

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. Diabetes Mellitus

#### 1. Definisi

Diabetes Mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Hiperglikemia didefinisikan sebagai kadar glukosa puasa yang lebih tinggi dari 110 mg/dL. Kadar glukosa serum puasa normal adalah 70 sampai 110 mg/dL. Glukosa difiltrasi oleh glomerulus dan hampir semuanya difiltrasi oleh tubulus ginjal selama kadar glukosa dalam plasma tidak melebihi 160-180 mg/dL (ADA, 2010).

#### 2. Klasifikasi

Klasifikasi DM yang dianjurkan oleh *American Diabetes Association* (ADA) dalam *Standards of Medical Care in Diabetes* (2009) adalah :

1. Diabetes Mellitus tipe 1 merupakan destruksi sel beta, biasanya menjurus ke defisiensi insulin absolut, seperti : Autoimun (*immune mediated*) dan Idiopatik.

2. Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan resistensi insulin yang predominan dengan defisiensi insulin relatif menuju ke defek sekresi insulin yang predominan dengan resistensi insulin.
3. Diabetes Mellitus tipe lain (Defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin, endokrinopati, infeksi, imunologi).
4. Diabetes Mellitus kehamilan merupakan kondisi diabetes atau intoleransi glukosa yang didapati selama masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua atau ketiga (Sudoyo, 2010).

### **3. Patofisiologi**

Diabetes Mellitus merupakan suatu keadaan hiperglikemia yang bersifat kronik yang dapat mempengaruhi metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. DM disebabkan oleh ketidakseimbangan persediaan insulin atau tak sempurnanya respon seluler terhadap insulin, ditandai dengan tidak teraturnya metabolisme. Orang dengan metabolisme yang normal mampu mempertahankan kadar glukosa darah antara 80-140 mg/dl dalam kondisi asupan makanan yang berbeda-beda pada orang non diabetik kadar glukosa darah dapat meningkat antara 120–140 mg/dl setelah makan namun keadaan ini akan kembali menjadi normal dengan cepat. Sedangkan kelebihan glukosa darah diambil dari darah dan disimpan sebagai glikogen dalam hati dan sel-sel otot (glikogenesis). Kadar glukosa darah normal dipertahankan selama keadaan puasa, karena glukosa dilepaskan dari cadangan tubuh (glikogenolisis) dan glukosa yang baru dibentuk dari trigliserida (glukoneogenesis). Glukoneogenesis menyebabkan metabolisme

meningkat kemudian terjadi proses pembentukan keton (ketogenesis) terjadi peningkatan keton didalam plasma akan menyebabkan ketonuria (keton didalam urin) dan kadar natrium serta PH serum menurun yang menyebabkan asidosis (Price, 2006).

Resistensi sel terhadap insulin menyebabkan gangguan glukosa oleh sel menjadi menurun sehingga kadar glukosa darah dalam plasma tinggi (hiperglikemia). Jika hiperglikemianya melebihi ambang ginjal maka timbul glikosuria. Glikosuria ini menyebabkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran kemih (poliuri) dan timbul rasa haus (polidipsi) sehingga terjadi dehidrasi, Glukosuria menyebabkan keseimbangan kalori negatif sehingga menimbulkan rasa lapar (polifagi), polifagi juga disebabkan oleh starvasi (kelaparan sel). Pada pasien DM penggunaan glukosa oleh sel juga menurun mengakibatkan penggunaan glukosa oleh sel juga menurun mengakibatkan produksi metabolisme energi menjadi menurun sehingga tubuh menjadi lemah (Price, 2006).

## **5. Diagnosis**

Kriteria diagnosis DM, yaitu bila kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl, kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl, kadar glukosa darah 2 jam setelah makan  $\geq 200$  mg/dl, Gula Darah Puasa (GDP) terganggu bila GDP 100-125 mg/dl, dan normal bila GDP  $<100$  mg/dl (Sudoyo, 2007).

## **6. Terapi dan Pencegahan**

Terapi dasar adalah kendalikan kadar gula darah, kendalikan tekanan darah dan kendalikan lemak darah dan mengubah gaya hidup seperti pengaturan diet, menurunkan berat badan bila berlebih, latihan fisik, menghentikan kebiasaan merokok, juga tindakan preventif terhadap penyakit kardiovaskular (Suwitra, 2006).

### **1. Pengendalian Kadar Gula Darah**

Kadar gula darah preprandial 90-130 mg/dl, post-prandial <180 mg/dl (Suwitra, 2006).

### **2. Pengendalian Tekanan Darah**

Pengendalian tekanan darah <130/90 mmHg. Memberi efek baik terhadap ginjal dan organ kardiovaskular (Suwitra, 2006).

### **3. Pengaturan Diet**

Pasien DM cenderung mengalami keadaan dislipidemia. Keadaan ini diatasi dengan diet dan obat. Dislipidemia diatasi dengan target LDL kolesterol <100 mg/dl pada pasien DM dan <70 mg/dl bila sudah ada kelainan kardiovaskular (Suwitra, 2006).

## **B. Metabolisme Lemak pada DM**

Kelainan utama metabolisme lemak pada DM adalah peningkatan katabolisme lipid, dengan peningkatan pembentukan benda-benda keton, dan penurunan sintesis asam lemak dan gliserida. Manifestasi kelainan metabolisme lipid

demikian menonjol sehingga DM merupakan suatu penyakit metabolisme lemak (Ganong, 2002).

Ciri spesifik dislipidemia pada resistensi insulin adalah peningkatan trigleserida (TG), penurunan HDL, peningkatan *small dense* LDL meskipun total LDL keadaan normal. Dislipidemia diduga berhubungan dengan hiperinsulinemia. Pada resistensi insulin terjadi peningkatan lipolisis, sehingga terjadi peningkatan asam lemak bebas dalam plasma yang selanjutnya akan meningkatkan uptake asam lemak bebas kedalam liver. Disamping itu terjadi peningkatan sintesis TG de novo di liver karena hiperinsulinemia merangsang ekspresi *sterol regulation element binding protein* (SREBPIc), protein ini berfungsi sebagai faktor transkripsi yang mengaktifasi gen yang terlibat lipogenesis di liver. Protein kolesterol *ester transferase* dan *hepatic lipase* juga meningkat, yang melibatkan peningkatan VLDL 1 yang kemudian menjadi *small dense* LDL. Peningkatan kadar VLDL1 ini menyebabkan peningkatan katabolisme HDL sehingga HDL menjadi rendah. Beberapa mekanisme diatas menerangkan bahwa rendahnya HDL, tinginya TG dan *small dense* LDL pada pola dislipidemi disebut diabetic dyslipidemia yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler (Rohman, 2007).

## C. HDL

### 1. Pengertian

*High Density Lipoprotein* (HDL) adalah lipoprotein berdensitas tinggi, terutama mengandung protein. HDL diproduksi di hati dan usus halus. HDL mengambil kolesterol dan fosfolipid yang ada di dalam darah dan menyerahkannya ke lipoprotein lain untuk diangkut kembali atau dikeluarkan dari tubuh (Murray, 2009). Untuk menilai tinggi rendahnya HDL, Menurut (*National cholesterol Education Program, Adult Panel Treatment*) NCEP ATP III yaitu kadar HDL rendah  $\leq 40$  mg/dl dan kadar HDL tinggi  $\geq 60$  mg/dl. Peranan HDL adalah melindungi lipoprotein dari oksidasi dan menghambat oksidasi LDL. HDL merupakan lipoprotein yang berperan pada Jalur *Reverse Cholesterol Transport* yang merupakan proses yang membawa kolesterol dari jaringan kembali ke hepar (Murray, 2003).

*High Density Lipoprotein* (HDL) merupakan molekul lipoprotein yang paling kecil dengan diameter 75-100 Å, HDL adalah lipoprotein yang mempunyai kepadatan yang tinggi. Densitas lipoprotein akan meningkat apabila kadar proteinnya naik dan kadar lemaknya berkurang. HDL disintesis dan disekresi oleh hati dan usus. HDL berfungsi sebagai pengangkut kolesterol dalam darah dari jaringan tubuh ke hati, jadi kebalikan dari fungsi LDL (Tirtawinata, 2006).

*High Density Lipoprotein* (HDL) kolesterol adalah lipoprotein yang mengandung banyak protein dan sedikit lemak. HDL bertindak seperti

*vacuum cleaner* yang menghisap sebanyak mungkin kolesterol berlebih. HDL memungut kolesterol ekstra dari sel-sel dan jaringan-jaringan untuk kemudian dibawa ke hati, dan menggunakannya untuk membuat cairan empedu atau mendaurulangnya (Mason *et al.*, 2008).

## 2. Struktur dan Fungsi

*High Density Lipoprotein* (HDL) adalah partikel lipoprotein yang terkecil, memiliki densitas yang paling tinggi karena lebih banyak mengandung protein daripada kolesterol. HDL mempunyai berat jenis paling tinggi dan kandungan protein serta fosfolipid paling besar. Ada tiga macam HDL yaitu, HDL<sub>1</sub>, HDL<sub>2</sub> dan HDL<sub>3</sub>. *High Density Lipoprotein* (HDL) disebut juga  $\alpha$ -lipoprotein mengandung 30% protein dan 48% lemak. HDL dikatakan kolesterol baik karena berperan membawa kelebihan kolesterol di jaringan kembali ke hati untuk diedarkan kembali atau dikeluarkan dari tubuh. HDL ini mencegah terjadinya penumpukkan kolesterol di jaringan, terutama di pembuluh darah. Kadar HDL menurun biasanya terlihat pada pria, obesitas, Diabetes Mellitus, hipertrigliseridemia, dan lipoproteinemia sedangkan peningkatan HDL terjadi pada wanita, penurunan berat badan, olahraga teratur, dan berhenti merokok (Murray, 2009).

Hati mensintesis lipoprotein sebagai kompleks dari apolipoprotein dan fosfolipid yang membentuk partikel kolesterol bebas, kompleks ini mampu mengambil kolesterol yang dibawa secara internal dari sel melalui interaksi dengan *ATP-binding cassette transporter AI* (ABCA1). Suatu enzim plasma yang disebut *Lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT) mengkonversi

kolesterol bebas menjadi kolesterol ester (bentuk yang lebih hidrofobik dari kolesterol), yang kemudian tersekuestrasi ke dalam inti dari partikel lipoprotein akhirnya menyebabkan HDL yang baru disintesis berbentuk bulat (Muray, 2009).

*High Density Lipoprotein* (HDL) mengangkut kolesterol sebagian besar ke hati atau organ steroidogenik seperti adrenal, ovarium, dan testis oleh kedua jalur langsung dan tidak langsung. Pada manusia, mungkin jalur yang paling relevan adalah yang tidak langsung, yang dimediasi oleh *Cholesterol Ester Transfer Protein* (CETP). Protein ini merubah trigliserida dari *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) terhadap ester kolesterol HDL. Sebagai hasilnya, VLDL diproses untuk LDL, yang dibuang dari sirkulasi oleh reseptor LDL jalur. Trigliserida tidak stabil dalam HDL, tetapi terdegradasi oleh hepatic lipase sehingga, akhirnya, partikel HDL kecil yang tersisa, yang akan memulai kembali penyerapan kolesterol dari sel (Muray, 2009).

Kolesterol yang ditranspor ke hati akan dieksresikan ke empedu usus baik secara langsung maupun tidak langsung setelah konversi menjadi asam empedu. Pengiriman kolesterol HDL ke adrenal, ovarium, dan testis penting untuk sintesis hormon steroid (Murray, 2009). HDL membawa banyak lemak dan protein, beberapa di antaranya memiliki konsentrasi yang sangat rendah, tetapi secara biologis sangat aktif. HDL dan protein dan lipid membantu untuk menghambat oksidasi, peradangan, aktivasi endothelium, koagulasi, dan agregasi platelet. Semua sifat ini dapat berkontribusi pada



kemampuan HDL untuk melindungi dari aterosklerosis, dan belum diketahui mana yang paling penting (Daniil *et al.*, 2011).

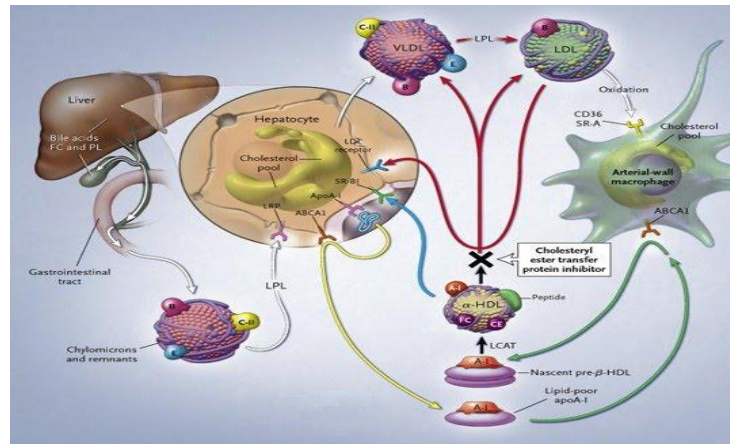
*High Density Lipoprotein* (HDL) juga memiliki efek antioksidan dan antiinflamasi dimana salah satu atau semua fungsi-fungsi transportasi nonlipid HDL berkontribusi pada perlindungan terhadap aterosklerosis (Daniil dkk., 2011). HDL berperan sebagai antioksidan dan antitrombosis selain perannya dalam transpor lipid dalam darah. HDL juga penting untuk memelihara kondisi normal endotel pembuluh darah, menghambat apoptosis sel dan berperan dalam perbaikan endotel yang rusak (Barter, 2004).

*High Density Lipoprotein* (HDL) diduga memiliki efek antiaterogenik, antara lain menghambat oksidasi LDL, menghambat inflamasi endotel, meningkatkan produksi nitrit oksida endotel, meningkatkan bioavailabilitas prostasiklin, dan menghambat koagulasi dan agregasi platelet. Namun, mekanisme molekular terhadap masing-masing efek tersebut belum dapat dijelaskan (Daniil, 2011). HDL cenderung membawa kolesterol menjauhi arteri dan kembali ke hati, menyingkirkan kolesterol yang berlebihan di plak atheroma dan menghambat perkembangan plak selama proses atherogenesis (Guyton, 2009).

### 3. Metabolisme

*High Density Lipoprotein* (HDL) dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, dan E: dan disebut *HDLnascent*. *HDL nascent* berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. *HDL nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, *HDL nascent* berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh *HDL nescent*, kolesterol (kolesterol bebas) dibagian dalam dari makrofag harus dibawa kepermukaan membran sel mekrofag oleh suatu transporter yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1* atau disingkat ABC-1 (Adam, 2006).

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester enzim *lecithin cholestrol acyltransferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* dikenal dengan SR-B1. Jalur kedua dari VLDL dan *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL) dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai “penyiap” kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Adam, 2006).



**Gambar 3.** Jalur reverse cholesterol transport

Sumber : (Sudoyo, 2006).

## D. Dislipidemia dan Pengobatannya

### 1. Dislipidemia

Dislipidemia adalah kelainan dari metabolisme lipoprotein yaitu overproduksi atau defisiensi dari lipoprotein tertentu. Dislipidemia dapat bermanifestasi dengan peningkatan konsentrasi kolesterol total, LDL dan trigliserida serta penurunan HDL dalam darah. Kebanyakan dislipidemia yang terjadi adalah peningkatan lipid darah, berkaitan dengan pola makan dan gaya hidup santai, makanan yang kaya akan kolesterol dan asam lemak jenuh dapat menekan pembentukan reseptor LDL, sehingga meningkatkan kolesterol di dalam darah (Grundy *et al.*, 2004).

Dislipidemia dalam jangka waktu panjang menyebabkan terjadinya atheroskeloris yang berdampak sebagai penyakit kardiovaskular (Grundy *et al.*, 2004). Total kolesterol yang tinggi merupakan faktor risiko yang sangat penting dalam timbulnya penyakit kardiovaskular (Kumar *et al.*, 2009).

## 1. Pengobatan Dislipidemia

Pengobatan Dislipidemia lebih baik ditekankan pada non farmakologi (diet rendah lemak dan kolesterol, karena dengan menurunkan berat badan dapat mengontrol dislipidemia) dan farmakologi (obat antilipidemik diberikan hanya sebagai penunjang pengobatan) (Kumalasari, 2005).

### A. Upaya non farmakologis

#### 1. Terapi diet

Menilai pola makan pasien, kepatuhan penderita terhadap diet merupakan salah satu usaha untuk tercapainya tujuan pengobatan.

Pada pasien dislipidemia, apabila penderita tidak mampu mengontrol makanannya maka dapat menyebabkan terjadinya jantung koroner (Sitorus, 2006).

#### 2. Latihan jasmani

Latihan fisik dapat meningkatkan kadar HDL, menurunkan trigliserida, menurunkan LDL dan menurunkan berat badan.

### B. Farmakologis

Tujuan dari pengelolaan dislipidemia jangka pendek adalah untuk mengontrol kadar LDL dan HDL dalam darah, dan menghilangkan keluhan maupun gejala yang terjadi pada penderita dislipidemia. Tujuan jangka panjang untuk mencegah terjadinya jantung koroner. Cara penanganannya dengan menormalkan kadar kolesterol LDL dan HDL dalam darah (Anwar bahri, 2004).

Mekanisme kerja obat antilipidemik antara lain (Kumalasari, 2005). :

- a) Menghambat biosintesis kolesterol atau prekursornya
- b) Menurunkan tingkat lipoprotein dan pra-lipoprotein
- c) Menghilangkan lemak
- d) Mempercepat ekstrak lipid dan menghambat penyerapan kolesterol.

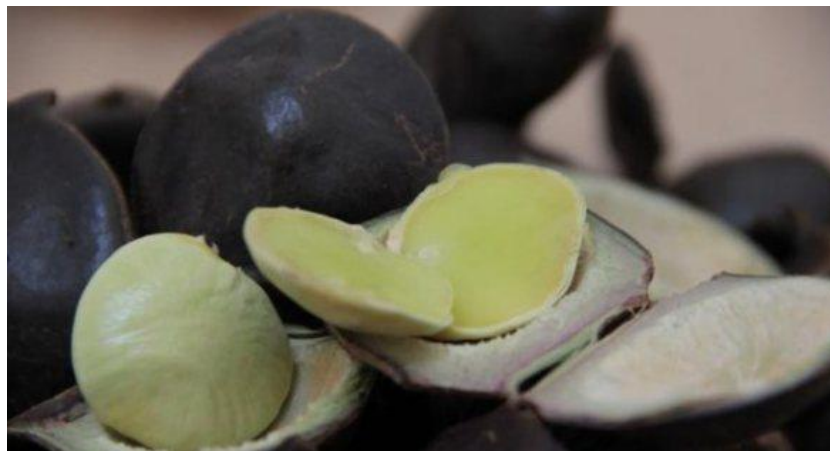
Modifikasi pola makan dan gaya hidup dapat membantu meningkatkan HDL-C yang rendah, selain itu merokok juga dapat menurunkan kadar HDL-C, latihan aerobik dan latihan kekuatan dapat meningkatkan kadar HDL-C, penurunan berat badan pada orang yang kelebihan berat badan juga meningkatkan kadar HDL-C. Kumalasari (2005) menyatakan, beberapa jenis obat diketahui menyekat pembentukan kolesterol pada berbagai tahap di dalam lintasan biosintesis. Terapi farmakologi yang tersedia masih menimbulkan banyak efek samping seperti miopati, rash, eksem, dispepsia, nyeri ulu hati, hepatotoksik, dan teratogenik (Suyatna, 2007).

## **E. Jengkol**

### **1. Definisi Jengkol**

Jengkol adalah tumbuhan khas di wilayah Asia Tenggara. Bijinya banyak digemari di Malaysia, Thailand, dan Indonesia sebagai bahan pangan. Tumbuhan ini merupakan pohon di bagian barat Nusantara, tingginya sampai 26 m, dibudidayakan secara umum oleh penduduk di Jawa dan di beberapa daerah tumbuh menjadi liar (Ellysa, 2011).

Biji berbentuk bulat pipih, berkeping dua, dan berwarna putih kekuningan (Hutapea, 1994). Tumbuhan ini memiliki akar tunggang, buahnya berwarna coklat kotor, batang tegak, bulat, berkayu, banyak percabangan. Salah satu tumbuhan yang dapat digunakan sebagai obat yaitu tumbuhan jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.) (Tjitrosoepomo, 2004). Kulit buahnya dapat digunakan untuk obat borok, luka bakar dan pembasmi serangga, daunnya berkhasiat sebagai obat eksim, kudis, luka dan bisul, sedangkan kulit batangnya sebagai penurun kadar gula darah (Ellysa, 2011). Biji, kulit batang dan daun jengkol mengandung saponin, flavonoid dan tanin (Hutapea, 1994). Ekstrak air dari kulit buah jengkol mengandung senyawa alkaloid, tanin, saponin dan flavonoid (Ellysa, 2011).



**Gambar 4.** Jengkol (*Pithecellobium lobatum* Benth.)

Sumber : (Cholisoh, 2008).

## 2. Klasifikasi (Pandey, 2003) :

Divisi	:	Spermatophyta
Subdivisi	:	Angiospermae
Kelas	:	Dicotyledoneae
Bangsa	:	Fabales
Suku	:	Mimosaceae
Marga	:	Pithecellobium
Spesies	:	<i>Pithecellobium lobatum</i> Benth.

Sinonim dari tumbuhan jengkol, antara lain: *Zygia jiringa* (Jack) Kosterm.,  
*Pithecellobium jiringa* (Jack) Prain ex King.

## 3. Kandungan

Biji, kulit batang dan daun jengkol mengandung saponin, flavonoid dan tanin (Depkes RI, 1995). Buah jengkol mengandung karbohidrat, protein, vitamin A, vitamin B, vitamin C, fosfor, kalsium, zat besi, alkaloid, steroid, glikosida, tanin, flavonoid dan saponin (Eka, A, 2007).

- a. Saponin menghambat absorpsi glukosa sehingga dapat berguna sebagai agen terapi diabetes mellitus sebagai agen preventif diabetes (Mikito *et al.*, 1995).
- b. Flavonoids sebagai antioksidan, dapat melindungi kerusakan progresif sel  $\beta$  pankreas oleh karena stress oksidatif, sehingga dapat menurunkan kejadian diabetes mellitus (Song *et al.*, 2005). Flavonoid mempunyai beberapa macam fungsi, yaitu antimikroba, insektisida, antioksidan,

antivirus, sitotoksik, antiinflamasi, antihipertensi, analgetik, antialergi (Asih *et al.*, 2009). Flavonoid dapat mencegah oksidasi LDL 20 kali lebih kuat daripada vitamin E. Flavonoid terbukti mempunyai efek biologis yang sangat kuat sebagai antioksidan, menghambat penggumpalan 23 keping-keping sel darah, merangsang produksi oksidasi nitrit yang dapat melebarkan pembuluh darah, dan juga menghambat pertumbuhan sel kanker (Winarsi, 2007).

- c. Tanin, senyawa ini diketahui memacu *uptake* glukosa dengan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan mencegah adipogenesis (Muthusamy *et al.*, 2008) sehingga timbunan kedua sumber kalori ini dalam darah dapat dihindari.

Berdasarkan percobaan analisis fitokimia oleh Elysa pada tahun 2011, didapatkan bahwa terdapat kandungan senyawa saponin, flavonoids dan tanin dari biji jengkol.



**Tabel 1.** Hasil Skrining Fitokimia Simplisia Biji Jengkol

No	Skrining	Hasil
1.	Alkaloid	+
2.	Flavonoid	+
3.	Glikosida	+
4.	Saponin	+
5.	Tanin	+
6.	Triterpenoid/ steroid	+

Keterangan : + = mengandung golongan senyawa

- = tidak mengandung golongan senyawa

Sumber : (Elysa, 2011).

#### 4. Kandungan dan Manfaat Lainnya

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tanaman jengkol banyak mengandung zat, antara lain adalah sebagai berikut: protein, kalsium, fosfor, asam jengkolat, vitamin A dan B1, karbohidrat, minyak atsiri, saponin, alkaloid, terpenoid, steroid, tanin, dan glikosida. Karena kandungan zat-zat tersebut di atas, maka jengkol memberikan petunjuk dan peluang sebagai bahan obat, seperti yang telah dimanfaatkan orang pada masa lalu (Pitojo, 1994).

#### F. Aloksan Untuk Induksi Diabetes

Aloksan adalah senyawa kimia tidak stabil dan senyawa hidrofilik. Waktu paruh aloksan pada pH 7,4 dan suhu 37<sup>0</sup>C adalah 1,5 menit. Aloksan

merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi binatang percobaan untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) secara cepat. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan. Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan 120-150 mg/kgbb (Yuriska, 2009). Aloksan dapat menyebabkan Diabetes Mellitus tergantung insulin pada binatang tersebut (aloksan diabetes) (Filipponi *et al.*, 2008). Kemampuan aloksan untuk dapat menimbulkan diabetes juga tergantung pada jalur penginduksian, dosis, hewan percobaan dan status gizinya (Amm, 2009).

Mekanisme kerja aloksan diawali dengan ambilan aloksan ke dalam sel-sel  $\beta$  pankreas dan kecepatan ambilan ini akan menentukan sifat diabetogenik aloksan. Ambilan ini juga dapat terjadi pada hati atau jaringan lain, tetapi jaringan tersebut relatif lebih resisten dibanding pada sel-sel  $\beta$  pankreas. Sifat inilah yang melindungi jaringan terhadap toksisitas aloksan (Amm, 2009).

Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial didalam sel beta pankreas sehingga menyebabkan berkurangnya granula-granula pembawa insulin di dalam sel beta pankreas. Aloksan meningkatkan pelepasan insulin dan protein dari sel beta pankreas tetapi tidak berpengaruh pada sekresi glukagon. Efek ini spesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aloksan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas (Watkins, 2008).

Toksisitas yang disebabkan oleh aloksan dimulai dengan terbentuknya radikal bebas dari reaksi redoks. Radikal hidroksil inilah yang memiliki peran penting pada kerusakan sel beta pankreas. Sel beta pankreas memiliki kemampuan antioksidan yang sangat rendah dibanding hati, sehingga dengan mudah terjadi nekrosis yang membuat menurunnya kemampuan untuk mensekresikan insulin. Aloksan juga secara selektif menghambat sekresi insulin pada sel beta pankreas melalui penghambatan pada glukokinase, yang merupakan sensor adanya glukosa pada sel beta pankreas, melalui oksidasi thiol pada enzim sehingga merusak metabolisme oksidatif dan fungsi sensor glukosa pada sel beta pankreas (Lenzen, 2007).

#### **G. Tikus (*Rattus norvegicus*)**

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan hewan pengerat dan sering digunakan sering sebagai hewan percobaan atau digunakan untuk penelitian dikarenakan tikus merupakan hewan yang mewakili dari kelas mamalia, yang mana manusia juga merupakan dari golongan mamalia sehingga homogenitas, kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimia, sistem reproduksi, pernafasan, peredaran darah, gen serta ekskresi menyerupai manusia (Demetrius, 2005).

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) juga memiliki beberapa sifat menguntungkan seperti: cepat berkembang biak, mudah dipelihara dalam jumlah banyak, lebih tenang, dan ukurannya lebih besar daripada mencit. Tikus putih juga memiliki

ciri-ciri albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badanya, pertumbuhannya cepat, tempramennya baik, kemampuan laktasi tinggi, dan tahan terhadap perlakuan. Keuntungan utama tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur *Sprague Dawley* adalah ketenangan dan kemudahan penanganannya (Isroi, 2010).

Tikus (*Rattus norvegicus*) diklasifikasikan sebagai berikut (Myers, 2004).

Kingdom	:	Animalia
Phylum	:	Chordata
Sub Phylum	:	Vertebrata
Class	:	Mammalia
Sub Class	:	Theria
Ordo	:	Rodentia
Sub Ordo	:	Myomorpha
Family	:	Muridae
Sub Family	:	Murinae
Genus	:	Rattus
Spesies	:	Rattus norvegicus
Galur	:	<i>Sprague Dawley</i>

Berat badan tikus laboratorium lebih ringan dibandingkan dengan berat badan tikus liar. Biasanya pada umur empat minggu beratnya 35-40 gram, dan berat dewasa rata-rata 200-250 gram (FKH UGM, 2006), hidung tumpul dengan panjang 18-25 cm, kepala dan badan lebih pendek dari ekornya, serta telinga 27 keeping kecil dan tidak lebih dari 20-23 mm (Depkes, 2013).

Tikus yang digunakan dalam penelitian adalah galur *Sprague Dawley* berjenis kelamin jantan berumur 3–4 bulan. Tikus *Sprague Dawley* dengan jenis kelamin betina tidak digunakan karena kondisi hormonal yang sangat berfluktuasi pada saat mulai beranjak dewasa, sehingga dikhawatirkan akan memberikan respon yang berbeda dan dapat mempengaruhi hasil penelitian (Harkness dan Wagner, 1983).



**Gambar 4.** Tikus (*Rattus norvegicus*)

Sumber : (Cholisoh, 2008)