BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Mellitus

1. Definisi

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi fungsi insulin dapat disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas, atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin (WHO, 2023).

Definisi lain menyatakan bahwa Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja atau sekresi insulin (Decroli, 2019).

Diabetes mellitus merupakan penyakit kronik yang tidak menyebabkan kematian secara langsung, tetapi dapat berakibat fatal bila pengelolaannya tidak tepat. Pengelolaan DM memerlukan penanganan secara multidisiplin yang mencakup terapi non-obat dan terapi obat. Diabetes Mellitus terjadi jika kadar gula dalam darah terlalu tinggi. Tubuh menggunakan glukosa untuk energi, bahan bakar untuk menjalankan berbagai aktifitas tubuh. Tubuh akan mengubah sebagian besar makanan menjadi glukosa. Darah sebagai pembawa glukosa akan mengantarkannya ke sel-sel seluruh tubuh. Glukosa membutuhkan insulin untuk masuk ke sel-sel tubuh. Insulin adalah hormon yang diproduksi dalam pankreas. Pankreas melepaskan insulin ke dalam aliran darah.

2. Etiologi

Etiologi dari penyakit Diabetes Mellitus merupakan gabungan faktor genetik dan faktor lingkungan, selain itu juga akibat sekresi atau kerja insulin,

abnormalitas metabolik yang mengganggu sekresi insulin, abnormalitas mitokondria, dan sekelompok kondisi lain yang mengganggu toleransi glukosa (Lestari dkk., 2021). Menurut Mahmadiariska (2023), Diabetes Mellitus terjadi ketika tubuh tidak mampu menghasilkan atau menggunakan insulin sehingga menyebabkan kadar glukosa darah dalam tubuh menjadi banyak.

3. Patofisiologi

Diabetes Mellitus adalah kumpulan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kerusakan sekresi insulin, kinerja insulin, atau keduanya. DM dibagi menjadi 4 tipe, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM tipe lainnya, serta DM gestasional (Kemenkes, 2020). Diabetes Tipe 1 terjadi akibat kerusakan sel β (proses autoimun) yang ditandai dengan hiperglikemia, pemecahan lemak dan protein tubuh, dan pembentukan ketosis. Ketika sel β rusak maka insulin tidak dapat berproduksi. Menurut Mahmadiariska (2023), normalnya insulin dapat mengendalikan glikogenolisis dan glukoneogenesis, tapi pada DM tipe 1 terjadi resistensi insulin, kedua proses tersebut terjadi terus menerus sehingga dapat menimbulkan hiperglikemia.

Diabetes tipe 2 merupakan kondisi hiperglikemia puasa yang terjadi meskipun tersedia insulin. Kadar insulin yang dihasilkan dirusak oleh resistensi insulin di jaringan perifer. Glukosa yang diproduksi oleh hati berlebihan sehingga karbohidrat dalam makanan tidak dimetabolisme dengan baik, yang menyebabkan pankreas mengeluarkan jumlah insulin yang kurang dari yang dibutuhkan (Fadillah, 2024). Resistensi insulin ini dapat terjadi akibat obesitas, kurangnya aktivitas, dan pertambahan usia. Resistensi insulin pada DM tipe 2 akan disertai dengan penurunan reaksi intrasel, sehingga insulin menjadi tidak efektif untuk pengambilan glukosa oleh jaringan. Pada obesitas, terjadi
penurunan kemampuan insulin untuk mempengaruhi absorpsi dan metabolisme glukosa oleh hati, otot rangka, dan jaringan adiposa.

Diabetes Gestasional merupakan diabetes yang terjadi pada masa kehamilan trimester kedua dan ketiga karena kerja insulin yang terhambat akibat hormon yang disekresi plasenta. Diabetes tipe lain merupakan Diabetes yang terjadi akibat

genetik, penyakit pada pankreas, gangguan hormonal, pengaruh penggunaan obat (glukokortikoid, pengobatan HIV/Aids), serta infeksi rubella kongenital atau sitomegalovirus (Hardianto, 2020).

4. Manifestasi Klinis

a. Poliuria

Keadaan kencing atau poliuria berturut-turut disebabkan oleh kadar glukosa darah yang melebihi batas ginjal untuk reabsorpsi glukosa di tubulus ginjal. Hal ini menyebabkan glukosuria, yang mempengaruhi terjadinya diuresis osmotik, atau pengenceran volume urin untuk meningkatkan jumlah urin yang dikeluarkan. Karena mengganggu tidur pasien, keluhan sering buang air kecil biasanya terjadi pada malam hari. Diabetes didefinisikan sebagai adanya glukosa dalam urin.

b. Polidipsia

Pengenceran plasma, atau hilangnya cairan dalam sel akibat hiperglikemia, yang menyebabkan sel mengalami dehidrasi, dan hipovolemia, oleh karena itu umumnya pada penderita DM tipe 2 sering mengalami buang air kecil dan keluhan mudah haus.

c. Polifagia

Penurunan serapan glukosa oleh sel akibat defisiensi insulin menjadi penyebab keluhan mudah lapar dan sering makan, keduanya biasanya disertai rasa lelah dan mengantuk. Karena kekurangan glukosa untuk produksi energi, hal ini menyebabkan sel mengalami kelaparan.

d. Berat badan menurun

Glukoneogenesis, atau produksi glukosa dan energi yang bukan berasal dari karbohidrat melalui pemecahan protein dan lemak (lipolisis), jelas menjadi penyebab keluhan penurunan berat badan.

5. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan Diabetes Mellitus meliputi 5 pilar, 5 pilar tesebut dapat mengendalikan kadar glukosa darah pada kasus Diabetes Mellitus (Prawinda, Y,

et al., 2024). 5 pilar tersebut meliputi: edukasi, terapi nutrisi medis, latihan jasmani, terapi farmakologi dan pemantauan glukosa darah sendiri.

a. Edukasi

Edukasi merupakan tujuan promosi hidup sehat, sehingga harus dilakuakan sebagai upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting bagi pengelolaan glukosa darah pada kasus DM secara holistik. Pengelolaan kadar glukosa pada kasus Diabetes Mellitus dapat dikatakan berhasil jika didukung oleh partisipasi aktif kasus, keluarga dan masyarakat. Diabetes Mellitus Tipe 2 umumnya terjadi pada saat gaya hidup dan prilaku yang kurang baik telah terbentuk dengan kokoh. Untuk mencapai keberhasilan perubahan prilaku, dibutuhkan edukasi yang komprehensif

b. Terapi Nutrisi Medis (TNM)

Salah satu pilar pengelolaan diabetes yaitu dengan terapi nutrisi atau merencanakan pola makanan agar tidak meningkatkan indeks glikemik kasus Diabetes Mellitus. Faktor yang dapat berpengaruh terhadap respon glikemik makanan yaitu cara memasak, proses penyiapan makanan, bentuk makanan serta komposisi yang terdapat pada makanan (karbohidrat, lemak dan protein), yang dimaksud dengan karbohidrat adalah gula, tepung dan serat. Jumlah kalori yang masuk dari makanan yang berasal dari karbohidrat lebih penting dari pada sumber atau macam karbohidratnya.

c. Latihan Jasmani

Latihan jasmani merupakan salah satu pilar pengelolaan Diabetes Mellitus. Latihan jasmani merupakan suatu gerakan yang dilakukan oleh otot tubuh dan anggota gerak tubuh lainnya yang memerlukan energi disebut dengan latihan jasmani. Latihan jasmani yang dilakukan setiap hari dan teratur (3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30-45 menit) merupakan salah satu pilar dalam pengendalian Diabetes Mellitus Tipe 2. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kesegaran jasmani.

d. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi diberikan secara bersamaan dengan terapi nutrisi yang dianjurkan serta latihan jasmani. Terapi farmakologi terdiri atas obat oral dan injeksi. Berdasarkan cara kerjanya, Obat Hipoglikemik Oral (OHO) dapat dibagi menjadi 3 yaitu:

1) Pemicu sekresi insulin (insulin secretagogue): sulfniturea dan glinid
2) Penambah sensitivitas terhadap insulin: metformin dan tiazolidindon
3) Penghambat absorbs glukosa di saluran pencernaan: penghambat glucosidase alfa.
4) Penghambat DPP-IV (Dipeptidyl Peptidase-IV)
5) Penghambat SGLT-2 (Sodium Glucose Co-transporter 2)

e. Pemantauan glukosa darah mandiri (PGDM)

Pemantauan glukosa darah mandiri (PGDM) merupakan pemeriksaan glukosa darah secara berkala yang dapat dilakukan oleh kasus DM yang telah mendapatkan edukasi dari tenaga kesehatan terlatih. PGDM dapat memberikan informasi tentang variabilitas glukosa darah harian seperti glukosa darah setiap sebelum makan, satu atau dua jam setelah makan, atau sewaktu-waktu pada kondisi tertentu. Penelitian menunjukkan bahwa PGDM mampu memperbaiki pencapaian kendali glukosa darah, menurunkan morbiditas, mortalitas serta menghemat biaya kesehatan jangka panjang yang terkait dengan komplikasi akut maupun kronik (Perkeni, 2019).

6. Pemeriksaan Penunjang

Pada pasien dengan diabetes tipe 2, kadar glukosa darah dan HbA1c biasanya diperiksa selama tes diagnostik. Berikut ini adalah kriteria diagnostik untuk diabetes tipe 2:

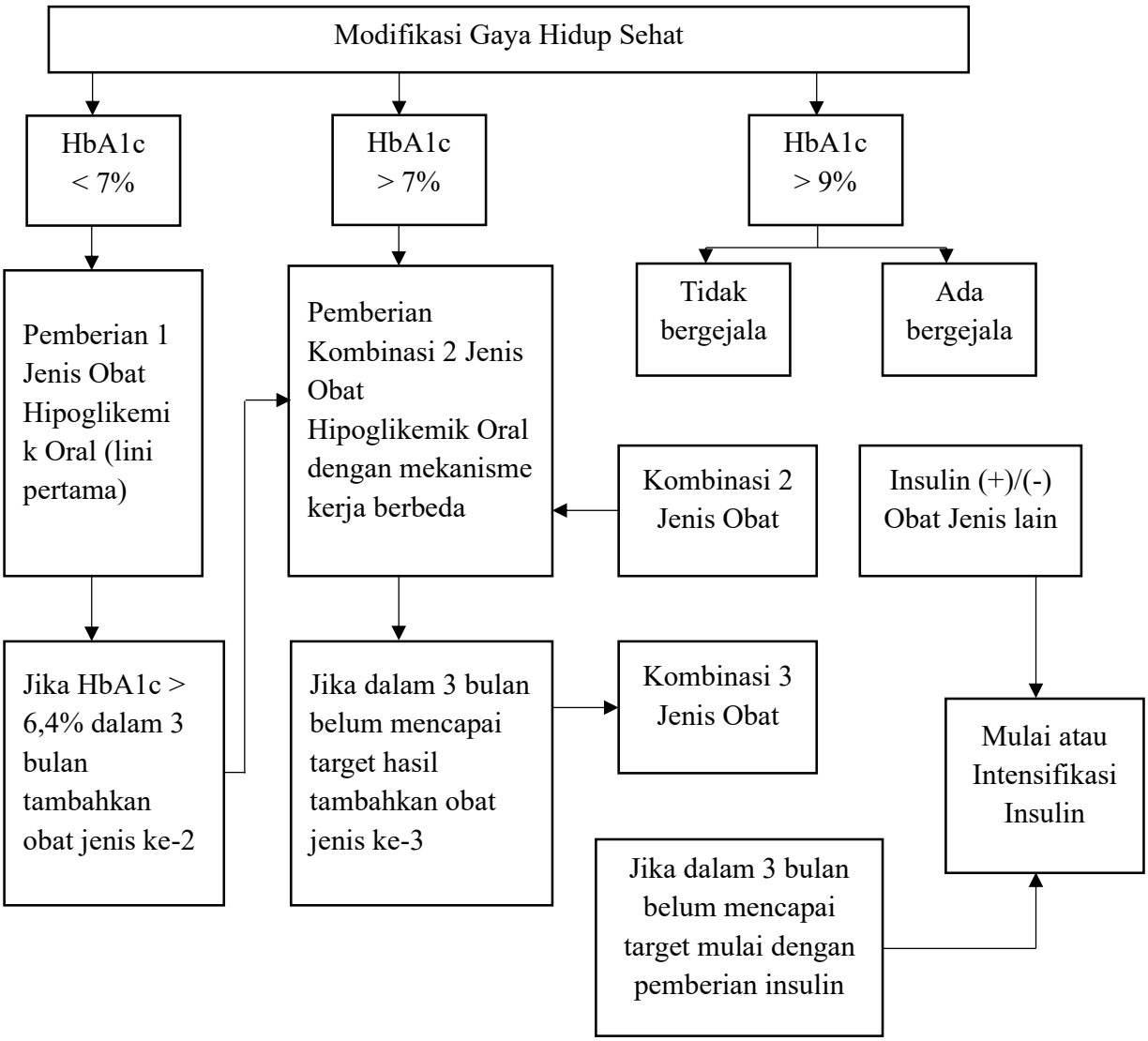
- Pemeriksaan glukosa plasma puasa > 126 mg/dL. Pasien umunya puasa maksimal 8 jam tidak makan dan minum.
- Pemeriksaan glukosa plasma > 200 mg/dL Umumnya klien DM tipe 2 yang memiliki beban glukosa sebanyak 75 gram dilakukan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO).

- Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu > 200 mg/dL Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu biasanya dilakukan bagi penderita yang mempunyai keluhan yang khas hiperglikemia.
- Pemeriksaan HbA1c > 6,5% Menggunakan Uji Coba Pengendalian dan Komplikasi Diabetes dan metode yang dibakukan oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP).
- Kadar HbA1c yang diharapkan pada penderita Diabetes Mellitus adalah < 7% atau 53 mmol/mol

7. Pengelolaan Diabetes Mellitus

Pengelolaan diabetes mellitus bagi para penyandang diabetes mellitus memerlukan komitmen yang tinggi dari seluruh pihak baik para petugas kesehatan, penyandang diabetes mellitus, maupun keluarga dan anggota masyarakat lainnya. Upaya pengelolaan diabetes mellitus yang pertama kali ditekankan adalah pembudayaan perilaku sehat bagi seluruh penyandang diabetes mellitus selain pemberian terapi farmakologis. Penggunaan obat dalam pengelolaan diabetes mellitus akan efektif bila disertai dengan modifikasi gaya hidup yang lebih sehat terutama yang berkaitan dengan faktor risiko yang dimiliki.

Keberhasilan pengelolaan diabetes mellitus dinilai dari kadar HbA1c secara berkala dan harus diperiksakan pada fasilitas yang memiliki peralatan HbA1c yang terstandar NGSP. Pemberian obat sesuai dengan hasil pemeriksaan HbA1c. Bilamana hasil pemeriksaan HbA1c < 7%, maka dapat diberikan 1 jenis obat oral anti diabetes (lini pertama), namun bila dalam 3 bulan kadar HbA1c > 6,4% dapat ditambahkan obat jenis ke-2 dengan mekanisme kerja yang berbeda dan bila hasil pemeriksaan berikutnya menunjukkan nilai HbA1c > 9%, maka dapat ditambahkan obat jenis ke-3 atau intensifikasi insulin.


Modifikasi Gaya Hidup Sehat
HbA1c < 7%
HbA1c > 7%
HbA1c > 9%
Tidak bergejala
Ada bergejala
Pemberian 1 Jenis Obat Hipoglikemik Oral (lini pertama)
Pemberian Kombinasi 2 Jenis Obat Hipoglikemik Oral dengan mekanisme kerja berbeda
Kombinasi 2 Jenis Obat
Insulin (+)/(-) Obat Jenis lain
Jika HbA1c > 6,4% dalam 3 bulan tambahkan obat jenis ke-2
Jika dalam 3 bulan belum mencapai target hasil tambahkan obat jenis ke-3
Kombinasi 3 Jenis Obat
Mulai atau Intensifikasi Insulin
Jika dalam 3 bulan belum mencapai target mulai dengan pemberian insulin

Secara umum kegiatan yang dilakukan dalam pengelolaan diabetes mellitus dapat dilakukan dengan pengaturan pola makan. Setiap kali kunjungan tinggi badan, berat badan dan distribusi lemak tubuh diukur. Penilaian rutin terhadap kebutuhan kalori yang dibutuhkan dikaitkan dengan pengaturan pola makan, meliputi kandungan, kuantitas dan pengaturan waktu asupan makan. Target kegiatan ini berupa penurunan berat badan sehingga berat badan ideal dan kendali gula darah dapat tercapai.

B. HbA1c

1. Pengertian

Hemoglobin A1c atau HbA1c adalah komponen minor dari hemoglobin yang berikatan dengan glukosa. HbA1c disebut hemoglobin terglikasi atau *glycated hemoglobin*. Hemoglobin adalah pigmen pembawa oksigen yang memberikan warna merah pada sel darah merah dan juga merupakan protein dominan dalam sel darah merah (Firayanti Z, 2023).

HbA1c adalah istilah secara internasional untuk glycosylatedhemoglobin /glycated hemoglobinum yang direkomendasikan oleh ADA. HbA1c (Hemoglobin Adulf 1c) merupakan derivat adulf hemoglobin (HbA), dengan penambahanmonosakarida (fruktosa atau glukosa).yang merupakan subtipe utama dan fraksiterpenting yaitu sekitar 4-5% dari total hemoglobin yang banyak diteliti di antara tiga jenis HbA1 (HbA1a,b dan c). Hemoglobin A1c merupakan ikatan antara hemoglobin dengan glukosa sedangkan fraksi-fraksi lain merupakan ikatan antara hemoglobin dan heksosa lain. Struktur molekuler HbA1c adalah N-(1-doxy)-fructosyl-hemoglobin atau N-(1-deoxyfructose-1-yl) hemoglobin beta chain.Hemoglobin A1c adalah glukosa stabil yang terikat pada gugus N-terminal pada rantai HbA0, membentuk suatu modifikasi post translasi sehingga glukosa bersatu dengan kelompok amino bebas pada residu valin N-terminal rantai β hemoglobin. Schiff base yang dihasilkan bersifat tidak stabil, kemudian melalui suatu penyusunan ulang yang ireversibel membentuk suatu ketoamin yang stabil. Glikasi dapat terjadi pada residu lisin tertentu dari hemoglobin rantai α dan β,

glikohemoglobin total atau total hemoglobin terglikasi yang dapat diukur, dikenal dengan HbA1c. Glikasi hemoglobin tidak dikatalisis oleh enzim, tetapi melalui reaksikimia akibat paparan glukosa yang beredar dalam darah pada sel eritrosit. Laju sintesis HbA1c merupakan fungsi konsentrasi glukosa yang terikat pada eritrosit selama pemaparan. Konsentrasi HbA1c tergantung pada konsentrasi glukosa darah dan usia eritrosit, beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara konsentrasi HbA1c dan rata-rata kadar glukosa darah (Nugraha et al., 2020)

2. Etiologi HbA1c

HbA1c pertama kali ditemukan pada tahun 1960-an melalui suatu proses elektroforesis hemoglobin. Huisman dan Dozy pada tahun 1962 melaporkan peningkatan salah satu fraksi minor hemoglobin pada 4 pasien diabetes.Lima tahun kemudian, Rahbar kembali menemukan fraksi tersebut pada 2 orang penderita diabetes yang menjalani skrining karena hemoglobin yang abnormal. Tahun 1968 dilaporkan adanya suatu komponen hemoglobin diabetes pada pasien diabetes tidak terkontrol, komponen diabetes tersebut memiliki karakteristik kromatografik yang sama dengan HbA1c, yaitu suatu komponen hemoglobin minor yang digambarkan oleh Schnek dan Schroeder pada tahun 1961.

Penggunaan HbA1c untuk pemantauan derajat kontrol metabolisme glukosa pasien diabetes pertama kali diajukan pada tahun 1976, dan diadopsi kedalam praktek klinik pada tahun 1990-an oleh Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)dan the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) sebagai alat monitoringderajat/ kontrol DM. Komite ahli darithe American Diabetes Association (ADA) dan the European Association for the Study of Diabetes (EASD) kemudian merekomendasikan penggunaan HbA1c untuk diagnosis DM, dan pada tahun 2010 ADA memasukkan HbA1c ke dalam kriteria diagnosis diabetes.

3. Metode Pemeriksaan HbA1c

Metode pemeriksaan HbA1c dapat dibagi menjadi 3 kategori berdasarkan cara pemisahan komponen hemoglobin glikosilasi dan non glikosilasi

a. Metode pemeriksaan berdasarkan perbedaan muatan

- Cation exchange chromatography (disposable micro columns, high Performance liquid chromatography/HPLC)
- Electrophoresis (agar gel, isoelectric focusing)

b. Metode pemeriksaan berdasarkan reaktivitas kimia

- Uji warna untuk mengukur kadar HMF (hidroksi metilfurfural) menggunakan reaksi dengan asam tiobarbiturat.

c. Metode pemeriksaan berdasarkan perbedaan struktural

- Affinitchromatography

Metode HPLC mampu mendeteksi hemoglobin abnormal dan memiliki reprodusibilitas yang baik dengan CV < 1%, namun kelemahan metoda ini adalah memerlukan alat yang khusus, tenaga yang ahli dan waktu yang lama sehingga tidak bisa digunakan di rumah sakit dengan sampel pemeriksaan HbA1c yang banyak.

Metode immunoassay yang tersedia di pasaran umumnya adalah EIA (enzyme immunoassay) dan latex inhibition immunoassay. Metode enzyme immunoassay menggunakan poliklonal atau monoklonal antibodi yang spesifik terhadap N-terminal valin pada rantai beta HbA1c. Antibodi HbA1c ini terikat pada enzim, kemudian ditambahkan substrat sehingga reaksi enzim ini dapat diukur. Alat ukur yang ada pada umumnya berdasarkan micro titer plates. Metoda immunoassay ini dapat digunakan pada instrument otomatik, tidak memerlukan tenaga ahli serta hemat waktu, kelemahannya pengukuran glikohemoglobin dan hemoglobin total mesti terpisah dan reprodusibilitas tidak sebaik metoda HPLC dengan CV sekitar 3-5%. Selain itu kurva kalibrasi tidak stabil untuk 24 jam sehingga perlu dikalibrasi lagi.

C. Minuman Markisa Ungu, Kesemek dan Ubi Jalar Ungu (Mar'ke Bilar) sebagai Minuman Fungsional

Minuman Mar'ke Bilar adalah minuman fungsional yang minuman mar'ke bilar yang terbuat dari ubi jalar ungu memiliki rasa manis dan dalam 100 gram

bahan mengandung antosianin (61,85) mg, mineral seng (0,27 – 1,89 mg). Ubi jalar ungu ini juga dapat dijadikan bahan pengganti gula, pengental dan pewarna alami. Buah markisa ungu merupakan buah khas Sumatera Utara mempunyai keharuman aroma sitrus yang khas serta kandungan vitamin C yang tinggi, dalam 100 gram bahan mengandung 88 mg vitamin C. Markisa ungu juga mengandung serat yang tinggi yang dapat dijadikan alternative bagi orang yang menderita Diabetes. Markisa ungu merupakan buah khas Sumatra utara serta mempunyai keharuman aroma citrus yang mampu mempengaruhi indra penciuman. Sedangkan kesemek kaya akan kandungan Beta-karoten dan zat bioaktif dalam bentuk fenol dan tanin, dalam 100 gram kesemek mengandung beta karoten sebesar 109 mcg dan vitamin C sebesar 11 mg.

Minuman Mar'ke Bilar mengandung beberapa zat bioaktif yang bertindak antioksidan.Bioaktifitas dari zat bioaktif tersebut memiliki sifat anti obesitas dengan cara menghambat proses lipogenik dengan menghambat kerja dari asam lemak sintase, lipoprotein lipase dan acetil sintetase. Kandungan antosianin sebagai zat antioksidan juga dapat meningkatkan fosforilase dari protein kinase serta acetil koenzim A. Aktifnya acetil koenzim A menstimulus reaksi karnitin asil transferase dengan meningkatkan metabolisme asam lemak, sehingga proses pembentukan asam lemak tidak terjadi dan secara otomatis akan mengurangi sel sel lemak dijaringan adiposa sehingga obesitas dapat dicegah. Hal ini disebabkan karena komposisi mar'ke bilar yang terdiri dari markisa ungu, kesemek dan ubi jalar ungu merupakan sumber antioksiidan eksogen dalam bentuk vitamin C, beta karoten antosianin serta zat flavonoid yang mampu mengurangi proses lipogenesis.

1. Buah Markisa Ungu (Passiflora edulis f. edulis Sims.)

Markisa Ungu adalah tumbuhan yang berasal dari luar negeri, tergolong ke dalam tanaman genus Passiflora, berasal dari daerah tropis dan sub tropis di Amerika. Nama lain yang dikenal untuk buah ini diantaranya maracujá (Portugis), maracuyá (Spanyol), Passion Fruit (Inggris), Granadilla (Amerika Selatan dan Afrika Selatan), Pasiflora (Israel), dan Lạc tiên, Chanh dây atau Chanh leo (Vietnam) (Anabel, 2020). Di negara asalnya (Brasil) markisa ungu

tumbuh liar dihutan-hutan basah yang mempunyai ratusan spesies (Dewi, 2020).

Markisa asam, atau yang biasa disebut dengan markisa ungu ini memiliki beberapa nama yang umum dipakai, seperti granadilla atau passion fruit (Inggris), markisa atau rambusa (Indonesia), dan termasuk ke dalam famili Passifloraceae, dimana genus Passiflora adalah yang paling mendominasi (Ginting, 2018). Tanaman ini merupakan salah satu dari sekitar 400 jenis tanaman dari genus Passiflora. Buah ini memiliki ciri-ciri berbentuk bulat sampai oval, buah muda berwarna hijau, buah tua (masak) berwarna ungu berbintik-bintik putih, dengan kulit buah agak tebal dan keras, memiliki diameter 5-7 cm, dan rasa buah asam manis dengan sari buah berwarna kuning dan beraroma wangi.

Tanaman markisa dapat berbunga sepanjang tahun, tetapi musim bunga yang utama adalah bulan Agustus-Oktober dan panen raya pada bulan November-Januari (Harefa et al., 2022). Markisa asam di Indonesia yang sudah dibudidayakan secara komersial adalah markisa ungu, yang ditanamkan di daerah dataran tinggi. Daerah penghasil markisa ungu masih terpusat di beberapa Kabupaten di Provinsi Sumatera Utara dan Sulawesi Selatan (Saripudin & Darmwan, 2018). Harefa tahun 2022 mengatakan bahwa markisa ungu dapat tumbuh di daerah tropis baik di dataran tinggi maupun di dataran rendah. Tanaman markisa ungu telah berkembang di Australia hingga ke daerah pesisir Queensland sebelum tahun 1900 dan sampai sekarang telah memasok hingga 70% kebutuhan markisa dunia. Sementara itu, Khoirat (2021) mengatakan bahwa markisa jenis ini di Indonesia hanya diusahakan secara intensif di daerah dataran tinggi, yaitu di Kabupaten Gowa (Sulawesi Selatan) dan Kabupaten Karo (Sumatera Utara).



Gambar 1. Markisa Ungu

Buah markisa mempunyai keunggulan-keunggulan antara lain: memiliki rasa spesifik yang sangat kuat sehingga dapat memberikan citarasa yang khas terhadap produk olahannya. Markisa banyak jenisnya, namun empat jenis markisa yang banyak dibudidayakan di Indonesia, adalah (Dewi, 2020):

1. Markisa Ungu (*Passiflora edulis f. edulis Sims*.)
2. Markisa Konyal (*Passiflora lingularis*)
3. Markisa Kuning (*Passiflora edulis var. flavicarpa*)
4. Markisa Erbis (*Passiflora quadrangularis*)

Tabel 2. Komposisi Gizi Buah Markisa per 100 gram

Komponen	***P. edulis* L**	***P. edulis* var. *flavicarpa***	***P. edulis* L[1]**	***P. edulis* var. *flavicarpa*[1]**
Air	85.6 g	84.9 g	75.1 g	84.20 g
Energi	213 Kj	222 Kj	90 Kj	-
Protein	0.39 g	0.67 g	2.2 g	0.67 g
Lemak	0.005 g	0.18 g	0.7g	0.18 g
Karbohidrat	13.65 g	13.72 g	21.2 g	14.45
Serat	0.04 g	0.17 g	-	0.20 g
Abu	-	-	0.8 g	0.49 g
Kalsium	3.6 mg	3.8 mg	13 mg	4.0 mg
Phospor	12.5 mg	24.6 mg	64 mg	-
Besi	0.24 mg	0.36 mg	1.6 mg	0.36 mg
Potasium	-	-	348 mg	278 mg
Vitamin A	717 IU	2410 IU	700 IU	2410 IU
Vitamin C	29.8 mg	20.0 mg	30 mg	18.20 mg
Thiamin	Trace	Trace	Trace	-
Riboflavin	0.13 mg	0.10 mg	0.13 mg	-
Niasin	1.46 mg	2.24 mg	1.5 mg	2.24 mg
Folat	-	-	-	8 mcg

Sumber: (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020)

2. Buah Kesemek (Diospyros kaki Thunb.)

Tanaman kesemak ini termasuk kedalam genus diospyros yang memiliki batang yang keras dan panjang. Berdasarkan Klasifikasi ilmiah untuk kesemek adalah sebagai berikut menurut (Wau et al., 2019): Kesemek adalah tanaman dengan tinggi 6 - 8 m, memiliki batang yang tegak, bulat, berkayu, kasar, dan berwarna hijau kotor. Daun tumbuhan kesemek merupakan daun tunggal, berseling, berbentuk lonjong, tepi rata, ujung runcing, bertangkai pendek dan berwarna hijau. Bunga berbentuk tunggal, tumbuh diketiak daun, kelopak bentuk bintang dan berwarna hijau, panjang benang sari ± 1 cm berwarna hijau pucat, kepala putik bulat, mahkota berbulu. Buah kesemek berbentuk bulat dengan diameter 6 - 8 cm, ketika masih muda berwarna hijau dan setelah tua berwarna kuning dan berakar tunggang. Pada pangkal buah terdapat kelopak bunga yang terdiri dari 4. Pangkal buah agak cekung kedalam dan ditutupi dengan kelopak bunga berwarna hijau kecoklatan (Rio et al., 2020).

Buah kesemek mengandung senyawa-senyawa antioksidan yang selain berkhasiat mencegah kanker juga menghambat proses penuaan dini. Menurut (Wau et al., 2019) menyatakan aktivitas antioksidan yang diuji dengan metode dpph (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) menghasilkan nilai IC 50 sebesar 107,7 µg/mL yang jauh dibawah nilai IC 50 vitamin C (3,04µg/mL). Selain itu buah ini juga mengandung polifenol yang dapat berfungsi menurunkan kadar kolesterol jahat dalam tubuh. Di dalam buah kesemek banyak mengandung zat kimia hebat sehingga mengonsumsinya dapat menghilangkan dahaga, menyehatkan paru-paru dan menguatkan limpa (Wau et al., 2019).

Buah kesemek mengandung tanin dan senyawa fenol. Senyawa fenol merupakan salah satu jenis komponen fitokimia yang penting untuk kesehatan. Senyawa fenol dalam buah kesemek dapat berperan sebagai antioksidan dengan cara menghambat proses oksidasi dan proses pembentukan radikal bebas. Sifat antioksidan tersebut dapat mencegah terjadinya berbagai penyakit, seperti kanker, diabetes, dan penyakit jantung (Wau et al., 2019).



Gambar 2. Kesemek

Kesemek juga kaya akan likopen yang berfungsi sebagai antioksidan pencegah kanker, phytochemical lutein, beta karoten dan serat. Kandungan polifenol di dalam kesemek dapat menurunkan kolesterol jahat yang menyebabkan diabetes mellitus karena dapat menghisap insulin, sedangkan pankreas tidak dapat membuat cukup insulin untuk mengatasi kekurangan insulin, sehingga kadar gula dalam darah akan naik dan dapat menimbulkan penyakit jantung (Wau et al., 2019). Dalam penggunaan di masyarakat, buah kesemek yang digunakan untuk mengobati diabetes mellitus adalah sebanyak 500 g/ hari. Sepintas tentang komponen penting sebagai dasar pertimbangan pengelolaan kesemek menurut Purwoningsih dalam Dewi (2020) antara lain dapat dilihat pada tabel 3 sebagai berikut:

Tabel 3. Nilai Gizi Buah Kesemek Per 100 g

Parameter	Nilai gizi
Energi (Kcal)	70
Karbohidrat (g)	18,59
Protein (g)	0.58
Lemak total (g)	0.19
Kolesterol (g)	0
Serat makanan (g)	3,6
Vitamin Kolin (mg)	7,6
Folat (mg)	8
Niacin (mg)	0.100
Pyridoxine (mg)	0.100
Riboflavin (mg)	0.020
Thiamin (mg)	0.030

Vitamin C (mg)	7,5
Vitamin A **(**IU)	81
Vitamin (mg)	0,73
Vitamin K (mg)	2,6
Sodium (mg)	1
Kalium (mg)	161
Kalsium (mg)	8
Tembaga (mg)	0,113
Besi (mg)	0,15
Magnesium (mg)	9
Manggan (mg)	0,355
Fosfor (mg)	17
Seng (mg)	0,11
Phyto-nutrisi Karoten-a (mg)	0
Karoten-ß (mg)	253
Crypto-xanthin-ß (mg)	1447
Lutein zeaxanthin- (mg)	834
Lycopene (mg)	159

(Sumber: USDA, 2018)

3. Buah Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas L.*)

Ubi jalar (*Ipomoea batatas L.*) merupakan tanaman yang berasal dari daerah tropis Amerika. Ubi jalar dapat tumbuh baik di dataran rendah maupun di pegunungan dengan suhu 27˚C dan lama penyinaran 11-12 jam perhari (Elwin, Shalihy & Pratiwi, 2022).



Gambar 3. Ubi Jalar Ungu

Dalam penelitian ini akan digunakan ubi jalar yang memiliki daging buah berwarna ungu. Ubi jalar ungu memiliki kandungan gizi yang tidak jauh berbeda dengan jenis ubi jalar yang lain. Serat alami oligosakarida yang

tersimpan dalam ubi jalar saat ini menjadi komoditas yang bernilai dalam pengkayaan produk pangan olahan (Elwin, Shalihy & Pratiwi, 2022).

Ubi jalar ungu memiliki potensi untuk dijadikan bahan pembuatan yoghurt karena kandungan karbohidrat dan gula pereduksi yang tinggi. Hal ini diperkuat dengan pendapat Iriyanti (2012) bahwa karbohidrat dalam ubi jalar terdiri dari monosakarida, oligosakarida, dan polisakarida. Ubi jalar mengandung sekitar 16-40% bahan kering dan sekitar 70-90% bahan keringnya adalah karbohidrat yang terdiri dari pati, gula, selulosa, hemiselosula dan pektin, maka kandungan gula pereduksi cukup tinggi yang dimiliki ubi jalar ungu, dapat menjadi sumbr energy bagi bakteri yang melakukan proses fermentasi. Fermentasi yoghurt biasanya dilakukan menggunakan bakteri *Streptococcus thermopilus* dan *Lactobacillus bulgaricus.* Dimana kedua bakteri ini dapat tumbuh baik pada media umbi-umbian yang kaya oligosakarida.

Komposisi ubi jalar sangat tergantung pada varietas dan tingkat kematangan serta lama penyimpanan. Karbohidrat dalam ubi jalar terdiri dari monosakarida, oligosakarida, dan polisakarida. Ubi jalar mengandung sekitar 16- 40 % bahan kering dan sekitar 70-90% dari bahan kering ini adalah karbohidrat yang terdiri dari pati, gula, selulosa, hemiselulosa, dan pektin (Susanto et al., 2019). Tabel kandungan karbohidrat ubi jalar dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Kandungan Karbohidrat dalam Ubi Jalar (Persen Berat Kering)

Komponen	**Besaran (%)**
Pati	46,2
Gula	22,4
Hemiselulosa	3,6
Selulosa	2,7
Pektin	0,47

Sumber : (Susanto et al., 2019).

Ubi jalar ungu memiliki jumlah kalori yang tinggi dan nilai gizi lain yang tidak jauh berbeda dengan jenis ubi jalar lain. Menurut TKPI (2020) Jumlah

kandungan gizi ubi jalar dalam 100 gram bahan yang dapat dimakan dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Kandungan Gizi Ubi Jalar Dalam 100 Gram Bahan

No	Kandungan Gizi	Besaran
1	Kalori (kal)	123,00
2	Protein (g)	1,80
3	Lemak (g)	0,70
4	Karbohidrat (g)	27,90
5	Kalsium (mg)	30,00
6	Fosfor (mg)	49,00
7	Zat Besi (mg)	0,70
8	Natrium (mg)	0,00
9	Kalium (mg)	0,00
10	Niacin (mg)	0,00
11	Vitamin A (SI)	7.700,00
12	Vitamin B1 (mg)	0,90
13	Vitamin B2 (mg)	0,00
14	Vitamin C (mg)	22,00
15	Air (g)	68,50
16	Bagian Daging (%)	86,00

Sumber : (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020)

D. Tikus Wistar Jantan

Secara umum, tikus merupakan hewan dominan di muka bumi kedua setelah manusia. Tikus (Rodentisa) memiliki jumlah spesies terbanyak (40%) di antara kelas mamalia, namun hanya ada sembilan spesies hama. Dari sembilan spesies tersebut hanya Rattus norvegicus (tikus riul), Rattus rattus diardii (tikus rumah), dan Mus musculus (tikus rumah) yang universal (Swastiko Priyambodo, 2020).

Penularan penyakit yang bersifat zoonosis seperti penyakit leptospirosis, cacat monyet (monkeypox) dimana penyakit dibawa melalui tikus yang bisa menularkan dari hewan ke manusia menjadi masalah yang harus segera ditangani. Tikus putih (Rattus norvegicus) albino merupakan hewan asli Asia, India dan Eropa Barat dan termasuk dalam keluarga hewan pengerat, sehingga masih berkerabat dengan tikus sawah.

Tikus putih sering digunakan sebagai alat untuk penelitian biomedis, pengujian, dan pengajaran. Tikus putih yang dimaksud berwarna putih dari kepala hingga ekor dan memiliki mata berwarna merah muda. Selain tikus albino, tikus albino besar merupakan spesies tikus yang sering digunakan dalam penelitian dan bisa diartikan secara ilmiah tikus putih sama dengan tikus biasa.Tikus adalah hewan mamalia yang memiliki peranan penting bagi manusia untuk tujuan ilmiah karena memiliki daya adaptasi baik. Tikus yang banyak digunakan sebagai hewan laboratorium dan peliharaan adalah tikus putih. Tikus putih memiliki beberapa keunggulan antara lain penanganan dan pemeliharaan yang mudah karena tubuhnya kecil, sehat dan bersih, kemampuan reproduksi tinggi dengan masa kebuntingan singkat, serta memiliki karakteristik produksidan reproduksi mirip dengan mamalia lainnya.



Gambar 4. Tikus Wistar Jantan

1. Morfologi Tikus Putih

Tikus putih memiliki ekor panjang yang memiliki sedikit bulu dan memiliki deretan lingkaran sisik. Tikus putih dan mencit merupakan hewan laboratorium yang sering digunakan karena kemampuan reproduksi tinggi (sekitar 10-12 anak/kelahiran), harga dan biaya pemeliharaan relatif murah, serta efisien dalam waktu karena sifat genetik dapat dibuat seragam dalam waktu yang lebih singkat dibandingkan dengan ternak besar. Klasifikasi tikus putih (Rattus novergicus) adalah sebagai berikut :

Kingdom : *Animalia*
Filum : *Chordata*
Kelas : *Mamalia*
Ordo : *Rodentia*
Subordo : *Odontoceti*

Familia : *Muridae*

Genus : *Rattus*

Spesies : *Rattus norvegicus Berkenhout*

Tikus putih sering digunakan sebagai hewan percobaan (hewan model) karena murah, cepat berkembang-biak, interval kelahiran pendek, jumlah anak per kelahiran tinggi, sifat anatomis dan fisiologisnyaterkarakterisasi dengan baik. Ciri-ciri morfologinya antara lain memiliki berat 150-600 gram, hidung tumpul dan badan besar dengan panjang 18-25 cm, kepala dan badan lebih pendek dari ekornya, serta telinga relatif kecil dan tidak lebih dari 20-23 mm.

Terdapat tiga galur atau varietas tikus yang memiliki kekhususan tertentu yang biasa digunakan sebagai hewan percobaan yaitu galur Sprague dawley berwarna albino putih, berkepala kecil dan ekornya lebih panjang dari badannya, galur Wistar ditandai dengan kepala besar dan ekor yang lebih pendek, dan galur Long evans yang lebih kecil daripada tikus putih dan memiliki warna hitam pada kepala dan tubuh bagian depan.

2. Diet Normal Standar

Diet standar untuk hewan coba dibuat untuk membantu penelitian pada hewan coba. Diet standar ini dibuat secara homogen untuk tiap perlakuan agar penelitian yang dijalankan tersebut dapat menghasilkan hasil yang akurat dan tidak bias. Selain itu, diet yang terstandar dapat digunakan sebagai acuan perlakuan untuk setiap hewan coba. Diet standar seharusnya diformulasikan dengan baik supaya dapat menunjukkan hasil yang valid pada percobaan toksisitas atau onkogenisitas pada laboratorium yang berbeda. Komposisi diet secara umum terdiri dari pati, lemak, antioksidan, protein, serat, mineral, dan vitamin (D. Tania., 2025).

Terdapat tiga jenis pakan umum yang diberikan untuk tikus laboratorium yaitu diet untuk perkembangbiakan, diet untuk pemeliharaan dan diet untuk perlakuan. Diet untuk perkembangbiakan mengandung protein dan energi yang cukup untuk fetus selama kehamilan dan untuk produksi susu selama laktasi. Beberapa contoh dari diet untuk perkembangbiakan yaitu AIN-93 G, PAR-S fase layer dan sebagainya. Diet untuk pemeliharaan adalah diet yang distandarisasi sesuai dengan kondisi dan

kebutuhan tikus. Beberapa contoh dari diet untuk pemeliharaan yaitu diet normal standar PAR-S, diet normal standar AIN-93M, dan diet normal standar 2014S (Harlan Laboratories, 2014). Diet untuk perlakukan yaitu diet yang diberikan kepada hewan coba untuk membuat hewan coba berada dalam kondisi spesifik yang diinginkan. Beberapa contoh dari diet untuk perlakuan yaitu diet standar tinggi karbohidrat, diet aterogenik, diet hiperkolesterol, diet tinggi lemak dan sebagainya (D. Tania., 2025).

3. Aloksan

Aloksan (5,5-dihidroksilpirimidin-2,4,6-trion; 2,4,5,6-tetraoxypyrimidine; 5,6-dioxyuracil) merupakan senyawa turunan dari pirimidin, turunan urea dan merupakan turunan dari senyawa organik. Aloksan juga merupakan agen diabetik yang termasuk senyawa yang sering digunakan dalam menilai tingkat efektivitas dari kandungan antidiabetes dari suatu bahan alam atau obat modern.

Karakterisitk dari aloksan yang berperan penting dalam melihat nilai dari antidiabetes adalah hidrofilisitas. Hidrofilisitas merupakan karakteristik dari aloksan yang berperan untuk mencegah aloksan untuk melewati lapisan dari lipid dari membran, tetapi aloksan dapat menembus glukosa dan menjadi sel beta (Radenković et al., 2016; Macdonald et al., 2018).

Aloksan dapat menginduksi DM tergantung pada efek dari insulin sebagai akibat dari pemberian aloksan pada hewan uji. Hal tersebut terjadi ketika waktu paruh pada aloksan bekerja dengan cepat dalam meningkatkan kadar gula darah pada hewan uji (Radenković et al., 2016).

E. Pengaruh Antioksidan terhadap HbA1c

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Novianto et al., (2022) mengatakan bahwa bahan alami seperti jahe rhizo-me (Zingiber officinale) berpotensi digunakan untuk pengelolaan DM. Bubuk jahe mengandung senyawa-senyawa yang dapat mengontrol kadar gula darah pada penderita DM diantaranya gingerol, shogaol, paradol, zinge-rone, dehydro-gingerdione, terpenoid, dan flavonoid. Jahe dapat menurunkan penyerapan gula dengan menurunkan aktivitas enzim amilase dan

glukosidase pada saluran pencernaan dan serbuk rimpang Zingiber officinale secara signifikan dapat menurunkan kadar HbA1c pada penderita DM (Novianto et al., 2022).

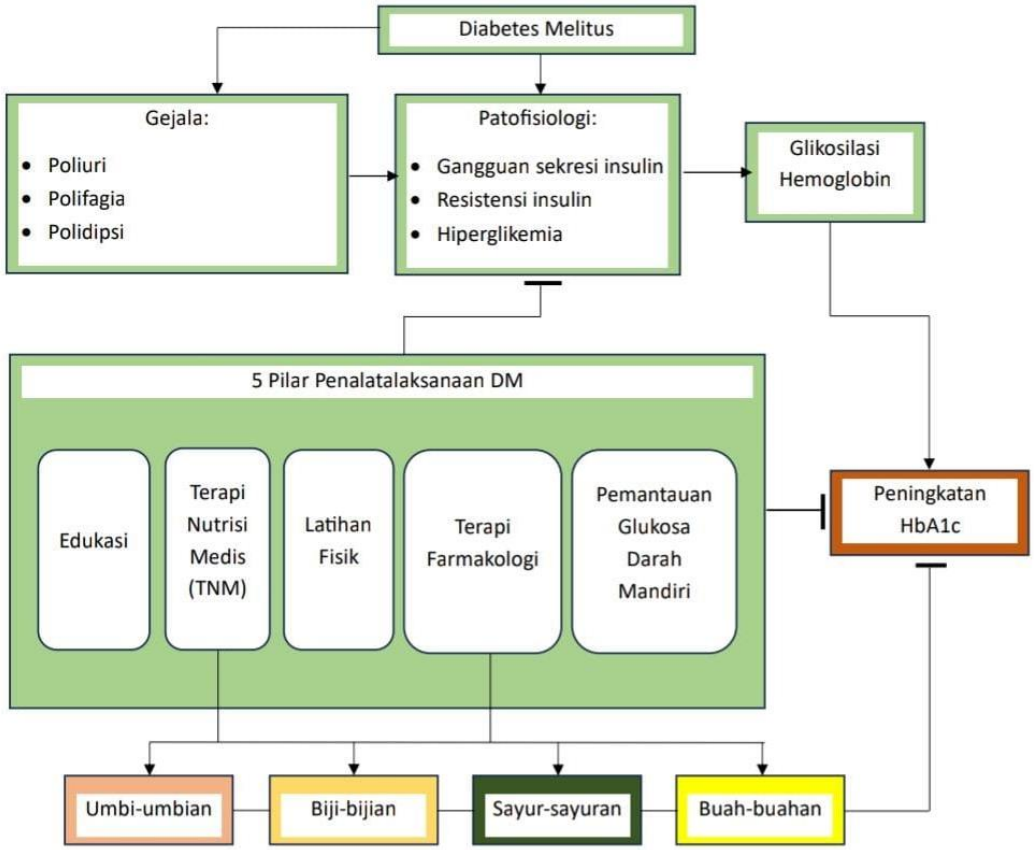
F. Pengaruh Senyawa Bioaktif terhadap HbA1c

Berdasarkan penelitian oleh Yasaroh. S, et al., (2021) kandungan senyawa fitokimia pada daun kelor seperti polifenol, flavonoid dan karotenoid merupakan sumber antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas dalam tubuh. Senyawa tersebut dapat meningkatan antioksidan seluler dalam tubuh sehingga dapat memiminalkan kondisi hiperglikemik pada penderita DM. Flavonoid dan fenol bertanggung jawab atas aktivitas antidiabetik melalui penghambatan pembentukan dari produk akhir glikasi dengan cara mengurangi glikasi protein yang diinduksi monosakarida. Flavonoid berperan sebagai antioksidan yang dapat meningkatkan pertahanan sel ß-pankreas dari ROS berlebih sehingga menurunkan kadar glukosa darah yang berpengaruh terhadap penurunan kadar HbA1c (Yasaroh et al., 2021).

G. Pengaruh Serat dan Indeks Glikemik (IG) terhadap HbA1c

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Yoon, E. et al., (2023) konsumsi buah berkorelasi positif dengan kadar hemoglobin A1c (HbA1c) yang lebih baik. Hal ini dikarenakan adanya kandungan serat yang tinggi dan indeks glikemik buah yang rendah yang berkontribusi pada kenaikan glukosa postprandial yang lebih rendah dengan menunda pengosongan lambung yang memperlambat penyerapan makronutrien. Dalam penelitian ini ditemukan bahwa peningkatan konsumsi serat dapat mengurangi kadar gula darah puasa dan HbA1c (Yoon et al., 2023).

H. Kerangka Teori



(Sumber: Modifikasi Darmiah, 2020 dengan Soelistijo S, 2019)

Gambar 5. Kerangka Teori

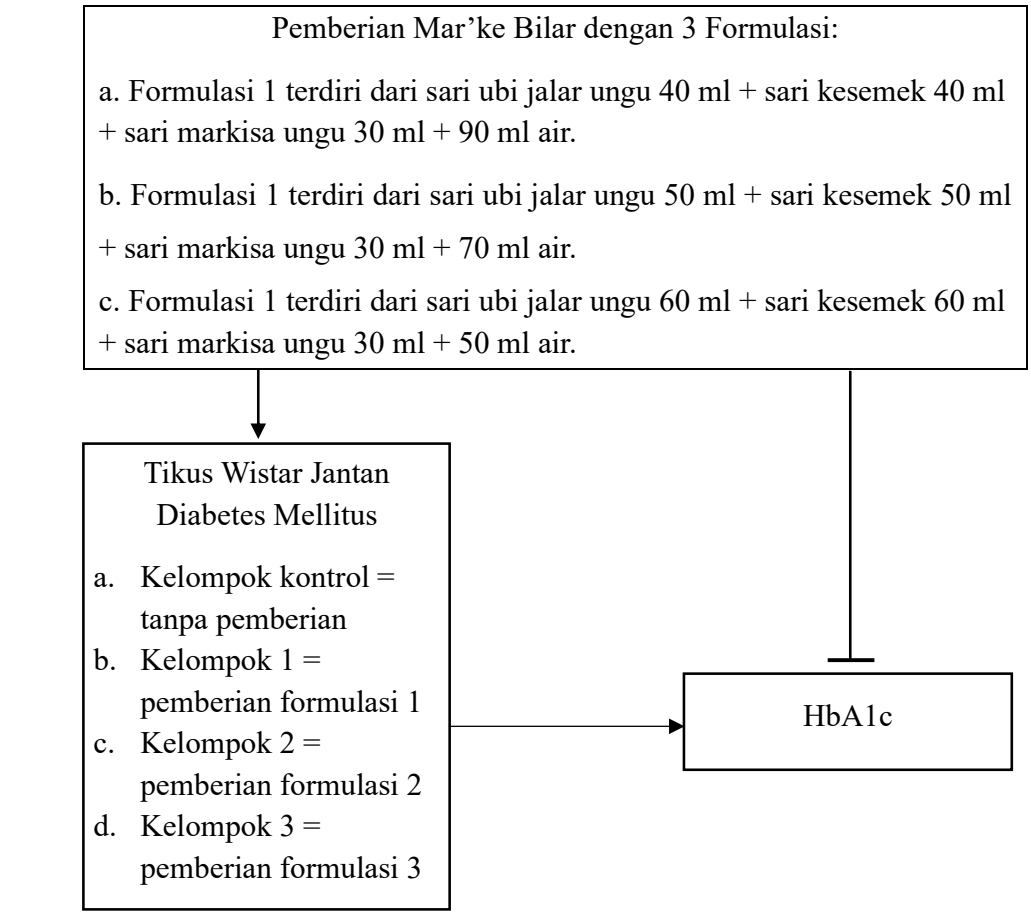
Diabetes Mellitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis akibat gangguan sekresi atau kerja insulin. Gejala penyakit DM ditandai dengan poliuri (sering buang air kecil), polifagia (sering makan), dan polidipsi (sering haus). Kondisi resistensi dan gangguan sekresi insulin pada penderia DM, dapat menyebabkan terjadinya glikasi hemoglobin. Hal ini terjadi karena adanya kadar glukosa darah yang tinggi dalam darah pada penderita DM yang terjadi ketika molekul glukosa menempel pada hemoglobin, sehingga menghasilkan hemoglobin terglikasi (HbA1c). Tes HbA1c adalah tes yang dilakukan untuk menunjukkan rata-rata kadar glukosa darah dalam jangka waktu sekitar 2-3 bulan.

Penatalaksanaan pada penderita diabetes mellitus melibatkan pendekatan komprehensif dengan 5 pilar yaitu:

1. Edukasi
2. Terapi Nutrisi Medis (TNM)
3. Latihan Fisik
4. Terapi Farmakologi
5. Pemantauan Glukosa Darah Mandiri

Pengaplikasian 5 pilar terutama Terapi Nutrisi Medis (TNM) dan Terapi Farmakologi dapat dengan pemberian sumber serat, antioksidan dan senyawa bioaktif. Zat-zat tersebut dapat diperoleh dari berbagai pangan seperti umbi-umbian, biji-bijian, sayur-sayuran dan buah-buahan yang dapat mencegah peningkatan kadar HbA1c.

I. Kerangka Konsep



Keterangan:

: Variabel yang di teliti

: Hubungan penelitian

: Mencegah

Gambar 6. Kerangka Konsep

Skema tersebut menggambarkan konsep penelitian mengenai pemberian minuman Mar'ke Bilar terhadap pengukuran kadar HbA1c pada tikus wistar jantan diabetes mellitus. Dalam penelitian ini, kadar HbA1c merupakan variabel terikat yang digunakan sebagai parameter untuk menilai kontrol gula darah jangka panjang. Selanjutnya diberikan minuman Mar'ke Bilar yang merupakan variabel bebas untuk

menurunkan kadar HbA1c pada penderita DM. Intervensi berupa minuman Mar'ke Bilar dikonsepkan dapat mencegah kenaikan kadar HbA1c pada tikus DM.

J. Defenisi Operasional

Tabel 6. Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Skala
1.	Minuman Mar'ke Bilar	Minuman yang terbuat dari sari markisa ungu, kesemek dan ubi jalar ungu yang diolah dengan tahapan pencucian, pengukusan, pengupasan, penghalusan, penyaringan, pemanasan, pendinginan, pencampuran, dan pengemasan dan terbagi menjadi 3 formulasi: a. Formulasi 1 terdiri dari sari ubi jalar ungu 40 ml + sari kesemek 40 ml + sari markisa ungu 30 ml + 90 ml air. b. Formulasi 1 terdiri dari sari ubi jalar ungu 50 ml + sari kesemek 50 ml + sari markisa ungu 30 ml + 70 ml air. c. Formulasi 1 terdiri dari sari ubi jalar ungu 60 ml + sari kesemek 60 ml + sari markisa ungu 30 ml + 50 ml air.	4 ml Rasio
2.	Tikus Wistar Jantan Diabetes Mellitus	Tikus albino dengan warna bulu yang pucat, mata yang menonjol bewarna merah muda atau merah, berumur 2-3 bulan dengan berat badan 175-200 gram dengan kondisi diabetes mellitus setelah diinduksi Aloksan dengan	Ordinal

		dosis 120 mg/kgBB yang dilakukan di Laboratorium FMIPA Universitas Brawijaya kota Malang, yang akan diberikan intervensi minuman Mar'ke Bilar dengan 4 kelompok: a. Kelompok kontrol yaitu kelompok tanpa intervensi pemberian Mar'ke Bilar b. Kelompok 1 yaitu kelompok setelah pemberian Mar'ke Bilar Formulasi 1 c. Kelompok 2 yaitu kelompok setelah pemberian Mar'ke Bilar Formulasi 2 d. Kelompok 3 yaitu kelompok setelah pemberian Mar'ke Bilar Formulasi 3	
3.	Kadar HbA1c	Parameter biokimia yang digunakan untuk kontrol gula darah jangka panjang yang dinyatakan dalam bentuk µg/mL. Pengukuran HbA1c dilakukan dengan pengambilan sampel darah sebanyak 5cc dan diperiksa menggunakan kit reagen HbA1c sandwich ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)	< 154 mg/dL Rasio

K. Hipotesis

Ha = Pemberian minuman Mar'ke Bilar efektif dalam menurunkan kadar HbA1c pada tikus wistar jantan dengan diabetes mellitus.

Ho = Pemberian minuman Mar'ke Bilar tidak efektif dalam menurunkan kadar HbA1c pada tikus wistar jantan dengan diabetes mellitus.