

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes melitus

2.1.1 Definisi

Menurut WHO (1999), diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronik dengan ditandai adanya peningkatan hiperglikemi secara terus menerus (kadar glukosa darah melebihi batas normal) dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein akibat dari kelainan sekresi insulin, aksi insulin atau keduanya. Diabetes melitus dapat diartikan juga sebagai suatu penyakit metabolik multifaktor yang ditandai dengan hiperglikemia kronis, abnormalitas lipoprotein, dan peningkatan *basal metabolic rate* (Sharma, *et al.*, 2010), serta peningkatan *Reactive oxygen species* (ROS) lebih dari normal yang disebabkan oleh proses metabolisme (Kaneto *et al.*, 2010).

2.1.2 Epidemiologi

Secara global, di tahun 2013 tercatat 382 juta orang di dunia menderita diabetes melitus berusia antara 40 sampai 59 tahun dan diperkirakan jumlahnya akan meningkat menjadi 592 juta di tahun 2035. Kebanyakan diabetes melitus adalah diabetes melitus tipe dua, selain itu juga diabetes melitus gestasional menyumbang 21 juta kasus di dunia. Diabetes melitus berada di posisi keempat-kelima urutan penyakit yang menyebabkan kematian pada negara maju dan terbukti menjadi penyakit epidemi di negara berkembang dengan 5.1 juta orang yang meninggal pada tahun 2013 atau dengan kata lain ada penderita yang meninggal setiap 6 detik karena penyakit ini. Di Indonesia sendiri terdapat 8,5 juta penduduknya yang menderita diabetes melitus dan menempati urutan ke-7 teratas

negara dengan penduduk diabetes melitus terbanyak. Diabetes melitus juga menyebabkan masalah keuangan dimana 548 miliar dolar dikeluarkan pada tahun 2013 hanya untuk penyakit ini atau 11% dari total pengeluaran seluruh dunia dan diperkirakan pada tahun 2035 pengeluaran yang dibutuhkan mencapai 678 miliar dolar (International Diabetes Federation, 2013).

2.1.3 Klasifikasi

Ada dua bentuk dari diabetes melitus: tipe 1 dan 2. Pada diabetes melitus tipe 1 atau diabetes melitus dependen insulin, sel β pankreas rusak secara progresif sehingga hanya sedikit sekresi insulin yang keluar bahkan sampai tidak ada. Diabetes melitus tipe 2 atau diabetes melitus non dependen insulin, merupakan gangguan resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas (Zhang *et al.*, 2006).

2.1.3.1 Diabetes melitus Tipe 1

Salah satu jenis diabetes melitus yang muncul 5-10% dari total pengidap diabetes melitus, sebelumnya jenis ini lebih dikenal dengan *Insulin Dependent Diabetes melitus* (IDDM) atau *Juvenile-onset Diabetes melitus*. Jenis ini disebabkan oleh destruksi dari sel β pankreas. Pada tahap akhir tipe ini, ada sedikit atau bahkan tidak ada sekresi insulin (*American Diabetes Association*, 2015).

2.1.3.2 Diabetes melitus Tipe 2

Jenis ini muncul pada 90-95% pengidap diabetes melitus, sebelumnya lebih dikenal dengan *Non Insulin Dependent Diabetes melitus* (NIDDM), atau diabetes melitus onset dewasa, yang meliputi individu dengan resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif. Jenis ini umumnya tidak memerlukan pengobatan insulin seumur hidupnya.

Kebanyakan pasien diabetes melitus tipe 2 didahului dengan obesitas, dan obesitas sendiri merupakan salah satu penyebab resistensi insulin. Pasien yang tidak diklasifikasikan sebagai obesitas ketika diukur dengan pengukuran berat badan konvensional mungkin memiliki persentase lemak tubuh yang tinggi dan kebanyakan terdistribusi di perut. Diabetes melitus tipe ini kebanyakan tidak terdiagnosa sampai bertahun-tahun karena hiperglikemi meningkat secara bertahap dan pada tahap awal penyakit ini terkadang tidak parah sehingga pasien tidak menyadarinya. Namun demikian, pasien akan mengalami peningkatan resiko dari komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Pasien dengan tipe ini mungkin memiliki kadar insulin normal atau bahkan meningkat, karena ketika kadar glukosa darah meningkat akan terjadi peningkatan kadar insulin untuk mengkompensasi kadar glukosa darah serta resistensi yang terjadi. Resistensi insulin berbanding lurus dengan umur, obesitas, serta kurangnya aktifitas olahraga (*American Diabetes Association*, 2015).

2.1.4 Manifestasi Klinis

Menurut International Diabetes Federation (2013), pada penderita diabetes melitus tipe 1 ditemukan tanda tanda seperti polidipsi dan mulut kering, poliuri, mudah lelah, polifagi, penurunan berat badan secara cepat, penyembuhan luka yang lama, infeksi rekuren serta penglihatan kabur. Pada diabetes melitus tipe 2, ditemukan tanda tanda obesitas, pola makan yang buruk, tidak ada aktifitas fisik, riwayat keturunan, etnik, serta tinggi glukosa darah ketika hamil yang bisa berefek pada anak.

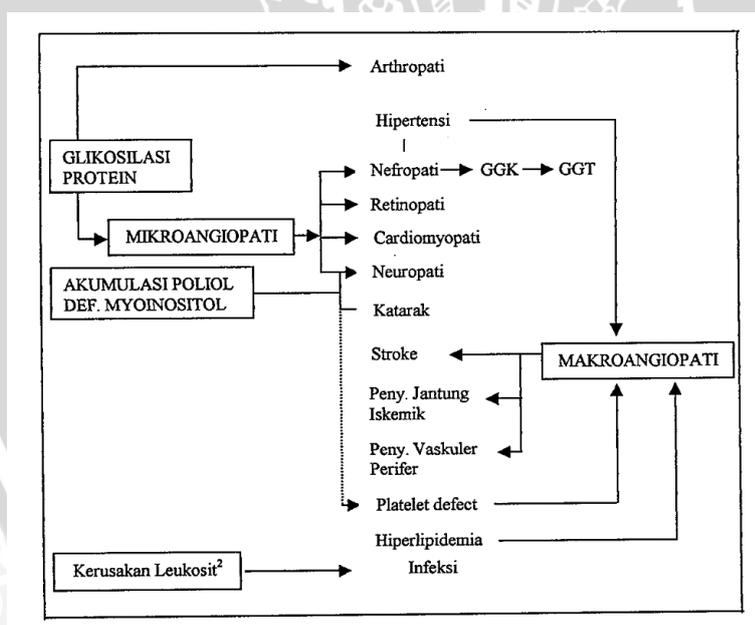
2.1.5 Diagnosis

Seseorang didiagnosis menderita diabetes melitus apabila kadar plasma glukosa puasa ≥ 7.0 mmol (126 mg/dL). Yang dimaksud gula darah puasa adalah

tidak adanya intake kalori selama minimal 8 jam. Selain itu juga bila kadar plasma glukosa acak ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) dan disertai gejala klasik seperti poliuri, polidipsi, dan penurunan berat badan yang tidak jelas.

2.1.6 Komplikasi

Menurut Arsono (2005) secara umum penyebab komplikasi diabetes melitus adalah penyakit mikrovaskuler dan makrovaskuler. Kerusakan vaskuler merupakan gejala khas dan dikenal dengan nama diabetik angiopati. makroangiopati biasanya muncul sebagai gejala klinik berupa penyakit jantung iskemik dan pembuluh darah perifer, sedangkan mikroangiopati bermanifestasi retinopati, nefropati, neuropati.



Gambar 2.1 Patogenesis Komplikasi Diabetes melitus

Menurut *International Diabetes Federation* (2013), beberapa komplikasi dari diabetes melitus antara lain:

1. Gangguan ginjal atau nefropati, merupakan penyakit yang sangat sering muncul pada penderita diabetes melitus dibandingkan tanpa diabetes melitus dan diabetes melitus sendiri merupakan penyebab utama dari penyakit ginjal kronik. Hal ini disebabkan karena kerusakan pada pembuluh darah kecil yang menyebabkan penurunan atau kegagalan fungsi ginjal.
2. Gangguan kardiovaskular, merupakan penyakit yang paling banyak menyebabkan kematian dan kecacatan pada penderita diabetes melitus. Contohnya adalah angina, miokard infark, stroke, *peripheral artery disease*, dan gagal jantung kongestif. Penderita diabetes melitus dengan hipertensi, kolesterol tinggi, dan faktor resiko lain dapat meningkatkan resiko dari komplikasi kardiovaskular.
3. Gangguan mata khususnya retinopati merupakan salah satu komplikasi dari diabetes melitus yang bisa menyebabkan gangguan penglihatan serta kebutaan. Penyebab utama retinopati adalah gabungan antara hipertensi, tingginya gula darah serta kolesterol. Hal ini dikarenakan pembuluh darah yang mensuplai retina terblok atau mengalami kerusakan yang bisa menyebabkan kerusakan permanen retina.
4. Gangguan saraf, ketika gula darah dan tekanan darah sangat tinggi maka diabetes melitus dapat menyebabkan kerusakan pada saraf atau neuropati. Kerusakan ini dapat menyebabkan gangguan pada pencernaan dan sistem urin, disfungsi ereksi dan beberapa fungsi lainnya. Bagian tubuh yang paling parah mengalami kerusakan umumnya adalah pada kaki yang sering disebut neuropati perifer. Hal ini bisa menyebabkan nyeri, kesemutan serta hilangnya fungsi sensorik kaki. Hilangnya fungsi sensorik ini sangat berbahaya karena bisa menyebabkan luka yang tidak disadari,

sehingga bisa menyebabkan infeksi dan borok. Penyakit kaki diabetik, dan amputasi.

5. Komplikasi kehamilan, gula darah yang tinggi ketika kehamilan dapat menyebabkan kelainan fetal yang menyebabkan bayi lahir besar serta produksi insulin berlebihan. Hal ini bisa berbahaya bagi ibu dan bayi saat persalinan serta bisa menyebabkan hipoglikemi saat bayi baru lahir. Bayi yang telah terekspos dengan gula darah tinggi dari ibunya punya resiko menderita diabetes melitus tipe 2 ketika dewasa nanti.
6. Kesehatan mulut, penderita diabetes yang tidak terkontrol bisa menyebabkan gingivitis. Gingivitis sendiri merupakan penyebab utama dari gigi berlubang serta meningkatkan resiko kardiovaskular.
7. Sleep apnea, 40% orang dengan sleep apnea adalah penderita diabetes melitus khususnya diabetes melitus tipe 2.

2.2 Ginjal

Salah satu komplikasi diabetes melitus adalah diabetik nefropati, dan diabetes melitus merupakan penyebab utama penyakit ginjal kronik (*International Diabetes Federation*, 2013). Menurut Guyton dan Hall (2012), fungsi utama ginjal adalah membuang zat-zat sisa metabolisme atau pencernaan yang tidak dibutuhkan dengan cara mengekskresikan ke dalam urin, sementara zat yang dibutuhkan kembali ke darah. Produk dari penyaringan di ginjal antara lain urea (dari metabolisme asam amino), kreatinin (dari kreatin otot), asam urat (dari asam nukleat), produk akhir pemecahan hemoglobin (seperti bilirubin) serta metabolit berbagai macam hormon. Ginjal juga membuang toksin dan zat kimia asing seperti pestisida, obat-obatan serta zat aditif makanan. Fungsi penyaringan ginjal ini

dilakukan oleh bagian ginjal yang disebut dengan glomeruli dan fungsinya dapat diukur menggunakan tes *Glomerular Filtration Rate* (GFR).

Tabel 2.1 Klasifikasi Gangguan Ginjal

Stage	Description	GFR (ml/min/1.73 m ²)
1	Renal damage* with GFR N or ↑	≥90
2	Renal damage* with GFR slightly ↓	60-89
3	GFR moderately ↓	30-59
4	GFR severely ↓	15-29
5	End stage chronic renal failure	<15 or dialysis

*Renal damage is defined by abnormalities in the urine and blood tests, imaging exams or in pathology
GFR = glomerular filtration rate

2.2.1 Urea

Urea adalah suatu zat yang ditemukan di urin, darah dan limfa, merupakan produk akhir dari metabolisme protein. Awalnya urea yang difiltrasi oleh glomerulus memiliki kadar yang sama dengan di plasma, tetapi ketika sampai di tubulus proksimal terdapat gradien konsentrasi urea dibandingkan plasma diakibatkan oleh kepekatannya yang meningkat. Peningkatan kepekatan ini disebabkan reabsorpsi air yang lebih dulu terjadi di awal tubulus proksimal sehingga akan terjadi difusi pasif urea ke pembuluh darah. Ketika seseorang mengalami gagal ginjal, konsentrasi urea dalam darah meningkat pesat dan terlihat dari pengukuran *Blood Urea Nitrogen* (BUN) karena kerusakan pada filtrasi di glomerulus ginjal (Sherwood, 2013; Dorland, 2012).

2.2.1.1 Nilai Normal BUN

Pada pengukuran nilai BUN dalam serum, nilai normal pada tikus wistar jantan memiliki cakupan 10.7 sampai 20 mg/dL, cakupan yang luas ini disebabkan karena banyaknya faktor yang mempengaruhi nilainya, seperti asupan protein, katabolisme protein di dalam tubuh, keadaan hidrasi, sintesis urea hepatic, dan ekskresi urea ginjal (Giknis dan Clifford, 2008).

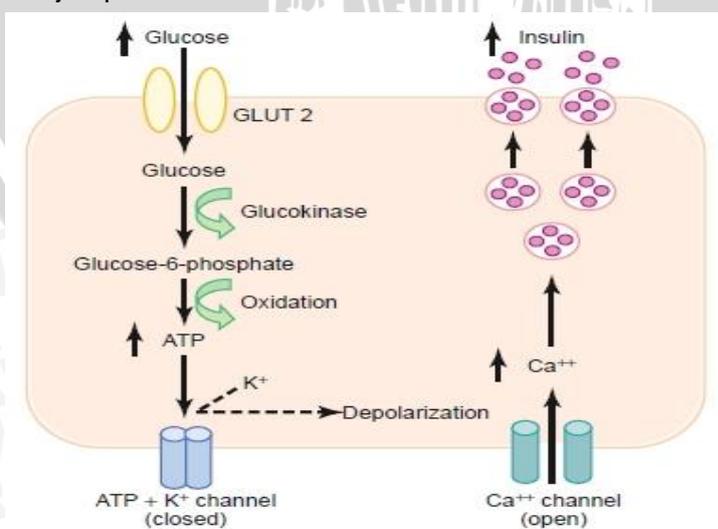
2.3 Insulin

2.3.1 Proses Pembentukan Insulin

Insulin merupakan protein kecil yang mempunyai berat molekul sebesar 5808 pada manusia. Insulin terdiri dari dua rantai asam amino yang dihubungkan satu sama lain oleh ikatan disulfida. Insulin disintesis oleh sel sel beta dengan cara yang mirip dengan sintesis protein, yakni diawali dengan translasi RNA insulin oleh ribosom yang melekat pada retikulum endoplasma untuk membentuk praprotein insulin. Selanjutnya, praprotein akan dipecah di retikulum endoplasma menjadi proinsulin. Sebagian proinsulin ini kemudian terbelah di aparatus golgi untuk membentuk insulin dan fragmen peptida sebelum terbungkus dalam granula sekretorik (Guyton dan Hall, 2012).

2.3.2 Sekresi Insulin dan efeknya

Menurut Guyton dan Hall (2012), Sewaktu diekskresikan ke dalam darah insulin hampir seluruhnya beredar dalam bentuk tidak terikat. Waktu paruhnya dalam plasma rata-rata hanya 6 menit sehingga dalam waktu 10-15 menit, insulin tidak akan dijumpai dalam sirkulasi.



Gambar 2.2 mekanisme sekresi insulin pada sel beta pankreas

Ketika terjadi kenaikan kadar gula darah, *Glucose transporter 2* (GLUT 2) membawa sejumlah glukosa masuk ke dalam sel yang sebanding dengan nilai konsentrasi glukosa dalam darah. Begitu berada di dalam sel, glukosa akan terfosforilasi menjadi glukosa-6-fosfat oleh glukokinase. Glukosa-6-fosfatase selanjutnya di oksidasi menjadi *adenosin trifosfat* (ATP), yang menghambat kanal kalium yang peka ATP di sel. Penutupan kanal kalium akan mendepolarisasikan membran sel sehingga akan membuka kanal natrium bergerbang voltase, yang sensitif terhadap perubahan voltase membran. Keadaan ini akan menimbulkan aliran masuk kalsium yang merangsang penggabungan vesikel yang berisi insulin dengan membran sel dan sekresi insulin ke dalam cairan ekstrasel melalui eksitosis. Dalam keadaan fisiologis, insulin disekresikan sesuai dengan kebutuhan tubuh normal.

2.3.3 Efek Metabolisme dari Insulin

Menurut Guyton dan Hall (2012), secara umum insulin memiliki efek terhadap metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Efek insulin terhadap karbohidrat mempengaruhi beberapa hal antara lain meningkatkan metabolisme dan ambilan glukosa otot, penyimpanan glikogen di otot, membantu transport glukosa melalui membran sel otot, meningkatkan ambilan, penyimpanan dan penggunaan glukosa oleh hati, memacu konversi kelebihan glukosa menjadi asam lemak dan menghambat glukoneogenesis di hati. Efek insulin terhadap metabolisme lemak adalah memacu sintesis dan penyimpanan lemak, menurunkan penggunaan lemak sebagai sumber energi, menurunkan konsentrasi fosfolipid dan kolesterol plasma dan mengurangi resiko ketosis dan asidosis. Efek insulin terhadap protein dan pertumbuhan adalah memacu pertumbuhan dengan berinteraksi dengan hormon pertumbuhan.

2.4 Reactive Oxygen Species (ROS)

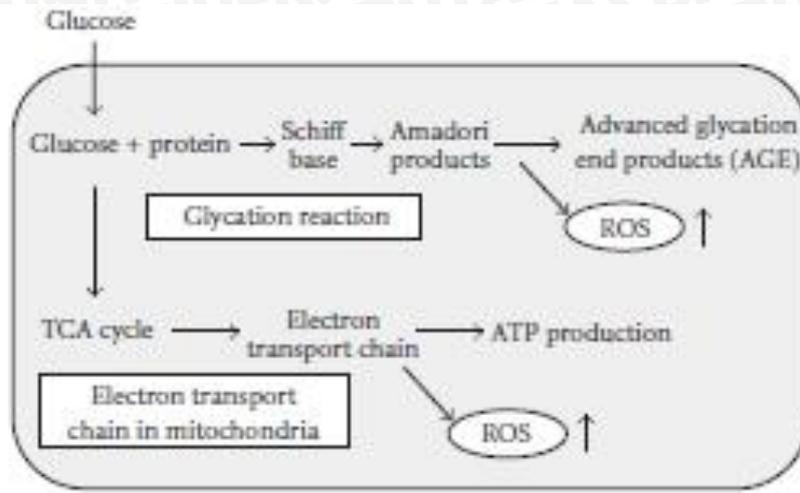
2.4.1 Definisi

Reactive Oxygen Species (ROS) merupakan frasa yang digunakan untuk menjelaskan bermacam macam molekul dan radikal bebas (spesies kimia dengan satu elektron yang tidak berpasangan) yang terbentuk dari molekul oksigen. Dapat diartikan juga sebagai senyawa organik yang memiliki gugus fungsional dengan atom oksigen yang bermuatan elektron lebih. ROS terbentuk secara alami, terutama pada kompleks rantai pernapasan mitokondria, dalam aktivitas selular yang normal maupun perkembangan suatu patologi (Selivanov, et al., 2008).

Bentuk dasar dari molekul oksigen adalah bi-radikal, mengandung dua elektron tidak berpasangan di lapisan paling luarnya. Dikarenakan dua elektron tidak berpasangan ini memiliki putaran yang sama, oksigen hanya bisa bereaksi dengan satu elektron dalam satu waktu sehingga tidak terlalu reaktif dengan molekul yang mempunyai 2 elektron. Di sisi lain, jika salah satu dari dua elektron tereksitasi dan merubah jalur putarannya, hasilnya (dikenal dengan singlet oksigen) menjadi molekul oksidan yang kuat karena dua elektron dengan putaran yang berbeda dapat bereaksi dengan cepat ketika bertemu dengan pasangan elektron yang lain, khususnya pada ikatan ganda (Turrens, 2003).

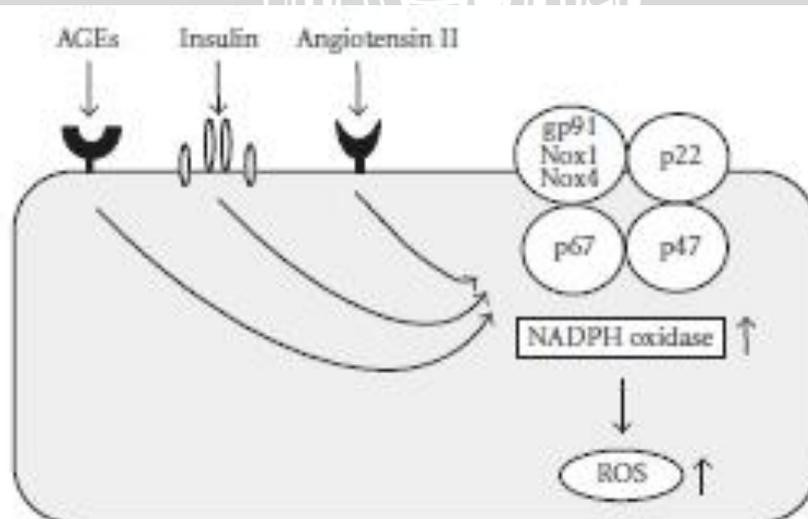
2.4.2 Patofisiologi

Reactive Oxygen Species (ROS) diproduksi secara masif ketika seseorang menderita diabetes melitus. Ada beberapa sumber terbentuknya ROS yaitu reaksi glikosilasi non enzimatik, rantai transport elektron di mitokondria, dan ikatan membran oksidasi NADPH.



Gambar 2.3 Mekanisme terbentuk ROS melalui reaksi glikosilasi & transport electron

Di binatang model diabetes melitus, reaksi glikosilasi di observasi pada beberapa jaringan dan organ, dan hasilnya terbentuk berbagai macam protein terglykosilasi seperti hemoglobin terglykosilasi, albumin, dan lens Kristal melewati reaksi non enzimatik glikosilasi. Reaksi tersebut juga memproduksi *Schiff Base*, *Amadori Products*, dan *Advanced Glycation End Products* (AGE) dan tentu saja ROS. Saat kondisi diabetes melitus, rantai transport elektron teraktivasi, sehingga memproduksi ROS dalam jumlah besar (Kaneto *et al.*, 2010).



Gambar 2.4 Mekanisme Terbentuknya ROS melalui reaksi oksidasi NADPH

Telah dibuktikan juga bahwa ikatan oksidasi membran NADPH merupakan salah satu sumber dari ROS. Oksidasi NADPH teraktivasi oleh berbagai rangsangan seperti AGE, insulin dan angiotensin II, yang semuanya mungkin disebabkan ketika kondisi diabetes melitus (Kaneto *et al.*, 2010).

2.4.3 Pengaruh ROS Terhadap Penderita Diabetes melitus

2.4.3.1 Pengaruh Terhadap Disfungsi Sel β Pankreas

Paparan akut konsentrasi tinggi glukosa terhadap sel β pankreas menstimulasi ekspresi gen insulin, tapi paparan kronik memiliki bermacam macam efek samping terhadap fungsi sel β pankreas. Toksisitas glukosa sel β pankreas sering terjadi pada pasien diabetes melitus karena terjadi hiperglikemia sehingga produksi ROS yang tinggi menyebabkan penurunan sekresi dan ekspresi gen insulin yang akhirnya menyebabkan apoptosis sel β pankreas. Hal ini diperparah dengan tidak terbentuknya antioksidan seperti *katalase* dan glutathion peroksidase.

Telah diketahui juga bahwa keracunan lemak atau lipotoksisitas berpengaruh terhadap penurunan sel β pankreas. Ketika sel β pankreas terekspos oleh *Free Fatty Acid* (FFA), akan ada peningkatan ROS yang akhirnya akan menurunkan sekresi insulin dan disfungsi sel β pankreas. Selain itu juga diketahui bahwa FFA menginduksi *Nitric Oxide Synthase* (iNOS) sehingga terbentuk NO dalam jumlah banyak. Intraselular NO merupakan mediator penting pada apoptosis sel β pankreas (Kaneto *et al.*, 2010).

2.4.3.2 Pengaruh terhadap resistensi insulin

Menurut Kaneto *et al.* (2010), saat kondisi diabetes melitus, beberapa target insulin seperti liver, otot, dan lemak menjadi resisten terhadap insulin. Terjadinya resistensi insulin melewati jalur yang disebut *complex network of insulin signaling pathways*. Normalnya, setelah insulin terikat dengan reseptor insulin di

permukaan sel, insulin reseptor akan terfosforilasi sehingga terjadi aktivasi beberapa jalur insulin. Fungsi ROS sendiri dalam jalur ini adalah sebagai pengganggu redistribusi dari *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) dan *fosfotidilinositol 3-kinase* (PI 3-K) sehingga terjadi progresi dari resistensi insulin.

2.5 Stress Oksidatif

Stress oksidatif diketahui berperan dalam patogenesis penyakit yang berkaitan dengan gaya hidup seperti hipertensi, aterosklerosis, diabetes melitus, penyakit iskemik dan keganasan. Stres oksidatif dianggap berbahaya karena oksigen radikal bebas menyerang molekul biologis seperti lipid, protein, dan DNA. Oleh karena itu, stress oksidatif didefinisikan sebagai hilangnya keseimbangan karena pasokan oksidatif melebihi sistem antioksidan (Yoshikawa dan Naito, 2002).

2.6 Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas* L.)

Ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas* L.) merupakan salah satu bahan pangan penting di dunia. Tumbuhan ini memiliki karakteristik mudah dipanen, tahan terhadap kekeringan, dan dapat beradaptasi di berbagai iklim dan sistem pertanian di seluruh dunia sehingga telah banyak digunakan sebagai bahan makanan dan industri. Di daerah Indonesia Timur antara lain di Wamena (Irian Jaya), ubi jalar dimakan sebagai makanan pokok, sedang di Pulau Jawa dan daerah lain, ubi jalar umumnya dimakan sebagai penganan. Di Cina yang merupakan negara penghasil ubi jalar utama dunia (80% dari produk dunia), ubi jalar merupakan makanan pokok keempat setelah padi, gandum dan jagung. Namun kini tren pemanfaatan ubi jalar bergeser dari sebagai makanan pokok (*staple food*) ke arah sebagai bahan olahan (*processed food*), bahan baku industri dan yang utama adalah untuk bahan pakan (Zhang et al., 2002).

2.6.1 Klasifikasi Ubi Jalar Ungu

Menurut Juanda dan Cahyono (2000), kedudukan taksonomi *Ipomoea Batatas L.* adalah sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Plantae</i>
Divisi	: <i>Spermatophyta</i>
Subdivisi	: <i>Angiospermae</i>
Kelas	: <i>Dicotyledoneae</i>
Ordo	: <i>Convolvulales</i>
Famili	: <i>Convolvulaceae</i>
Genus	: <i>Ipomoea</i>
Spesies	: <i>Ipomoea batatas L.</i>

2.6.2 Morfologi Ubi Jalar Ungu (*Ipomoea batatas L.*)

Tanaman ubi jalar ungu merupakan tanaman semusim yang memiliki susunan tubuh utama yang terdiri dari batang ubi, daun, bunga, buah, dan biji. Batang tanaman ubi jalar berakar banyak, berwarna hijau, kuning, atau ungu, berbentuk bulat tidak berkayu, berbuku-buku, dan tipe pertumbuhannya tegak atau merambat (menjalar), dengan panjang tanaman 1-3 meter. Daun ubi jalar berbentuk bulat hati, bulat lonjong, dan bulat runcing tergantung varietas. Ubi jalar memiliki warna yang bervariasi contohnya ungu, merah, kuning dan putih (Ji *et al.*, 2015). Bunga ubi jalar berbentuk terompet (Rukmana, 1997). Tanaman ini mempunyai daya adaptasi lingkungan yang luas karena dapat tumbuh dilingkungan tropis ataupun subtropis. Selain itu juga tanaman ini dapat tumbuh di berbagai kondisi tanah pada ketinggian tempat 0 sampai 3000 m diatas permukaan air laut (Rahayuningsih *et al.*, 2000).

2.6.3 Kandungan Zat dalam Ubi Jalar Ungu

Ubi jalar kaya akan kandungan karbohidrat, vitamin, mineral, dan protein dibandingkan tumbuhan lainnya. Selain itu, tumbuhan ini juga kaya akan kandungan provitamin A, vitamin C dan mineral dibandingkan beras dan gandum (Wang *et al.*, 1997). Selain kandungan gizi tersebut, telah ditemukan bahwa ubi jalar mengandung berbagai kandungan *phytochemical* yang mempunyai banyak efek menguntungkan (Tsuda *et al.*, 1998). Kebanyakan studi mengenai *phytochemical* di akar dan daun dari ubi jalar menandakan bahwa manfaat pencegahan penyakit dan untuk meningkatkan status kesehatan berhubungan erat dengan suatu senyawa yaitu polifenol, terutama untuk fungsi prevensi kanker. Contohnya, Rabah *et al.* mendemonstrasikan bahwa ekstrak ubi jalar dapat mencegah kanker bergantung pada tingkat dari fenol. Selain sebagai anti kanker, polifenol juga berguna sebagai antimutagenik, eradikasi radikal bebas, antihiperlipidemik dan hepatoprotektif (Ji *et al.*, 2015).

2.6.4 Hubungan Ubi Jalar Ungu dengan ROS

Dari penelitian yang dilakukan oleh Ji *et al.* (2015), didapatkan hasil bahwa efek biologis dari ubi jalar berhubungan dengan senyawa pigmen fenol, yaitu antosianin. Penelitian tersebut juga menjelaskan bahwa varian ubi jalar ungu memiliki kandungan antosianin yang jauh tinggi yaitu sekitar 6.23 mg PN3GE/g dw dibandingkan ubi jalar warna lain yang berkisar antara 2.56-1.32 mg PN3GE/g dw. Tingginya pigmen fenol ini menandakan tingginya aktivitas antioksidan. ROS yang terekspos antosianin akan menyerap beberapa zat inti antosianin melalui proses glikosilasi sehingga akan terjadi penurunan jumlah ROS dalam tubuh (Wang *et al.*, 1997).

2.7 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Pemilihan tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai hewan coba dikarenakan beberapa alasan antara lain tikus adalah hewan yang spesifik terhadap penyakit diabetes melitus, selain itu banyak gen tikus yang relatif mirip dengan manusia, tikus juga mempunyai rentang waktu hidup yang pendek sehingga dapat diteliti sepanjang hidup tikus bahkan bisa diteliti dalam beberapa generasi dalam waktu yang pendek, memiliki bentuk badan yang kecil sehingga mudah dipelihara dan obat yang dipakai kecil serta relatif cepat termanifestasi, serta tikus termasuk binatang menyusui. Dalam beberapa penelitian juga dibuktikan bahwa tikus dapat dilakukan mutase sesuai yang diinginkan oleh peneliti (Ratnawati, 2014).

2.7.1 Klasifikasi Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Krinke (2000) memaparkan klasifikasi Tikus putih (*Rattus norvegicus*) sebagai berikut:

Kingdom	: <i>Animalia</i>
Phylum	: <i>Chordata</i>
Subphylum	: <i>Vertebrata</i>
Class	: <i>Mammalia</i>
Order	: <i>Rodentia</i>
Family	: <i>Muridae</i>
Genus	: <i>Rattus</i>
Species	: <i>norvegicus</i>

2.7.2 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Model Diabetes melitus

Bahan yang digunakan adalah streptozotocin 35 mg/kgBB. Pemberian streptozotocin dilakukan secara intraperitoneal, satu kali pada akhir minggu

keenam. Hal itu akan menginduksi terjadinya baik insulin dependen ataupun non insulin dependen (Szkudelski, 2001).

2.8 Streptozotocin

Streptozotocin disintesis oleh *Streptomyces achromogenes* yang digunakan untuk menginduksi baik diabetes melitus tipe 1 maupun diabetes melitus tipe 2 pada dosis masing-masing. Rute pemberian yang sering digunakan dosis tunggal intravena pada tikus dewasa untuk menginduksi diabetes melitus tipe 1 adalah antara 40 dan 60mg/kgBB atau lebih tinggi. Untuk menginduksi diabetes melitus tipe 2, streptozotocin diberikan intraperitoneal dengan dosis 100 mg/kg BB saat lahir (Szkudelski, 2001).

Streptozotocin menembus sel beta melalui transporter glukosa GLUT 2 yang kemudian merubah rantai DNA pada sel β pankreas melalui proses alkilasi yang menyebabkan kematian sel β (Weetman, 2008). Mekanisme streptozotocin yang merupakan NO donor yang mempunyai kontribusi terhadap kerusakan sel tersebut melalui peningkatan aktivitas guanilil siklase dan pembentukan cGMP (Nugroho, 2006). Dalam menginduksi diabetes melitus, Streptozotocin beraksi pada sel β dengan cara merubah insulin darah dan konsentrasi glukosa karena NO merupakan penyebab destruksi sel B (Weetman, 2008). Selain itu, streptozotocin juga menghambat siklus Krebs dan menurunkan konsumsi oksigen mitokondria. Produksi ATP mitokondria yang terbatas memproduksi asan urat yang selanjutnya membangkitkan anion superoksida sehingga terbentuk hidrogen peroksida dan radikal superoksida. NO dan oksigen reaktif inilah penyebab utama kerusakan sel β pankreas (Akpan *et al.*, 1987).