

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus adalah istilah kedokteran untuk sebutan penyakit yang di Indonesia dikenal dengan nama penyakit gula atau kencing manis. Istilah ini berasal dari bahasa Yunani, dimana *Diabetes* berarti mengalir terus dan *Mellitus* artinya madu atau manis. Jadi, istilah ini menunjukkan tentang keadaan tubuh penderita yaitu terdapat cairan manis yang terus mengalir di dalam tubuh penderita penyakit Diabetes Mellitus (Dalimartha, 2007).

Subroto (2006) mendefinisikan bahwa Diabetes Mellitus sebagai suatu kelainan metabolik kronik dimana konsentrasi glukosa dalam darah secara kronis lebih tinggi dari pada nilai normal (*Hiperglikemia*) akibat tubuh kekurangan insulin atau fungsi insulin tidak efektif. Adam (1999) menambahkan, keadaan *hiperglikemi* yang kronik pada penderita Diabetes Mellitus dapat mengakibatkan komplikasi kronik beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, syaraf, jantung dan pembuluh darah.

Diabetes Mellitus ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah (*Hiperglikemia*). Adanya gejala ini disebabkan karena tubuh kekurangan hormon insulin baik absolut maupun relatif, absolut berarti tidak bisa menghasilkan insulin

sama sekali, sedangkan relatif berarti sel β -pankreas masih dapat menghasilkan insulin akan tetapi daya kerjanya kurang maksimal (Umniyah, 2007).

Menurut Robertson (2004), *hiperglikemia* dalam waktu yang lama dapat menyebabkan kerusakan. Salah satu komponen penting tubuh yang dapat mengalami kerusakan adalah sel β pankreas. Sel ini normalnya menghasilkan hormon insulin. Gangguan produksi hormon ini dapat menimbulkan kekacauan metabolisme gula dan lemak. *Hiperglikemia* kronis dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah, retina, ginjal dan saraf.

Salah satu faktor yang paling berperan dalam mekanisme berbagai kerusakan pada organ adalah stres oksidatif. Stres oksidatif ini disebabkan meningkatnya kadar oksidan di dalam maupun di luar sel. Meningkatnya kadar oksidan tersebut dipicu oleh tingginya kadar gula darah. Pada kadar normal, oksidan bermanfaat dalam mekanisme pertahanan tubuh. Namun, oksidan dalam kadar yang tinggi justru menyebabkan berbagai kerusakan (Robertson, 2004).

Gejala utama Diabetes Mellitus 3 hal yang sering dikenal dengan 3P yaitu *poliuria* (banyak kencing), *polidipsida* (banyak minum) dan *polifagia* (banyak makan). Kadang-kadang penderita diabetes tidak menunjukkan gejala akut, akan tetapi gejala akan muncul beberapa bulan sesudah mengidap Diabetes Mellitus atau setelah terjadi komplikasi sedangkan gejala kronik/menahun yang sering timbul adalah kesemutan, rasa kulit panas, kram, mudah mengantuk, mata kabur, gatal disekitar alat kemaluan, gigi mudah goyah dan lepas, serta kemampuan seksual menurun (Rusdi, 2009).

2.1.2 Patologi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus terkait erat dengan proses pengaturan glukosa dalam darah. Glukosa ($C_6H_{12}O_6$) merupakan monosakarida paling utama yang memiliki peranan penting dalam proses kimia kehidupan. Dalam proses yang dikenal sebagai respirasi selular, sel-sel mengesktraksi energi yang tersimpan dalam molekul glukosa. Molekul glukosa yang tidak segera digunakan dengan cara ini umumnya disimpan sebagai monomer yang bergabung membentuk disakarida atau polisakarida misalnya pati dan glikogen (Campbell, 2004).

Glukosa merupakan monosakarida paling umum yang memiliki peranan penting dalam proses kimia kehidupan, karena glukosa merupakan nutrien utama sel. Dalam proses yang dikenal sebagai respirasi seluler, sel-sel mengestraksi energi yang tersimpan dalam molekul glukosa, molekul glukosa yang tidak segera digunakan pada umumnya disimpan sebagai monomer yang bergabung membentuk disakarida atau polisakarida (Campbell, 2004).

Metabolisme glukosa di dalam tubuh dipengaruhi oleh hormon insulin. Insulin merupakan hormon dari polipeptida yang dihasilkan oleh kelenjar pankreas. Sel yang menghasilkan hormon insulin dalam kelenjar pankreas dikenali sebagai sel β , yaitu jenis sel yang terdapat dalam suatu kelompok sel (*Islet of Langerhans*) dalam pankreas (Indah, 2004).

Fungsi utama insulin ialah pengawalan keseimbangan tahap glukosa dalam darah dan bertindak meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel badan. Kegagalan

badan untuk menghasilkan insulin akan menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam dan digunakan oleh sel-sel tubuh (Indah, 2004).

Insulin dan glikogen adalah hormon yang bekerja secara antagonis dalam mengatur konsentrasi glukosa dalam darah. Hal ini merupakan suatu fungsi bioenergetik dan homeostasis yang sangat penting, karena glukosa merupakan bahan bakar utama untuk respirasi seluler dan sumber kunci kerangka karbon untuk sintesis senyawa organik lainnya. Keseimbangan metabolisme tergantung pada pemeliharaan glukosa darah pada konsentrasi yang dekat dengan titik pasang yaitu sekitar 90 mg/100 ml pada manusia (Campbell, 2004).

Sebagian besar patologi Diabetes Mellitus dapat dikaitkan dengan satu dari tiga efek utama kekurangan insulin yaitu: 1) pengurangan penggunaan glukosa oleh sel-sel tubuh, dengan akibat peningkatan konsentrasi glukosa darah setinggi 300-1200 mg/100 ml, 2) peningkatan nyata mobilisasi lemak dari daerah-daerah penyimpanan lemak, menyebabkan kelainan metabolisme lemak maupun pengendapan lipid pada dinding vaskular yang mengakibatkan aterosklerosis, dan 3) pengaturan protein dalam jaringan tubuh. Akan tetapi, selain itu terjadi beberapa masalah patofisiologis pada Diabetes Mellitus yang tidak mudah tampak, yaitu kehilangan glukosa ke dalam urin penderita diabetes (Setiadi, 2007).

Sekresi insulin oleh sel β pankreas bergantung pada 3 faktor utama yaitu: kadar glukosa darah, *ATP-sensitive K channels* dan *voltage-sensitive calcium channels* sel β pankreas. Pada keadaan puasa saat kadar glukosa darah menurun, *ATP-sensitive K-channels* di membran sel β akan terbuka sehingga ion kalium akan

meninggalkan sel β (K-efflux), dengan demikian mempertahankan potensial membran dalam keadaan hiperpolar sehingga Ca-channels tertutup, akibatnya kalsium tidak dapat masuk ke dalam sel β sehingga perangsangan sel β untuk mensekresi insulin menurun. Sebaliknya pada keadaan setelah makan, kadar glukosa darah yang meningkat akan ditangkap oleh sel β melalui *glucose transporter 2* (GLUT 2) dan dibawa ke dalam sel (Merentek, 2006).

Rudjianto (1997) menambahkan bahwa GLUT 2 terutama didapatkan pada sel hepar dan sel β pankreas, mempunyai afinitas yang rendah terhadap glukosa sehingga baru akan mulai bekerja pada saat terjadi *Hiperglikemia*. Hal ini dapat mencegah timbulnya pelepasan insulin serta pengambilan glukosa oleh hepar pada saat puasa.

Di dalam sel glukosa akan mengalami fosforilasi menjadi glukosa-6 fosfat (G6P) dengan bantuan enzim glukokinase. Glukosa-6 fosfat akan mengalami glikolisis dan akhirnya akan menjadi asam piruvat. Dalam proses glikolisis ini akan dihasilkan 6-8 ATP. Penambahan ATP ini akan menutup chanel kalium. Dengan demikian kalium akan tertumpuk dalam sel dan terjadilah depolarisasi membran sel, sehingga membuka terowongan kalsium dan kalsium akan masuk ke dalam sel. Dengan meningkatnya kalsium intra sel, akan terjadi translokasi granula insulin ke membran dan insulin akan dilepaskan ke dalam darah (Merentek, 2006).

Insulin yang dilepaskan ke dalam darah ini akan menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak, serta menekan produksi glukosa oleh hati. Insulin ini disekresikan oleh sel β pankreas, oleh karena itu jika terjadi kelainan pada sel β pankreatis akan

menyebabkan produksi insulin berhenti atau terganggu. Defisiensi insulin ini akan menyebabkan keadaan hiperglikemi yang akan mengurangi kemampuan metabolisme karbohidrat dan terjadilah Diabetes Mellitus (Soewolo, 2000).

2.1.3 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Menurut Rusdi (2009), bahwa penyakit Diabetes Mellitus dapat diklasifikasikan menjadi beberapa macam. Selama ini klasifikasi yang sudah digunakan oleh masyarakat adalah klasifikasi yang dibuat oleh WHO. Klasifikasi WHO ini menitik beratkan pada gambaran klinis dan tujuan pengobatan. Oleh karena itu digunakan istilah *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), yaitu diabetes yang bergantung pada insulin dan *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM), yaitu diabetes yang tidak bergantung pada insulin (Dalimartha, 2007). Kemudian American Diabetes Association (ADA) membuat klasifikasi dan kriteria diagnosis Diabetes Mellitus yang berbeda dengan WHO. ADA menitik beratkan klasifikasi Diabetes Mellitus pada etiologi dari Diabetes Mellitus. Klasifikasi ini membagi Diabetes Mellitus pada 4 kelompok yaitu Diabetes Mellitus tipe 1, Diabetes Mellitus tipe 2, Diabetes Mellitus bentuk khusus dan Diabetes Mellitus gestasional (Umniyah, 2007).

a. Diabetes Mellitus Tipe 1

Kelompok Diabetes Mellitus tipe 1 adalah penderita penyakit Diabetes Mellitus yang sangat tergantung pada suntikan insulin. Kebanyakan penderita

Diabetes Mellitus tipe 1 ini masih muda dan tidak gemuk. Gejala biasanya timbul pada masa kanak-kanak dan puncaknya pada usia akil baligh (Dalimartha, 2007).

Pada tipe ini terjadi kerusakan sel β pankreas, oleh karena itu menyebabkan defisiensi insulin yang absolut. Susilowati (2006), menyatakan bahwa pada Diabetes Mellitus tipe 1 ini sering dikaitkan dengan faktor genetik. Jadi, apabila terdapat salah satu anggota keluarga yang menderita Diabetes Mellitus, maka persentase untuk menderita penyakit Diabetes Mellitus ini juga akan bertambah.

b. Diabetes Mellitus Tipe 2

Kelompok Diabetes Mellitus tipe 2 ini tidak bergantung pada insulin. Kebanyakan timbul pada penderita di atas usia 40 tahun dan umumnya disertai dengan kegemukan. Pada tipe ini penderita biasanya mengalami gangguan metabolik terhadap kerja insulin (resistensi insulin) dan kekurangan insulin relatif oleh sel β pankreas. Kondisi sel β pankreas pada penderita Diabetes Mellitus masih cukup baik sehingga masih mampu mensekresi insulin, namun dalam kondisi yang relatif kurang (Rusdi, 2009).

Dalimartha (2007), menambahkan bahwa pada Diabetes Mellitus tipe 2 yang disertai dengan kegemukan, pankreas masih relatif cukup menghasilkan insulin, tetapi insulin yang ada bekerja kurang sempurna karena adanya resistensi insulin akibat kegemukan. Sedangkan pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2 yang tidak gemuk, insulin yang dihasilkan memang kurang mencukupi untuk mempertahankan kadar glukosa darah dalam batas-batas normal.

c. Diabetes Mellitus Gestasional

Tipe diabetes ini biasanya sering terjadi pada wanita yang sedang hamil. Artinya, wanita hamil yang sebelumnya belum pernah terkena penyakit Diabetes Mellitus tetapi ia memiliki kadar glukosa darah yang tinggi selama kehamilan. Pada umumnya mulai ditemukan pada kehamilan trimester kedua atau ketiga, dimana saat itu terjadi resistensi insulin. Oleh karena itu, dianjurkan uji skrining Diabetes Mellitus gestasi pada semua wanita hamil (Rusdi, 2009).

Diabetes Gestasional dimulai saat tubuh tidak dapat membuat dan menggunakan semua insulin yang dibutuhkan pada waktu kehamilan. Tanpa insulin yang cukup, glukosa tidak bisa dirubah menjadi energi sehingga akan terjadi peningkatan kadar glukosa darah (Rusdi, 2009). Pada penderita diabetes ini, kadar glukosa darahnya akan kembali pada keadaan normal setelah selesai melahirkan karena akan kebutuhan akan glukosa dan sekresi hormon insulin oleh sel β -pankreas akan kembali normal.

d. Diabetes Mellitus Bentuk Khusus

Menurut Adam (1999) bahwa ada beberapa jenis Diabetes Mellitus tipe lain, yaitu : kerusakan genetik sel β , kerusakan genetik insulin, penyakit eksokrin, penyakit pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, karena infeksi dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan Diabetes Mellitus.

2.1.4 Diagnosis Diabetes Mellitus

Menurut Dalimartha (2007), bahwa pemeriksaan diagnosis Diabetes Mellitus dapat dilakukan dengan memeriksa kadar glukosa darah puasa, pemeriksaan glukosa darah sewaktu (*at random*), atau kadar glukosa darah dua jam sesudah makan (*post prandial*). Pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa darah dengan metode enzimatis menggunakan bahan plasma darah yang diambil dari vena (pembuluh darah balik) di sekitar lipat siku. Metode enzimatis bersifat lebih spesifik karena yang diukur hanya kadar glukosa.

Mulai akhir 1997 ADA memperkenalkan kriteria diagnosis Diabetes Mellitus, yang pada saat ini banyak digunakan. WHO tahun 1999 juga mengeluarkan kriteria diagnosis Diabetes Mellitus yang sama dengan yang telah dikeluarkan ADA tersebut. Ada tiga kriteria Diabetes Mellitus yaitu berdasarkan (Adam, 1999):

- a. Glukosa darah sewaktu, yaitu >200 mg/dl
- b. Glukosa darah puasa, yaitu ≥ 126 mg/dl
- c. Dua jam setelah dilakukan tes toleransi glukosa dengan beban glukosa 75 gram yaitu ≥ 200 mg/dl

2.2 Hati

2.2.1 Hati dan Peranannya dalam Metabolisme Tubuh

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh, berat rata-rata sekitar 1,5 kg atau 2 % berat badan orang dewasa normal. Hati terdiri dari dua lobus utama yaitu lobus kanan yang merupakan bagian terbesar dan lobus kiri merupakan bagian yang lebih

kecil. Setiap lobus terdiri dari ribuan lobulus yang merupakan unit fungsional. Organ ini terlibat dalam metabolisme zat makanan sebagian besar obat dan toksikan (Price, 2006).

Guyton dan Hall (1997) menjelaskan bahwa hati memiliki peranan dalam metabolisme yang cukup besar, baik di dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Pada proses metabolisme karbohidrat, hati memiliki fungsi yaitu menyimpan glukosa, mengubah galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis dan membentuk banyak senyawa kimia penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat. Walaupun beberapa metabolisme lemak dapat terjadi di semua sel tubuh, aspek metabolisme lemak tertentu terutama terjadi di hati.

Beberapa fungsi spesifik hati dalam metabolisme lemak adalah kecepatan oksidasi β asam lemak yang sangat cepat untuk mensuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain, pembentukan sebagian besar lipoprotein, pembentukan sebagian besar kolesterol dan fosfolipid. Selain itu hati juga memiliki peranan yang cukup penting dalam metabolisme protein, yaitu deaminasi asam amino, pembentukan amoniak dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma dan intokonsensi diantara asam amino yang berbeda demikian juga dengan ikatan penting lainnya untuk proses metabolisme tubuh (Guyton dan Hall, 1997).

2.2.2 Keterkaitan antara Diabetes Mellitus dengan Kelainan Hati

Ada keterkaitan yang cukup erat antara penyakit hati dan Diabetes Mellitus. Penyakit hati mungkin menjadi penyebab atau memberikan kontribusi pada Diabetes

Mellitus, atau sebaliknya terjadi karena adanya penyakit Diabetes Mellitus. Seperti yang telah dikemukakan bahwa hati memainkan peranan yang cukup penting dan merupakan pusat pengaturan karbohidrat. Fungsi normalnya cukup esensial untuk mempertahankan kadar gula darah dan mensuplai secara kontinyu pada organ yang membutuhkan energi dari glukosa. Hati menggunakan glukosa sebagai bahan bakar, dapat menyimpannya dalam bentuk glikogen serta dapat mensintesis glukosa dari prekursor non-karbohidrat melalui proses glukoneogenesis (Umniyah, 2007).

Menurut Hutagalung (2004) dalam Umniyah (2007), pada defisiensi insulin, glukosa tidak dapat masuk dalam sel-sel, sehingga kadar gula darah meningkat, namun glukosa tersebut tidak dapat dimanfaatkan untuk menghasilkan energi untuk keperluan sel-sel yang membutuhkannya. Glukosa yang tertumpuk itu kemudian dibuang melalui ginjal ke dalam urin sehingga terjadi glikosuria. Karena glukosa tidak dapat digunakan sebagai penghasil energi, maka lemak dan protein lebih banyak dipecah untuk menghasilkan energi yang dibutuhkan, sehingga terjadi peningkatan glukoneogenesis.

Pemecahan glikogen juga dilakukan oleh hati untuk memenuhi kebutuhan glukosa yang kurang mencukupi karena kurangnya insulin. Overproduksi glukosa ini menyebabkan *Hiperglikemia* pada Diabetes Mellitus. Karena terlalu kerasnya kerja hati dalam memecah glikogen ini pada akhirnya menyebabkan kelainan fungsi hati (Sherlock, 1993).

Pada penderita Diabetes Mellitus juga terjadi gangguan metabolisme lipid, ketidaknormalan dalam proses metabolisme ini menyebabkan adanya kelainan pada

sel-sel hati (hepatosit). Patogenesis kelainan pada sel hati ini muncul karena adanya resistensi insulin yang dihasilkan oleh *lipolisis* (pemecahan lipid). *Lipolisis* ini akan meningkatkan sirkulasi asam lemak bebas, yang kemudian diambil oleh hati sebagai sumber energi. Asam lemak yang melebihi kadar atau batas ini dapat menimbulkan akumulasi (penumpukan) asam lemak di hati. Hal ini akhirnya menyebabkan apa yang disebut sebagai sindrom resistensi insulin. Asam lemak yang di hati ini juga bisa menyebabkan pembentukan radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid ini memiliki peranan penting terhadap pelepasan Malondialdehyde (MDA) dan 4-hydroxynoneal. Pelepasan kedua zat ini pada akhirnya menyebabkan kematian sel hati. Pengaruh dari proses ini adalah nekrosis sel hepatosit, peradangan dan fibrosis (Tolman dkk, 2006).

Menurut Sulaiman (2009) dalam Laili (2009), tes yang lazim digunakan untuk mengetahui adanya kerusakan hati pada umumnya berdasarkan adanya kebocoran zat-zat tertentu dari sel hati ke dalam peredaran darah dan sebagian besar dari tes ini adalah merupakan tes mengukur aktivitas enzim dalam serum atau plasma. Aktivitas enzim yang dilakukan adalah uji enzim transferase seperti Aminotransferase Aspartat (AST) atau GOT dan Aminotransferase Alanine (ALT) atau GPT. AST terdapat dalam sitoplasma mitokondria dalam bentuk beberapa isoenzim. ALT hanya terdapat dalam sitoplasma.

2.2.3 Enzim Transaminase Pada Penderita Diabetes

Enzim transaminase merupakan suatu jenis enzim intrasel yang berfungsi mengkatalisasi reaksi pemindahan (transfer) gugusan amino (NH_2) dari suatu asam amino ke asam keto sehingga terbentuk turunan asam keto yang baru dan disamping itu terbentuk pula asam amino baru (Panil, 2007).

Enzim transaminase yang penting sesuai dengan molekul pemberi aminonya adalah (Ganong, 1998):

- a. Glutamat Piruvat Transaminase (GPT) yaitu enzim intraselluler yang mengkatalis perpindahan gugus alfa amino dari alanin dan asam α -ketoglutarat membentuk piruvat dan asam glutamat. GPT banyak ditemukan pada organ hepar terutama pada mitokondria.
- b. Glutamat Oksaloasetat Transaminase (GOT) yaitu enzim yang mengkatalis perpindahan gugus alfa amino dari asam aspartat dan asam α -ketoglutarat, membentuk asam oksaloasetat dan asam glutamat. Enzim GOT lebih spesifik ditemukan pada organ jantung, otot, pankreas, paru-paru dan juga otot skelet.

Glutamat Piruvat Transaminase memiliki fungsi yang sangat penting dalam pengiriman karbon dan nitrogen dari otot ke hati. Dalam otot rangka, piruvat ditransaminasi menjadi alanin sehingga menghasilkan penambahan rute transport nitrogen dari otot ke hati. Di hati glutamat piruvat transaminase mentransfer amonia ke α -ketoglutarat dan meregenerasi piruvat. Piruvat kemudian dapat dialihkan menuju

glukoneogenesis, proses ini disebut sebagai siklus glukosa-alanin. Sebagian glukosa ditransfer ke otot untuk memenuhi kebutuhan otot (Kusumawardhani, 2005).

Dengan adanya peranan yang cukup penting dari kedua jenis enzim ini utamanya dalam organ hepar, maka kemudian digunakan dalam pemeriksaan Laboratorium untuk mendeteksi adanya kelainan fungsi hati yang lebih dikenal dengan SGOT dan SGPT (Handoko, 2010):

- a. Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT). Dalam keadaan normal SGPT memiliki kadar yang tinggi dalam sel hati. Jika terjadi peningkatan yang dominan dari kadar enzim ini, maka ada kemungkinan terjadi suatu proses yang mengganggu sel hati. Bila hati mengalami kerusakan, enzim ini akan dilepaskan ke dalam darah sehingga terjadi peningkatan kadar enzim SGPT dalam darah.
- b. Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase (SGOT). Enzim ini terdapat pada berbagai organ seperti sel otot jantung, hati, otot rangka dan jaringan lainnya. Namun paling banyak terdapat pada hati. Sehingga jika terjadi peningkatan kadar enzim dalam darah maka dapat diduga bahwa telah terjadi kelainan pada hati.

Berdasarkan uraian tersebut bahwa GOT dan GPT merupakan enzim yang banyak terdapat pada organ hati. Oleh karena itu peningkatan kadar enzim ini pada serum dapat dijadikan sebagai indikasi terjadinya kerusakan jaringan yang akut. Ketika terjadi kerusakan pada hati, maka sel-sel hepatositnya akan lebih permeabel

sehingga enzim ini akan bocor ke dalam pembuluh darah, sehingga menyebabkan kadarnya meningkat pada serum (Sherlock, 1993). Prevalensi peningkatan kadar GPT dan GOT ditemukan sebanyak 3-4 kali lebih tinggi pada penderita diabetes dari pada orang normal (West, 2006).

2.2.4 Radikal Bebas dan Antioksidan pada Hati

Radikal bebas adalah molekul yang kehilangan elektron, sehingga molekul tersebut menjadi tidak stabil dan selalu berusaha mengambil elektron dari molekul atau sel lain. Radikal bebas dapat dihasilkan dari hasil metabolisme tubuh dan faktor eksternal seperti asap rokok, hasil penyinaran ultra violet, zat kimiawi dalam makanan dan polutan lain. Penyakit yang disebabkan oleh radikal bebas bersifat kronis (Setiawan, 2005).

Menurut Winarsi (2007), radikal bebas merupakan salah satu bentuk senyawa oksigen reaktif, yang secara umum diketahui sebagai senyawa yang memiliki elektron yang tidak berpasangan. Radikal bebas dapat terbentuk ketika komponen makanan dirubah menjadi bentuk energi melalui proses metabolisme. Pada proses metabolisme ini, seringkali terjadi kebocoran elektron. Dalam kondisi demikian, mudah sekali terbentuk radikal bebas, seperti anion superoksida, hidroksil, dan lain-lain. Radikal juga dapat terbentuk dari senyawa lain yang sebenarnya bukan radikal bebas, tetapi mudah berubah menjadi radikal bebas. Kedua kelompok senyawa tersebut sering diistilahkan sebagai Senyawa Oksigen Reaktif (SOR) atau *Reactive Oxygen Species* (ROS).

Radikal bebas sangat diperlukan bagi kelangsungan beberapa proses fisiologis dalam tubuh, terutama untuk transportasi elektron. Namun, radikal bebas yang berlebihan dapat membahayakan tubuh karena dapat merusak makromolekul dalam sel seperti karbohidrat, protein, DNA dan sebagainya. Kerusakan makromolekul selanjutnya dapat mengakibatkan kematian sel (Halliwell and Gutteridge, 1999 *dalam* Wresdiyati, 2004).

Reaktivitas radikal bebas merupakan upaya untuk mencari pasangan elektron. Sebagai dampak kerja radikal bebas tersebut, akan terbentuk radikal bebas baru yang berasal dari atom atau molekul yang elektronnya diambil untuk berpasangan dengan radikal sebelumnya. Namun, bila dua senyawa radikal bertemu, elektron-elektron yang tidak berpasangan dari kedua senyawa tersebut akan bergabung dan membentuk ikatan kovalen yang stabil.

Menurut Ernawati (2006), sel hati merupakan jaringan utama yang menjadi sasaran dari peningkatan konsentrasi radikal bebas, karena hati merupakan tempat terjadinya proses metabolisme senyawa sembiotik. Sebagian ROS berasal dari proses fisiologis (ROS endogen) dan lainnya adalah ROS eksogen, seperti berbagai polutan lingkungan, radiasi ionisasi, infeksi bakteri, jamur dan virus, serta paparan zat kimia (termasuk obat) yang bersifat mengoksidasi. Ada berbagai jenis ROS, contohnya adalah superoksida anion, hidroksil, peroksil, hidrogen peroksida, dan lain sebagainya (Jawi, 2007 *dalam* Laili, 2009).

Langkah yang paling tepat untuk mengurangi stress oksidatif adalah dengan mengurangi radikal bebas atau mengoptimalkan pertahanan tubuh dengan

memperbanyak antioksidan (Rusdi, 2007). Antioksidan dalam pengertian kimia adalah senyawa yang dapat menyumbangkan elektron atau pemberi elektron. Antioksidan dalam pengertian biologis adalah semua senyawa yang dapat meredam dan atau menonaktifkan serangan radikal bebas dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) (Winarsi, 2007).

Menurut Handjani (2008) *dalam* Laili (2009), fungsi fisiologis dari antioksidan adalah mencegah kerusakan komponen seluler akibat radikal bebas. Sedangkan produksi radikal bebas terjadi secara terus menerus pada semua sel sebagai bagian dari fungsi seluler yang normal. Jika terjadi produksi radikal bebas yang berlebihan akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif berperan penting dalam patofisiologi berbagai penyakit, termasuk penyebab patogen utama pada gangguan hati.

Antioksidan ada 2 macam, yaitu antioksidan endogen yang diproduksi tubuh sendiri dan antioksidan eksogen yang merupakan antioksidan asupan dari luar tubuh. Antioksidan yang diproduksi tubuh terdiri atas tiga enzim, yaitu superoksida dismutase (SOD), glutathione peroksidase (GSH Px), katalase, serta non enzim, yaitu senyawa nonenzim protein kecil glutasi. Pekerjaan antioksidan endogen dalam menetralkan radikal bebas dibantu oleh antioksidan eksogen yang berasal dari bahan makanan (Kumalaningsih, 2006).

Antioksidan eksogen berfungsi sebagai pemecah rantai (antioksidan non enzimatik). Antioksidan dalam kelompok ini juga disebut sistem pertahanan prefentif. Dalam sistem pertahanan ini, terbentuknya senyawa oksigen reaktif dihambat dengan

cara pengkelatan metal, atau dirusak pembentukannya. Antioksidan non enzimatis ini dapat berupa komponen non-nutrisi dan komponen nutrisi dari sayuran dan buah-buahan. Sistem kerja antioksidan non-enzimatik yaitu dengan cara memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya (Winarsi, 2007).

2.3 Pengobatan Diabetes Mellitus

Saat ini, pola penanganan Diabetes Mellitus baik tipe 1 maupun tipe 2 telah maju sedemikian pesat terutama dalam hal terapi farmakologis. Pengelolaan Diabetes Mellitus dimulai dengan pengaturan pola makan dan latihan fisik selama beberapa waktu (2-4 minggu). Sesuai dengan Sabda Nabi Muhammad SAW berikut ini :

لُكُل دَاء دَوَاء فَإِذَا أَصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّوَجَلَّ (أَخْرَجَهُ مُسْلِمٌ)

Artinya : “Setiap penyakit ada obatnya, jika obat itu tepat mengenai sasarannya, maka dengan izin Allah penyakit itu sembuh (HR. Muslim dan Ahmad).

Hadits tersebut menunjukkan bahwa pada dasarnya setiap penyakit mempunyai obat untuk dapat menyembuhkannya. Menurut Rusdi (2009), bahwa beberapa cara yang dapat dilakukan untuk mencegah penyakit diabetes yaitu merubah pola makan yaitu dengan membiasakan diri menjaga pola makan yang seimbang, dan memperbanyak melakukan aktifitas fisik seperti melakukan olahraga setiap hari. Diabetes Mellitus dapat dikendalikan melalui beberapa cara. Hal ini terutama mencakup terapi insulin, obat-obatan, kontrol makanan dan olahraga. Pilihan-pilihan pengendalian tergantung pada jenis diabetes dan tingkat keparahannya (Ramaiah, 2003).

2.3.1 Terapi Insulin

Teori pengobatan atas Diabetes Mellitus didasarkan atas pemberian insulin dalam jumlah cukup sehingga memungkinkan metabolisme karbohidrat penderita normal. Terapi optimum dapat mencegah bagian terbesar efek akut diabetes dan memperlambat timbulnya efek-efek kroniknya. Biasanya, penderita Diabetes Mellitus diberi dosis tunggal salah satu preparat insulin bermassa kerja lama setiap hari, meningkatkan seluruh metabolisme karbohidratnya dalam sehari. Sedangkan insulin regular (suatu preparat bermassa kerja singkat yang berlangsung hanya beberapa jam) tambahan diberikan pada saat kadar glukosa darah meningkat terlalu tinggi, seperti pada waktu selalu mengkonsumsi makanan (Guyton, 1998).

Menurut Ramaiah (2003), terdapat beberapa komplikasi dari penyuntikan insulin yaitu:

- a. Kadar gula darah rendah, ini adalah komplikasi yang paling umum dari penyuntikan insulin. Reaksi insulin adalah respon tubuh terhadap kadar gula yang rendah. Ketika terjadi kadar gula yang rendah, otak melepaskan beberapa hormon yang menyebabkan kulit pucat, berkeringat, detak jantung meningkat dan mudah tersinggung. Hormon-hormon ini juga melepaskan gula yang disimpan dalam hati dalam bentuk glikogen. Glikogen yang dilepaskan meningkatkan kadar gula darah.
- b. Alergi dan resistensi insulin, alergi insulin bukan komplikasi yang umum terjadi pada penyuntikan insulin yang dimurnikan, khususnya insulin manusia. Reaksi alergi ini mungkin terjadi pada lokasi penyuntikan atau seluruh tubuh.

Sedangkan resistensi insulin adalah suatu kondisi dimana antibodi terbentuk di dalam tubuh sebagai respon terhadap suntikan insulin. Penyebab resistensi insulin ini paling umum adalah obesitas, stress dan penyakit yang bersifat periodik.

2.3.2 Obat Hipoglikemik

Pengobatan Diabetes Mellitus dapat dimulai dengan pengaturan pola makan dan latihan fisik selama beberapa waktu (2-4 minggu). Jika kadar glukosa belum mencapai batas normal, maka dapat dilakukan intervensi farmakologis dengan pemberian Obat Hiperglikemik Oral (OHO) atau suntikan insulin. Berdasarkan struktur kimianya obat diabetes oral dibagi dalam dua kelompok yaitu turunan sulfonilurea dan biguanida. Turunan sulfonilurea dapat merangsang pengeluaran insulin dari sel β -islet pankreatik, menurunkan pemasukan insulin endogen ke hati dan menekan secara langsung pengeluaran glukagon. Turunan biguanida, bekerja sebagai antidiabetes dengan cara menghambat glukoneogenesis hepatic, menurunkan penyerapan glukosa usus, meningkatkan kesensitifan reseptor terhadap insulin dan meningkatkan glikolisis anaerobik sehingga meningkatkan penggunaan glukosa. Turunan tersebut tidak merangsang pelepasan insulin dari sel β pankreas dan hanya menurunkan kadar gula darah sampai tingkat normal, oleh karena itu jarang menimbulkan efek samping hipoglikemi (Siswandono, 1995).

2.3.3 Diet Berserat Tinggi

Serat termasuk jenis karbohidrat yang tidak dapat dicerna oleh tubuh manusia. Saat ini makanan berserat populer digunakan bagi penderita Diabetes Mellitus terutama serat yang larut dalam air. Serat yang larut ini selain dapat memperlambat penyerapan glukosa setelah makan, juga mempengaruhi penyerapan lemak dalam saluran cerna. Keuntungan yang diperoleh dengan mengkonsumsi makanan yang berserat terutama yang larut dalam air yaitu mengurangi kenaikan glukosa darah setelah makan, di samping dapat menurunkan kadar lemak (Dalimartha, 2007).

2.3.4 Olahraga

Olahraga berperan penting dalam mengendalikan diabetes karena mampu membakar gula yang berlebihan, meningkatkan fungsi berbagai organ tubuh, dan meningkatkan pasokan darah dan saraf ke seluruh bagian tubuh. Akibatnya, fungsi hati dan pankreas juga meningkat. Olahraga seperti jalan cepat, yoga dan jogging sangat efektif dan diterapkan setiap hari selama setengah jam serta diikuti dengan berlatih nafas dalam. Nafas dalam dapat meningkatkan jumlah oksigen yang dihirup tubuh dan meningkatkan penggunaan gula (Ramaiah, 2003).

2.3.5 Ramuan Herbal

Menurut Utami (2003) *dalam* Umniyah (2007), penggunaan Obat Hipoglikemik Oral (OHO) tersebut ternyata dapat menimbulkan efek samping, sehingga diperlukan alternatif lain pengobatan Diabetes Mellitus. Salah satunya

adalah dengan cara tradisional menggunakan bahan alam. Penggunaan obat tradisional dari bahan alam ini mempunyai efek samping sedikit, murah dan mudah didapat. Namun pada sebagian masyarakat ada yang melakukannya sebagai tindakan pencegahan terhadap suatu penyakit (bersifat preventif). Salah satu Ramuan herbal yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah pada penderita Diabetes Mellitus adalah Jintan Hitam.

2.4 Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa* Linn.)

2.4.1 Deskripsi Biji Jintan Hitam

Menurut Savitri (2008), tanaman jintan hitam tumbuh liar sampai pada ketinggian 1100 meter dari permukaan laut. Biasanya ditanam di daerah pegunungan ataupun sengaja di tanam halaman sebagai tanaman rempah-rempah. Tanaman jintan hitam secara keseluruhan tampak seperti segitiga, bijinya berwarna hitam, beraroma sangat menyengat dan rasanya pahit, memiliki tinggi 35-50 cm, yang bercabang dan melingkar pada bagian atasnya, berambut, memiliki bunga-bunga dengan warna putih kebiruan, dan dipenuhi juga dengan dedaunan. Biji jintan hitam dapat memproduksi diri dengan sendirinya dan akan mengalami perubahan dan pematangan bentuk fisik dari biji yang pada awalnya berwarna putih menjadi biji yang berwarna hitam.

Tumbuhan jintan hitam memiliki bunga yang bentuknya beraturan. Bunga ini kemudian menjadi buah berbentuk bumbung atau buah kurung berbentuk bulat panjang. Bunganya menarik dengan warna biru pucat atau putih, dengan 5-10

mahkota bunga. Buahnya keras seperti buah buni. Berbentuk besar, menggelembung, berisi 3-7 unit folikel, masing-masing berisi banyak biji atau benih yang sering digunakan manusia sebagai rempah-rempah. Memiliki rasa pahit yang tajam dan bau seperti buah strawberry. Digunakan terutama pada permen dan minuman keras. Bijinya berwarna hitam pekat (Soemirat dan Suriawiria, 2006 *dalam* Inayah, 2007).



**Gambar 1: Morfologi Jintan Hitam
(Burhan, 2008)**

2.4.2 Klasifikasi Biji Jintan Hitam

Berdasarkan Tjitrosoepomo (2007), klasifikasi dari biji jintan hitam (*Nigella sativa* L.) adalah sebagai berikut:

Division : Magnoliophyta

Class : Magnoliopsida

Order : Ranunculales

Family : Ranunculaceae

Genus : *Nigella*

Species : *Nigella sativa* Linn.

2.4.3 Komposisi Biji Jintan Hitam Secara Umum

Kemampuan jintan hitam menjadi obat didukung oleh komposisi yang terdapat di dalamnya. Jintan hitam memiliki lebih 100 unsur, kebanyakan dari unsur itu belum terungkap. biji jintan hitam kaya dengan sumber-sumber asam lemak tak jenuh dan mengandung sekitar 35 % minyak, 21 % protein, dan 38 % karbohidrat. Lebih dari 50 % minyak merupakan asam lemak esensial. Kandungan asam linoleat berasal dari prostaglandin E-1. Biji jintan hitam juga mengandung sekitar 0,5%-1,5% minyak atsiri termasuk nigellon dan timokuinon yang bertanggung jawab terhadap efek histamin, anti oksidan, anti infeksi dan broncodilating (melonggarkan). Selain itu juga mengandung lemak dan saponin, melanin, zat pahit nigelin dan timokuinon. *Nigella sativa* juga mengandung minyak-minyak volatile atau minyak Fitosterol Alkaloid (*Nigelleine dan Nigellamine-n-oxide*) dan asam-asam amino (El-Daly, 1998).

Khasiat yang dimiliki jintan hitam ini berasal dari kandungan kimia yang ada di dalamnya. Kandungan kimia jintan hitam terdiri dari minyak atsiri, minyak lemak, d-limonena, glukosida, saponin, zat pahit, nigelin, nigellon, dan timokuinon. Berbagai kandungan ini didapat dari biji jintan hitam (Soemirat dan Suriawiria, 2006 dalam Inayah, 2007).

2.4.4 Manfaat Biji Jintan Hitam dalam Perspektif Islam

Menurut Endah (2009), jintan hitam (*Nigella Sativa* Linn.) telah digunakan ribuan tahun lamanya (lebih dari 3000 tahun). Terbukti dengan ditemukannya minyak Jintan Hitam di pekuburan Tuthankhamen (kuburan raja-raja mesir kuno).

Dahulu, minyak jintan hitam ini hanya boleh digunakan oleh raja dan keluarganya. Biji jintan hitam juga dikonsumsi oleh raja-raja jaman Yunani kuno, dengan dijadikannya tanaman ini sebagai tanaman yang berkhasiat membantu mereka di akhir-akhir kehidupannya. Di beberapa negara di benua Asia (terutama Asia timur bagian tengah) dan benua Eropa Timur bagian tengah, biji jintan hitam juga digunakan untuk mengangkat derajat kesehatan dan pengobatan pada banyak penyakit ringan dan berat (Endah, 2009).

Menurut El-Daly (1998), salah satu manfaat jintan hitam yaitu sebagai zat antioksidan (anti zat-zat radikal bebas). Ekstrak biji jintan hitam (terutama zat utamanya, yaitu *Thymoquinone*) telah menunjukkan efek proteksi terhadap mekanisme toksisitas (keracunan) pada sirkulasi atau aliran darah, hati, ginjal, dan lain-lain yang diinduksi sebelumnya oleh beberapa racun (toksin). Hal ini dapat dilihat pada beberapa penelitian yang dilakukan pada hewan, di antaranya *Nigella sativa* bersama dengan *cysteine* (salah satu asam aminonya), vitamin E, dan cross sativus dapat memproteksi terjadinya beberapa toksisitas (keracunan) pada sistem sirkulasi/aliran darah, hati, dan ginjal yang telah terinduksi oleh zat toksik.

Thymoquinone memproteksi sel-sel hepatosit (sel monosit pada organ hati) tikus yang diisolasi terhadap toksisitas yang diinduksi dengan zat tertentu.

Thymoquinone juga menunjukkan efek proteksi hati (*Hepatoprotective*) mencit terhadap toksisitas yang diinduksi oleh zat diabetogenik. El-Dakhakhany (2002) melaporkan efek proteksi minyak jintan hitam terhadap zat diabetogenik yang dapat menginduksi terjadinya toksisitas pada tikus. Proteksi terhadap toksisitas hati ditunjukkan dengan terjadinya penurunan aktivitas-aktivitas serum (pada *Liver Function Test*) yang berarti, seperti penurunan serum-serum Alkaline Phosphatase, Lactate Dehydrogenase, Malate Dehydrogenase, Aspartate Aminotransferase, Alanine Aminotransferase, dan lain-lain (El-Daly, 1998).

Menurut Mahmud (2007), masyarakat Timur Tengah menganggap bahwa biji jintan hitam dapat menyembuhkan banyak jenis penyakit, antara lain; rambut rontok, sakit kepala (migran), insomnia, batuk, asma, membangkitkan daya ingat, dan batu ginjal, saluran kencing, berguna untuk pengobatan darah tinggi, sakit punggung, reumatik, lemah syahwat, dan penyakit mata, selain itu juga memiliki manfaat yang efektif dalam Farmakologi.

Ketika terkena suatu penyakit, manusia diperintahkan untuk berobat dan apabila penyakit tersebut belum ada obatnya, maka manusia diperintahkan untuk mencari sesuatu yang dapat mengobati penyakitnya, karena sesungguhnya semua penyakit pasti ada obatnya, sebagaimana hadits Rasulullah SAW yang diriwayatkan oleh imam Bukhari dan Ibnu Majah :

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya: “Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia turunkan pula obatnya.”
(HR. Bukhari dan Ibnu Majah).

Al-Jauziyah (2008) menyatakan bahwa salah satu tumbuhan obat yang tertera dalam hadits Rasulullah SAW adalah jintan hitam (*Nigella sativa* Linn.) sebagaimana haditsnya dalam Shahih Al-Bukhari bahwa Aisyah R.A meriwayatkan dari Rasulullah SAW :

إِنَّ هَذِهِ الْحَبَّةَ السُّودَاءَ شِفَاءٌ مِنْ كُلِّ دَاءٍ إِلَّا مِنَ السَّامِ. قُلْتُ: وَمَا السَّامُ؟ قَالَ: الْمَوْتُ

Artinya: “*Sesungguhnya habbatus sauda’ ini mengandung obat segala penyakit kecuali sam. Aku bertanya, apakah sam itu? Beliau menjawab kematian.*” (HR. Bukhari).

Dari hadits tersebut, Rasulullah SAW telah menunjukkan dan memberikan inspirasi kepada seluruh umat manusia tentang manfaat jintan hitam sebagai obat alami yang dapat menyembuhkan bagi manusia. Maka, pada penelitian ini menggunakan jintan hitam sebagai alternatif pengobatan untuk penyembuhan penyakit Diabetes Mellitus. Rasulullah SAW dikenal sebagai pribadi yang bisa menyembuhkan beragam penyakit, itulah mengapa akhirnya kita mengenal istilah “Pengobatan Ala Nabi”. Setiap perilaku beliau tidak jarang baru dinilai sebagai mukjizat setelah terbukti oleh pengetahuan modern yang mengimani bahwa yang dilakukan oleh Nabi SAW sungguh ilmiah dan sangat dibutuhkan dalam dunia medis.

عَلَيْكُمْ بِهَذِهِ الْحَبَّةِ السُّودَاءِ فَإِنَّ فِيهَا شِفَاءً مِنْ كُلِّ دَاءٍ إِلَّا السَّامَ

Artinya: “*Tetaplah kamu berobat dengan Habbatus Sauda’, karena sesungguhnya Habbatus Sauda’ mengandung bahan penyembuh bagi setiap penyakit kecuali mati* (H.R Bukhari Muslim)”.

Sebagai kaum muslim yang bertakwa kepada Allah SWT harus berfikir bahwa semua yang datang dari Allah SWT dan Rasul-Nya mengandung hikmah yang sangat tinggi. Jintan hitam merupakan contoh dari sekian banyak tumbuhan yang bisa dimanfaatkan sebagai obat dari Allah SWT dan Rasul-Nya. Manusia juga harus menyadari bahwa Allah SWT tidak menjadikan sesuatu yang diciptakan-Nya hanyalah sia-sia, melainkan ada hikmah di balik semua penciptaan-Nya, sebagaimana firman-Nya dalam surat Ali Imran ayat 191 :

الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا

خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya: “(yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha Suci Engkau, maka peliharalah kami dari siksa neraka” (Q.S Ali Imran: 190-191).

2.5 Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin adalah suatu antibiotik antineoplastik dari kelompok nitrosourea yang diperoleh dari isolasi kultur bakteri *Streptomyces achromogenes* atau diproduksi melalui sintesis. Streptozotocin ini pertama kali ditemukan oleh Vavra dkk pada tahun 1960. Zat ini pada mulanya digunakan sebagai anti bakteri serta tumor. Kemudian diketahui bahwa streptozotocin ini memiliki efek diabetik yang efektif. Jika dilihat dari asalnya, streptozotocin termasuk dalam golongan nitrosourea yang artinya kelompok senyawa larut lemak yang memiliki fungsi

sebagai agen pengalkilasi. Streptozotocin terdiri dari 1-methyl-1-Nitrosourea yang terikat pada C₂ dari D-glukosa. Berat molekul streptozotocin adalah 265, tidak berwarna, mengalami dekomposisi pada suhu 115°C membentuk gas, larut dalam air, bentuk padat. Substansi ini tidak stabil pada suhu kamar dan temperatur lemari es (seharusnya disimpan pada suhu dibawah 20°C), stabil dalam larutan PH 4 dan temperatur rendah (Nurdiana dkk, 1998).

Menurut Kusumawardhani (2005), streptozotocin adalah agen yang sudah umum digunakan dalam penelitian diabetes. Damayanti (2006) menambahkan, bahan ini digunakan untuk menginduksi diabetes tipe 1, hiperglikemia, dan stress oksidatif pada hewan pengerat. Injeksi streptozotocin secara intramuskular dan subcutan tidak dianjurkan, karena obat dianggap mengalami degradasi di dalam tubuh sebelum mencapai target organ yaitu pankreas.

Penelitian yang dilakukan oleh Nurdiana dkk (1998) telah membuktikan bahwa penyuntikan streptozotocin intraperitoneal dan intravena dapat menginduksi Diabetes Mellitus yang disertai dengan sindroma diabetes. Streptozotocin dapat (1) menggagalkan penggunaan glukosa disebabkan alkilasi terhadap protein yang berperan dalam uptake dan metabolisme glukosa, (2) merusak mitokondria dan menggagalkan proses oksidasi, (3) merusak DNA. Akibat yang ditimbulkan dari faktor-faktor tersebut adalah terganggunya persediaan energi sehingga terjadi kematian sel-sel β pankreas.

Pemberian dosis rendah streptozotocin secara berulang 5 x 30-40 mg/kg BB dapat menyebabkan perusakan sel β pankreas dan insulitis yang menunjukkan pada

diabetes tipe 1 yang tergantung pada insulin (IDDM). Keberhasilan dari diabetes pada hewan coba yang diinduksi streptozotocin ini tergantung pada jenis kelamin dan strain. Mencit jantan lebih memberikan hasil yang memuaskan pada induksi diabetes dengan streptozotocin ini (Khan, 1995).

Streptozotocin pada hewan coba dapat menginduksi perkembangan *hiperglicemia* yang lambat, kemudian diikuti dengan penyusupan *lymphocytic* pulau pankreas lalu menyebar ke seluruh duktus pankreas. Selanjutnya limfosit akan menghancurkan sel β dalam islet pankreas dan akhirnya menyempurnakan terjadinya Diabetes Mellitus (Damayanti, 2006).

2.6 Tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus merupakan salah satu hewan darat berkaki empat yang telah diciptakan oleh Allah dan telah membawa banyak manfaat, salah satunya dalam proses penelitian sebagai hewan coba. Sebagaimana firman Allah dalam surat An-Nur ayat 45 tentang penciptaan hewan sebagai berikut :

وَاللَّهُ خَلَقَ كُلَّ دَابَّةٍ مِّن مَّاءٍ فَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ بَطْنِهِ ۖ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ رِجْلَيْنِ وَمِنْهُمْ مَّن

يَمْشِي عَلَىٰ أَرْبَعٍ ۗ خَلَقَ 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-Nur/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 di atas kakinya tersebut, ada yang berkaki dua dan ada yang berkaki empat (Rossidy, 2008).

Menurut Kusumawati (2004), bahwa penggunaan tikus berbeda dengan mencit sebagai hewan coba untuk pengambilan sampel darah dan pengukuran kadar enzim. Hal ini dikarenakan ukuran tubuh tikus lebih besar, darahnya lebih banyak sehingga dapat diambil sebagai sampel penelitian.

Data biologi tikus dapat dilihat pada tabel 2.6 berikut (Kusumawati, 2004) :

Tabel 2.6 Data Biologi Tikus

Lama hidup (tahun)	2,5 – 3
Temperatur tubuh (°C)	37,5
Kebutuhan air (ml/100g BB)	8 – 11
Kebutuhan makanan (g/100g BB)	5
Frekuensi jantung (per menit)	330 – 480
Frekuensi respirasi (per menit)	66 – 114
SGPT (U/l)	17,5 – 30,2
Kadar Glukosa Darah (mg/dl)	50 – 135

Pada penelitian ini, tikus dipilih menjadi subyek eksperimental sebagai bentuk relevansinya pada manusia. Walaupun tikus mempunyai struktur fisik dan anatomi yang berbeda dengan manusia, tetapi tikus adalah hewan mamalia yang mempunyai beberapa ciri fisiologi dan biokimia yang hampir menyerupai manusia (Syahrin, 2006).