

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Diabetes Mellitus (DM)

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin merupakan hormon yang mengatur keseimbangan gula darah, sehingga terjadi peningkatan konsentrasi glukosa didalam darah akibat gangguan metabolisme insulin dalam tubuh (hiperglikemia) (KemenkesRI, 2014).

Diabetes Mellitus ditandai dengan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein ditimbulkan karena kadar insulin secara relatif. Pemeriksaan Glukosa Darah Sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dl dan hasil pemeriksaan Glukosa Darah Puasa (GDP) ≥ 126 mg/dl juga dapat digunakan untuk pedoman diagnosis DM. Sementara glukosa setelah 2 jam makan (2 jam pp) adalah ≥ 200 mg/dl (Ndara, 2014).

a. Klasifikasi Diabetes Mellitus.

Klasifikasi etiologi DM menurut American Diabetes Association 2018 dibagi dalam 4 jenis yaitu (ADA, 2018).

1). Diabetes Mellitus Tipe I atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus/IDDM*

Diabetes Mellitus tipe I terjadi karena adanya distruksi sel beta pankreas karena sebab autoimun. Pada DM tipe ini terdapat sedikit atau tidak sama sekali sekresi insulin dapat ditentukan dengan level protein c-peptida yang jumlahnya sedikit atau tidak terdeteksi sama sekali. Manifestasi klinik pertama dari penyakit ini adalah ketoasidosis.

Faktor penyebab terjadinya DM tipe I adalah infeksi virus atau rusaknya sistem kekebalan tubuh yang disebabkan karena reaksi autoimun yang merusak sel-sel penghasil insulin yaitu sel β pada pankreas secara menyeluruh. Oleh sebab itu, pada DM tipe I pankreas tidak dapat memproduksi insulin. Penderita DM untuk bertahan hidup harus diberikan insulin dengan cara disuntikkan pada area tubuh penderita. Apabila insulin tidak diberikan maka penderita akan tidak sadarkan diri, disebut juga dengan koma ketoasidosis atau koma diabetik (Nurrahmani, 2012).

2). Diabetes Mellitus tipe II atau *Insulin Non-dependent Diabetes Mellitus*/NIDDM

Penderita DM tipe ini terjadi hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin yang merupakan turunya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa

oleh hati. Oleh karena terjadinya retensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi dalam darah) akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin lain sehingga β pankreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa (Maulana, 2009).

Diabetes Mellitus tipe II disebabkan oleh kegagalan relatif sel β pankreas dan resistensi insulin. Resistensi insulin adalah turunnya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Sel β pankreas tidak mampu mengimbangi resistensi insulin ini sepenuhnya, artinya terjadi defisiensi relatif insulin. Ketidakmampuan ini terlihat dari berkurangnya sekresi insulin pada rangsangan glukosa maupun pada rangsangan glukosa bersama bahan perangsang sekresi insulin lain (Sulistiyowati, 2016).

Salah satu penyebab penyakit diabetes khususnya DM tipe 2 adalah keadaan stress oksidatif yang dapat menginduksi resistensi insulin dari sel beta pankreas. Selain itu, hiperglikemia juga terlibat dalam proses pembentukan radikal bebas. Hiperglikemia menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang selanjutnya mempercepat pembentukan senyawa oksigen

reaktif. Oksidasi lipid yang berlebihan dapat membentuk senyawa radikal sehingga diperlukan senyawa antioksidan untuk meredamnya (Nanda Triandita, 2016).

3). Diabetes Mellitus Tipe Lain.

Diabetes Mellitus tipe ini terjadi akibat penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan kadar glukosa darah akibat faktor genetik fungsi sel β , penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, infeksi virus. Diabetes tipe ini dapat dipicu oleh obat atau bahan kimia (seperti dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ) (ADA, 2018).

4). Diabetes Mellitus Gestasional.

Diabetes Mellitus tipe ini terjadi selama masa kehamilan dimana intoleransi glukosa didapati pertama kali pada masa kehamilan, biasanya pada trimester kedua dan ketiga. DM gestasional berhubungan dengan meningkatkan komplikasi perinatal. Penderita DM gestasional memiliki risiko lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan (Lanywati, 2001).

b. Faktor Risiko Diabetes Mellitus

1). Faktor yang dapat dirubah

a). Obesitas

Obesitas menjadi salah satu faktor risiko utama untuk terjadinya penyakit DM. Obesitas dapat membuat sel tidak sensitif terhadap insulin (*retensi insulin*). Semakin banyak jaringan lemak dalam tubuh semakin resistensi terhadap kerja insulin, terutama bila lemak tubuh terkumpul di daerah sentral atau perut (Widiardani, 2016).

Makan makanan yang berlebihan dapat menyebabkan gula darah dan lemak mengalami penumpukan dan menyebabkan kelenjar pankreas bekerja lebih ekstra memproduksi insulin untuk mengolah gula darah yang masuk. Seseorang yang mengalami obesitas apabila memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) lebih dari 25, maka dapat meningkatkan risiko untuk terkena DM. Obesitas dapat menimbulkan resistensi insulin melalui beberapa mekanisme seperti peningkatan lemak visceral yaitu tipe jaringan adipose yang berbeda secara fungsional yang dapat mempengaruhi keseimbangan glukosa (Widiardani, 2016).

b). Gaya Hidup

Gaya hidup adalah perilaku seseorang yang ditunjukkan dalam aktivitas sehari-hari. Makanan cepat saji (*junk food*), kurangnya berolahraga dan minum-minuman yang bersoda merupakan faktor pemicu terjadinya DM tipe II (Abdurrahman, 2014). Penderita DM diakibatkan oleh pola makan yang tidak sehat dikarenakan pasien kurang pengetahuan tentang bagaimana pola makan yang baik dimana mereka mengkonsumsi makanan yang mempunyai karbohidrat dan sumber glukosa berlebihan, kemudian kadar glukosa darah menjadi naik sehingga perlu pengaturan diet yang baik bagi pasien dalam mengkonsumsi makanan yang bisa diterapkan dalam kehidupan sehari-harinya (Bertalina, 2016).

2). Faktor resiko yang tidak dapat dirubah

a). Usia

Semakin bertambahnya usia maka semakin tinggi risiko terkena DM tipe II terjadi pada orang dewasa setengah baya, paling sering setelah usia 45 tahun. Penelitian epidemiologi pada berbagai populasi, prevalensi DM memperlihatkan peningkatan yang spesifik menurut usia. Kategori usia 50-60 tahun pada populasi masyarakat

di Eropa merupakan usia meningkatnya risiko DM (Gibney, 2009).

b). Riwayat Keluarga

Seseorang akan lebih cepat terkena penyakit DM apabila seseorang tersebut memiliki garis keturunan dari ibu dan akan terkena penyakit DM lebih mudah lagi bila memiliki riwayat garis keturunan DM dari ayah dan ibu (Agus Santosa, 2017).

c). Riwayat Diabetes pada Kehamilan (Gestasional)

Seorang ibu yang hamil akan menambah konsumsi makanannya, sehingga berat badannya mengalami peningkatan 7-10 kg, saat makanan ibu ditambah konsumsinya tetapi produksi insulin kurang mencukupi maka akan terjadi DM. Memiliki riwayat diabetes gestasional pada ibu yang sedang hamil dapat meningkatkan risiko DM (Gibney, 2009).

2. Bawang Hitam (*Black Allium Sativum*)

Bawang hitam (*Black Allium Sativum*) adalah produk pemanasan bawang putih yang melibatkan suhu tinggi sehingga menghasilkan bawang putih yang hitam. Bawang putih yang diolah menjadi bawang hitam akan berwarna hitam, terasa manis dan sedikit asam, serta tidak berbau seperti bawang putih segar. Pemanasan

dilakukan untuk meningkatkan kandungan senyawa bawang putih yang bermanfaat menyembuhkan suatu penyakit. Nilai *Trolox Equivalent antioxidant Activity* (TEAC) antioksidan bawang putih segar lebih rendah dari bawang hitam (Lee, 2009). TEAC ini mencerminkan kemampuan relatif dari antioksidan untuk menangkap radikal bebas dibanding dengan trolox.

Bawang hitam (*Black Allium Sativum*) adalah bawang putih segar yang dipanaskan dalam suhu tinggi selama beberapa hari sehingga menghasilkan bawang hitam dengan rasa yang manis (Bae, 2014). Proses pemanasan digunakan untuk menghilangkan rasa dan aroma menyengat pada bawang putih.

a. Komposisi Kimia Bawang Hitam (*Black Allium Sativum*)

Senyawa bioaktif yang terkandung didalam bawang hitam diantaranya adalah SAC (*S-allyl cysteine*), *polyphenol* dan *flavonoids*. Ketiga senyawa tersebut terbentuk melalui proses pemanasan. Lama proses pemanasan bertanggung jawab atas peningkatan kandungan senyawa antioksidan (Lee, 2009).

Senyawa-senyawa aktif yang terkandung dalam bawang hitam dapat berpotensi sebagai antifungi, antibakteri, antioksidan dan beberapa manfaat lain dalam dunia pengobatan. Nilai TEAC antioksidan bawang hitam meningkat sebanyak 4,5 kali lipat dari bawang putih segar. Kandungan *polyphenol* meningkat sebesar

4,19 kali lipat, sedangkan senyawa *flavonoids* meningkat sebesar 4,77 kali lipat dibanding bawang putih segar (Kimura, 2016).

Dibandingkan dengan bawang putih segar, bawang hitam tidak melepaskan rasa yang kuat karena kandungan alisin berkurang dan diubah menjadi senyawa antioksidan seperti alkaloid bioaktif dan senyawa flavonoid selama proses penuaan. Perubahan sifat fisikokimia merupakan alasan utama untuk meningkatkan bioaktivitas bawang hitam bila dibandingkan dengan bawang putih segar (Kimura, 2016).

Bawang putih segar mengandung γ -*glutamyl-S-allylcysteine* (GSAC) yang dapat dihidrolisis dan dioksidasi untuk membentuk *alliin*. *Alliin* dikonversi menjadi *allicin* oleh *allinase* setelah melalui proses penghancuran, memotong, mengunyah ataupun pemanasan. Pemanasan akan menyebabkan perubahan GSAC. Kandungan SAC pada bawang hitam mampu memperbaiki kerusakan oksidatif dan berbagai penyakit seperti perubahan kardiovaskuler, kanker, stroke dan penyakit degeneratif lainnya (Lee, 2009).

b. Manfaat Bawang Hitam (*Black Allium Sativum*)

Bawang hitam (*Black Allium Sativum*) sejak lama sudah dikonsumsi oleh masyarakat di Korea dan Thailand dan sudah diperkenalkan ke negara lain sekitar 10 tahun yang lalu. Masyarakat mengkonsumsi bawang hitam sebagai obat karena

kandungannya zat aktifnya yang tinggi. Pemanfaatan bawang hitam tidak hanya sebagai obat namun juga digunakan untuk memberi rasa pada olahan ikan, ayam, sup, dan risotto. Bawang hitam lebih disukai karena tidak mengeluarkan bau dan rasa yang tidak menyengat seperti bawang putih segar. Perubahan tersebut disebabkan berkurangnya kadar allicin karena selama proses pemanasan allicin diubah menjadi senyawa antioksidan yaitu SAC (Kimura, 2016).

Kandungan utama dalam bawang hitam adalah SAC (Bae, 2014). Pemanasan bawang hitam akan membuat kandungan SAC semakin meningkat. Kandungan SAC inilah yang berfungsi sebagai antioksidan. Antioksidan pada bawang hitam juga lebih tinggi dibandingkan bawang putih segar. Kandungan antioksidan ini bisa digunakan untuk mencegah komplikasi diabetes (Lee, 2009).

c. Lama Pemanasan Bawang Putih

Pemanasan yang paling optimal adalah pada suhu antara 70°C dibandingkan suhu 60°C, 80°C, dan 90°C. Pada suhu 60°C bawang putih yang dipanaskan tidak semuanya berwarna hitam dan waktu yang dibutuhkan untuk pemanasan lebih lama, sedangkan pada suhu 80°C-90°C meskipun dihasilkan bawang hitam lebih cepat namun rasanya akan terasa pahit dan asam (Bae, 2014).

Pemanasan biasanya digunakan dalam pembuatan makanan untuk meningkatkan kualitas makanan dan untuk mempengaruhi warna, tekstur, rasa dan juga untuk meningkatkan kandungan senyawa aktif di dalamnya. Saat bawang putih segar dipanaskan maka teksturnya akan lengket seperti jelly, rasanya menjadi manis dan asam serta warnanya berubah menjadi coklat kehitaman. Intensitas warna kecoklatan akan semakin meningkat seiring lama pemanasan pada suhu 70°C (Bae, 2014).

Hasil penelitian Elonara (2019) menunjukkan bahwa bawang hitam dengan lama pemanasan 5 hari pada suhu 75°C dan dibiarkan dalam keadaan tertutup berpengaruh terhadap gula darah sewaktu lansia. Ini dikarenakan bawang hitam yang mengandung senyawa antioksidan golongan *polifenol* yang meningkatkan aktivitas *super-oksida dismutase* (SOD) dan enzim *katalase* (CAT) sehingga mengurangi stress oksidatif, mampu mengontrol kadar glukosa darah, mencegah komplikai diabetes dan efektif dalam menurunkan gula darah sewaktu.

Berdasarkan hasil penelitian Shovitri, 2018 pemanfaatan bawang putih yang dihitamkan sebagai antibakteri, bawang putih segar dipanaskan menggunakan rice cooker ditutup dan diatur dalam mode *keep warm* (suhu $\pm 70^{\circ}$ - 80° C) dan dibiarkan selama 12 hari akan berubah warnanya menjadi hitam. Perubahan tersebut

diakibatkan oleh adanya reaksi perubahan senyawa GSAC menjadi SAC.

S-allyl cysteine terbentuk dari proses katabolisme GSAC. SAC berbentuk serbuk putih dengan bau khas dan bersifat stabil sampai 2 tahun. Kandungan SAC pada *black garlic* mampu memperbaiki kerusakan oksidatif dan berbagai penyakit seperti perubahan kardiovaskuler, kanker, stroke, penyakit Alzheimer, dan penyakit degeneratif lainnya terkait usia (Colín-González et al., 2012).

Produsen bawang hitam di Indonesia biasanya memanaskan bawang putih selama 15-20 hari. Lama pemanasan tersebut menghasilkan bawang hitam dengan tekstur yang lembut dan rasanya manis serta tidak berbau menyengat seperti pada bawang putih segar. Bawang putih dengan lama pemanasan 30 hari menunjukkan kandungan fenol dan flavonoid yang tidak terlalu tinggi. Selain sedikitnya kandungan senyawa tersebut, akibat pemanasan terlalu lama akan menghasilkan bawang hitam dengan warna yang sangat hitam, rasanya agak pahit, dan tekstur yang kurang lembut bahkan keras karena bawang hitam akan semakin mengkerut selama proses pemanasan (Bae, 2014).

3. Tikus putih (*Rattus Novergicus*)

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) atau yang dikenal sebagai *Norway rat* merupakan hewan percobaan yang sering digunakan pada penelitian biomedis, pengujian dan pendidikan. Hal ini dikarenakan genetik yang terkarakteristik dengan baik, galur yang bervariasi dan tersedia dalam jumlah yang banyak. Tikus dan mencit untuk kepentingan penelitian atau laboratorium merupakan jenis albino yang kehilangan pigmen melaninnya, sifat tersebut menurun pada anak-anaknya (Barnett, 2002).

Taksonomi dari tikus putih adalah sebagai berikut (P Sharp, 2013):

Kingdom : Animalia
Divisi : Chordata
Kelas : Mammalia
Ordo : Rodentia
Famili : Muridae
Subfamili : Murinae
Genus : Rattus
Spesies : *Rattus norvegicus*

Jenis tikus yang paling umum digunakan adalah jenis albino galur Sprague-Dawley (SD), Wistar, dan Long Evans. Galur SD dan Wistar merupakan *outbred stocks* yang merujuk pada hewan yang secara genetik tidak identik atau tidak seragam.

Perkawinan antara tikus dilakukan secara acak atau dengan cara menerapkan skema rancangan perkawinan. Hal ini dilakukan untuk menghindari akibat dari *inbreeding* yaitu menjaga keragaman genetik dan mencegah terjadinya stres. Beberapa keuntungan dari penggunaan *outbred stocks* antara lain rentang hidup yang panjang, resistensi terhadap penyakit yang tinggi, ukuran yang besar, pertumbuhan dan fertilitas yang cepat (Suckow, 2006).

Tikus putih memiliki beberapa sifat yang menguntungkan sebagai hewan uji penelitian di antaranya perkembangbiakan cepat, mempunyai ukuran yang lebih besar dari mencit, mudah dipelihara dalam jumlah yang banyak. Tikus putih juga memiliki ciri-ciri morfologis seperti albino, kepala kecil, dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya cepat, temperamennya baik, kemampuan laktasi tinggi, dan tahan terhadap arsenik tiroksid (Akbar, 2010).

Hewan model DM sering disebabkan akibat pemberian streptozotocin (STZ) yang dapat mengakibatkan kerusakan pada sel beta langerhans pankreas (Yuliantika, 2013). Senyawa streptozozin memiliki waktu paruh yang cukup lama dan tidak mudah teroksidasi. Streptozotocin bekerja dengan cara membentuk radikal bebas sangat reaktif yang dapat menimbulkan kerusakan pada membran sel, protein, dan *deoxyribonucleic acid* (DNA), sehingga menyebabkan gangguan produksi insulin oleh sel beta

langerhans pankreas (Wilson, 1988). (Szkudelski, 2001) menyatakan bahwa streptozotocin memasuki sel beta langerhans pankreas melalui *glucose transporter 2* (GLUT 2) dan menyebabkan alkilasi. Hal ini didahului oleh pembatasan pembentukan adenosin trifosfat pada mitokondria akibat pembentukan radikal bebas, peningkatan enzim *xanthine oxidase* dan penghambatan siklus Krebs. Terdapat dua tipe diabetes mellitus akibat induksi streptozotocin (STZ), yaitu diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes mellitus tipe 2 (Yaturu, 2011).

Penelitian ini dimaksudkan untuk membuat kondisi diabetik eksperimental pada hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan dengan penggunaan agen diabetagonik streptozotocin (Nengah Tegar Saputra, 2018). Injeksi STZ diberikan secara intraperitoneal dan dosis ditentukan berdasarkan berat badan tikus. Dosis STZ yang diberikan 45 mg/kg BB (Nurdiana, 2008). Injeksi STZ dilakukan hanya sekali untuk menginduksi diabetes mellitus. Kondisi diabetik normal adalah 75-150 mg/dl, diabetik ringan 150-200 mg/dL sedang 200- 400 mg/dL dan kondisi diabetik berat di atas 400 mg/dL (Lenzen, 2008).

Sampel darah yang digunakan yaitu whole blood, merupakan darah dengan komposisi yang utuh yaitu terdapat sel darah merah, sel darah putih dan platelet. Hewan uji yang akan digunakan untuk diambil sampel darah terlebih dahulu dilakukan

anestesi. Anestesi dapat dilakukan menggunakan ketamin (ketalar). Ketamin merupakan obat yang dapat digunakan untuk analgesik dan sedatif sehingga dapat mengurangi rasa sakit. Administrasi ketamin dapat dilakukan melalui intramuscular, apabila injeksi intravena tidak memungkinkan seperti keadaan darurat, volume yang besar atau keadaan obesitas.

Pengambilan sampel darah dapat dilakukan melalui sinus orbitalis dikarenakan darah dapat keluar dengan cukup banyak sehingga proses pengambilan dapat cepat. Pengambilan darah melalui metode ini memiliki rentang waktu yaitu minimal 2 minggu apabila akan dilakukan pengambilan darah dengan metode yang sama. Hal ini dikarenakan agar hewan uji dapat mengembalikan serat jaringan ikat pada lokasi perdarahan (P Sharp, 2013)



Gambar 1. Pengambilan darah melalui sinus orbitalis.

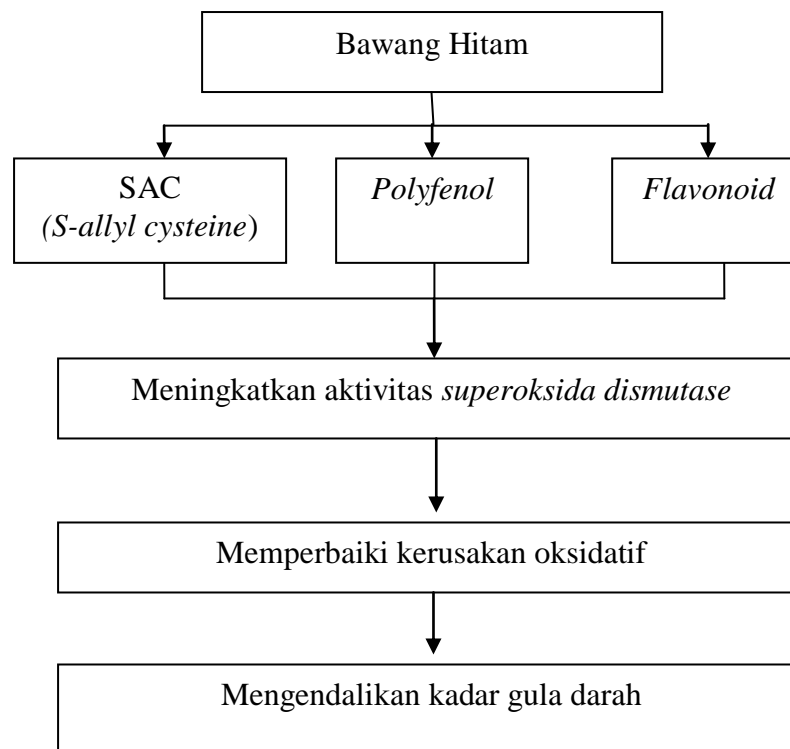
Pengambilan darah melalui sinus orbitalis dilakukan dengan memasukkan mikrohematorkit dengan sudut 45° ke bagian bawah bola mata hewan uji yang telah dianestesi. Mikrohematorkit

diputar dan darah dialirkan masuk ke microtube berisi EDTA agar darah tidak menggumpal. Pengambilan darah dengan metode ini memiliki kelemahan yaitu dapat menyebabkan kebutaan hewan uji apabila tusukan mikrohematokrit mengenai saraf di permukaan tengah mata, dapat menyebabkan peradangan okuler, infeksi, kehilangan cairan mata dan keratitis apabila terjadi gerakan tak terkendali dari hewan uji ketika kapiler mikrohematokrit memasuki mata (Hoff, 2000). Oleh karena itu metode ini membutuhkan keahlian khusus dan terlatih agar tusukan mikrohematokrit tidak mengakibatkan trauma pada hewan uji.

Tabel 2. Data Fisiologis Tikus Putih (Welfensohn S, 2013)

Nilai Fisiologis	Kadar
Berat tikus dewasa	Jantan 450 – 520 g Betina 250 - 300 g
Kebutuhan makan	5 - 10g/100g berat badan
Kebutuhan minum	10 ml/100 g berat badan
Jangka hidup	3 - 4 tahun
Temperatur rectal	360C - 400C
Detak Jantung	250 – 450 kali / menit
Tekanan Darah	
Sistol	84 – 134 mmHg
Diastol	60 mmHg
Laju pernafasan	70 – 115 kali / menit
Serum protein (g/dl)	5.6 - 7.6
Albumin (g/dl)	3.8 - 4.8
Globulin (g/dl)	1.8 - 3
Glukosa (mg/dl)	50 - 135
Nitrogen urea darah (mg/dl)	15 - 21
Kreatinin (mg/dl)	0.2 - 0.8
Total bilirubin (mg/dl)	0.2 - 0.55
Kolesterol (mg/dl)	40 – 130

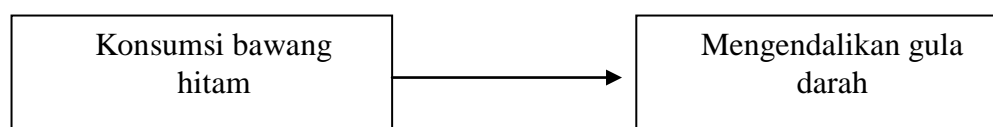
B. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori Penelitian

Sumber : *Antioxidant Effect of Garlic and Aged Black Garlic in Animal Model of Type 2 Diabetes mellitus* (Lee, 2009)

C. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep Penelitian

D. Hipotesis

Hipotesis alternatif dari penelitian ini antara lain sebagai berikut:

1. Ada pengaruh pemberian bawang hitam (*Black Allium Sativum*) terhadap kadar gula darah tikus putih (*Rattus novergicus*) DM.
2. Ada pengaruh pemberian bawang hitam (*Black Allium Sativum*) terhadap kadar gula darah tikus putih (*Rattus novergicus*) Normal.
3. Ada perbedaan pengaruh pemberian bawang hitam (*Black Allium Sativum*) terhadap gula darah pada tikus putih (*Rattus novergicus*) yang menderita DM dan yang Normal.
4. Pemberian bawang hitam (*Black Allium Sativum*) dengan komposisi yang lebih tinggi lebih efektif menurunkan kadar gula darah tikus putih (*Rattus novergicus*) DM.