

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus (DM)

1. Pengertian DM

Diabetes Melitus (DM) didefinisikan sebagai sekumpulan gejala gangguan metabolic yang dialami seseorang akibat adanya lonjakan kadar glukosa darah melewati nilai normal (Zaddana et al., 2021) serta gangguan pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dipicu oleh penurunan fungsi serta sekresi insulin. (Moewardi, 2023)

2. Patofisiologi DM

Patofisiologi terjadinya DM melibatkan dua mekanisme utama, yaitu disfungsi sel β -pankreas dan resistensi insulin. Pada DM tipe 1 terjadi defisiensi insulin akibat produksi insulin yang kurang atau tidak mencukupi untuk mengubah glukosa menjadi energi. Kondisi ini terjadi akibat kerusakan sel β -pankreas sebagai penghasil insulin (Mingqiang & Guanping, 2023). Sementara itu, DM tipe 2 ditandai oleh resistensi insulin, yaitu ketika sel-sel target insulin gagal memberikan respon yang normal terhadap kerja insulin. Selain resistensi insulin, DM tipe 2 juga ditandai oleh disfungsi sel β -pankreas yang ditandai dengan gangguan sekresi insulin fase pertama yang artinya terjadi kegagalan sekresi insulin dalam mengimbangi resistensi insulin sehingga penderita akan memerlukan insulin eksogen (Fatmona et al., 2023).

3. Faktor risiko DM

- **Usia**

Bertambahnya usia memengaruhi cara tubuh mengonsumsi karbohidrat dan melepaskan insulin dengan cara yang berbeda. Hasil penelitian menunjukkan bahwa orang yang berusia di atas 40 tahun mempunyai risiko lebih tinggi terhadap DM. Pertambahan usia menyebabkan perubahan proses metabolisme tubuh yang

berkontribusi terhadap penurunan fungsi sel β -pankreas dan meningkatnya resistensi insulin. (Susanti et al., 2024)

- Jenis kelamin

Mayoritas penderita DM berjenis kelamin Perempuan. Hal ini berkaitan dengan kecenderungan perempuan memiliki kadar trigliserida yang lebih tinggi serta perubahan hormonal pada masa menopause. Penurunan kadar hormon estrogen akan menyebabkan peningkatan cadangan lemak tubuh serta meningkatkan pelepasan asam lemak bebas yang pada akhirnya berkontribusi pada terjadinya DM. (Susanti et al., 2024)

- Genetik/Keturunan

Seseorang dengan riwayat keturunan DM, terutama jika memiliki garis keturunan yang terkait dari kedua orang tua memiliki kemungkinan dua hingga enam kali lebih besar untuk menderita diabetes melitus dibandingkan dengan seseorang yang tidak memiliki riwayat penyakit tersebut. (Sibagariang et al., 2024)

- Pola makan

Makanan berperan penting dalam peningkatan gula darah akibat kebiasaan makan yang buruk karena konsumsi gula yang berlebihan atau makanan dengan kandungan karbohidrat berlebih. Hasil penelitian (Susanti et al., 2024) di Desa Air Hitam menyatakan adanya hubungan pola makan dengan kejadian DM karena pola makan yang sering mengonsumsi karbohidrat sederhana, penambahan gula dalam minuman, konsumsi minuman bersoda, makanan cepat saji.

- Kebiasaan merokok

Kandungan nikotin dalam rokok dapat meningkatkan resistensi insulin sehingga mengganggu fungsi pankreas. Individu yang memiliki kebiasaan merokok dan mengonsumsi sekitar 20 batang rokok dalam dua hari memiliki resiko terkena DM 62% lebih tinggi dibandingkan orang yang tidak memiliki kebiasaan merokok. (C. N. Fitriyah & Herdiani, 2022)

- **Obesitas**

Obesitas merupakan keadaan dengan akumulasi kadar lemak berlebih pada jaringan adiposa yang dapat mengganggu kesehatan. Kondisi ini menyebabkan peningkatan asam lemak bebas yang berperean dalam terjadinya resistensi insulin pada jaringan otot dan adiposa sehingga meningkatkan risiko terjadinya DM. (Haryono et al., 2024)

4. Gejala DM

Poliuria, atau produksi urine yang berlebihan, merupakan salah satu tanda diabetes melitus yang paling umum dan biasanya pertama kali muncul saat kadar glukosa darah berada di kisaran 160 hingga 180 mg/dL. Urine merupakan sarana untuk membuang kelebihan glukosa darah; seiring meningkatnya kadar glukosa, ginjal memproduksi urine dalam jumlah yang semakin banyak. Polidipsia, atau rasa haus yang berlebihan, adalah gejala yang muncul kemudian; pasien merasa haus dan perlu mengonsumsi lebih banyak cairan karena sering buang air kecil menyebabkan tubuh kehilangan air.

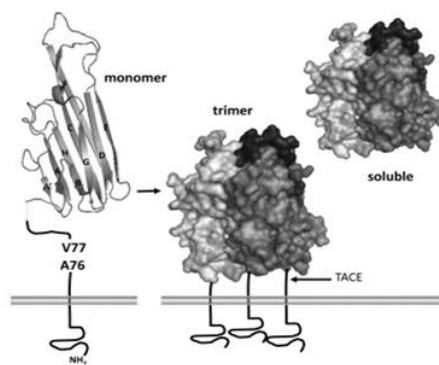
Ketika kadar gula darah merosot maka tubuh akan memberi sinyal seakan belum diberi makan dan lebih menginginkan glukosa yang dibutuhkan sel sehingga penderita DM akan terus merasa lapar. Gejala ini disebut dengan polifagia. (Anggraini et al., 2023)

B. *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- α)

1. Pengertian TNF- α

TNF- α pada awalnya ditemukan pada tahun 1975 sebagai sitokin yang mampu menyebabkan nekrosis hemoragik tumor sehingga sejak saat itu TNF- α sering digunakan sebagai biomarker inflamasi akut. TNF- α juga merupakan salah satu sitokin proinflamasi pertama yang diidentifikasi berperan dalam respon peradangan sistemik serta perkembangan resisten insulin. Pada penyakit yang parah, kadar TNF- α akan meningkat dan merangsang sekresi hormon anti insulin. (Narto & Restami, 2024).

Kadar TNF- α berperan penting dalam regulasi respons imun dan proses inflamasi. Gangguan pada sistem kekebalan tubuh dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, yang selanjutnya memicu peningkatan produksi TNF- α sehingga kadar TNF- α dalam tubuh meningkat. Aktivitas TNF- α pada resistensi insulin adalah dengan meningkatkan pelepasan *Free Fatty Acid* (FFA) pada jaringan adiposa, kemudian menghambat sintesis adiponektin yang berperan meningkatkan sensitivitas insulin serta menghambat aktivitas fosforilasi reseptor insulin sehingga mengganggu jalur transduksi sinyal insulin (Narto & Restami, 2024).



Gambar 1. Struktur TNF- α

(Rosyid, 2016) (Rosyid, 2016)

2. Fungsi TNF- α

TNF- α memainkan sejumlah peran biologis dalam proses inflamasi, termasuk meningkatkan trombogenesis, menstimulasi molekul adhesi pada sel endotel yang memfasilitasi perlekatan dan migrasi leukosit, serta mengendalikan respons imun jaringan dan aktivitas makrofag melalui stimulasi faktor pertumbuhan dan sitokin pro-inflamasi lainnya. Selain itu, TNF- α berfungsi sebagai ko-mitogen bagi aktivitas sel T, sel B, neutrofil, dan makrofag, sekaligus sebagai regulator hematopoiesis. Fungsi lainnya termasuk peran pentingnya pada mekanisme pertahanan tubuh terhadap berbagai invasi patogen seperti bakteri, virus, jamur dan parasit. (Narto & Restami, 2024)

3. Hubungan DM dengan TNF- α

Ciri khas diabetes melitus adalah hiperglikemia, yang disebabkan oleh peningkatan kadar glukosa. Kondisi ini memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), yang pada gilirannya mendorong produksi TNF- α dan stres oksidatif. Makrofag teraktivasi untuk melepaskan sitokin proinflamasi ketika hiperglikemia menyebabkan peradangan, yang kemudian memicu respons imun non-spesifik. TNF- α memicu produksi lebih banyak sitokin pro-inflamasi dengan meningkatkan ekspresi gen proinflamasi di jaringan adiposa. Mekanisme ini menciptakan lingkungan yang bersifat pro-inflamasi dan meningkatkan produksi ROS. Penumpukan ROS dapat merusak struktur sel beta pankreas penghasil insulin, sehingga menurunkan pelepasan insulin dan memperparah resistensi insulin.. (Yusuf & Legiran, 2024)

Peningkatan kadar TNF- α pada penderita DM akan memperberat resistensi insulin serta memicu terjadinya disfungsi endotel. Kondisi tersebut meningkatkan risiko timbulnya berbagai komplikasi, seperti retinopati yang menyebabkan kebutaan, nefropati diabetik, stroke, dan komplikasi vaskular lainnya. Hal ini terjadi karena TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang berkontribusi secara langsung terhadap disfungsi vaskuler, resistensi insulin, dan proses aterosclerosis. (Poltak et al., 2019)

C. Minuman Mar'ke Bilar

1. Markisa ungu

Markisa ungu (*Passiflora edulis f. edulis*) merupakan salah satu jenis markisa yang paling banyak dibudidayakan untuk diambil sari buahnya karena aromanya yang khas, umumnya diproses untuk dijadikan minuman atau makanan penutup. Banyak negara telah memanfaatkan buah markisa untuk tujuan terapeutik, termasuk Brazil, yang melaksanakan pengobatan DM dengan memanfaatkan bubuk kulit buah markisa yang kaya akan pektin. (Muflikhah et al., 2022) dengan komposisi pada tabel sebagai berikut

Tabel 1. Kandungan Gizi Buah Markisa Ungu per 100 gram

Kandungan Gizi	Kadar / Satuan
Energi	144,0 kkal
Protein	3,5 gr
Lemak	1,2 gr
Karbohidrat	29,8 gr
Serat	11,4 gr
Kalsium	27 mg
Fospor	203,0 mg
Zat Besi	1,4 mg
Kalium	453,8 mg
Seng	0,1 mg
Beta karoten	969 mcg
Vitamin B1	0,02 mg
Vitamin C	10 mg
Kadar Air	64,7 gr

Sumber : (Tabel Komposisi Pangan Indonesia, 2017) (“Tabel Komposisi Pangan Indonesia,” 2017)

Buah markisa dikenal dengan beberapa keunggulan, yakni memiliki cita rasa dan aroma yang sangat kuat (Nasakone and Paull, 1998) sehingga banyak dimanfaatkan sebagai bahan baku berbagai produk olahan. Di Indonesia, terdapat berbagai jenis markisa, namun empat jenis yang paling banyak dibudidayakan di Indonesia adalah (Dewi, 2020):

- Markisa Ungu (*Passiflora edulis var. edulis*)
- Markisa Konyal (*Passiflora ligularis*)
- Markisa Kuning (*Passiflora edulis var. flavicarpa*)
- Markisa Erbis (*Passiflora quadrangularis*)



Gambar 2. Buah Markisa Ungu

2. Kesemek

Kesemek atau *Persimmon* (*Dispyros kaki L.*) dalam bahasa Yunani diartikan sebagai *food of the God* alias makanan para dewa karena lapisan putih pada kulitnya menyerupai bedak, yang sebenarnya adalah sisa kapur yang digunakan untuk meredakan rasa sepat dan menghilangkan getahnya. Buah kesmek umumnya dibudidayakan di China, Korea, Jepang, Brazil, Turki, dan Italia. Di Indonesia, tanaman ini mulai diperkenalkan ke wilayah Asia Tenggara yakni di daerah dataran tinggi Indonesia pada awal abad ke-20 atau sekitar tahun 1900-an dan dikenal sebagai buah dengan potensi yang baik untuk kesehatan. (Rizki et al., 2022). Buah kesemek memiliki penampilan yang menarik dengan warna oranye bila telah matang optimal, teksturnya lunak seperti tomat, buahnya cukup besar berkisar antara 200-300g/buah, rasa buah manis-kelat dan setahun hanya berbuah sekali. (Sembiring et al., 2022).

Buah kesemek berpotensi dalam mencegah berbagai jenis penyakit dengan zat gizi dan sifat antioksidan yang terdapat pada buah kesemek. Kandungan senyawa fenol pada buah kesemek memiliki aktivitas antioksidan yang mampu menghambat terjadinya stress oksidatif serta pembentukan radikal bebas. (Mashar, M.F., 2019)

Tabel 2. Kandungan Zat Gizi Kesemek per 100 gram

Kandungan gizi	Kadar / satuan
Energi	78,0 kkal
Protein	0,8 gr
Lemak	0,4 gr
Karbohidrat	20,0 gr
Serat	0,6 gr
Kalsium	6,0 mg
Fosfor	26,0 mg
Zat besi	0,3 mg
Kalium	34,5 mg
Seng	0,1 mg
Beta-karoten	109,0 mcg
Vitamin B1	0,05 mg
Vitamin C	11,0 mg
Kadar air	78,2 gr

Sumber : (Tabel Komposisi Pangan Indonesia, 2017) (“Tabel Komposisi Pangan Indonesia,” 2017)



Gambar 3. Buah Kesemek

3. Ubi Jalar Ungu

Ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L. Poir) merupakan salah satu varietas ubi jalar yang kini banyak dibudidayakan di Indonesia sehingga mudah ditemukan. Umbi ini memiliki ciri khas berupa kulit dan daging berwarna ungu tua hingga ungu kemerahan akibat kandungan pigmen antosianin (Fitriyatun & Putriningtyas, 2021). Antosianin merupakan senyawa fitokimia yang bersifat larut dalam air dan berperan sebagai pewarna alami berwarna ungu pada berbagai produk pangan. Selain memberikan warna, antosianin juga memiliki aktivitas antioksidan yang berpotensi membantu mengendalikan kadar glukosa darah melalui penurunan aktivitas radikal bebas serta peningkatan sekresi insulin (Zaddana et al., 2021).



Gambar 4. Ubi Jalar Ungu

Ubi jalar ungu sering kali dijadikan pengganti sumber karbohidrat selain nasi putih atau roti tawar dengan indeks glikemik sedang menuju rendah (54-68). Selain itu, ubi jalar ungu dipilih karena keunggulan kandungan seratnya sebesar 2,3-3,9 mg/100gr, asupan serat pangan harian yang dianjurkan adalah sebesar 25 gr/hari atau setara dengan mengonsumsi ubi ungu 100gr/hari dapat memenuhi 8% angka kecukupan gizi (AKG) (Padmasari et al., 2023).

Ubi jalar ungu dikenal sebagai bahan pangan kaya zat gizi karena merupakan sumber karbohidrat, vitamin A, vitamin C, vitamin B1 dan riboflavin serta kandungan mineral seperti zat besi, fosfor, dan kalsium. Ubi jalar ungu merupakan jenis ubi dengan kandungan pigmen dan senyawa flavonoid paling

banyak, serta mengandung senyawa fenolik yang paling tinggi (Fitriyatun & Putriningtyas, 2021).

Tabel 3. Kandungan zat gizi ubi jalar ungu per 100 gram

Kandungan Gizi	Besaran
Kalori (kal)	123,00
Protein (g)	1,80
Lemak (g)	0,70
Karbohidrat (g)	27,90
Kalsium (mg)	30,00
Fosfor (mg)	49,00
Zat Besi (mg)	0,70
Natrium (mg)	0,00
Kalium (mg)	0,00
Niacin (mg)	0,00
Vitamin A (SI)	7.700,00
Vitamin B1 (mg)	0,90
Vitamin B2 (mg)	0,00
Vitamin C (mg)	22,00
Air (g)	68,50
Bagian Daging (%)	86,00

Sumber : (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018)

D. Komposisi Minuman Mar'ke Bilar

Minuman Mar'ke Bilar terbuat dari perpaduan tiga jenis bahan pangan lokal yang telah melalui beberapa tahapan seperti pencucian, pengukusan, pengupasan, penghalusan, penyaringan, pemanasan, pendiginan, pencampuran, pengemasan, yang kemudian dibuat menjadi beberapa komposisi sesuai tiga jenis formulasi.



Gambar 5.Minuman Mar'Ke Bilar

Perpaduan tiga jenis bahan pangan tersebut menghasilkan minuman sari dengan warna merah mirabela, konsistensi sedikit kental, dan rasa yang manis diperoleh dari ubi jalar ungu Minuman Mar'ke Bilar memiliki aroma yang khas dari buah markisa ungu dengan aroma sitrus yang dapat mengurangi aroma langu sehingga menggugah selera untuk dikonsumsi.

Tabel 4. Komposisi Minuman Mar'ke Bilar

Komposisi	Sari ubi jalar ungu	Sari kesemek	Markisa	Air
1	40ml	40ml	30ml	90ml
2	50ml	50ml	30ml	70ml
3	60ml	60ml	30ml	50ml

E. Tikus Wistar

Tikus spesies *Rattus norvegicus* Galur Wistar pertama kali dikembangkan pada tahun 1906 di *Wistar Institute* sebagai hewan model praklinik yang ideal hingga masa kini (Maranatha, n.d.). Tikus wistar merupakan hewan uji yang mudah diperoleh, tersedia dalam jumlah banyak, mudah dipelihara, umum digunakan sebagai bahan penelitian, harga yang tidak terlalu mahal, dan galur yang bervariasi. Hewan ini memiliki karakter yang lebih aktif pada malam hari dan siang hari atau disebut hewan nokturnal (Pongayouw, 2021)

Ciri-ciri morfologi tikus wistar yaitu memiliki berat badan 150-600 g, hidung tumpul, bentuk kepala dan badan lebih pendek dibandingkan panjang ekornya, serta telinga yang relatif kecil dengan panjang yang tidak lebih dari 20-23 mm. Tikus wistar memiliki beberapa karakteristik yang membedakannya dengan hewan coba lainnya seperti tikus wistar tidak dapat muntah akibat perbedaan struktur anatomi yang pada pertemuan esophagus dengan lambung sehingga memudahkan pemberian perlakuan secara oral menggunakan sonde gastrik, dan tidak mempunyai kantung empedu. Tikus wistar juga hanya memiliki kelenjar keringan di telapak kakinya (Depkes, 2011) dalam (Pongayouw, 2021)

F. Aloksan

Pada uji farmakologi/bioaktifitas menggunakan hewan model DM umumnya dapat diinduksi dengan cara pankreatomi dan pemberian zat kimia. Beberapa zat kimia yang sering digunakan sebagai induktor tau diabetogen yang digunakan adalah aloksa, streptozotzin (STZ), diaksosida, adrenalin, glukagon, EDTA yang umumnya diberikan secara parenteral. Aloksan merupakan salah satu diabetogen yang lazim digunakan karena lebih cepat menimbulkan hiperglikemia permanen dalam waktu relatif singkat, yaitu dua hingga tiga hari (Astuti, 2010)

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural merupakan derivat pirimidin sederhana yang relatif toksik terhadap hati dan ginjal (Pertiwi et al., 2021). Aloksan umum digunakan sebagai agen diabetogenik dalam penelitian terkait diabetes untuk mengevaluasi aktivitas antidiabetes dari senyawa kimia murni dan ekstrak tanaman, karena kemiripan strukturnya dengan glukosa. Aloksan

dapat diberikan kepada hewan coba secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan. (Wulandari et al., 2024)

G. Pengaruh Antioksidan terhadap TNF- α

Sumber pangan dengan kandungan antioksidan dapat dijadikan alternatif terapi pengelolaan DM. Penelitian oleh Sari tahun 2020 mengenai pengaruh pemberian *Nigella sativa* terhadap kadar TNF- α menunjukkan bahwa kandungan thymoquinone sebagai antioksidan kuat mampu melindungi sel dari efek stres oksidatif dari induksi Streptozotocin. Selain itu thymoquinone berperan dalam meningkatkan produksi dan sekresi insulin, sehingga dapat menurunkan stres oksidatif serta membantu mencegah terjadinya komplikasi DM (Sari, 2020)

Penelitian lainnya oleh Muflikhah tahun 2022 (Muflikhah et al., 2022) menunjukkan bahwa pemberian sari markisa ungu (*Passiflora edulis* var *edulis*) berkontribusi dalam pengelolaan DM. Potensi tersebut berasal dari kandungan zat gizi seperti flavonoid, vitamin C, dan karotenoid. Senyawa-senyawa tersebut berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah melalui beberapa mekanisme, antara lain menghambat pemecahan karbohidrat menjadi glukosa dan penyerapan glukosa di usus halus, merangsang sekresi insulin oleh sel β -pankreas, meningkatkan aktivasi reseptor insulin, serta melindungi dan memperbaiki sel β -pankreas yang mengalami kerusakan melalui aktivitas antioksidannya.

H. Pengaruh Senyawa Bioaktif terhadap TNF- α

Penelitian yang dilakukan oleh Putri tahun 2023 (14) menunjukkan bahwa pemberian ekstrak bunga telang (*Clitoria ternatea* L.) dapat menurunkan kadar MDA sebagai indikator stress oksidatif pada tikus wistar jantan diabetes. Ekstrak bunga telang mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid yang telah terbukti memiliki aktivitas antidiabetes, serta dapat meningkatkan kadar antioksidan dalam tubuh. Penelitian ini menemukan bahwa dosis ekstrak bunga telang yang diberikan selama 21 hari secara signifikan dapat menurunkan kadar MDA serta meningkatkan berat badan tikus DM yang menunjukkan potensi ekstrak bahan alami sebagai terapi yang dapat dimanfaatkan dalam pengelolaan diabetes

I. Pengaruh Indeks Glikemik dan Serat terhadap TNF - α

Penelitian oleh Marbun tahun 2023 menunjukkan bahwa pemberian food bar tinggi serat berbahan dasar utama kacang hijau dan tepung jagung pada tikus galur wistar bunting berpotensi sebagai makanan selingan sehat untuk penderita DM. Food bar tersebut mengandung serat yang tinggi dengan indeks glikemik kategori rendah yaitu 50, sehingga mampu membantu mencegah peningkatan serta mengendalikan kadar glukosa darah sehingga mengurangi terjadinya stres oksidatif mempertahankan sensitivitas insulin, serta menekan produksi sitokin proinflamasi, termasuk salah satunya adalah TNF- α (Marbun et al., 2023).

J. Penelitian Terdahulu

Tabel 5. Penelitian Terdahulu

Referensi	Design	Lokasi	Populasi	Intervensi	Hasil	Kelemahan Penelitian/saran bagi peneliti selanjutnya
Siahaan G, Widodo E, Lestrina D, Oppusunggu R. (2024). Impact of Mar'ke Bilar Healthy Drink on Blood Levels of Malondialdehyde, Superoxide Dismutase, and Hemoglobin in Soccer Athletes at PPLP North Sumatra. Asian J Sport Med . 2024;15(1). (Siahaan et al., 2024)	<i>Quasi Experimental dengan one group pre and post test design</i>	Pusat Pendidikan dan Latihan olahraga Pelajar, Medan	33 orang yang sesuai kriteria inklusi; atlet sepak bola binaan PPLP Sumatera Utara, tidak dalam kondisi sakit (cedera), mengonsumsi makanan yang disediakan PPLP, mendapatkan suplemen yang sama dari PPLP, dan bersedia menandatangani informed consent.	Sampel diberikan minuman Mar'ke Bilar selama 14 hari berturut-turut mulai pukul 17.00-18.00 WIB kemudian dilakukan pengambilan darah pada lengan atas miri menggunakan spuit 2.5cc kemudian dikemas untuk diperiksa kadar MDA	Hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh pemberian Mar'ke Bilar terhadap peningkatan Superoxide Dismutase (SOD). Tingkat malondialdehid menurun dari 17,5 menjadi 10,9 μ mol/L. Terjadi peningkatan SOD dari 45,945 menjadi 53,256 pg/mL.	Peneliti hanya mengambil satu klub sepak bola junior sebagai sampel. Tidak menggunakan kelompok kontrol sampel yang diminimalkan dengan melihat asupan zat gizi sebelum dan sesudah penelitian

Rachman MF, Ali H, Nurhajjah S. (2023). Pengaruh Ekstrak Daun Kemangi (<i>Ocimum Basilicum</i>) terhadap Ekspresi TNF-A pada Tikus Diabetes Melitus Gestasional. <i>J Ilmu Kesehat Indones</i> . 2023;4(3):150–5 (Rachman et al., 2023)	<i>Experimental</i> , dengan <i>post-test only control group design</i>	Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas	Populasi penelitian menggunakan RNA tikus yang telah diinduksi streptozo-tocin 40mg/KgBB.	Tikus dibagi menjadi 4 kelompok dengan jumlah setiap kelompok adalah 6 sampel. Kemudian diberikan ekstrak daun kemangi dengan dosis 100 dan 200 ml/kgBB	Kelompok yang diberikan dosis 100 mg/kgBB menunjukkan rasio rerata penurunan kadar glukosa darah sebesar 0,95 mg/dL, sedangkan kelompok kontrol positif memiliki rasio rerata sebesar 1,06 mg/dL. Sementara itu, kelompok dengan dosis 200 mg/kgBB menunjukkan rasio rerata penurunan sebesar 0,61 mg/dL dibandingkan kelompok kontrol positif sebesar 1,06 mg/dL. Efek tersebut diduga berkaitan dengan kandungan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan dan	Penelitian tidak menjelaskan durasi waktu pemberian intervensi.
---	---	---	---	---	--	---

Nerawati MF, Soetedjo FA, Setiawan H. (2024). Pengaruh Pemberian Ekstrak Peperomia pellucida terhadap Penurunan Ekspresi Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α) pada Ginjal Tikus Wistar Jantan yang Mendapat Paparan Asap rokok The Effect of Peperomia	<i>True experimental design dengan pendekatan post-test only control group design</i>	Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran	Tikus wistar jantan berusia 8-12 minggu dengan berat badan 180-200 gram. Sebanyak	Sebanyak 20 ekor tikus dibagi ke dalam tiga kelompok, yaitu kelompok kontrol, kelompok perlakuan I yang dipapar asap rokok, dan kelompok perlakuan II yang diberikan ekstrak Peperomia pellucida serta dipapar asap	antihiperglikemia. Flavonoid berperan dalam menghambat pembentukan radikal bebas sehingga dapat mengurangi stres oksidatif yang berkontribusi terhadap kondisi hiperglikemia. Kelompok perlakuan 2 mengalami penurunan ekspresi TNF-α ginjal tikus dengan range 4,8-9,8. kelompok yang hanya mendapat paparan asap rokok memiliki range 7-11,4. Hal ini terjadi karena aktivitas antioksidan seperti tannin, flavonoid dan fenol yang terkandung dalam tumbuhan	Perlu dilakukan penelitian dengan pemberian dosis yang berbeda-beda untuk mendapatkan hasil dosis yang optimal
--	--	---	--	--	--	---

pellucida Extract
Administration on
the Reduction of T.
2024;2(2):127–33.
(Nerawati et al.,
2024)

Universitas
Brawijaya.

rokok. Ekstrak
Peperomia
pellucida
diberikan secara
oral
menggunakan
sonde lambung
dengan dosis
400
mg/kgBB/hari.

*Peperomia
pellucida*. Semakin
besar konsentrasi
flavonoid maka
tingkat aktivitas
antioksidannya juga
semakin meningkat

Luh Okta
Saktiadewi Tanjung
N, Made Winarsa
Ruma I, Nyoman
Ayu Dewi N.
(2022). The extract
of Red Beetroot
(Beta vulgaris L.)
Prevent Tumor
Necrosis Factor-
Alpha (TNF- α)
Levels and
Prevent Increased
Sunburn in
Epidermal Cell in
Rats Exposed to
UVB. Int J Res
Publ.

*true
experimental
dengan
randomized
post-test only
control group
design*

Fakultas
Kedokteran
Universitas
Udayana,
Denpasar.

Tikus jantan umur
5-6 minggu dengan
berat badan 180-
200 gram.

30 ekor tikus
dibagi menjadi
3 kelompok dan
diberikan
intervensi
selama 28 hari.
K1 Kontrol
negatif
menggunakan
plasebo dan
tanpa paparan
UVB
K2 Kelompok
kontrol positif
dengan paparan
UVB dan
mendapat
plasebo

Ekstrak bit merah
dapat mencegah
faktor inflamasi
TNF- α dan
peningkatan
sengatan matahari
sel epidermis pada
tikus yang terpapar
sinar UVB karena
kandungan betalain
dengan efek anti
radikal bebas yang
kuat dan memiliki

Keterbatasan
penelitian ini adalah
dosis ekstrak buah
bit merah pada
kelompok
perlakuan tidak
berbeda yaitu 500
mg/kg BB sehingga
tidak dapat diamati
efek ekstrak buah
bit merah
berdasarkan
perbedaan dosis
tersebut. Penelitian
ini hanya
mengamati efek
ekstrak buah bit
merah terhadap

2022;105(1):654–64. (Luh Okta Saktiadewi Tanjung et al., 2022)

K3 dipaparkan sinar UVB dan diberi ekstrak bit merah dengan dosis 500 mg/kg BB secara oral

aktivitas antioksidan.
Kadar TNF- α :
K1: 33,464 ng/L,
K2: 47,546 ng/L
K3: 32,625 ng/L

kadar TNF- α dan sunburn sel epidermis tikus yang dipaparkan sinar UVB, perlu dilakukan penelitian dengan parameter lainnya.

Fauzi A, Vidiastuti D, Noviatry A, Rizal MY. (2021). Blueberry Extract (Vaccinium corymbosum) Attenuates Tnf- α Expression and Renal Inflammatory Cell Counts in Rats Models of Acute Kidney Injury. Adv Anim Vet Sci. 2021;9(7):1087–94. (Fauzi et al., 2021)

Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur

Penelitian eksperimental dengan *post-test only group design*

Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Wistar Ternak berumur 6-8 minggu dengan berat badan rata-rata 150-250 gram

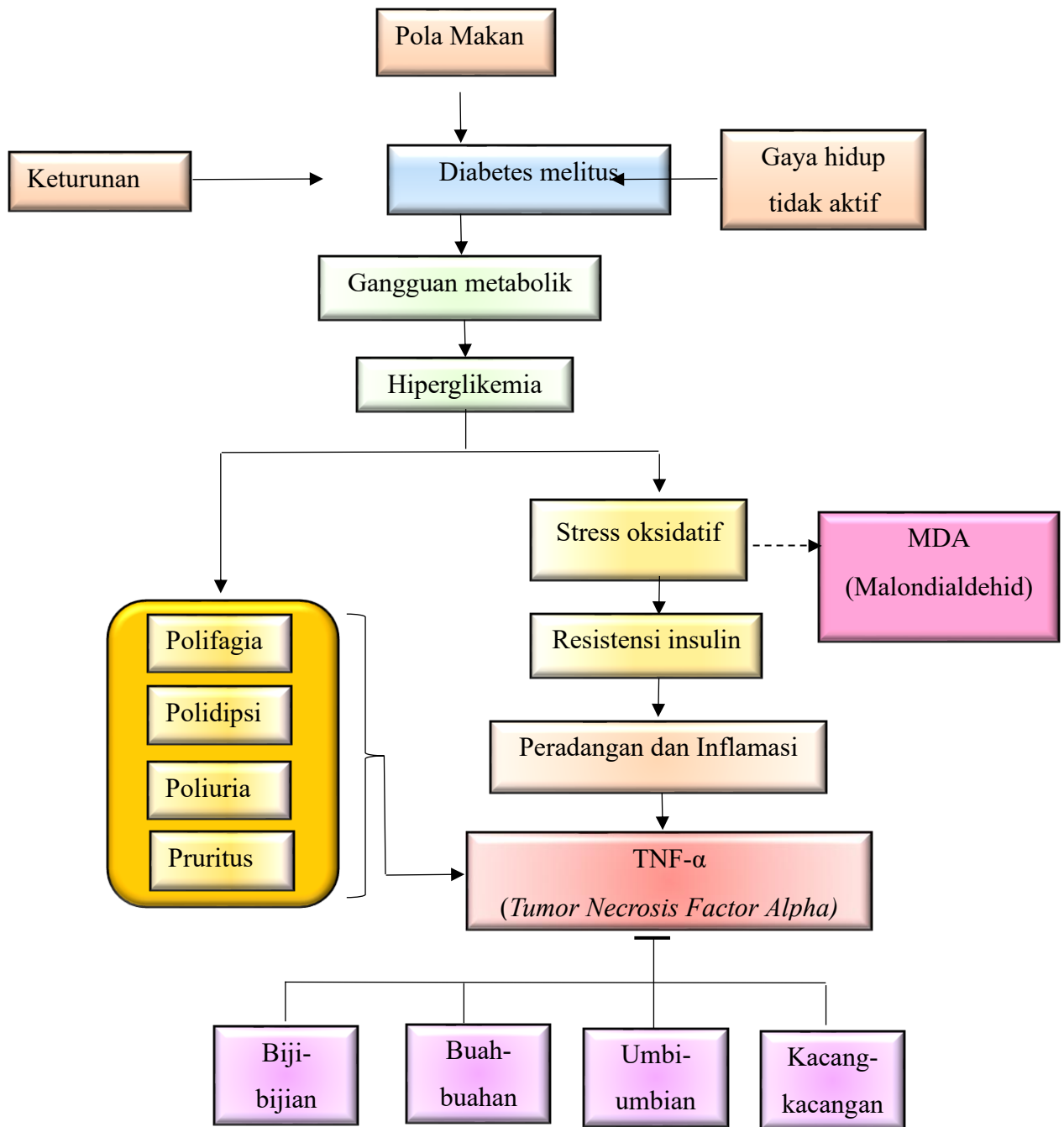
20 ekor tikus dibagi menjadi 5 kelompok NK : kontrol negative, PK : kontrol positif diberi gliserol 50%, T1 : gliserol 50% dan ekstrak etanol blueberry 500 mg/kg BB T2 gliserol 50% dan ekstrak etanol blueberry 1000mg/kg BB T3 : gliserol 50% dan ekstrak etanol

Nilai rata-rata ekspresi TNF- α T1: 52,43% T2: sebesar 48,28%, T3 : 33,46%. Bila dibandingkan pengaruhnya terhadap penurunan ekspresi TNF- α , T3 merupakan dosis ekstrak buah blueberry terbaik dalam menurunkan ekspresi TNF- α sebagai antiinflamasi pada model tikus dengan cedera ginjal akut.

Penelitian ini hanya menggunakan jumlah sampel yang kecil, sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan menggunakan sampel yang lebih besar Perlu dilakukan penelitian berikutnya dengan jangka waktu yang lebih lama untuk melihat efek jangka Panjang dengan menilai parameter lainnya

blueberry1500m
g/kgBB
Pemberian
intervensi per
oral selama 14
hari

K. Kerangka Teori



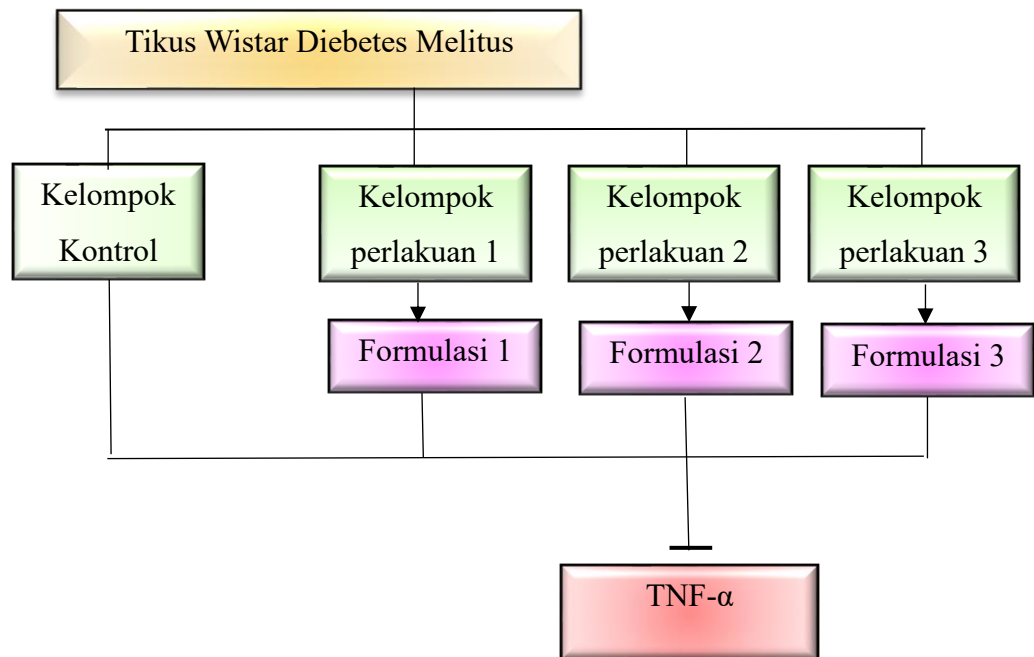
Modifikasi : S. Antar, et.al 2023 (Antar et al., 2023)

Pola makan yang buruk dan tinggi glukosa, gaya hidup yang kurang aktif serta memiliki riwayat anggota keluarga dengan DM merupakan faktor penyebab seseorang mengalami DM. Ketika tubuh mengalami gangguan metabolik akibat faktor-faktor tersebut, maka akan memicu peningkatan kadar gula darah dan menyebabkan hiperglikemia sehingga menimbulkan beberapa sindrom atau gejala

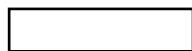
seperti polifagia, polidipsi, polyuria, dan pruritus atau gatal-gatal terutama di bagian genital. Kondisi hiperglikemia juga akan menimbulkan stress oksidatif yang pada akhirnya merusak sel-sel tubuh seperti sel β -pankreas sehingga tidak mampu memproduksi insulin untuk merubah glukosa menjadi energi atau disebut dengan resistensi insulin. Ketika timbul stress oksidatif, maka akan muncul senyawa MDA yang menandakan adanya kerusakan sel akibat radikal bebas. Ketika sel-sel tubuh rusak maka akan terjadi inflamasi atau peradangan yang mengakibatkan peningkatan kadar TNF- α

Bahan pangan seperti buah-buahan, umbi-umbian, biji-bijian, kacang-kacangan dan rimpang-rimpangan memiliki kandungan antioksidan yang kaya dan berpotensi menetralkan radikal bebas, mencegah dan mengurangi stress oksidatif sehingga akan mencegah terjadinya inflamasi dan peradangan yang mengakibatkan peningkatan TNF- α . Beberapa jenis bahan pangan dapat dikombinasikan menjadi suatu produk inovatif yang dapat digunakan sebagai intervensi untuk penderita DM.

L. Kerangka Konsep



Keterangan :



: Diteliti

Variabel independent : Minuman sari
Mar'ke Bilar



: Mencegah

Variabel dependen : Kadar TNF- α



: Berpengaruh

Pada penelitian ini, minuman mar'ke bilar sebagai variabel independent dan kadar TNF- α sebagai variabel dependent. Peningkatan kadar TNF- α sering kali dikaitkan dengan respon inflamasi yang dapat memperburuk kondisi diabetes dan menyebabkan komplikasi. Pada penderita diabetes, pemberian minuman Mar'ke Bilar yang kaya akan antioksidan dapat mencegah dan mengatasi inflamasi akibat peningkatan kadar TNF- α .

M. Definisi Operasional

Tabel 6. Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi	Skala Pengukuran
1.	Minuman Mar'ke Bilar	Minuman yang dibuat dari kombinasi tiga jenis bahan yaitu sari ubi jalar ungu, sari kesemek, dan sari markisa yang melalui tahapan pencucian, pengukusan, pengupasan, penghalusan, penyaringan, pemanasan, pendinginan, pencampuran, pengemasan, yang kemudian dibuat menjadi beberapa komposisi sesuai tiga jenis formulasi 1. Formulasi 1 : • Sari ubi jalar ungu 40 ml • Sari kesemek 40 ml • Sari markisa 30 ml • Air 90ml 2. Formulasi 2: • Sari ubi jalar ungu 50 ml • Sari kesemek 50 ml • Sari markisa 30 ml • Air 70ml 3. Formulasi 3 : • Sari ubi jalar ungu 60 ml • Sari kesemek 60 ml • Sari markisa 30 ml • Air 50ml	Skala : ordinal

2.	Tikus wistar jantan Diabetes Melitus	Tikus jenis <i>Rattus Novergicus</i> <i>Strain Wistar</i> dengan berjenis kelamin jantan, usia 6-8 minggu, berat badan 175-200 gram, diinduksi Aloksan melalui injeksi intraperitoneal dan dan diberikan <i>treatment</i> dengan pembagian kelompok : 1. Tanpa trearment pemberian minuman Mar'ke Bilar 2. Diberi <i>treatment</i> minuman Mar'ke Bilar formulasi 1 3. Diberi <i>treatment</i> minuman Mar'ke Bilar formulasi 2 4. Diberi <i>treatment</i> minuman Mar'ke Bilar formulasi 3	Skala : ordinal
3.	Kadar TNF- α	TNF-α meruapakan sitokin por-inflamasi akibat radikal bebas, terlebih dahulu darah diambil sebanuak 5cc diperiksa menggunakan kit human TNF-α <i>sandwich</i> Elisa (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) di Laboratorium Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (FKUB) Malang bekerja sama dengan Laboratorium Octa Santika	 pg/mL Skala : Rasio

N. Hipotesis

- Ha 1 = Ada pengaruh dari pemberian minuman Mar'ke Bilar terhadap kadar TNF- α kelompok perlakuan 1
- Ha 2 = Ada pengaruh dari pemberian minuman Mar'ke Bilar terhadap kadar TNF- α kelompok perlakuan 2
- Ha 3 = Ada pengaruh dari pemberian minuman Mar'ke Bilar terhadap kadar TNF- α kelompok perlakuan 3