinggi dalam lemak (20-35% dari energi, dengan rincian kontribusi besar dari MUFA yaitu <20% dari total energi, PUFA <10% total kalori, dan lemak jenuh <7% total kalori), dan hingga <12% energi dari fruktosa. Proporsi MUFA yang tinggi juga dapat memiliki efek menguntungkan pada profil lipid (Elia, 2005).

Rekomendasi serat yang dibutuhkan pasien kritis dengan hiperglikemia adalah 14 gram/L (Sanz-paris et al., 2017). Serat yang dibutuhkan untuk pasien hiperglikemia adalah

serat larut. Serat larut mampu menghambat pengosongan lambung dan absorpsi glukosa ke dalam lumen usus sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Sementara fruktosa mampu menghasilkan respon glikemik yang lebih kecil daripada glukosa (Elia, 2005). Zat-zat gizi tersebut mampu memfasilitasi manajemen glikemik.

b. Syarat Fisik Formula Spesifik Hiperglikemia

Selain memperhitungkan syarat kecukupan zat gizi, penting juga untuk memperhatikan karakteristik fisik formula enteral yang diproduksi dengan bahan makanan lokal (Rauf & Utami, 2020). Karakteristik fisik formula seperti osmolaritas dan viskositas juga menjadi hal yang penting untuk diperhatikan supaya formula yang diberikan dapat melewati kateter dan sesuai dengan syarat diet enteral.

1) Osmolaritas

Osmolaritas formula enteral merupakan salah satu karakter fisik yang penting untuk diperhatikan mengingat sebanyak 60% pasien ICU dilaporkan mengalami masalah gastrointestinal berupa intoleransi makan enteral/ *enteral feeding intolerance* (EFI) karena pemberian formula enteral. EFI ditandai dengan adanya muntah parah, aspirasi lambung atau volume sisa tinggi (GRV), distensi usus atau diare parah. EFI berupa diare terjadi terutama karena pemberian formula enteral yang terlalu tinggi (hiperosmolaritas) (Wesselink et al., 2018). Syarat osmolaritas untuk formula enteral berkisar antara 300-450 mOsm/kg. Osmolaritas formula enteral ditentukan oleh konsentrasi gula, asam amino, dan elektrolit. Osmolaritas formula akan meningkat jika kandungan asam amino, monosakarida, disakarida, dan elektrolit bertambah. Daya cerna suatu bahan juga mempengaruhi osmolaritasnya. Semakin mudah daya cerna partikel dalam formula enteral, maka semakin tinggi osmolaritasnya (Sutikno et al., 2020).

2) Viskositas

Viskositas (sifat alir) didefinisikan sebagai resistansi terhadap aliran atau perubahan bentuk oleh zat apa pun sebagai akibat dari kohesi molekul dan paling sering diterapkan pada cairan sebagai resistansi fluida yang mengalir karena gaya geser (Wakita et al., 2016). Viskositas dapat mengukur kecepatan dari suatu cairan mengalir melalui pipa gelas. Pengukuran viskositas atau kekentalan dari makanan cair menggunakan alat *Brookfield Viscometer*. Syarat viskositas makanan cair berkisar antara 7 cP - 13,5 cP sehingga dapat melewati pipa sonde (Elvizahro et al., 2021).

Vaskositas formula enteral dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya densitas energi, kandungan lemak dan protein, suhu dan konsentrasi bahan (Santoso et al., 2013; Wakita et al., 2016). Densitas energi yang semakin besar menunjukkan nilai

viskositas yang lebih kecil. Suhu yang tinggi membuat viskositas formula semakin rendah. Hal ini disebabkan karena adanya gerakan partikel-partikel cairan yang semakin cepat apabila suhu ditingkatkan dan menurunkan kekentalannya. Sementara viskositas akan semakin rendah apabila konsentrasi bahan padat semakin tinggi. Suatu larutan yang memiliki konsentrasi tinggi akan memiliki viskositas yang tinggi pula, karena konsentrasi larutan menyatakan banyaknya partikel zat yang terlarut tiap satuan volume. Semakin banyak partikel yang terlarut, gesekan antar partikel semakin tinggi pula (Bourne, 2002).

3) Daya Cerna Protein

Daya cerna protein adalah kemampuan protein untuk dapat dihidrolisis menjadi asam-asam amino oleh enzim pencernaan. Apabila daya cerna protein tinggi maka protein dapat dihidrolisis dengan baik menjadi asam-asam amino sehingga jumlah asam amino yang dapat diserap dan digunakan oleh tubuh tinggi. Sebaliknya, apabila daya cerna protein rendah maka protein akan sulit untuk dihidrolisis menjadi asam amino sehingga jumlah asam amino yang dapat diserap dan digunakan oleh tubuh sedikit karena sebagian besar akan dibuang oleh tubuh bersama feses (Manullang et al., 2020). Protein hewani memiliki daya cerna yang lebih tinggi dibandingkan dengan protein nabati dan protein nabati juga kekurangan salah satu atau lebih asam amino esensial. Contoh protein sereal (beras, terigu) kekurangan asam amino lisin, sedangkan protein kacang-kacangan (kedelai) kekurangan asam amino belerang (metionin) (Saputra, 2014).

Daya cerna protein dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu faktor eksogen dan endogen. Faktor eksogen misalnya interaksi protein dengan asam fitat dan tanin, sedangkan faktor endogen terkait dengan karakterisasi struktur protein (struktur tersier, kuartener, serta struktur yang dapat rusak oleh panas dan perlakuan) dan ukuran serta luas permukaan partikel protein (Francés et al., 2013; Galicia-Garcia et al., 2020; Suherman & Suharti, 2009). Berikut merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi daya cerna protein.

a) Tanin

Tanin adalah senyawa polifenol yang larut dalam air dengan kemampuan untuk mengendapkan protein dalam larutan berair. Selain dapat menurunkan ketersediaan dan penyerapan mineral, tanin juga dapat menurunkan daya cerna protein. Tanin akan berikatan dengan protein dan menghambat pencernaan protein (Gilani et al., 2012). Kedelai mempunyai kandungan tanin paling kecil dibandingkan dengan jenis kacang lain yaitu sebesar 0,147 gram setiap 100 gram biji kering. Kadar tanin dalam kedelai dapat dikurangi dengan cara fermentasi, perendaman, perebusan dan pengeringan. Pada penelitian ini, kadar

tanin dalam kedelai telah dikurangi melalui upaya pembuatan kedelai menjadi tempe dan proses pengeringan tempe menjadi tepung tempe. Menurut penelitian yang pernah dilakukan selama proses perendaman dan perebusan kadar tanin berkurang sebesar 87%-92%. Hal ini disebabkan karena adanya proses difusi dari dalam kedelai ke air perebusan dan perendaman (Çabuk et al., 2018).

b) Asam fitat

Asam fitat termasuk senyawa anti-gizi yang banyak ditemukan pada biji-bijian dan kacang-kacangan. Asam fitat dapat bereaksi dengan protein membentuk senyawa kompleks melalui interaksi ionik sehingga kecepatan hidrolisis protein oleh enzim-enzim proteolitik dalam sistem pencernaan menjadi terhambat karena adanya perubahan konfigurasi protein dan menurunkan tingkat kelarutan protein (Setiawan et al., 2016).

Pengurangan kadar fitat pada kacang-kacangan dapat meningkatkan daya cerna protein di dalamnya. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa proses fermentasi dalam pembuatan tempe dapat menurunkan kandungan asam fitat. Fermentasi selama 48 jam dapat menurunkan kandungan asam fitat sebanyak 70%. Penurunan tersebut terjadi karena jamur *Rhizopus* yang digunakan dalam fermentasi tempe mampu menghidrolisa asam fitat menjadi senyawa lain (Gilani et al., 2012). Pada penelitian ini, telah dilakukan proses fermentasi kedelai menjadi tempe dengan tujuan untuk mengurangi kandungan asam fitat dalam formula enteral.

c) Ukuran dan luas permukaan partikel protein

Luas dan ukuran protein terhadap daya cerna memiliki hubungan yang terbalik, dimana semakin kecil ukuran protein maka luas permukaannya semakin besar sehingga daya cernanya dapat meningkat karena enzim protease akan lebih mudah untuk menghidrolisis protein. Pada penelitian ini, telah dilakukan proses pengeringan tempe menjadi tepung tempe dengan metode oven. Perlakuan penepungan pada tempe dapat memperluas luas permukaan protein. Hal ini terjadi karena proses pengeringan akan mengeluarkan air dari protein yang mengakibatkan luas permukaannya menjadi lebih luas dari sebelumnya tetapi partikel protein menjadi lebih kecil. Akibatnya, daya cerna protein akan meningkat (Duodu et al., 2003).

Metode analisis daya cerna protein digolongkan menjadi dua macam, yaitu metode *in-vivo* (secara biologis menggunakan hewan percobaan atau manusia) dan metode *in-vitro* (secara kimia, enzimatik atau mikrobiologis). Daya cerna protein yang ditetapkan secara *in-vivo* dinyatakan sebagai perbandingan antara jumlah nitrogen yang diserap dengan jumlah

nitrogen yang dikonsumsi, tanpa memperhatikan nitrogen yang terdapat dalam urin. Perhitungan daya cerna hanya memperhatikan nitrogen yang terdapat di dalam feses dan dianggap mencerminkan jumlah protein yang dapat dicerna oleh tubuh (Saputra, 2014). Namun, metode *in vivo* ini membutuhkan biaya yang lebih besar dan waktu yang lama dibandingkan dengan metode *in vitro*.

Metode *in-vitro* adalah metode untuk mengevaluasi komposisi asam amino esensial suatu protein (metode skor kimia), ketersediaan atau bioavailabilitas asam amino (metode lisin tersedia), daya cerna suatu protein (metode enzimatis), serta nilai *Protein efficiency ratio* (PER) yang dihitung berdasarkan nilai cerna dan komposisi asam amino suatu protein (PER hitung, C-PER, *calculated protein efficiency ratio*). PER adalah perbandingan antara pertambahan berat badan dengan jumlah protein yang dikonsumsi. Metode *in-vitro* ini menggunakan enzim-enzim pencernaan dan membuat kondisi yang mirip dengan yang sesungguhnya terjadi dalam pencernaan manusia (Saputra, 2014).

Daya cerna *in-vitro* dapat diamati dari terbentuknya asam amino pada proses hidrolisis protein oleh enzim-enzim protease pencernaan seperti pepsin, pankreatin, tripsin, kimotripsin, peptidase atau campuran dari berbagai macam enzim (multi-enzim). Semakin tinggi daya cerna suatu protein ditunjukkan oleh semakin banyaknya asam amino yang dihasilkan dalam waktu tertentu. Salah satu metode *in vitro* yang dapat digunakan adalah metode *everted intestinal sac* (usus terbalik) (Dai et al., 2017). Dalam persiapannya, teknik *everted intestinal sac* menggunakan bagian dari intestin, disayat dari bagian omentum dan sirkulasi mesenterikum. Intestin ini dibalik sehingga permukaannya berada pada bagian luar dan ujung dari bagian ini diikat, larutan buffer dimasukkan melalui kateter pada bagian lainnya, dan bagian luar usus direndam dalam larutan berisis sampel dengan suhu 37°C, dialiri oksigen 95% dan CO₂ (D. Wu et al., 2007). *Everted intestinal sac* merupakan teknik yang sederhana yang menghadirkan kerumitan yang lebih sedikit bila dibandingkan dengan pengujian konsentrasi obat secara *in vivo*.

Formula enteral yang akan dibuat untuk pasien hiperglikemia pada penelitian ini menggunakan formula GLITEROS dengan bahan baku berupa tepung bengkuang, tepung tempe, susu skim, minyak kedelai, maltodekstrin dan gula pasir yang dimodifikasi dengan penambahan tepung biji bunga matahari.

E. Bahan Pangan Lokal Anti-Diabetes

- a. Tepung tempe

Saat ini, tepung tempe mulai dikembangkan sebagai bahan formula enteral rumah sakit untuk berbagai penyakit, salah satunya adalah hiperglikemia (Wijayanti, Nuryanto, Rahadiyanti, Fitranti, Dieny, Anjani, & Nissa, 2020). Penelitian pada tikus diabetes yang diberi tepung tempe menunjukkan penurunan glukosa puasa yang lebih baik (Kridawati et al., 2019). Proses modifikasi menjadi tepung tempe merupakan salah satu langkah yang ditempuh dalam upaya untuk memperpanjang lama simpan tempe, karena ketahanan tempe segar hanya dapat bertahan dalam waktu 1-3 hari pada suhu ruang (Syida et al., 2018). Tempe merupakan salah satu produk olahan kedelai hasil fermentasi *Rhizopus spp* yang tinggi akan kandungan protein (14-18,8 %) (L. Huang et al., 2019). Aktivitas enzimatik oleh kapang pada tempe dapat mendegradasi protein dalam kedelai menjadi bentuk yang lebih mudah dicerna dibandingkan kedelai yang tidak difermentasi (Yulianti et al., 2019). Inilah yang membuat tempe memiliki daya cerna protein yang tinggi (92-100%).

Tempe mengandung bermacam asam amino esensial, seperti asam glutamat, asam aspartat, leusin serta menjadi sumber lisin yang baik. Kandungan asam amino leusin di tepung tempe lebih tinggi 8,5 kali dibandingkan dengan asam amino dalam kedelai (Beyer, 2013). Leusin telah banyak diteliti sebagai asam amino yang berperan dalam meningkatkan sekresi insulin dari sel β pankreas dengan beberapa mekanisme seperti, menyediakan bahan metabolik, sebagai aktivator enzim glutamate dehidrogenase (GDH), menghambat KATP sel β , dan menstimulasi transkripsi gen serta sintesis protein pada sel β pancreas (Yang et al., 2011). Jumlah asam amino ini mengalami peningkatan hingga 60 kali lipat karena adanya proses fermentasi (Kuligowski et al., 2017).

Proses fermentasi pada tempe juga meningkatkan aktivitas antioksidan pada kedelai serta menurunkan zat anti-gizi seperti asam fitat yang menghambat penyerapan protein apabila dibandingkan dengan produk olahan kedelai yang tidak difermentasi (Guo et al., 2017; Kridawati et al., 2019; Syida et al., 2018). Antioksidan dalam tempe ditemukan dalam bentuk senyawa aglikon isoflavon seperti genistein, dadzein dan glycitein (Kridawati et al., 2019; Kuligowski et al., 2017). Senyawa isoflavon ini telah diteliti perannya dalam melindungi sel β - pankreas dari apoptosis berupa proliferasi, meningkatkan sekresi insulin dan menurunkan konsentrasi adiponektin plasma (Kridawati et al., 2019). Penelitian genistein secara in vivo dan in vitro dalam tempe dengan dosis sedang hingga tinggi menunjukkan adanya efek protektif pada sel β -pankreas melalui mekanisme perbaikan morfologi pulau pada sel-sel pankreas dengan

disertai peningkatan imunoreaksi insulin, menurunkan kerusakan sel β - pankreas dan meningkatkan kadar insulin (El-kordy & Mohammed, 2015). Penelitian lain juga menyebutkan peran antihiperglikemik isoflavon melalui fungsi antioksidannya yang mirip dengan fungsi hormon estrogen dalam regulasi lipogenesis dan lipogenesis (Bintari et al., 2015).

b. Tepung Biji Bunga Matahari

Biji bunga matahari merupakan salah satu komoditas biji-bijian yang memiliki manfaat antioksidan, antimikroba, anti-inflamasi, antihipertensi, penyembuhan luka, dan kardiovaskular (Guo et al., 2017). Biji bunga matahari kaya akan asam lemak tak jenuh, protein, serat dan nutrisi penting lainnya seperti vitamin E, selenium, tembaga, seng, folat, zat besi dan zat fitokimia (Anjum et al., 2012). Biji bunga matahari utuh mengandung kadar air 5,50%, protein 18,72%, lemak kasar 37,47%, serat kasar 28,30 %, abu 3,49 %, dan karbohidrat 6,11 %. Protein yang tinggi diperlukan oleh pasien dengan kondisi kritis untuk sintesis protein (anabolisme), mencegah terjadinya katabolisme dan digunakan untuk cadangan plasma (Patkova et al., 2017).

Biji bunga matahari kaya akan asam lemak berupa linoleat (61.68%) dan asam oleat (27%).(Farid et al., 2015) Asam oleat termasuk dalam asam lemak tidak jenuh tunggal (MUFA) yang direkomendasikan untuk pasien dengan hiperglikemia karena dapat mengurangi kejadian stress oksidatif yang meningkat selama mengalami hiperglikemia (Sutikno et al., 2020). Isomer asam linoleat terkonjugasi seperti cis-9 dan trans-10 yang ada dalam biji ini terlibat dalam normalisasi gangguan toleransi glukosa (Rehman et al., 2021). Biji bunga matahari juga kaya akan vitamin E atau tokoferol dalam bentuk alfa tokoferol (92,4%) yang berperan sebagai antioksidan alami (Anjum et al., 2012).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa biji bunga matahari memiliki efek antidiabetik sebagai efek dari kandungan asam klorogenik, asam *quinic*, asam *caffeic*, *glycosides*, dan fitosterol yang terbukti mampu menurunkan glukosa darah dengan mekanisme meningkatkan sekresi insulin oleh sel B-pankreas, menurunkan produksi glukosa hati dan memperbaiki resistensi insulin (Cheenam B & Leena P, 2016; Farid et al., 2015; Rehman et al., 2021; Saini & Sharma, 2013). Studi perlakuan yang pernah dilakukan pada tikus dengan pemberian ekstrak biji bunga matahari dengan dosis 250 mg/kg dan 500mg/kg selama 21 hari menunjukkan hasil adanya peningkatan glikogen hati. Hal ini berarti bahwa efek antidiabetes biji

bunga matahari disebabkan oleh peningkatan sekresi insulin dari sel beta pankreas atau pelepasan insulin dari bentuk terikatnya (Rehman et al., 2021; Wijayanti et al., 2023).

c. Tepung Bengkuang

Bengkuang atau *Pachyrhizus erosus* merupakan bahan pangan lokal yang kaya akan karbohidrat dan serat kasar (Kumalasari et al., 2014; Noman et al., 2007). Bengkuang tersusun dari 82,0% air, 14,9% karbohidrat, 1,2% protein, 0,1% lemak, dan 1,4% serat kasar (Kumalasari et al., 2014). Bengkuang termasuk dalam keluarga legume dan genus *Pachyrhizus*. Umbi bengkuang memiliki kulit berwarna coklat dan daging umbi berwarna putih, memiliki tekstur yang renyah, tinggi kandungan air dan bentuk bulat tidak beraturan (Kumalasari et al., 2014). Bengkuang sering juga disebut sebagai pangan fungsional karena kaya akan zat nutraceutical seperti vitamin C, folat, riboflavin, piridoksin, asam pantotenat dan tiamin (Buckman et al., 2018). Meskipun kaya akan zat gizi, pemanfaatan bengkuang masih sangat terbatas.

Kandungan air yang tinggi pada bengkuang juga membuat bengkuang hanya dapat bertahan 6 hari apabila tanpa perlakuan apapun. Bengkuang mudah mengalami perubahan fisiologis, fisika, kimia, dan mikrobiologis yang menyebabkan bengkuang lebih cepat membusuk. Untuk mempertahankan mutu, memperpanjang umur simpan dan meningkatkan nilai jual, telah muncul inovasi terkini yang mulai mengolah bengkuang menjadi tepung bengkuang (Çabuk et al., 2018). Tidak hanya dapat digunakan sebagai bahan baku makanan seperti roti dan *pastry*, tepung bengkuang juga memiliki potensi sebagai bahan baku produk pangan antidiabetic (Buckman et al., 2018).

Bengkuang memiliki rasa manis yang berasal dari inulin yang terkandung didalamnya (Kumalasari et al., 2014). Bengkuang kaya akan inulin, dimana inulin merupakan fruktooligosakarida berupa serat larut yang sering juga disebut dengan insulin alami (Park & Han, 2015). Inulin dapat menjaga homeostatis glukosa darah melalui mekanisme penghambatan pengosongan lambung, menurunkan kadar glukosa darah dengan menstimulasi sintesis glikogen dan menghambat glukoneogenesis, memperlambat penyerapan glukosa dalam darah, meningkatkan kadar plasma insulin plasma, dan sensitivitas insulin (Park et al., 2016).

Beberapa studi menyebutkan manfaat dari bengkuang terhadap kontrol glikemik yang telah dibuktikan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Sebuah studi pada tikus sebagai model diabetes tipe 2 menunjukkan adanya efek kontrol glikemik berupa penurunan kadar glukosa darah setelah pemberian ekstrak bengkuang selama 6 minggu.

Selain itu, toleransi pada glukosa dan insulin meningkat secara signifikan dan profil metabolisme hati pulih sepenuhnya, menunjukkan efek peningkatan sensitivitas insulin dari ekstrak bengkuang terhadap perkembangan diabetes (Park et al., 2016).

d. Tepung Labu Kuning

Labu termasuk dalam keluarga Cucurbitaceae, dan terdiri dari batang sukulen dengan banyak biji (Adams, Gary G. Imran et al., 2011). Labu kuning merupakan bahan pangan lokal yang kaya akan serat larut pektin dan senyawa biokatif yang memiliki aksi sebagai anti-diabetes (Erian et al., 2022). Senyawa antioksidan seperti karotenoid dan polifenol pada labu kuning membuat labu kuning memiliki sifat antidiabetes yang mampu menurunkan glukosa darah yang tinggi pada pasien dengan kondisi kritis (Ayda et al., 2022; Suwannapong et al., 2023). Selain itu, labu kuning juga mengandung vitamin C dan vitamin E yang dapat menghambat aktivitas radikal bebas. Tepung labu tanpa kandungan gula maupun tepung labu biasa terbukti secara signifikan meningkatkan kadar insulin plasma dan menurunkan kadar glukosa darah (Adams, Gary G. Imran et al., 2011).

Selain itu kandungan polisakarida pada labu memiliki kemampuan dalam membersihkan radikal bebas, mereduksi besi plasma, mengikat asam empedu dan mampu melindungi sel β pancreas dari kerusakan (H. Q. Wu et al., 2021). Kandungan polisakarida pada labu juga dapat merubah struktur microbiota usus menjadi kaya akan bakteri baik. Efek ini sama dengan efek yang terjadi ketika pasien diabetes mendapat pengobatan metformin (H. Q. Wu et al., 2021).

e. Tepung Kacang Hijau

Kacang hijau merupakan salah satu jenis legum pangan yang populer di negara-negara Asia seperti Tiongkok, Korea, Jepang, dan kawasan Asia Tenggara. Kacang hijau, baik dalam bentuk biji maupun kecambahnya, dikonsumsi karena kandungan nutrisinya yang melimpah, termasuk protein, lemak, vitamin, serat, dan senyawa fitokimia (X. Huang et al., 2014). Kacang hijau memiliki kandungan serat dan rendah gula sehingga baik untuk penderita diabetes. Selain itu kacang hijau juga kaya akan komponen aktif seperti polifenol yang mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa, memperbaiki resistensi insulin dan fungsi sel beta pankreas, serta menjaga keseimbangan mikrobiota usus (Shen et al., 2022).

f. Minyak Kedelai

Minyak kedelai mengandung asam lemak berupa asam lemak tidak jenuh dan asam lemak jenuh. Kandungan asam lemak jenuh pada minyak kedelai sekitar 15% dan untuk asam lemak tidak jenuh sekitar 85%. *Alpha-linolenic acid (ALA)* merupakan salah satu asam lemak tidak jenuh yang terkandung dalam minyak kedelai yang mampu meningkatkan sensitifitas insulin dan sebagai kontrol glikemik.(Jovanovski et al., 2017) Selain ALA, minyak kedelai juga kaya akan stigmasterol yang merupakan salah satu bentuk fitosterol.(J. Wang et al., 2017)

Penelitian in vitro pada stigmasterol dalam minyak kedelai mampu meningkatkan ekspresi gen dan aktivitas perpindahan transporter glukosa (GLUT4) yang berperan sebagai portal dalam proses penyerapan glukosa dalam sel. Stigmasterol juga mampu memperbaiki kerusakan pankreas, mencegah penurunan ukuran pulau dan menormalkan bentuk pulau pankreas setelah pemberian 50 mg/kg BB/hari selama 4 minggu.(J. Wang et al., 2017).

F. Arah Strategis Pengembangan Formula Enteral Diabetes Berbasis Pangan Lokal

Pengembangan formula enteral berbasis pangan lokal untuk penderita Diabetes Mellitus menawarkan pendekatan inovatif dan potensial dalam mendukung manajemen gizi yang berkelanjutan. Formulasi dengan memanfaatkan bahan lokal seperti tepung tempe, tepung kacang hijau, labu kuning, bengkuang, dan biji bunga matahari terbukti mengandung senyawa bioaktif seperti isoflavon, polisakarida, inulin, dan asam lemak tidak jenuh yang memiliki efek antihiperglikemik, antiinflamasi, dan antioksidan. Selain mampu menurunkan kadar glukosa darah, formula ini juga meningkatkan keberterimaan pasien, memperluas aksesibilitas, dan mendukung ketahanan pangan lokal.

Di masa mendatang, peluang pengembangan formula enteral berbasis pangan lokal terbuka lebar, terutama dalam mendukung program penanggulangan penyakit tidak menular dan optimalisasi gizi klinis di Indonesia. Tren global menuju *personalized nutrition* juga menjadi celah strategis bagi formula ini untuk terus dikembangkan sesuai karakteristik pasien dan wilayah geografis. Selain itu, meningkatnya kesadaran masyarakat terhadap konsumsi pangan fungsional mendorong potensi komersialisasi produk ini secara luas.

Untuk mewujudkan pengembangan formula enteral lokal yang efektif dan aplikatif, maka disarankan: 1) **Penguatan riset interdisipliner** yang mencakup aspek gizi klinik,

teknologi pangan, dan biomedis untuk meningkatkan bukti ilmiah dan efektivitas klinis. 2) **Peningkatan kapasitas industri kecil dan menengah (IKM)** dalam pengolahan pangan lokal yang sesuai standar keamanan dan mutu formula enteral. 3) **Pengembangan kebijakan insentif dan dukungan regulasi** dari pemerintah untuk mendorong substitusi impor dengan bahan lokal dan memperluas akses terhadap produk berbasis pangan lokal di fasilitas layanan kesehatan. 4) **Edukasi tenaga kesehatan dan pasien** terkait penggunaan formula enteral lokal sebagai bagian dari terapi gizi berbasis bukti.

Dengan demikian, pendekatan ini tidak hanya memberikan manfaat terapeutik bagi pasien diabetes, tetapi juga mendukung kemandirian pangan dan ekonomi lokal dalam kerangka sistem kesehatan yang lebih holistik dan berkelanjutan.

Referensi

- Adams, Gary G. Imran, S., Wang, Sheng Mohammad, A., Kok, S., Gray, D. A., Channell, G. A., Morris, G. A., & Harding, S. E. (2011). The hypoglycaemic effect of pumpkins as anti-diabetic and functional medicines. *Food Research International*, 44(4). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.03.016>
- Anjum, F. M., Nadeem, M., Khan, M. I., & Hussain, S. (2012). Nutritional and therapeutic potential of sunflower seeds: A review. *British Food Journal*, 114(4), 544–552. <https://doi.org/10.1108/00070701211219559>
- Ayda, M. K., Muthmainah, M., & Febrinasari, R. P. (2022). Effectiveness of Pumpkin Extract (Cucurbita moschata) Lowering Blood Glucose and Malondialdehyde Levels in Diabetic Model Rats. *Jurnal Aisyah: Jurnal Ilmu Kesehatan*, 7(4), 1321–1330. <https://doi.org/10.30604/jika.v7i4.1401>
- Bazaev, N. A., Pletenev, A. N., & Pozhar, K. V. (2013). *Classification of Factors Affecting Blood Glucose Concentration Dynamics*. 47(2), 100–103.
- Beyer, P. L. (2013). Complications of enteral nutrition. *Principles of Nutrition Support*, 17, 223. https://doi.org/10.1136/gut.27.Suppl_1.51
- Bintari, S. H., Putriningtyas, N. D., Nugraheni, K., Widyastiti, N. S., Dharmana, E., & Johan, A. (2015). Comparative Effect of Tempe and Soymilk on Fasting Blood Glucose, Insulin Level and Pancreatic Beta Cell Expression (Study on Streptozotocin-Induced Diabetic Rats). *Pakistan Journal of Nutrition*, 14(4), 239–246.
- Bourne, M. C. (2002). *Food Texture and Viscosity: Concept and Measurement* (2nd ed.). Elsevier Science & Technology Books.
- Buckman, E. S., Oduro, I., Plahar, W. A., & Tortoe, C. (2018). Determination of the chemical and functional properties of yam bean (Pachyrhizus erosus (L.) Urban) flour for food systems. *Food Science and Nutrition*, 6(2), 457–463. <https://doi.org/10.1002/fsn3.574>
- Çabuk, B., Nosworthy, M. G., Stone, A. K., Korber, D. R., Tanaka, T., House, J. D., & Nickerson, M. T. (2018). Effect of fermentation on the protein digestibility and levels of non-nutritive compounds of pea protein concentrate. *Food Technology and Biotechnology*,

56(2), 257–264. <https://doi.org/10.17113/ftb.56.02.18.5450>

- Cheenam B, & Leena P. (2016). Effects of Sunflower Seeds on Fasting Blood Glucose in Diabetes Mellitus Type 2 Patients. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(4), 1211–1217. www.jocpr.com
- Chia, C. W., Egan, J. M., & Ferrucci, L. (2018). Age-related changes in glucose metabolism, hyperglycemia, and cardiovascular risk. *Circulation Research*, 123(7), 886–904. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312806>
- Dai, C., Zhang, W., He, R., Xiong, F., & Ma, H. (2017). Protein Breakdown and Release of Antioxidant Peptides During Simulated Gastrointestinal Digestion and the Absorption by Everted Intestinal Sac of Rapeseed Proteins. *Lwt-Food Science and Technology*, 86, 424–429. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.08.026>
- Davidson, P., Kwiatkowski, C. A., & Wien, M. (2015). Management of Hyperglycemia and Enteral Nutrition in the Hospitalized Patient. *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 20(10). <https://doi.org/10.1177/0884533615591057>
- Duodu, K. G., Taylor, J. R. N., Belton, P. S., & Hamaker, B. R. (2003). Factors Affecting Sorghum Protein Digestibility. *Journal of Cereal Science*, 38(2), 117–131. [https://doi.org/10.1016/S0733-5210\(03\)00016-X](https://doi.org/10.1016/S0733-5210(03)00016-X)
- El-kordy, E. A., & Mohammed, A. (2015). Effect of genistein , a natural soy isoflavone , on pancreatic β -cells of streptozotocin-induced diabetic rats: Histological and immunohistochemical study. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, 3(3), 108–119. <https://doi.org/10.1016/j.jmau.2015.03.005>
- Elia, M. (2005). Enteral Nutritional Support and Use of Diabetes-Specific Formulas for Patients With Diabetes. *American Diabetes Association*, 28(9), 2267–2279.
- Elvizahro, L., Purwandari, A. D. A. N., Prastiwi, R. Y., Putri, S. E., & Majid, V. M. (2021). Formulations of edamame flour based enteral nutrition as an alternative liquid diet for stroke patients. *Academic Hospital Journal*, 3(1), 10–17. www.journal.ugm.ac.id/ahj
- Erian, C., Hartati, Y., Yulianto, Y., & Telisa, I. (2022). Pengaruh Pemberian Formula Enteral Diabetes Melitus Berbasis Tepung Labu Kuning (Cucurbita Moschata) Dan Tepung Ikan Lele (Clarias Gariepinus) Terhadap Kadar Gula Darah Pasien Diabetes Melitus Di Charitas

- Hospital Palembang. *JGK: Jurnal Gizi Dan Kesehatan*, 2(2), 115–128.
<https://doi.org/10.36086/jgk.v2i2.1314>
- Farid, H. E. A., El-Sayed, S. M., & Abozid, M. M. (2015). Pumpkin and sunflower seeds attenuate hyperglycemia and protect liver in alloxan-induced diabetic rats. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6(5), 1269–1279.
- Florez, J. C., Hirschhorn, J., & Altshuler, D. (2003). THE INHERITED BASIS OF DIABETES MELLITUS: Implications for the Genetic Analysis of Complex Traits Jose. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 4(1), 257–291.
<https://doi.org/10.1146/annurev.genom.4.070802.110436>
- Francés, D. E., Ingaramo, P. I., Ronco, M. T., & Carnovale, C. E. (2013). Diabetes, an inflammatory process: Oxidative Stress and TNF-alpha involved in hepatic complication. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 06(06), 645–653.
<https://doi.org/10.4236/jbise.2013.66079>
- Galicía-García, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gilani, G. S., Xiao, C. W., & Cockell, K. A. (2012). Impact of antinutritional factors in food proteins on the digestibility of protein and the bioavailability of amino acids and on protein quality. *British Journal of Nutrition*, 108(SUPPL. 2), S315–S332.
<https://doi.org/10.1017/S0007114512002371>
- Godinjak, A., Iglica, A., Burekovic, A., Jusufovic, S., Ajanovic, A., Tancica, I., & Kukuljac, A. (2015). Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Management and Prognosis. *Medical Archives*, 69(3), 157. <https://doi.org/10.5455/medarh.2015.69.157-160>
- Gosmanov, A. R. (2013). Management of Hyperglycemia During Enteral and Parenteral Nutrition Therapy. *National Institute of Health*, 13(1), 155–162.
<https://doi.org/10.1007/s11892-012-0335-y>.Management
- Guo, S., Ge, Y., & Na Jom, K. (2017). A review of phytochemistry, metabolite changes, and medicinal uses of the common sunflower seed and sprouts (*Helianthus annuus* L.). *Chemistry Central Journal*, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13065-017-0328-7>
- Hofman, Z., De Van Drunen, J., & Kuipers, H. (2006). The Glycemic Index of Standard and

- Diabetes-Specific Enteral Formula. *Asia Pacific Jurnal Clinical Nutrition*, 15(3), 412–417. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16837435>
- Huang, L., Huang, Z., Zhang, Y., Zhou, S., Hu, W., & Dong, M. (2019). Impact of tempeh flour on the rheology of wheat flour dough and bread staling. *LWT - Food Science and Technology*, 111, 694–702. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.04.004>
- Huang, X., Cai, W., & Xu, B. (2014). Kinetic changes of nutrients and antioxidant capacities of germinated soybean (*Glycine max* L.) and mung bean (*Vigna radiata* L.) with germination time. *Food Chemistry*, 143(0), 268–276. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.07.080>
- Huhmann, M. B., Yamamoto, S., Neutel, J. M., Cohen, S. S., & Ochoa Gautier, J. B. (2018). Very high-protein and low-carbohydrate enteral nutrition formula and plasma glucose control in adults with type 2 diabetes mellitus: a randomized crossover trial. *Nutrition and Diabetes*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0053-x>
- Jin, M. H., Shen, G. N., Jin, Y. H., Sun, H. N., Zhen, X., Zhang, Y. Q., Lee, D. S., Cui, Y. D., Yu, L. Y., Kim, J. S., Kwon, T., & Han, Y. H. (2020). Peroxiredoxin I deficiency increases pancreatic β -cell apoptosis after streptozotocin stimulation via the AKT/GSK3 β signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, 22(3), 1831–1838. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11279>
- Jovanovski, E., Li, D., Thanh Ho, H. V., Djedovic, V., De Castro Ruiz Marques, A., Shishtar, E., Mejia, S. B., Sievenpiper, J. L., De Souza, R. J., Duvnjak, L., & Vuksan, V. (2017). The effect of alpha-linolenic acid on glycemic control in individuals with type 2 diabetes. *Medicine (United States)*, 96(21), 1–11. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006531>
- Khan, A., & Safdar Mahpara. (2003). *Role of diet, nutrients, spices and natural products in diabetes mellitus*. 2(1), 1–12.
- Kridawati, A., Rahradjo, T. B. W., & Hogervorst, E. (2019). The effect of tempe flour on blood sugar in elderly. *International Respati Health Conference*, 405–410.
- Kuligowski, M., Pawłowska, K., & Jasińska-kuligowska, I. (2017). Isoflavone composition , polyphenols content and antioxidative activity of soybean seeds during tempeh fermentation. *CyTA - Journal of Food*, 15(1), 27–33. <https://doi.org/10.1080/19476337.2016.1197316>

- Kumalasari, I. D., 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. <https://doi.org/10.1007/s10616-013-9539-5>
- Lund, A., & Knop, F. K. (2018). The Role of Glucagon in the Pathophysiology. *Mayo Clinic*, 93(2), 217–239. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.12.003>
- Mabrey, M. E., Barton, A. B., Corsino, L., Freeman, S. B., Ellen, D., Bell, E. L., & Setji, T. L. (2015). Managing hyperglycemia and diabetes in patient receiving enteral feedings : A health system approach. *Hosp Pract (1995)*, 43(2), 74–78. <https://doi.org/10.1080/21548331.2015.1022493> Managing
- Manullang, V. A., Rahadiyanti, A., Pratiwi, S. N., & Afifah, D. N. (2020). Glycemic index, starch, and protein digestibility in tempeh gembus cookies. *Journal of Food Quality*, 0(0). <https://doi.org/10.1155/2020/5903109>
- Mauvais-Jarvis, F. (2018). Gender differences in glucose homeostasis and diabetes. *Physiology & Behavior*, 187(1), 20–23. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.08.016> Gender
- Mouri, Mi., & Badireddy, M. (2021). *Hyperglycemia*. StatPearls Publishing LLC.
- Noman, A. S. M., Hoque, M. A., Haque, M. M., Pervin, F., & Karim, M. R. (2007). Nutritional and anti-nutritional components in *Pachyrhizus erosus* L. tuber. *Food Chemistry*, 102(4), 1112–1118. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.06.055>
- Ojha, A., Ojha, U., Mohammed, R., Chandrashekar, A., & Ojha, H. (2019). Current perspective on the role of insulin and glucagon in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Pharmacology : Advance and Application*, 11, 57–65.
- Park, C. J., & Han, J. (2015). *Hypoglycemic Effect of Jicama (Pachyrhizus erosus) Extract on Streptozotocin-Induced Diabetic Mice*. 20(June), 88–93.
- Park, C. J., Lee, H. A., & Han, J. S. (2016). Jicama (*Pachyrhizus erosus*) extract increases insulin sensitivity and regulates hepatic glucose in C57BL/Ksj-db/db mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 58(1), 56–63. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.15-59>
- Patkova, A., Joskova, V., Kovarik, M., Hronek, M., Havel, E., Kucharova, M., & Zadak, Z. (2017). Energy, protein, carbohydrate, and lipid intakes and their effects on morbidity and mortality in critically ill adult patients: A systematic review. *Advances in Nutrition*, 8(4), 624–

634. <https://doi.org/10.3945/an.117.015172>

- Rauf, R., & Utami, A. (2020). Nutrition value and viscosity of polymeric enteral nutrition products based on purple sweet potato flour with variation of maltodextrin levels. *Jurnal Gizi Indonesia*, 8(2), 119-125.
- Rehman, A., Saeed, A., Kanwal, R., Ahmad, S., & Changazi, S. H. (2021). Therapeutic Effect of Sunflower Seeds and Flax Seeds on Diabetes. *Cureus*, 13(8), 10-13. <https://doi.org/10.7759/cureus.17256>
- Saini, S., & Sharma, S. (2013). Streptozotocin- Nicotinamide Induced Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(2).
- Santoso, E. B., M, D. R. A., Teknologi, J., Pertanian, H., Pertanian, F., & Maret, U. S. (2013). The Effect Of Various Milks Addition On The Sensory And Physicochemical Properties Of. *Jurnal Teknologi Pangan*, 2(3).
- Sanz-paris, A., Hernandez, J. A., Ballesteros-Pomar, M. D., Botella-romero, F., Leon-Sanz, M., Martin-Palmero, A., Olmos, M. A. M., & Oliveira, G. (2017). Evidence-based recommendations and expert consensus on enteral nutrition in the adult patient with diabetes mellitus or hyperglycemia. *Nutrition*, 41, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.02.014>
- Saputra, D. (2014). Penentuan Daya Cerna Protein In Vitro Ikan Bawal (*Colossoma acropomum*) pada Umur Panen Berbeda. *ComTech*, 5(2), 1127-1133.
- Setiawan, B., Thamtam, S. K., Jati, I. R. A., Purwestri, R. C., Nohr, D., & Biesalski, H. K. (2016). The Influence of Traditional Stir-Frying with Oil on Acceptability, Antioxidant Activities, Nutrients, and The Phytic Acid Content of Fermented Soybean (Tempeh). *Nutrition and Food Science*, 46(2), 259-271. <https://doi.org/10.1108/NFS-09-2015-0105>
- Shen, X., Jiang, X., Qian, L., Zhang, A., Zuo, F., & Zhang, D. (2022). Polyphenol Extracts From Germinated Mung Beans Can Improve Type 2 Diabetes in Mice by Regulating Intestinal Microflora and Inhibiting Inflammation. *Frontiers in Nutrition*, 9(March), 1-13. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.846409>
- Silva-perez, L. J., Benitez-lopez, M. A., Varon, J., Surani, S., Silva-perez, L. J., & Benitez-lopez, M. A. (2017). Management of critically ill patients with diabetes Stress-Induced Hyperglycemia. *World Journal of Diabetes*, 8(3), 89-96.

<https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i3.89>

- Special, I., & Foods, D. (2018). *A new era for diabetes-specific enteral nutrition policy: A scientific update Position statement from the International Special Dietary Foods Industries*. 32(June), 1-9. <https://www.isdi.org/wp-content/uploads/2018/11/ISDI-Position-Statement-A-new-era-for-diabetes-specific-enteral-nutrition-policy-2018-06-25.pdf>
- Stanhope, K. L., & Havel, P. J. (2010). Fructose consumption: recent results and their potential implications. *Annals of the New York Academy of Science*, 15-24. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05266.x>.Fructose
- Suherman, & Suharti, K. (2009). Insulin dan Antidiabetik Oral. Dalam: Gunawan, Sulistia Gan. . In *Farmakologi dan Terapi. Edisi 5* (5th ed.). Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sutikno, V., Rahadiyanti, A., Fitranti, D. ., Dieny, F. ., Afifah, D. ., & Nissa, C. (2020). GLITEROS enteral formula based on tempeh flour and jicama flour for patients with hyperglycemia. *Food Research*, 4, 38-45.
- Suwannapong, A., Talubmook, C., & Promprom, W. (2023). Evaluation of Antidiabetic and Antioxidant Activities of Fruit Pulp Extracts of Cucurbita moschata Duchesne and Cucurbita maxima Duchesne. *Scientific World Journal*, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/1124606>
- Syida, W. S., Normah, A., & Yusuf, M. (2018). *Changes in chemical composition and amino acid content of soy protein isolate (SPI) from tempeh*. 25(August), 1528-1533.
- Wakita, M., Masui, H., & Ichimaru, S. (2016). Determinant Factors of the Viscosity of Enteral Formulas : Basic Analysis of Thickened Enteral Formulas Determinant Factors of the Viscosity of Enteral Formulas : Basic Analysis of Thickened Enteral Formulas. *Nutrition in Clinical Practice*, 27(1), 82-90. <https://doi.org/10.1177/0884533611427146>
- Wang, J., Huang, M., Yang, J., Ma, X., Zheng, S., Deng, S., Huang, Y., & Yang, X. (2017). Anti-diabetic activity of stigmaterol from soybean oil by targeting the GLUT4 glucose transporter. *Food & Nutrition Research*, 61(1). <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1364117>
- Wang, T., Huang, T., Zheng, Y., Rood, J., & A.Bray, G. (2016). *Genetic variation of fasting glucose and changes in glycemia in response to 2-year weight-loss diet intervention: the*

POUNDS Lost trial. 40(7), 1164–1169. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.41>. Genetic

- Wesselink, E., Koekkoek, K. W. A. C., Looijen, M., Blokland, D. A. Van, Witkamp, R. F., & Zanten, A. R. H. Van. (2018). Associations of hyperosmolar medications administered via nasogastric or nasoduodenal tubes and feeding adequacy , food intolerance and gastrointestinal complications amongst critically ill patients : A retrospective study. *Clinical Nutrition ESPEN*, *25*, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.04.001>
- Wijayanti, L., Muniroh, M., Al-Baarri, A. N., Fitranti, D., Mahati, E., & Afifah, D. . (2024). Modification of the GLITEROS diabetes - specific hospital enteral formula based on jicama flour and tempeh flour with the addition of sunflower seed flour. *Food Research*, *8(2)*, 443–452.
- Wijayanti, L., Muniroh, M., Al-Baarri, A. N., Fitranti, D. Y., Mahati, E., & Afifah, D. N. (2023). Effect of GLITEROS specific-diabetes enteral formula modification based on tempe flour, jicama flour and sunflower seed flour on score pancreatic damage, number and diameter of the islets of langerhans of hyperglycemic rats pancreatic cells with streptozo. *Food Production, Processing and Nutrition*, *5(1)*. <https://doi.org/10.1186/s43014-023-00163-y>
- Wijayanti, L., Nuryanto, Rahadiyanti, A., Fitranti, D. ., Dieny, F. ., Anjani, G., & Nissa, C. (2020). Analysis of glycemic index, glycemic load and acceptability of enteral formulas based on tempeh flour and jicama flour as innovations for hyperglycemic patients. *Food Research*, *4(3)*, 46–53.
- Wijayanti, L., Nuryanto, Rahadiyanti, A., Fitranti, D. Y., Dieny, F. F., Anjani, G., Nissa, C., & Department. (2020). Analysis of glycemic index, glycemic load and acceptability of enteral formulas based on tempeh flour and jicama flour as innovations for hyperglycemic patients. *Food Research*, *4(3)*, 46–53.
- Wu, D., Tang, L. Y., Huang, Z. L., Yang, M., Dai, X. J., & Yu, C. G. (2007). The Absorption of Several Peptides in Small Intestine of Rats in Vitro. *Pharmaceutical Biotechnology*, *14*, 356–360.
- Wu, H. Q., Ma, Z. L., Zhang, D. X., Wu, P., Guo, Y. H., Yang, F., & Li, D. Y. (2021). Sequential Extraction, Characterization, and Analysis of Pumpkin Polysaccharides for Their Hypoglycemic Activities and Effects on Gut Microbiota in Mice. *Frontiers in Nutrition*, *8(November)*. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.769181>

- Yang, J., Chi, Y., & Brant R. Burkhardt², Youfei Guan¹, and B. A. W. (2011). *Leucine metabolism in regulation of insulin secretion from pancreatic beta cells*. 68(5), 270–279. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00282.x>.Leucine
- Yulianti, L. E., Sholichah, E., & Indrianti, N. (2019). Addition of Tempeh Flour as a Protein Source in Mixed Flour (Mocaf , Rice , and Corn) for Pasta Product Addition of Tempeh Flour as a Protein Source in Mixed Flour (Mocaf , Rice , and Corn) for Pasta Product. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 251. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/251/1/012037>