

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu cabang Penyakit Tidak Menular (PTM) yang saat ini menjadi masalah kesehatan yang ditangani oleh pemerintah. DM sering dikenal sebagai *silent killer* karena sering tidak disadari oleh penderitanya dan saat diketahui sudah terjadi komplikasi (Kemenkes RI, 2014) dalam (Moewardi, 2023). Secara klinis, DM ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang melebihi batas normal, yaitu kadar gula darah puasa di atas atau sama dengan 126 mg/dl dan kadar gula sewaktu sama atau lebih dari 200mg/dl. (Narto & Restami, 2024). *American Diabetes Association* (ADA) menyatakan Diabetes Melitus merupakan kelompok penyakit metabolik dengan kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin ataupun fungsi insulin. Hiperglikemia yang berlangsung lama pada DM berhubungan dengan kerusakan jangka panjang dan disfungsi beberapa organ, dan dapat menyebabkan berbagai komplikasi. (Anugrah et al., 2022)

International Diabetes Federation (IDF) tahun 2021 menyatakan prevalensi Diabetes di seluruh dunia mencapai 537 juta jiwa (Federation, 2021), sedangkan data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 menyatakan bahwa prevalensi Diabetes Melitus di Indonesia meningkat jika dibandingkan dengan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskdesdas) 2018. Tercatat bahwa tren penyakit DM pada penduduk umur ≥ 15 tahun berdasarkan diagnosis dokter meningkat dari 2,0% menjadi 2,2% sedangkan DM pada penduduk semua umur 1,5% menjadi 1,7%.

Kekurangan insulin atau ketidakmampuan sel untuk merespons insulin menyebabkan kadar glukosa darah tinggi, atau hiperglikemia, yang merupakan ciri khas diabetes. (Setyaji & Maharini, 2021) Hal ini dapat mengganggu fungsi sel beta pankreas dan resistensi insulin sehingga memperburuk kondisi diabetes. Resistensi insulin akan mengganggu kemampuan sel otot untuk menyerap serta menyimpan glukosa dan trigliserida, yang mengakibatkan tingginya kadar glukosa

dan trigliserida yang beredar dalam darah dan dapat mempengaruhi respons imunologis dengan memicu penurunan kemampuan imun (M. D. Putri et al., 2021). Ketika sistem imun tidak berfungsi dengan optimal, seseorang dengan DM akan lebih rentan terhadap infeksi atau peradangan (Antar et al., 2023). Peningkatan glukosa darah dan asam lemak bebas merangsang pembentukan radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS), *Reactive Nitrogen Species* (RNS), dan stres oksidatif. (M. D. Putri et al., 2021). Ketika produksi radikal bebas dalam tubuh manusia melebihi kapasitas pertahanan tubuh, maka dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif (Kamoda et al., 2021) sehingga peningkatan produksi ROS pada akhirnya akan memicu peningkatan ekspresi beberapa sitokin dan interleukin yang akan mempengaruhi proses terjadinya inflamasi akibat lonjakan glukosa dan ditandai dengan peningkatan marker peradangan yaitu *C Reactive Protein* (CRP) atau sitokin.

Sitokin utama yang berperan dalam diabetes meliputi interleukin (IL) seperti IL-1 β , IL-6, dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α), dan leptin. Sitokin pro-inflamasi TNF- α utamanya diproduksi oleh sel imun seperti makrofag dan limfosit (N. Y. A. Fitriyah et al., 2020). Sitokin ini yang berperan dalam proses mempersentasekan, menyediakan destruksi dan membunuh serta menstimulus respon imunitas terutama seluler, dalam hal ini sel limfosit T dan B. Proses akibat induksi TNF dapat mempengaruhi terjadinya akibat peradangan sel secara sistemik dengan cara penghambatan transduksi insulin, yang berpengaruh terhadap muncul dan berkembangnya diabetes melitus. (Ibfelt et al, 2014) dalam (Kurniawan et al., 2024) menyatakan bahwa TNF- α menurunkan produksi insulin dari sel pankreas dan berfungsi sebagai sinyal yang menjadi perantara dalam keseimbangan antara resistensi insulin dan diabetes melitus. Kadar TNF- α yang tinggi menunjukkan bahwa proses inflamasi sedang berlangsung. Peningkatan kadar TNF- α berkontribusi pada resistensi insulin yang lebih parah, yang dapat mengakibatkan disfungsi endotel dan berujung pada komplikasi serius (Yuniarti, 2019).

TNF- α dapat memengaruhi dan mengganggu jalur transduksi sinyal insulin sehingga memengaruhi fungsi normalnya. Salah satu mekanismenya adalah melalui peningkatan aktivitas protein kinase serin/treonin, yang

menghambat kerja reseptor insulin dan mengganggu proses transduksi jalur sinyal hormon tersebut. TNF- α memainkan peran penting dalam menginduksi respon inflamasi pada berbagai jaringan melalui peningkatan pembentukan Reactive Oxygen Species (ROS) dan aktivasi berbagai jalur yang dimediasi oleh transkripsi. Peningkatan kadar TNF- α menyebabkan gangguan pada jalur pensinyal insulin yang berujung pada terjadinya resistensi insulin pada adiposit maupun jaringan perifer (Yusuf & Legiran, 2024)

Peningkatan sitokin pro-inflamasi dalam bentuk TNF- α dapat dicegah dengan mengonsumsi sumber pangan yang mampu menangkal radikal bebas seperti antioksidan dan antosianin, untuk menangani peradangan yang terjadi pada pembuluh darah. Beberapa bahan pangan yang mengandung flavonoid dikenal karena sifat antioksidan dan anti-inflamasinya yang sangat bermanfaat dalam mengatasi dan mencegah komplikasi DM (Araújo et al., 2025). Penelitian oleh Putri (2023) menyatakan bahwa pemberian ekstrak bunga telang dengan kandungan antioksidan, flavonoid dan antosianin yang tinggi berpotensi menghambat pembentukan ROS. Penurunan kadar ROS tersebut perkembangan DM, mengingat ROS merupakan salah satu faktor yang berperan penting dalam patogenesis penyakit DM (T. F. Putri et al., 2023)

Indonesia sebagai negara tropis yang mempunyai kekayaan sumber pangan nabati dapat digunakan sebagai alternatif untuk menangani berbagai masalah penyakit metabolik seperti DM. Sumber pangan tersebut dapat diperoleh dari buah-buahan, umbi-umbian, rempah, dan kacang-kacangan dengan indeks glikemik (IG) rendah dan mengandung antioksidan. Meskipun tubuh manusia mampu menghasilkan antioksidan endogen namun jumlahnya sering kali tidak mencukupi untuk menetralkan radikal bebas yang masuk ke dalam tubuh, sehingga tetap diperlukan asupan antioksidan eksogen yang dapat diperoleh dari buah-buahan (Elfariyanti et al., 2022)

Buah tropis yang terkenal dan tumbuh di Indonesia khususnya dataran tinggi yaitu Markisa ungu yang kaya akan vitamin A, riboflavin (B2), niasin (B3), vitamin C, Flavonoid dan beta-karoten. Vitamin C berperan penting dalam sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan sistem imun adaptif. Cara kerjanya yaitu

mempengaruhi epitel barrier, meningkatkan proses fagositosis, dan meningkatkan diferensiasi limfosit yang sangat penting untuk mencegah dan menangani infeksi akibat peradangan pada DM (Alberts et al., 2025). Vitamin C berkontribusi dalam mengatur makrofag dan meningkatkan sistem imun bawaan dengan menghambat apoptosis monosit dan mengurangi sekresi sitokin proinflamasi yaitu TNF- α . Sedangkan kandungan Flavonoid merangsang regenerasi sel β pankreas yang dapat meningkatkan produksi insulin (N. Y. A. Fitriyah et al., 2020). Penelitian De Souza et al (2012) pada (Muflikhah et al., 2022) sari markisa memiliki efek anti hipoglikemik yang membantu mengendalikan kadar glukosa darah dan mencegah DM serta peradangan akibat komplikasi yang terjadi.

Bahan pangan lain yang mengandung beta-karoten serta zat bioaktif, seperti fenol dan tanin adalah buah kesemek yang banyak ditemui di daerah dataran tinggi di Sumatera Utara, khususnya Berastagi. Terdapat beta-karoten sebesar 109 mcg dan vitamin C sebesar 11 mg dalam setiap 100 gram kesemek (Siahaan et al., 2024), serta tanin yang terkandung dalam buah kesemek dikenal efektif dalam mengatasi stress oksidatif akibat gangguan metabolic pada DM yang akhirnya menyebabkan peradangan (Kim & Gyeongsang, 2020).

Ubi jalar ungu disebut sebagai salah satu bahan pangan alternatif sumber karbohidrat karena memiliki indeks glikemik yang rendah (44%). Keistimewaan lain dari ubi ungu juga mengandung antosianin dan karotenoid sebagai antioksidan serta serat yang berfungsi sebagai prebiotik dalam melindungi sel akibat kerusakan dari pengaruh buruk radikal bebas untuk memperkecil terjadinya komplikasi DM (Sutrisno et al., 2022). Penggunaan Ubi ungu juga dimaksudkan sebagai pengganti gula alami, pengental, dan pewarna alami. (Siahaan et al., n.d.)

Kombinasi ketiga bahan tersebut dapat diolah menjadi produk minuman yang berpotensi efektif untuk pengelolaan diabetes melitus, seperti yang diteliti oleh Siahaan et al, (2023) yaitu Minuman Sehat Mar'ke Bilir. Minuman ini telah melalui uji organoleptik dan pemeriksaan zat gizi di Laboratorium FMIPA serta Teknologi Hasil Pertanian Universitas Brawijaya pada tahun 2023. Dengan warna merah muda keungu-unguan, produk ini memiliki tekstur yang sedikit kental.

Rasanya manis dan tidak meninggalkan butiran apapun di mulut setelah diminum. Aromanya yang khas menyerupai markisa, dipadukan dengan sentuhan citrus, mampu menggugah selera untuk dinikmati. Dalam 100 ml Minuman Mar'ke Bilar, diperoleh rata-rata total antioksidan sebesar 13,7,3 ppm, serat 0.40 %, indeks glikemik 58%, serta vitamin C 517,3 mg, antosianin 61,85 mg, dan mineral seng 86 mg. (Siahaan et al, n.d.). Kandungan antioksidan dari salah satu formulasi Mar'ke Bilar bervariasi dan menunjukkan aktivitas antioksidan yang tinggi sehingga diharapkan mampu menekan pembentukan radikal bebas yang memicu peningkatan ekspresi TNF- α . Ketika terjadi penurunan ROS, maka sekresi insulin akan meningkat di dalam tubuh sehingga seluruh jaringan tubuh dapat memaksimalkan penyerapan glukosa. Mengonsumsi makanan atau minuman yang kaya antioksidan secara rutin baik secara tunggal maupun dikombinasikan, telah terbukti dapat menurunkan stres oksidatif dan meningkatkan kadar antioksidan dalam tubuh selama kondisi hiperglikemia. (T. F. Putri et al., 2023)

Kombinasi dari ketiga bahan tersebut akan diformulasikan menjadi tiga jenis komposisi, yaitu Formulasi 1 (40ml ubi ungu, 40ml kesemek, 30ml markisa ungu, dan 90ml air), Formulasi 2 (50ml ubi ungu, 50ml kesemek, 30ml markisa ungu, dan 70ml air), Formulasi 3 (60ml ubi ungu, 60ml kesemek, 30ml markisa ungu, dan 50ml air) yang akan diberikan pada Binatang percobaan yaitu tikus wistar jantan

Alasan pemilihan tikus wistar jantan karena memiliki karakteristik genetik dan biologis yang mirip dengan manusia (Nangoy et al., 2019), serta untuk menghindari pengaruh siklus menstruasi dan kehamilan yang terjadi pada tikus betina, tikus jantan dipilih sebagai subjek penelitian. Selain itu, tikus Wistar jantan memiliki kondisi fisiologis yang lebih konsisten serta laju metabolisme obat yang lebih cepat dibandingkan tikus betina.

Berdasarkan penjabaran diatas, maka peneliti memutuskan untuk melakukan penelitian yang berjudul “Pengaruh Pemberian Minuman Mar'ke Bilar (Markisa Ungu, Kesemek, Ubi Jalar Ungu) terhadap Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) Tikus Wistar Jantan Diabetes Melitus”.

B. Rumusan Masalah

Bagaimana Pengaruh Pemberian Minuman Mar'ke Bilar (Markisa Ungu, Kesemek, Ubi Jalar Ungu) terhadap Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) Tikus Wistar Jantan Diabetes Melitus?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian minuman Mar'ke Bilar terhadap kadar TNF- α tikus jantan wistar diabetes melitus.

2. Tujuan Khusus

- a. Menilai kadar TNF- α pada tikus wistar jantan diabetes melitus kelompok kontrol
- b. Menilai kadar TNF- α pada tikus wistar jantan diabetes melitus setelah pemberian sari Mar'ke Bilar formulasi 1
- c. Menilai kadar TNF- α pada tikus wistar jantan diabetes melitus setelah pemberian sari Mar'ke Bilar formulasi 2
- d. Menilai kadar TNF- α pada tikus wistar jantan diabetes melitus setelah pemberian sari Mar'ke Bilar formulasi 3
- e. Menilai perbedaan pengaruh yang paling signifikan dengan pemberian 3 jenis formulasi pada kadar TNF- α tikus wistar jantan diabetes melitus
- f. Mengidentifikasi formulasi Mar'ke Bilar yang paling efektif terhadap kadar TNF- α tikus wistar jantan diabetes melitus

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi penulis

- a. Penelitian ini memberikan manfaat penting bagi penulis, khususnya dalam pengembangan pengetahuan dan keterampilan di bidang gizi. Melalui penelitian ini, penulis memperoleh pengalaman langsung dalam merancang, melaksanakan, hingga menganalisis dengan menggunakan hewan coba. Proses tersebut dapat menjadi dasar bagi penulis

untuk melanjutkan penelitian pada jenjang pendidikan yang lebih tinggi.

- b. Menambah wawasan dan meningkatkan kemampuan penulis tentang pengolahan bahan pangan fungsional menjadi minuman Mark'ke Bilar sebagai *treatment* pada penderita DM

2. Bagi Penelitian Mendatang

Penelitian ini dapat menjadi dasar serta sumber referensi bagi penelitian mendatang dengan topik dan bidang yang serupa untuk melakukan uji klinis pada manusia, sehingga potensi minuman fungsional benar-benar teruji dalam praktik dietetik. Dengan adanya penelitian lanjutan yang lebih mendalam, diharapkan hasilnya dapat memperkaya khazanah ilmu pengetahuan, membuka peluang inovasi produk berbasis pangan lokal.

3. Bagi Masyarakat

Memberi informasi pada masyarakat tentang buah-buahan lokal di lingkungan sekitar yang masih jarang dimanfaatkan dalam bidang kesehatan ternyata memiliki berpotensi menangani masalah kesehatan, khususnya buah markisa ungu, kesemek, dan ubi jalar ungu.