

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Murbei (*Morus alba*L)

2.1.1 Morfologi Murbei (*Morus alba*L)

Allah menciptakan bermacam-macam tumbuhan dengan manfaat yang berbeda. Hal ini telah Allah sampaikan dalam Al-Quran surat Thaha ayat 53 yang berbunyi :

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ
أَنْوَاجًا مِنْ نَبَاتٍ شَتَّى ﴿٥٣﴾

Artinya :Yang Telah menjadikan bagimu bumi sebagai hamparan dan yang Telah menjadikan bagimu di bumi itu jalan-jalan, dan menurunkan dari langit air hujan. Maka kami tumbuhkan dengan air hujan itu berjenis-jenis dari tumbuh-tumbuhan yang bermacam-macam (QS : Thaha / 20 : 53).

Dari ayat di atas yang berbunyi (*wa anzala minal-samā'i mā'an faakhrajnā bihī azwājan minnabātinsyattā*) dapat kita ketahui bahwa berbagai jenis tumbuhan dapat tumbuh di bumi ini karena adanya air hujan, termasuk juga tumbuhan yang tergolong tumbuhan tingkat rendah yaitu tumbuhan yang tidak jelas bagian akar, batang dan daunnya, maupun tumbuhan tingkat tinggi yaitu tumbuhan yang sudah bisa dibedakan secara jelas bagian akar, batang dan daunnya (Savitri, 2008).

Salah satu tumbuhan tingkat tinggi yang sudah dapat dibedakan akar, batang dan daunnya yaitu murbei (*Morus alba*L). Murbei (*Morus alba*L.) termasuk dalam famili moraceae yang berasal dari Cina. Tanaman murbei tumbuh baik pada ketinggian lebih dari 100 m diatas permukaan laut (dpl) dan memerlukan cukup sinar matahari. Tumbuhan yang sudah dibudidayakan ini

menyukai daerah-daerah yang cukup basa seperti di lereng gunung, tetapi pada tanah yang berdrainase baik. Tanaman ini kadang ditemukan tumbuh liar. Murbei dikenal dengan nama berbeda-beda, seperti: besaran (Indonesia), murbai, besaran (Jawa), kerta, kitau (Sumatra), Sangye (China), maymon, dau tam (Vietnam), morus leaf, morus bark, morus fruit, murbei fruit (Dalimartha 2000).



Gambar 2.1 morfologi dari *Morus alba* L. (Mikohiro, 2010)

Allah berfirman dalam surat Abasa ayat 27 yang berbunyi :

فَأَنْبَتْنَا فِيهَا حَبًّا

Artinya : *Lalu kami tumbuhkan biji-bijian di bumi itu* (QS : Abasa / 80 : 27)

Kata *habbâ* dalam ayat tersebut memiliki arti biji, ini menandakan bahwa Allah SWT memberikan perhatian yang istimewa terhadap biji sebagai syarat ilmiah agar biji dikaji dan dipelajari. Isyarat yang diberikan al-Qur'an tidak terbatas itu, tetapi juga menunjukkan bahwa biji itu dapat menjadi benih dan dari benih itulah segala macam tanaman tumbuh (Rossidy, 2008). Selain itu Allah SWT juga firman dalam surat Al-An'am ayat 7 sebagai berikut:

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا
 مُخْرَجٌ مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِنَ النَّخْلِ مِنَ طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ
 وَالزُّمَانِ مُمْتَثِبًا وَغَيْرِ مُتَشَبِهٍ ۗ أَنْظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ ۗ إِنَّ فِي ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ
 يُؤْمِنُونَ ﴿٩٩﴾

Artinya : “Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (Kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. Perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang beriman”. (QS :Al An’am / 6 : 99).

Menurut Qurtubi dalam *Tafsir Al Qurtubi* dijelaskan pada firman Allah Subhanallahu Wa Ta’ala yang berbunyi *wa huwa al-ladzī anzala min al-samā’i māan* “Dialah yang menurunkan air hujan dari langit”, maksud kata *māan* adalah air hujan. Ayat *fa akhrajnā bihī nabāta kulla syaiin* “lalu Kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan”, maksudnya adalah kami menumbuhkan setiap jenis tumbuh-tumbuhan. Ayat *fa akhrajnā minhu khadlarā* “maka Kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau”, menurut Akhfasy, kata *khadlarā* maksudnya adalah hijau. Kata *al-khadlārā* artinya sayur-sayuran hijau. Ayat *nukhriju minhu habban mutarakibā* “Kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak” maksud kata *mutarakibā* yaitu sebagian tanaman tersebut muncul di atas sebagian yang lainnya, layaknya butir-butir padi. Firman Allah *wa jannātin min a’nābin* “Dan kebun-kebun anggur”, maksudnya adalah kami mengeluarkan kebun-kebun anggur.

Pada ayat di atas dijelaskan bahwa Allah telah menumbuhkan perbagai tumbuh-tumbuhan di bumi yang dapat kita gunakan untuk dimakan dan untuk pengobatan, sehingga dari ayat di atas kita bisa mengetahui bahwa kita dapat memanfaatkan segala sesuatu yang Allah ciptakan karena segala sesuatu yang diciptakan oleh Allah selalu mendatangkan manfaat dan tidak akan sia-sia, Salah satunya yaitu daun tumbuhan murbei.

Pohon murbei dapat tumbuh hingga 9 meter, percabangannya banyak, cabang muda, berambut halus, daun tunggal, letak berselang dan bertangkai dengan panjang 1-4 cm. Helai daun berbentuk bulat telur sampai berbentuk jantung, ujung runcing, pangkal tumpul, tepi bergerigi, pertulangan menyirip, agak menonjol, permukaan atas dan bawah kasar, panjang 2,0-2,5 cm serta berwarna hijau. Bunga majemuk berbentuk tandan, keluar dari ketiak daun, mahkota berbentuk tajuk dan berwarna putih. Dalam satu pohon terdapat bungajantan, bunga betina dan bunga sempurna yang terpisah, selain itu tanaman murbei dapat berbunga sepanjang tahun (Dalimartha 2000).

Daun murbei (*Morus alba* L) berwarna coklat tua dan kecil. Kandungan airnya sedikit, memiliki ujung ranting muda berwarna sedikit merah, tangkai yang berumur satu tahun berwarna coklat, batang lurus, percabangan muka keluar atau tumbuh pada bagian tengah dari batang utama. Panjang buku 7-8 cm (Samsijah dan Andadari, 1992).

Buah Murbei banyak berupa buah buni, berair dan rasanya enak. Buah muda berwarna hijau setelah masak menjadi hitam. Buahnya kecil dengan ukuran 1-1,2 mm dan berwarna hitam (Samsijah dan Andadari, 1992).

2.1.2 Klasifikasi Murbei (*Morus alba* L.)

Morus alba L. memiliki beberapa nama lokal yaitu *kerta*, *kitau* (Sumatera), *murbai*, *besaran* (Jawa Tengah, Jawa Timur, dan Bali), *gertu* (Sulawesi), dan *kitaoc* (Sumatera Selatan). Menurut (Sunarto, 1997)

Divisi : spermathophyta

Sub Divisi : Angiospermae

Class : Dicotyledonae

Ordo : Urticales

Famili : Moraceae

Genus : *Morus*

Spesies : *Morus alba* L

2.1.3 Komponen Kimia Daun Murbei (*Morus alba* L.)

Manusia dapat mengambil suatu pelajaran bahwasanya didalam suatu tumbuhan mengandung manfaat tertentu. Selain itu, antara tumbuhan yang satu dengan yang lainnya memiliki manfaat yang berbeda-beda pula, seperti Firman Allah dalam surat Ar-Ra'd ayat 4 yang berbunyi :

وَفِي الْأَرْضِ قِطْعٌ مُتَجَاوِرَاتٌ وَجَنَّاتٌ مِّنْ أَعْنَابٍ وَزُرْعٌ وَنَخِيلٌ وَصِنَوَانٌ غَيْرُ صِنَوَانٍ يُسْقَىٰ
بِمَاءٍ وَاحِدٍ وَنُفِضِلُ بَعْضَهَا عَلَىٰ بَعْضٍ فِي الْأَكْلِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَعْقِلُونَ



Artinya : Dan di bumi ini terdapat bagian-bagian yang berdampingan, dan kebun-kebun anggur, tanaman-tanaman dan pohon korma yang bercabang dan yang tidak bercabang, disirami dengan air yang sama. Kami melebihkan sebahagian tanam-tanaman itu atas sebahagian yang lain tentang rasanya. Sesungguhnya pada yang demikian itu terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi kaum yang berfikir. (QS : Ar-Ra'd / 13 : 4).

Dalam perkembangan ilmu pengetahuan saat ini, banyak tumbuhan yang memiliki kelebihan dan telah terbukti banyak mengandung zat bermanfaat salah satunya, tanaman daun Murbei (*Morus alba* L.) yang telah terbukti dapat

digunakan untuk memperlancar gas dari saluran pencernaan (karmunatif), memperlancar pengeluaran keringat (diaforetik), memperlancar pengeluaran air kencing (diuretik), menurunkan panas badan (antipiretik), meningkatkan kemampuan melihat dan menurunkan tekanan darah (Atmosoedarjo, H. Soekiman, 2000).

Daun Murbei mengandung ekdisteron, inkosteron, lupeol, β -sitosterol, ritin, morakatein, isoquersetin, skopoletin, skopolin, α -heksenal, β -heksenal, cis- β -heksenol, cis- β -heksenol, cis-t-heksanol, benzaldehid, eugenol, linanol, benzil alkohol, butilamin, trigonelin, cholin, adenin, asam amino, vitamin A, vitamin B, vitamin C, karoten, asam fumarat, asam folat, asam formiltetrahidrofoli, mioinositol, logam seng dan tembaga. Daun murbei memiliki efek farmakologi dapat menurunkan tekanan darah anjing percobaan bila diberikan secara intravena dengan tekanan 1 ml/kg berat badan. Daun murbei banyak digunakan untuk memperlancar gas dari saluran pencernaan (karmunatif), memperlancar pengeluaran keringat (diaforetik), memperlancar pengeluaran air kencing (diuretik), menurunkan panas badan (antipiretik), meningkatkan kemampuan melihat dan menurunkan tekanan darah (Samsijah, 1992).

Daun murbei diketahui efektif untuk menurunkan gula darah (hipoglikemik), menurunkan tekanan darah (hipotensif) dan diuretik (Raharjo, 2005). Menurut Sohn *et al.* (2004) senyawa aktif kuwanon C, mulberrofuran G dan albanol B pada daun murbei memiliki aktivitas antibakteri dengan konsentrasi minimal yang dapat menghambat (MIC) antara 5 sampai 30 $\mu\text{g/ml}$. Komponen quecertin 3 (6-malonil glikosida) yang ada pada daun murbei menyebabkan daun ini juga memiliki aktivitas antioksidan.

Daun murbei (*Morus alba*, L) telah digunakan sebagai obat tradisional, sebagai anti penyakit diabetes dan anti hiperglisemik (Yatsunami, Ashcroft FM, Gribble F, 2003). Komponen daun murbei seperti DNJ, α -arylbzofuran alkaloid menghambat aktivitas α -glukosidase dalam usus kecil dan juga mencegah hidrolisis disakarida (Yatsunami, Ashcroft FM, Gribble F, 2003). Hock dan Elstner (2005) menyatakan bahwa senyawa DNJ bersifat menghambat aktivitas α -glukosidase dalam usus halus secara kompetitif sehingga pemecahan ikatan glikosida substrat (karbohidrat) menjadi monosakarida lebih lambat. Arai, Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA., (1998) juga menyatakan bahwa senyawa DNJ dapat menghambat hidrolisis karbohidrat menjadi monosakarida di dalam usus kecil. Rendahnya karbohidrat yang dapat dipecah menjadi monosakarida oleh enzim glukosidase menyebabkan konsentrasi glukosa yang terserap oleh sel juga menurun. Kemudian Breitmeier (1997) menambahkan bahwa senyawa DNJ mampu menghambat hidrolisis oligosakarida menjadi monomer-monomernya.

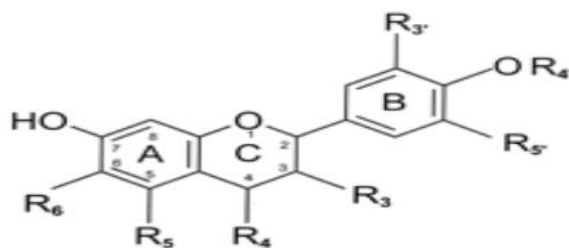
Zat aktif lainnya yang memiliki efek hipoglikemik pada daun tanaman Murbei (*Morus alba* L.) yaitu flavonoid. Flavonoid adalah senyawa organik bahan alam dan merupakan senyawa polifenol (senyawa fenolik yang memiliki lebih dari satu gugus hidroksil) (Suparyanto, 2010). Flavonoid memiliki kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dimana dua cincin benzen terikat pada suatu rantai propana sehingga membentuk suatu susunan C6-C3-C6 (Lacy, 2010).

Flavonoid dapat berperan sebagai antioksidan. Kemampuan flavonoid sebagai antioksidan mampu menurunkan stress oksidatif dan

mengurangi ROS. Hal ini dapat menimbulkan efek protektif terhadap sel beta pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin (Kaneto, Bevelander, Gerrit dan Rameley, Judith A, 1999). Mekanisme ini melalui dua jalur. Jalur pertama sebagai peredam radikal bebas secara langsung dengan menyumbangkan atom hidrogennya. Flavonoid akan teroksidasi oleh radikal menjadi senyawa yang lebih stabil. Jalur kedua melalui chelating ion logam (Suhartono, Faranita, Olivia Vina, 2004).

Flavonoid, terutama quercetin merupakan penghambat yang kuat terhadap GLUT 2 pada mukosa usus, suatu lintasan absorpsi glukosa dan fruktosa pada membran usus. Mekanisme penghambatan ini bersifat nonkompetitif. Hal ini menyebabkan pengurangan penyerapan glukosa dan fruktosa dari usus sehingga kadar glukosa darah turun (Taliaz, 2011). Mekanisme ini mengasumsikan bahwa penghambatan GLUT 2 usus dapat menjadi terapi potensial untuk mengontrol kadar gula darah (Vauzour, 2008).

Flavonoid memiliki mekanisme dalam penghambatan fosfodiesterase sehingga kadar cAMP dalam sel beta pankreas meninggi. Hal ini akan merangsang sekresi insulin melalui jalur Ca (Vauzour, 2008). Peningkatan kadar cAMP ini akan menyebabkan penutupan kanal K⁺-ATP dalam membran plasma sel beta. Keadaan ini mengakibatkan terjadinya depolarisasi membran dan membukanya saluran Ca tergantung-voltasi sehingga mempercepat masuknya ion Ca ke dalam sel. Peningkatan ion Ca dalam sitoplasma sel beta ini akan menyebabkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas (Yamada, Kim S. Y., Gao J. J., Kang H. K., 2002).



Gambar 2.1 Flavonoid(Yolanda, 2010).

2.2 Diabetes Mellitus

2.2.1 Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh gangguan hormonal (dalam hal ini adalah hormon insulin yang dihasilkan oleh pankreas) dan melibatkan metabolisme karbohidrat dimana seseorang tidak dapat memproduksi cukup insulin atau tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi dengan baik, karena proses autoimmune, dipengaruhi secara genetik dengan gejala yang pada akhirnya menuju tahap perusakan imunologi sel-sel yang memproduksi insulin (Wiyono, 2007).

Penyakit diabetes mellitus (DM) adalah golongan penyakit kronis yang ditandai dengan peningkatan kadargula dalam darah sebagai akibat adanya gangguan sistem metabolisme dalam tubuh, dimana organ pankreas tidak mampu memproduksi hormon insulin sesuai kebutuhan tubuh (Tjokroprawiro Askandar, 1992). Diabetes mellitus adalah kumpulan gejala yang timbul pada seseorang yang disebabkan oleh karena adanya peningkatan kadar gula (glukosa) darah akibat kekurangan insulin baik absolut maupun relatif, yang lebih dikenal sebagai penyakit kencing manis (Soegono, 2004). Dengan kata lain, diabetes adalah kondisi yang kronis, dimana tubuh tidak dapat mengubah makanan menjadi energi sebagaimana harusnya. Kondisi ini sering kali menjurus ke arah

masalah-masalah kesehatan lainnya seperti Kebutaan, Penyakit jantung dan urat nadi, Gagal ginjal, Beragam amputasi, Kerusakan pada syaraf, Diabetes yang tidak terkontrol dapat mengganggu kehamilan, dan pada umumnya menyebabkan cacat bagi bayi yang dilahirkan oleh seorang ibu penderita diabetes.

Diabetes mellitus merupakan kondisi dalam tubuh yang tidak dapat mengatur kandungan gula dalam darah sehingga glukosa atau gula yang biasanya diangkut menuju sel-sel tubuh sebagai sumber energi justru terbuang dalam aliran darah, bahkan ikut terbuang dalam air seni. Diabetes mellitus terdiri dari dua jenis antara lain (Mansjoer, 1999).

1. Diabetes Mellitus Tipe I

Diabetes tipe I adalah diabetes yang disebabkan karena pankreas tidak dapat menghasilkan insulin sama sekali. Penderita diabetes tipe I harus mendapatkan suntikan insulin atau dikenal dengan istilah *Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)*. Penyebab diabetes mellitus tipe I adalah infeksi virus atau reaksi autoimun (rusaknya sistem kekebalan tubuh). Auto-imun yang rusak tersebut menyerang sel β pankreas secara menyeluruh. Sel β pankreas berfungsi untuk memproduksi insulin, oleh karenanya bila sel β pankreas rusak, maka tidak tersedia lagi insulin bagi tubuh untuk mengatur kadar gula dalam darah (Hartini, 2009).

2. Diabetes mellitus Tipe II

Diabetes tipe II adalah dimana hormon insulin dalam tubuh tidak dapat berfungsi dengan semestinya, dikenal dengan istilah *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM)*. Seluruh penderita diabetes mellitus, jumlah penderita diabetes mellitus tipe II adalah yang paling banyak yaitu 90 – 99 %. Diabetes mellitus tipe II biasanya disebabkan

karena keturunan, gaya hidup yang tidak sehat, kegemukan, kurang olahraga, terlalu banyak makan dengan gizi yang tidak seimbang. Gejala yang menyertai diabetes mellitus tipe II yang biasa dikeluhkan adalah cepat lelah, berat badan turun walaupun banyak makan, atau rasa kesemutan ditungkai (Hartini, 2009).

Pada diabetes mellitus tipe II, insulin masih diproduksi namun insulin tidak dapat bekerja secara adekuat (retensi insulin). Diabetes tipe II tidak mutlak memerlukan suntikan insulin seperti penderita penderita diabetes tipe I. Obat yang diberikan pada penderita diabetes mellitus tipe II adalah obat untuk memperbaiki kerja insulin dan obat untuk memperbaiki fungsi sel β pankreas dalam memproduksi insulin. Usaha penurunan berat badan dapat meningkatkan kepekaan sel terhadap insulin sehingga gula dapat masuk ke dalam sel untuk proses metabolisme (Hartini, 2009).

2.3 Tikus Putih (*Ratus norvegicus*)

Hewan coba merupakan hewan yang dikembangbiakkan untuk digunakan sebagai hewan uji coba. Tikus sering digunakan pada berbagai macam penelitian medis selama bertahun-tahun. Hal ini dikarenakan tikus memiliki karakteristik genetik yang unik, mudah berkembang biak, murah serta mudah untuk mendapatkannya. Tikus merupakan hewan yang melakukan aktivitasnya pada malam hari (nocturnal). Tikus putih (*R. norvegicus*) atau biasa dikenal dengan nama lain Norway Rat berasal dari wilayah Cina dan menyebar ke Eropa bagian barat (Sirois 2005).

Allah telah berfirman tentang penciptaan hewan dalam surat An-Nuur, ayat 45 sebagai berikut :

وَاللَّهُ خَلَقَ كُلَّ دَابَّةٍ مِّن مَّاءٍ فَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ بَطْنِهِۦ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ رِجْلَيْنِ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ أَرْبَعٍ ۗ خَلَقُ اللَّهُ مَا يَشَاءُ ۗ إِنَّ اللَّهَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ ﴿٤٥﴾

Artinya :*Dan Allah Telah menciptakan semua jenis hewan dari air, Maka sebagian dari hewan itu ada yang berjalan di atas perutnya dan sebagian berjalan dengan dua kaki sedang sebagian (yang lain) berjalan dengan empat kaki. Allah menciptakan apa yang dikehendaki-Nya, Sesungguhnya Allah Maha Kuasa atas segala sesuatu.*(QS : An-Nuur / 24 : 45).

Ayat tersebut menggambarkan tentang sebagian dari cara hewan berjalan. Ada yang berjalan dengan perutnya, ada yang berjalan dengan kaki. Dan diantara hewan yang berjalan diatas kakinya tersebut, ada yang berkaki dua, berkaki empat, berkaki enam bahkan ada yang berkaki banyak. Umumnya manusia membedakan hewan berdasarkan ciri-ciri yang diamati, penampilan, makanan, tingkah laku, cara berkembang biak, habitatnya dan lain-lain (Rossidy, 2008).

Pada wilayah Asia Tenggara, tikus ini berkembang biak di Filipina, Indonesia, Laos, Malaysia, dan Singapura (Medway 1983). Faktor yang mempengaruhi penyebaran ekologi dan dinamika populasi tikus putih (*R. norvegicus*) yaitu faktor abiotik dan biotik. Faktor abiotik yang penting dalam mempengaruhi dinamika populasi tikus adalah air minum dan sarang. Air merupakan kebutuhan penting bagi tikus. Sarang memiliki beberapa fungsi untuk kehidupan tikus, seperti untuk melahirkan, membesarkan anak-anaknya, menyimpan pakan, berlindung dari lingkungan yang kurang menguntungkan, dan tempat untuk beristirahat. Cuaca tidak mempengaruhi secara langsung pada dinamika populasi tikus. Faktor biotik yang penting dalam mempengaruhi

populasi tikus antara lain adalah (1) tumbuhan atau hewan kecil sebagai sumber pakan, (2) patogen (penyebab penyakit) dari golongan virus, bakteri, cendawan, nematoda, protozoa, dan sebagainya, (3) predator dari golongan reptilia, aves, dan mamalia, (4) tikus sebagai kompetitor, khususnya pada populasi tinggi, dan (5) manusia yang merupakan musuh utama bagi tikus (Priyambodo 1995).

2.3.1 Klasifikasi tikus putih

Tikus digolongkan ke dalam Ordo Rodentia (hewan pengerat), Famili Muridae dari kelompok mamalia (hewan menyusui). Menurut Priyambodo (1995) Ordo Rodentia merupakan ordo terbesar dari kelas mamalia karena memiliki jumlah spesies (40%) dari 5.000 spesies di seluruh mamalia. Klasifikasi tikus putih (*R. norvegicus*) menurut Myres and Armitage (2004).

Kingdom : Animalia

Filum : Chordata

Kelas : Mamalia

Ordo : Rodentia

Subordo : Sciurognathi

Famili : Muridae

Genus : Rattus

Spesies : Rattus norvegicus

2.3.2 Ciri Morfologi Tikus Putih (*R. norvegicus*)

Tikus putih (*R. norvegicus*) yang memiliki nama lain Norway rat, termasuk ke dalam hewan mamalia yang memiliki ekor panjang. Ciri-ciri galur ini yaitu bertubuh panjang dengan kepala lebih sempit. Telinga tikus ini tebal dan pendek dengan rambut halus. Mata tikus putih berwarna merah. Ciri yang paling terlihat adalah ekornya yang panjang. Bobot badantikus jantan pada umur dua belas minggu mencapai 240 gram sedangkan betinanya mencapai 200 gram. Tikus

memiliki lama hidup berkisar antara 4-5 tahun dengan berat badan umum tikus jantan berkisar antara 267-500 gram dan betina 225-325 gram (Sirois 2005).

Tikus dapat mendengar hingga suara ultrasonik dengan rentang pendengaran 70 dB yaitu 250 Hz-70 kHz dan rentang yang paling sensitif berkisar antara 8-32 kHz. Suara ultrasonik ini sangat penting sebagai alat berkomunikasi antara induk dengan anaknya. Galur ini memiliki pertumbuhan yang cepat, tempramen yang baik dan kemampuan laktasi yang tinggi (Robinson 1979). Tikus putih (*Ratus norvegicus*) tersebar luas di beberapa tipe habitat, namun tikus putih lebih sering terlihat pada beberapa tempat yang merupakan habitat alami dari tikus putih, yaitu area pertanian, hutan alami maupun buatan, pesisir pantai, dan tempat-tempat yang lembab (Pagad 2011).



Gambar 2.2 tikus putih (Mangkoewidjojo,1988)

2.3.3 Biologi dan Perilaku Tikus Putih (*R. norvegicus*)

Rasulullah bersabda dalam Hadis yang di riwayatkan oleh Abu Hurairah ra., ia berkata:

Satu kaum dari Bani Israel telah hilang-lenyap tanpa diketahui sebab apa yang telah dikerjakan dan tidak terlihat, kecuali (dalam bentuk tikus) Tidakkah kamu lihat, jika (tikus itu) diberi susu unta, ia tidak meminumnya, tetapi jika diberi susu kambing ia meminumnya (Shahih Muslim No.5315)

Hadist tersebut menyatakan bahwa jika (tikus itu) diberi susu unta, ia tidak meminumnya, tetapi jika diberi susu kambing ia meminumnya, hal tersebut mengisyaratkan tentang sifat dari tikus yang bisa memilih makanan yang disukainya. Terbukti dengan pemberian pakan pada tikus tidak sembarangan, akan tetapi diberikan pakan yang biasa dia makan atau kesukaannya, misalnya biji-bijian seperti jagung, padi dan gandum.

Tikus termasuk binatang pemakan segala makanan (omnivora). Walaupundemikian, tikus cenderung untuk memilih biji-bijian (sereal) seperti jagung, padi, dan gandum. Air sebagai sumber minuman dapat diambil dari air bebas atau dapat diperoleh dari pakan yang banyak mengandung air. Kebutuhan air bagi tikus tergantung dari suhu, lingkungan, aktivitas, umur, dan jenis makanan. Kebutuhan air berkurang, jika pakan yang dikonsumsi sudah banyak mengandung air. Pada umumnya tikus makan secara teratur pada tempat tertentu. Tikus putih (*R. norvegicus*) biasanya membuat sarang pada tempat-tempat yang berdekatan dengan sumber makanan dan air. Tikus bermigrasi jika terjadi kekurangan makanan pada habitat awal yang ditempati (Priyambodo 1995).

Menurut Smith and Mangkoewidjojo (1988) tikus memiliki masa kawin pada saat berumur delapan sampai sembilan minggu. Tikus merupakan hewan

poliestrus dan berkembang biak sepanjang tahun. Periode estrus terjadi selama dua belas jam dan lebih sering terjadi pada malam hari dibandingkan dengan siang hari. Kelahiran anak pada tikus putih dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu kondisi iklim dan cuaca yang optimal (khususnya suhu), pakan yang melimpah, sarang yang baik, umur, dan kondisi induk yang optimal.

2.4 Otak

Otak adalah pusat sistem saraf pada vertebrata dan banyak invertebratalainnya. Otak merupakan jaringan yang paling banyak memakai energi dalam seluruh tubuh manusia dan terutama berasal dari proses metabolisme oksidasi glukosa. Jaringan otak sangat rentan terhadap perubahan oksigen dan glukosa darah, aliran darah berhenti 10 detik saja sudah dapat menghilangkan kesadaran manusia. Berhenti dalam beberapa menit, merusak permanen otak. Hipoglikemia yang berlangsung berkepanjangan juga merusak jaringan otak (Prince, Wilson, 2006:1024).

Otak terdiri atas tujuh bagian utama yaitu otak besar (serebrum), Hipokampus, otak tengah (mesensefalon), otak kecil (serebelum), sumsum sambung (medulla oblongata), sumsum tulang belakang dan jembatan varol : (Leeson, 1996).

1. Otak besar (serebrum)

mempunyai fungsi dalam pengaturan semua aktifitas mental, yaitu yang berkaitan dengan kepandaian (intelegensi), ingatan (memori), kesadaran, dan pertimbangan. Otak besar merupakan sumber dari semua kegiatan/gerakan sadar atau sesuai dengan kehendak, walaupun ada juga beberapa gerakan refleks otak. Pada bagian korteks serebrum yang

berwarna kelabu terdapat bagian penerima rangsang (*area sensor*) yang terletak di sebelah belakang *areamotor* yang berfungsi mengatur gerakan sadar atau merespon rangsangan. Selain itu terdapat area asosiasi yang menghubungkan area motor dan sensorik. Area ini berperan dalam proses belajar, menyimpan ingatan, membuat kesimpulan, dan belajar berbagai bahasa. Di sekitar kedua area tersebut adalah bagian yang mengatur kegiatan psikologi yang lebih tinggi. Misalnya bagian depan merupakan pusat proses berfikir (yaitu mengingat, analisis, berbicara, kreativitas) dan emosi. Pusat penglihatan terdapat di bagian belakang.

Secara histologis di dalam hemisfer serebrum, substansia grisea terdapat di permukaan berupa korteks serebri dan ditengahnya dikelilingi substansia alba, sebagai ganglia atau nuklei. Korteks serebri berisikan sel-sel saraf, serat-serat saraf, neuroglia, dan pembuluh darah. Sebagian besar sel itu berbentuk piramid, bercabang-cabang dan berbentuk fusiformis atau seperti kumaran. Mereka tersusun berlapis-lapis sehingga pada potongan dapat dibedakan enam lapisan. Dari permukaan ke dalam lapisan-lapisan itu adalah:

- a) Lapis molekuler, terdiri terutama atas serat-serat yang berasal dari sel-sel lapis lebih dalam, yang berjalan paralel terhadap permukaan, dan sedikit badan sel saraf kecil.
- b) Lapis granular luar, terdiri atas badan-badan sel saraf kecil berbentuk segitiga
- c) Lapis sel-sel piramid, terdiri atas sel-sel piramid besar dan banyak sel granula kecil.

- d) Lapis granula dalam, terdiri atas sel-sel granula bercabang (stelata) halus
- e) Lapis piramid dalam atau lapis ganglion, terdiri atas sel-sel piramid besar dan sedang.
- f) Lapis sel-sel multiform atau poliform terdiri atas sel-sel dengan macam-macam bentuk.

2. Hipokampus

Hipokampus (bahasa Inggris: *Hippocampus*) adalah bagian dari otak besar yang terletak di lobus temporal. Manusia memiliki dua hipokampus, yakni pada sisi kiri dan kanan. Hipokampus merupakan bagian dari sistem limbik dan berperan pada kegiatan mengingat (memori) dan navigasi ruangan.

Sel di hipokampus berbeda di setiap regio cornu ammonis (CA) meliputi CA1, CA2, dan CA3. Regio CA3 dan CA1 adalah regio yang paling luas dengan badan sel piramidal besar dan avoid tetapi kurang padat. Regio CA3 memiliki panjang dendrit paling kecil diantara yang lain. Regio CA2 memiliki ciri khas sel piramid lebih kecil dan lebih homogen daripada di CA3 dan CA1. Sedangkan pada CA1 berisi sel-sel piramid campuran seperti pada CA1 dan CA3 (Bevelander, Gerrit dan Rameley, Judith A.1998).

3. Otak tengah (mesensefalon)

Terletak di depan otak kecil dan jembatan varol. Di depan otak tengah terdapat talamus dan kelenjar hipofisis yang mengatur kerja kelenjarkelenjarendokrin. Bagian atas (dorsal) otak tengah merupakan

lobus optikus yang mengatur refleks mata seperti penyempitan pupil mata, dan juga merupakan pusat pendengaran.

4. Otak kecil (serebelum)

Serebelum mempunyai fungsi utama dalam koordinasi gerakan otot yang terjadi secara sadar, keseimbangan, dan posisi tubuh. Bila ada rangsangan yang merugikan atau berbahaya maka gerakan sadar yang normal tidak mungkin dilaksanakan.

5. Jembatan varol (pons varoli)

Jembatan varol berisi serabut saraf yang menghubungkan otak kecil bagian kiri dan kanan, juga menghubungkan otak besar dan sumsum tulang belakang.

6. Sumsum sambung (medulla oblongata)

Sumsum sambung berfungsi menghantar impuls yang datang dari medula spinalis menuju ke otak. Sumsum sambung juga mempengaruhi jembatan, refleks fisiologi seperti detak jantung, tekanan darah, volume dan kecepatan respirasi, gerak alat pencernaan, dan sekresi kelenjar pencernaan. Selain itu, sumsum sambung juga mengatur gerak refleks yang lain seperti bersin, batuk, dan berkedip.

7. Sumsum tulang belakang (medulla spinalis)

Pada penampang melintang sumsum tulang belakang tampak bagian luar berwarna putih, sedangkan bagian dalam berbentuk kupu-kupu dan berwarna kelabu. Pada penampang melintang sumsum tulang belakang ada bagian seperti sayap yang terbagi atas sayap atas disebut *tanduk dorsal* dan sayap bawah disebut *tanduk ventral*. Impuls sensori dari reseptor

dihantar masuk ke sumsum tulang belakang melalui tanduk dorsal dan impuls motor keluar dari sumsum tulang belakang melalui tanduk ventral menuju efektor. Pada tanduk dorsal terdapat badan sel saraf penghubung (asosiasi konektor) yang akan menerima impuls dari sel saraf sensori dan akan menghantarkannya ke saraf motorik.

2.5 Hipokampus

Hipokampus merupakan bagian dari sistem Limbik yang berperan penting dalam proses pembentukan long-term memory. Hipokampus terletak di dalam lobus temporal medial, di bawah permukaan kortikal dan mengandung sekelompok neuron yang berasal dari berbagai jaringan saraf. Hipokampus bersama dengan dentate gyrus dan subiculum akan membentuk struktur yang disebut dengan Hippocampal Formation. Secara filogenetik, tata letak dasar sel dan jalur serat dalam Hippocampal Formation adalah sama di semua mamalia, meskipun ada sedikit perbedaan di daerah tertentu yang tampak pada potongan Koronal Hippocampal Formation dengan pewarnaan Nissl pada tikus (Kalamazo, 1988).

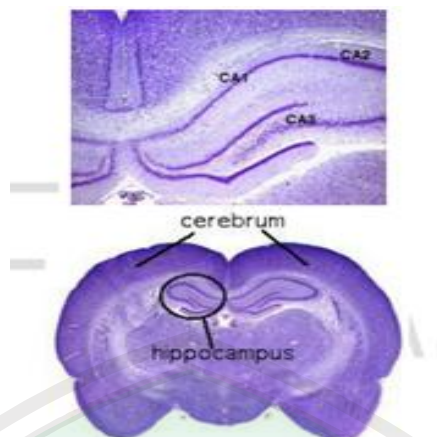
Hipokampus memiliki tiga subdivisi, yaitu: Cornu ammonis 3 (CA3), Cornu ammonis 2 (CA2), dan Cornu ammonis 1 (CA1). Hipokampus adalah salah satu dari beberapa daerah otak yang secara struktur terkait dan berdekatan yang bersama-sama tergabung dalam sistem fungsional yang disebut sebagai hippocampal formation. Bagian lain dari hippocampal formation adalah dentate gyrus, subiculum, presubiculum, parasubiculum, dan korteks entorhinal. Susunan lapisan saraf dari beberapa bagian Hippocampal Formation menyerupai susunan lapisan saraf pada daerah korteks lainnya. Hippocampal

Formation menerima dan mengolah informasi sensorik yang bersifat multimodalitas dari berbagai sumber neokorteks (Kalamazo, 1988).

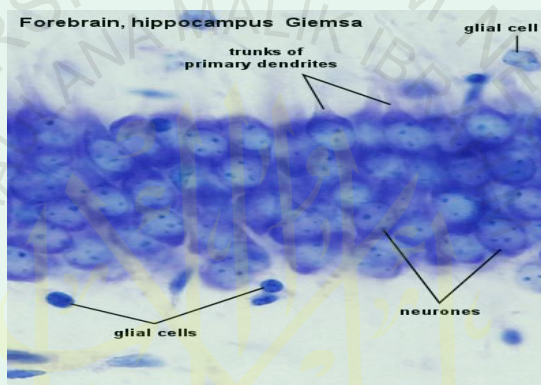
Hubungan antara daerah neokorteks dengan *Hippocampal Formation* adalah timbal balik atau dua arah. Hubungan seperti ini tidak terjadi untuk koneksi berbagai bagian dari *Hippocampal Formation*. Korteks entorhinal dianggap sebagai langkah pertama dalam sirkuit intrinsik hipokampus. Logika ini didasarkan pada kenyataan bahwa banyak masukan neokorteks mencapai *Hippocampal Formation* yang selalu melalui korteks entorhinal. Sel dalam lapisan dangkal korteks entorhinal menimbulkan akson dengan proyeksi ke dentate gyrus. Proyeksi dari korteks entorhinal ke bagian dentate gyrus melalui jalur utama *Hippocampal Formation* yang disebut jalur perforant (Kalamazo, 1988).



Gambar 2.3 hipokampus (Arjadi, 2012)



Gambar 2.4 Area hipokampus (Arjadi, 2012)



Gambar 2.5 sel pyramid di hipokampus (Arjadi, 2012)

2.5.1 Peran Hipokampus dalam Proses Mengingat

Hipokampus adalah bagian dari otak yang berperan dalam proses konsolidasi memori. Akson yang terdapat pada entorhinal cortex bersinapsis dengan neuron yang terdapat pada dentate gyrus. Informasi masuk ke hipokampus dengan cara menyebrangi celah antara subiculum dan dentate gyrus yang dikenal dengan perforant path. Neuron-neuron dentate gyrus mengirim mossy fiber (akson dengan terminal bulbous yang besar dan tidak berhubungan dengan cerebrum) ke CA3. Informasi kemudian diteruskan akson Schaffer collateral ke CA1 yang kemudian mengirimkan serabut lain

ke subiculum. Informasi direspon sebagai output dari hipokampus serta dapat mengirim informasi ke hipotalamus dan korpus mamilar melalui fornix atau meneruskan informasi kembali ke entorhinal cortex. Entorhinal cortex menyampaikan semua informasi ke korteks sensoris. Pada dasarnya terjadi aliran yang berlanjut dimulai dari korteks sensoris hipokampus (loop-the-loop) dan kembali ke korteks sensoris (Molavi, 1997).

Hipokampus terletak bilateral di dalam lobus temporalis medialis dan berperan penting pada memori jangka panjang dan navigasi spasial. Hipokampus merupakan bagian dari sistem limbik pada otak, yaitu sekelompok struktur yang terletak di area perbatasan antara korteks serebri dan hipotalamus dan berada di bagian basal sereberum. Hipokampus terbentang dari amigdala hingga septum, sepanjang lobus temporal. Hipokampus membentuk formasi yang dikenal dengan formasio hipokampus, terdiri dari gyrus dentatus, hippocampus, subiculum, presubiculum, parasubiculum, dan entorhinal cortex. Struktur hipokampus tersusun atas substansia grisea yang berbentuk kuda laut pada manusia atau berbentuk pisang pada hewan pengerat (Andersen et al., 2007).

Hipokampus terbagi menjadi dua daerah yaitu gyrus dentatus dan Cornu Ammonis (CA). Bagian CA terbagi lagi menjadi beberapa subbagian CA1, CA2, dan CA3. Gyrus dentatus tersusun atas sel-sel granular. Struktur hippocampus memiliki 6 lapisan molekuler yang terdiri dari: 1) stratum lacunosum-moleculare yang mengandung serabut dari Schaffer collateralis dan juga serabut perforant path yang bersinaps di dendrit apikal sel piramidal; 2) stratum radiatum yang berisi Schaffer collateralis jalur CA3-

CA1; 3) stratum lucidum yang merupakan daerah terminasi mossy fiber; 4) stratum piramidale yang berisi neuron-neuron piramidale; 5) stratum oriens yang terdiri dari sel basket dan dendrit basal dari neuron piramidale; 6) alveus yang memiliki serabut komisura sel piramidale melalui fimbria.

Sedangkan gyrus dentatus hanya memiliki 3 lapisan yaitu : lapisan polimorfik yang berhubungan dengan asosiasi-asosiasi di dalam gyrus dentatus; 2) lapisan granular yang merupakan kumpulan dari neuron-neuron berbentuk oval atau bulat dan merupakan tempat asal mossy fibers yang berakhir pada dendrit dari sel piramidale hipokampus; 3) lapisan molekuler yang merupakan daerah terminasi perforant pathway (Taupin, 2008; Wiesmann et al., 1999; Waxman, 2009).

Serabut aferen ke hipokampus berasal dari gyrus dentatus (via mossy fibers), septum (via cornix), dan lobus limbicus (via cingulum). Sedangkan serabut eferen dari hipokampus menuju corpus mamillaris, thalamus anterior, area septalis, dan tuber cinereum (via fornix), serta area subcallosus (via striae longitudinale). Sel granuler dari gyrus dentatus mengirimkan akson (mossy fibers) yang berakhir pada neuron piramidale di CA3 hipokampus. Neuron ini akan memproyeksikan aksornya ke fornix sebagai serabut eferen utama. Cabang kolateral (kolateral Schaffer) dari neuron CA3 akan memproyeksikan aksornya ke daerah CA1 hipokampus (Waxman, 2009).

Hipokampus memiliki tiga fungsi utama yang terkait dengan fungsi inhibisi, memori, dan spasial. Fungsi inhibisi diperoleh dari hasil observasi yang menyebutkan bahwa hewan dengan kerusakan hipokampus akan lebih hiperaktif. Hasil observasi lain menyebutkan bahwa hewan dengan kerusakan

hipokampus akan mengalami kesulitan untuk menghambat respon yang sebelumnya telah dipelajari (Gray dan McNaughton, 2000).

Memori disimpan sebagai akibat pengalaman fisiologis sebagai respon dari neuron. Memori tidak disimpan dalam sel otak. Memori ada karena penjarangan sinaptik diantara neuron. Hal ini terjadi sebagai akibat adanya aktivitas neuron dalam membentuk alur sinaptik baru atau adanya modifikasi terhadap alur sinaptik yang telah ada sebelumnya pada sinaps yang dikenal sebagai memory traces (Guyton dan Hall, 2008). Perubahan yang terjadi pada alur sinaptik neuron yang terjadi berkaitan dengan pengalaman atau kebiasaan yang didapat disebut dengan plastisitas (Byrne dan Roberts, 2004). Proses pembentukan memori sangat bergantung pada perubahan pola sinaps yang dipercaya mampu mengubah dan memperkuat koneksi antar neuron (Hergenhahn dan Olson, 2008; Lynch, 2004). Memori dapat mengalami habituasi atau sensitisasi. Proses habituasi atau inhibisi sinapsis terjadi jika informasi yang didapat tidak memberikan akibat dan merupakan tipe ingatan negatif. Sedangkan proses sensitisasi atau fasilitasi sinapsis terjadi jika informasi yang didapat memberikan efek seperti rasa nyeri atau rasa senang atau informasi dalam pembelajaran yang merupakan ingatan positif. Regio limbik (bagian amigdala) pada basal otak dianggap berperan untuk menentukan apakah informasi dianggap penting atau tidak (Guyton dan Hall, 2008).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pembentukan memori melibatkan dua macam reseptor glutamat, yaitu N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) dan α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor (AMPA). Kanal ion kalsium yang terdapat pada reseptor NMDA diblok

oleh ion magnesium pada keadaan istirahat. Sehingga, apabila ada glutamat yang dilepaskan ion kalsium tidak dapat memasuki neuron pascasinaptik. Sedangkan reseptor AMPA memiliki kanal natrium. Kedua reseptor tersebut memfasilitasi influks ion kalsium yang merupakan second messenger untuk mengaktifkan protein-protein kinase pada dendrit pascasinaptik. Keduanya terletak pada permukaan neuron pascasinaptik di sel-sel piramidal hipokampus (Saladin, 2003; Li dan Tsien, 2009).

LTP dapat terjadi selama stimulasi berfrekuensi tinggi dalam periode singkat. LTP terdiri dari dua fase, yaitu fase induksi dan fase maintenance. Fase induksi berlangsung selama 1-20 detik serta sangat bergantung terhadap voltase dan NMDA. Stimulasi frekuensi tinggi pada membran pascasinaptik akan menginduksi Schaffer collateral pada hipokampus untuk melepaskan glutamat. Glutamat yang dilepaskan akan berikatan dengan reseptor AMPA sehingga kanal natrium terbuka. Natrium akan memasuki neuron pascasinaptik. Apabila ambang batas tercapai, terjadi depolarisasi lokal yang mengakibatkan terlepasnya ion magnesium dari reseptor NMDA. Hal ini memungkinkan glutamat berikatan dengan reseptor NMDA dan mengakibatkan terbukanya kanal kalsium. Influks kalsium akan mengaktifasi protein kinase pascasinaptik. Ion kalsium akan berikatan dengan calmoduline dan mengaktifkan CAM kinase II serta adenylate cyclase. Kedua protein tersebut akan memodulasi protein-protein yang berperan dalam perubahan sinaps misalnya cAMP, MAP kinase, dan PKA. Aktivasi reseptor NMDA akibat adanya perubahan voltase dan ikatan dengan glutamat dapat menginduksi

pembentukan LTP (Kandel et al., 2000; Lynch, 2004; Hammond, 2008; Li dan Tsien 2009).

Fase maintenance berguna untuk menjaga voltase dan keberlangsungan LTP. Pada fase ini, neuron mengeluarkan beberapa senyawa retrograde messenger, seperti asam arakhidonat dan nitrit oksid (NO). Senyawa-senyawa tersebut berperan untuk meningkatkan pengeluaran glutamat dan menurunkan re-uptake glutamat oleh sel glial (Bliss dan Collingridge, 1993).

LTD terjadi pada stimulasi frekuensi rendah untuk periode yang panjang. Stimulasi frekuensi rendah menyebabkan neuron pascasinaptik mengalami peningkatan ion kalsium, namun konsentrasinya jauh di bawah LTP. Protein fosfatase pascasinaptik teraktivasi dan menyebabkan internalisasi reseptor NMDA sehingga menurunkan sensitivitas terhadap glutamat. LTD pada hippocampus berfungsi untuk mengembalikan sinapsis yang telah mengalami LTP ke level normal sehingga informasi baru dapat disimpan (Hudmon, 2005; Bear, 2007).

2.6 Aloksan

Aloksan adalah suatu substrat yang secara struktural adalah derivat pirimidin sederhana. Aloksan diperkenalkan sebagai hidrasi aloksan pada larutan encer. Aloksan murni diperoleh dari oksidasi asam urat oleh asam nitrat. Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan 120 -

150 mg/kgBB. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan (Sunarsih, 2009).

Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Aloksan dapat menyebabkan Diabetes Melitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes) dengan karakteristik mirip dengan Diabetes Melitus tipe 1 pada manusia. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pancreas yang memproduksi insulin karena terakumulasinya aloksan secara khusus melalui transporter glukosa yaitu GLUT2. Tingginya konsentrasi aloksan tidak mempunyai pengaruh pada jaringan percobaan lainnya. Mekanisme aksi dalam menimbulkan kerusakan selektif sel beta pankreas belum diketahui dengan jelas (Sunarsih, 2009).

2.7 Komplikasi Diabetes Melitus Kronik Terhadap Hipokampus

Diabetes Melitus tipe 1 bisa disebabkan oleh reaksi autoimun berupa serangan antibodi terhadap sel beta pankreas. Pada penderita Diabetes Melitus tipe 2, insulin yang ada tidak bekerja dengan baik karena reseptor insulin pada sel berkurang atau berubah struktur sehingga hanya sedikit glukosa yang berhasil masuk sel. Akibatnya, sel mengalami kekurangan glukosa, di sisi lain glukosa menumpuk dalam darah. Kondisi ini dalam jangka panjang akan merusak pembuluh darah dan menimbulkan pelbagai komplikasi.

Diabetes mellitus yang tidak dikelola dengan baik, mengakibatkan terjadinya berbagai komplikasi, terutama yang didasari oleh mekanisme makroangiopati dan mikroangiopati (Suyono et al., 2007).

Mikroangiopati ditandai dengan penebalan dan kerusakan membran diantara jaringan dan pembuluh darah sekitar, hal ini akan menyebabkan

komplikasi vaskular jangka panjang yang melibatkan pembuluh-pembuluh darah kecil diantaranya kerusakan pada retina mata yang akan menyebabkan kebutaan yaitu retinopati dan neuropati yang sering muncul berupa hilangnya rasa akibat gangguan pada saraf yang pada akhirnya menyebabkan kematian neuron yang bersifat irreversible. Komplikasi makrovaskuler atau makroangiopati yaitu komplikasi pembuluh darah sedang maupun besar yang akan mengakibatkan aterosklerosis, ganggren pada ekstremitas dan stroke. Mikro-makroangiopati dapat menimbulkan kelainan-kelainan pada organ-organ tubuh, salah satu diantaranya adalah otak yang akan menyebabkan Demensia dan Alzheimer.

Mikroangiopati akan menurunkan aliran darah ke otak sehingga terjadi iskemik di serebral. Kondisi iskemik mengakibatkan otak kekurangan oksigen dan glukosa, yang merupakan substrat penting untuk metabolisme otak. Keadaan ini akan mengakibatkan kematian sel syaraf dan penurunan neurotransmitter, sehingga terjadi penurunan fungsi kognitif. Penurunan kemampuan kognitif pada pasien DM diperantarai di lobus frontal. Area ini adalah tempat fungsi eksekutif, mencakup kemampuan menyelesaikan masalah, merencanakan, mengatur dan konsentrasi. Akibat dari hiperglikemia kronis maka pasien DM akan mengalami penurunan fungsi memori. Fungsi ini berada di hipokampus, area belajar dan mengingat (Vijayakumar et al., 2012).