

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Pegagan atau Daun Kaki Kuda (*Centella asiatica* (L.) Urban)

2.1.1 Karakteristik Umum Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)

Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) merupakan tanaman penutup tanah dan menyukai tempat yang lembab serta mengandung banyak air (Mahendra, 2005). Menurut Januwati dan Yusron (2004), pegagan telah lama dimanfaatkan sebagai obat tradisional baik dalam bentuk bahan segar, kering maupun yang sudah dalam bentuk ramuan (jamu). Secara empirik, pegagan bermanfaat sebagai penyembuh luka, radang, reumatik, asma, wasir, tuberkulosis, lepra, disentri, demam dan penambah selera makan.

Allah SWT menciptakan berbagai macam tumbuh-tumbuhan di muka bumi sebagai salah satu tanda-tanda dari kekuasaannya bagi kaum yang berfikir. Sebagaimana firman Allah SWT dalam Q.S ar-Ra'd ayat 4:

وَفِي الْأَرْضِ قِطْعٌ مُتَجَاوِرَاتٌ وَجَنَّتْ مِنْ أَعْنَابٍ وَزَّرَعَ وَخَيْلٌ صِنَوَانٌ وَعَيْرٌ صِنَوَانٍ يُسْقَى بِمَاءٍ وَاحِدٍ
وَنُفْضِلُ بَعْضَهَا عَلَىٰ بَعْضٍ فِي الْأَكْلِ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَعْقِلُونَ ﴿٤﴾

Artinya: Dan di bumi itu terdapat bagian-bagian yang berdampingan dan kebun-kebun anggur, tanam-tanaman dan pohon kurma yang bercabang dan tidak bercabang, disirami dengan air yang sama. Kami melebihkan sebagian tanam-tanaman itu atas sebagian yang lain, tentang rasa (dan bentuknya). Sesungguhnya pada yang demikian itu terdapat tanda-tanda (kekuasaan Allah SWT) bagi kaum yang berfikir (Al-Qur'an Surat ar-Ra'd ayat 4)

Dari ayat di atas menunjukkan bahwa Allah SWT menciptakan tumbuhan sebagai salah satu tanda dari kekuasaannya. Kita sebagai makhluk ciptaannya yang dibekali dengan akal dan fikiran, maka sepatutnya kita mengagumi ciptaan Allah SWT dan tidak sepantasnya jika kita mengingkari kekuasaan Allah SWT tersebut. Semakin kita mengagumi ciptaannya maka nilai dari keimanan juga akan

bertambah, karena dalam tanam-tanaman (tumbuhan) yang diciptakan Allah SWT terdapat kelebihan yaitu berupa manfaat yang ada di dalamnya.

Allah SWT berfirman dalam Q. S al An'am ayat 141 yang berbunyi:

وَهُوَ الَّذِي أَنْشَأَ جَنَّاتٍ مَّعْرُوشَاتٍ وَغَيْرَ مَعْرُوشَاتٍ وَالنَّخْلَ وَالزَّرْعَ مُخْتَلِفًا أُكْلُهُ وَالزَّيْتُونَ
وَالزَّمَانَ مَتَشَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَبِهٍ ۚ كُلُوا مِن ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَآتُوا حَقَّهُ يَوْمَ حَصَادِهِ ۚ وَلَا
تُسْرِفُوا ۚ إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ ﴿١٤١﴾

Artinya: Dan dialah yang menjadikan kebun-kebon yang berjunjung dan yang tidak berjunjung, pohon korma, tanam-tanaman yang bermacam-macam buahnya, zaitun dan delima yang serupa (bentuk dan warnanya) dan tidak sama (rasanya). makanlah dari buahnya (yang bermacam-macam itu) bila dia berbuah, dan tunaikanlah haknya di hari memetik hasilnya (dengan disedekahkan kepada fakir miskin); dan janganlah kamu berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah SWT tidak menyukai orang yang berlebih-lebihan.(Q.S al An'am:141).

Berdasarkan ayat al- Qur'an di atas dijelaskan bahwa Allah SWT telah menciptakan tumbuh-tumbuhan yang merambat dan tidak merambat diantaranya tumbuhan yang merambat adalah tumbuhan pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban). Tumbuhan Pegagan adalah herba menahun, tidak berbatang, dan menjalar. Tanaman ini berdaun tunggal, Ciri- ciri daun tersusun dalam roset akar, jumlah daun 2 sampai 10, berbentuk ginjal, pangkal melekuk ke dalam, tepi daun beringgit, pangkal daun memiliki pelepah. Ciri- ciri bunga berbentuk payung, muncul dari ketiak daun, berhadapan dengan daun, berbunga 3 dan bertangkai. Memiliki daun pembalut 2 sampai 3. Anak tangkai bunga sangat pendek. Sisi lebar dari bakal buah saling tertekan. Daun mahkota kemerahan, dengan pangkal pucat. Buah berbentuk pipih, lebih lebar dari pada tinggi, berlekuk 2, warna merah muda kekuningan dan berusuk. Akarnya berbentuk rimpang, pendek dan merayap

panjang. Pegagan tumbuh liar di pinggir sawah, tepi sungai, pematang, dan lahan lain yang dekat air. Tumbuhan ini berasal dari Asia tropik, menyukai tanah yang lembab tetapi banyak sinar matahari. Mudah tumbuh baik di dataran rendah sampai ke ketinggian 2.500 dpl (Mulyani, 2006).

Herba pegagan dipilih sebagai bahan utama karena termasuk salah satu tanaman unggulan, menurut Badan POM. Di samping itu, herba pegagan sering dijumpai dalam ramuan jamu, serta memiliki prospek yang menjanjikan dalam upaya memelihara kesehatan (Agil, dkk.,1992).

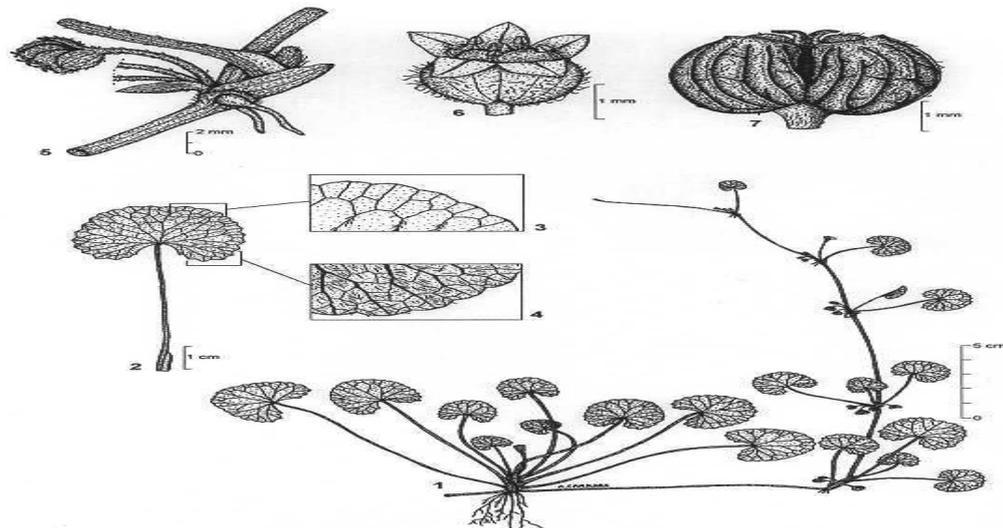
2.1.2 Klasifikasi Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)

Berdasarkan deskripsi yang telah diuraikan, klasifikasi dari pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) adalah sebagai berikut (Lasmadiwati, 2004):

Kingdom	Plantae
Divisi	Spermatophyta
Sub-divisi	Angiospermae
Kelas	Dikotiledone
Ordo	Umbellales
Famili	Umbelliferae
Genus	Centella
Spesies	<i>Centella asiatica</i> L. Urban.

Nama umum dari pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban) antara lain pegagan, daun kaki kuda dan antanan (Lasmadiwati, 2004). Sedangkan untuk nama lokal antara lain: pegagan (Ujung Pandang), antanan gede, antanan rambat (Sunda), dau tungke (Bugis), gagan-gagan, rending, kerok batok (Jawa), kos tekosa (Madura) dan kori-kori (Halmahera) (Yuniarti, 2008). Pegagan juga

dikenal dengan beberapa istilah asing diantaranya : Ji xue cao, Indian pennywort, indische waternavel dan paardevoet (Wijayakusuma dan Dalimartha, 2006).



Gambar 2.1. Bagian-bagian tumbuhan pegagan 1. Herba pegagan dengan, susunan daun dalam roset akar, 2. Tangkai daun pangkal menyerupai pelepah, 3 dan 4 susunan tulang daun, 5 stolon dengan tunas, bunga dan akar tumbuh pada buku, 6 bunga dan 7 buah (Malherbologie, 2007).

2.1.3 Kegunaan Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)

Secara tradisional daun pegagan digunakan sebagai peluruh air seni, pembersih darah (sebutan tradisional untuk istilah memacu pengeluaran sampah), disentri, sakit perut, radang usus, batuk, sariawan, obat kompres luka, obat lepra, obat luka bekas sayatan dan kehilangan nafsu makan. Getah tumbuhan digunakan untuk mengobati borok, nyeri perut, obat cacing, batuk, masuk angin, nyeri empedu, mimisan (keluar darah dari hidung), radang cabang paru-paru dan disentri. Efek farmakologi yang telah diketahui antara lain adalah bersifat sebagai ant demam, antidiuretikum, keratolitik dan antikeloid (Mulyani, 2006).

2.1.4 Kandungan Kimia Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban)

Beberapa tanaman mempunyai khasiat sebagai obat karena di dalamnya mempunyai kandungan zat aktif kimia yang mampu memperbaiki kondisi tubuh. Di dalam Al- Qur'an tidak dijelaskan secara rinci mengenai kandungan kimia pada tumbuhan, akan tetapi ada satu ayat yang menyinggung tentang proses kimiawi, sebagaimana dalam firman Allah SWT Q.S al- Waaqi'ah ayat 71:

أَفْرَأَيْتُمُ النَّارَ الَّتِي تُورُونَ ﴿٧١﴾

Artinya: Sudahkah kamu memperhatikan api yang kamu nyalakan (Q.S Waaqi'ah:71).

Ayat di atas menjelaskan bahwa Allah SWT menumbuhkan tumbuh-tumbuhan yang menghijau (basah) yang bisa menyimpan sebagian energi matahari yang diperlengkapi Allah SWT dengan kromosom klorofil. Kromosom tersebut dapat menyerap sebagian energi matahari dan merubahnya menjadi energi kimia yang berfungsi untuk membentuk sejumlah karbohidrat, tumbuhan pegagan (*Centella Asiastica* (L.) Urban), berdasarkan fakta ilmiah di dalam ayat Al Qur'an tersebut dijelaskan salah satu peristiwa kosmos yang terjadi di dalam tumbuhan. Dengan perkembangan ilmu pengetahuan hubungan antara api dan pohon berkayu menjadi proses konstruksi cahaya pada tumbuhan yang menghijau, proses ini disebut dengan proses asimilasi cahaya atau karbon. Dengan proses ini, tumbuh-tumbuhan membangun sel bunga dan buahnya, proses tersebut dianggap pada dasarnya membangun seluruh zat gizi di atas bumi (Zaghloul, 2010).

Allah SWT juga berfirman dalam Q.S al- An'am ayat 99:

وَهُوَ الَّذِي أَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً فَأَخْرَجْنَا بِهِ نَبَاتَ كُلِّ شَيْءٍ فَأَخْرَجْنَا مِنْهُ خَضِرًا مَخْرُجًا مِنْهُ حَبًّا مُتَرَاكِبًا وَمِمَّنَّ النَّخْلِ مِنْ طَلْعِهَا قِنْوَانٌ دَانِيَةٌ وَجَنَّاتٍ مِّنْ أَعْنَابٍ وَالزَّيْتُونَ وَالرُّمَّانَ مُشْتَبِهًا وَغَيْرَ مُتَشَبِهٍ أَنْظُرُوا إِلَى ثَمَرِهِ إِذَا أَثْمَرَ وَيَنْعِهِ إِنَّ فِي ذَٰلِكُمْ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يُؤْمِنُونَ ﴿٩٩﴾

Artinya: Dan Dialah yang menurunkan air hujan dari langit, lalu kami tumbuhkan dengan air itu segala macam tumbuh-tumbuhan, Maka kami keluarkan dari tumbuh-tumbuhan itu tanaman yang menghijau. kami keluarkan dari tanaman yang menghijau itu butir yang banyak; dan dari mayang korma mengurai tangkai-tangkai yang menjulai, dan kebun-kebun anggur, dan (Kami keluarkan pula) zaitun dan delima yang serupa dan yang tidak serupa. perhatikanlah buahnya di waktu pohonnya berbuah dan (perhatikan pulalah) kematangannya. Sesungguhnya pada yang demikian itu ada tanda-tanda (kekuasaan Allah SWT) bagi orang-orang yang beriman (Q.S al-An'am/5:99).

Ayat tersebut menjelaskan bahwa Allah SWT menumbuhkan tumbuh-tumbuhan yang menghijau dan dari tumbuhan yang menghijau dikeluarkan bulir yang banyak, konteks yang ditekankan dalam penelitian ini berawal dari tumbuhan yang menghijau. Berdsarkan kajian ilmu Biologi tumbuh-tumbuhan yang menghijau disebabkan karena banyak mengandung klorofil. Klorofil banyak ditemukan pada tumbuh-tumbuhan terutama pada bagian daun. Begitu pula pada daun tumbuhan pegagan (*Centella Asiastica* (L.) Urban), banyak mengandung klorofil serta mengandung sejumlah bahan aktif seperti triterpenoid dan saponin.

Secara umum pegagan mengandung beberapa senyawa sebagai berikut: alkaloid hidrokotilina (0,0016%), glikosida asiatikosid (0,07-0,12% pada daun), asam asiatikat, oksiatikosid, minyak lemak, minyak atsiri (0,22%)*, sitronelal (5,35%)*, inalool (28,0%)*, linalil asetat (32,3%)*, mentol (32,3%)*, sitronelil asetat (12,1%)*, mineral (3,43%)*, tannin (kadar tinggi), stereroid, garam mineral (K, Na, Mg, Ca, Fe), gula reduksi, sentelosida, protein, pectin (17,25%), vitamin

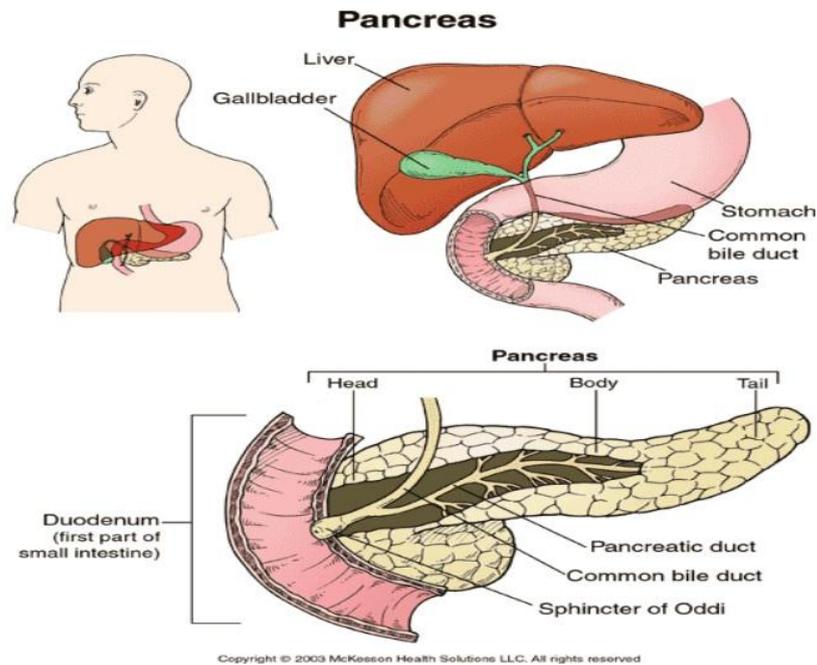
B, asam triterpen, amygdalin, vitamin C (13,7 mg/100g), velarin, resin, gliokosida madekasid (anti inflamasi), thunkunisida, brahmosida dan brahinosida, butelic acid (triterpen), brahmic acid (triterpen). (*) dihitung atas dasar bahan kering, dimana kadar air bahan 85% (Suhartono, 2000).

Menurut Steven (2008), Kandungan triterpenoid pegagan dapat merevitalisasi pembuluh darah sehingga peredaran darah ke otak menjadi lancar, memberikan efek menenangkan dan meningkatkan fungsi mental menjadi yang lebih baik. Asiaticoside berfungsi meningkatkan perbaikan dan penguatan sel-sel kulit, stimulasi pertumbuhan kuku, rambut, jaringan ikat, menstimulasi sel darah dan sistem imun serta merupakan salah satu jenis antibiotik alami.

2.2 Tinjauan Histofisiologis Pankreas

2.2.1 Histologiss Pankreas

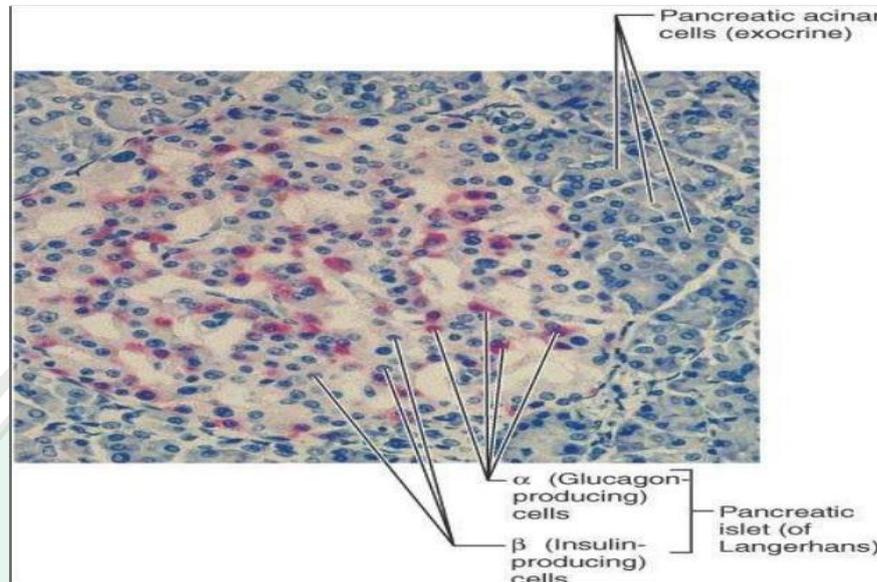
Pankreas merupakan organ penting dalam mengukur kadar glukosa darah. Hormon yang berperan dalam pengaturan kadar glukosa darah tersebut adalah: hormon insulin yang disekresikan oleh sel beta dan glikogen yang disekresikan oleh sel alfa, adanya senyawa kimia yang masuk kedalam tubuh dengan dosis tinggi dapat menghancurkan sel-sel pulau langerhans. Kerusakan-kerusakan sel beta pulau langerhans ini akan menyebabkan produksi insulin menurun. Dengan turunnya insulin maka akan mengakibatkan hiperglikemia (Ganong, 1995).



Gambar 2.2. Struktur Pankreas (Hicks, 2009)

Menurut yatim (1996), pankreas terdiri dari dua jenis kelenjar: endokrin dan eksokrin. Endokrin menghasilkan insulin dan glukagon keduanya adalah hormon yang berfungsi untuk metabolisme karbohidrat hormon tersebut dihasilkan dalam pulau langerhans, yang tersebar di antara kelenjar eksokrin. Pulau-pulau langerhans yang menjadi sistem endokrinologis dari pankreas, tersebar di seluruh pankreas dengan berat hanya 1-3% dari berat total pankreas, pulau langerhans berbentuk ovoid dengan besar masing- masing pulau berbeda. Besar pulau langerhans yang terkecil adalah 50μ , sedangkan yang terbesar 300μ , jumlah semua pulau langerhans di pankreas diperkirakan antara 1-2 juta sel-sel pulau langerhans, disusun dalam pita-pita teratur yang dipisahkan oleh sistem yang kaya pembuluh kapiler atau sinusoid, kelenjar disuplai oleh serabut-serabut simpatik dan parasimpatik, proses ini berakhir pada sel-sel endokrin, saraf-saraf ini

melaksanakan peranan penting di dalam mengontrol sintesis dan pelepasan hormon-hormon pulau langerhans (Turner, 2000).



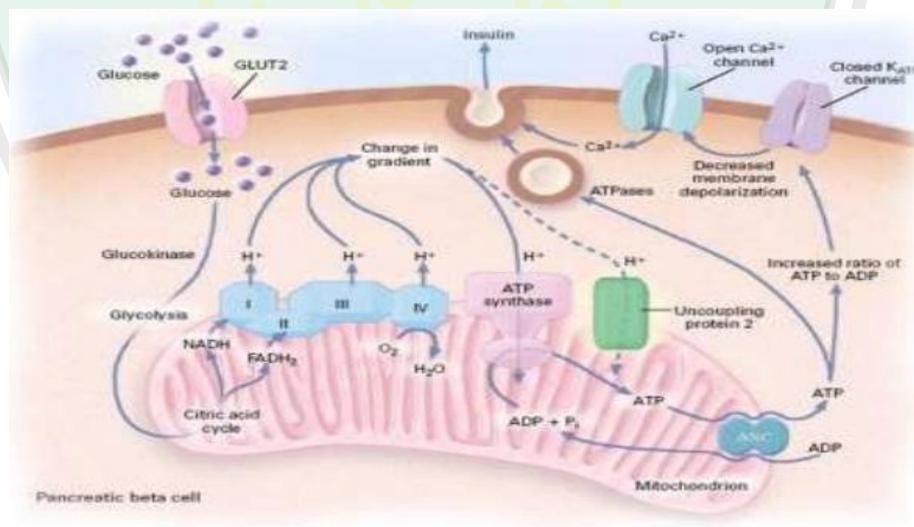
Gambar 2.3. Gambaran Histologis Pulau Langerhans (Marieb, 2005)

Ada empat jenis sel penghasil hormon yang teridentifikasi dalam pulau-pulau langerhans, yaitu:

1. Sel alfa, mensekresi glukagon, sel ini merupakan 15% dari sel-sel endokrin pulau langerhans dan terletak sepanjang bagian perifer pulau langerhans, sel alfa mempunyai inti yang bentuknya tidak teratur dan granula sekretori yang mengandung glukagon.
2. Sel beta mensekresi insulin 70% dari sel-sel endokrin pulau langerhans dan terletak ditengah pulau langerhans sel beta mempunyai inti besar dan bulat.
3. Sel delta merupakan 10% dari sel endokrin pulau langerhas, dekat dengan sel-sel alfa. Sel delta mensekresi hormon somatostatin.
4. Sel F, mensekresi polipeptida pankreas, sejenis hormon pencernaan untuk fungsi yang tidak jelas, yang dilepaskan setelah makan (Kurt, 1994).

2.2.2. Hormon Insulin

Sekresi insulin oleh sel beta tergantung oleh 3 faktor utama yaitu, kadar glukosa darah, *ATP-sensitive K channels* dan *Voltage-sensitive Calcium Channels* sel beta pankreas. Mekanisme kerja ketiga faktor ini sebagai berikut: Pada keadaan puasa saat kadar glukosa darah turun, *ATP sensitive K channels* di membran sel beta akan terbuka sehingga ion kalium akan meninggalkan sel beta (*K-efflux*), dengan demikian mempertahankan potensial membran dalam keadaan hiperpolar sehingga *Ca-channels* tertutup, akibatnya kalsium tidak dapat masuk ke dalam sel beta sehingga perangsangan sel beta untuk mensekresi insulin menurun, sebaliknya pada keadaan setelah makan, kadar glukosa darah yang meningkat, akan ditangkap oleh sel beta melalui *glucose transporter 2 (GLUT2)* dan dibawa ke dalam sel (Kumar,2003).



Gambar 2.4. Sekresi Insulin (Merentek, 2006).

Di dalam sel, glukosa akan mengalami fosforilase menjadi glukosa-6 fosfat (G6P) dengan bantuan enzim penting, yaitu glukokinase. Glukosa 6 fosfat,

kemudian akan mengalami glikolisis dan akhirnya akan menjadi asam piruvat. Dalam proses glikolisis ini akan dihasilkan 6-8 ATP. Penambahan ATP akan meningkatkan rasio ATP/ADP dan ini akan menutup terowongan 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 intrasel, akan terjadi translokasi granula insulin ke membran dan insulin akan dilepaskan ke dalam darah (Kumar,2003).

Mengingat GLUT2 mempunyai sifat mengangkut glukosa ke dalam sel tanpa batas, sehingga enzim glukokinase bekerja sebagai (pembatas) agar proses fosforilasi berjalan seimbang sesuai kebutuhan, dengan demikian peristiwa depolarisasi dapat diatur dan pelepasan insulin dari sel beta ke dalam darah disesuaikan dengan kebutuhan (Kumar,2003).

2.3 Diabetes Melitus

2.3.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu penyakit kronis dengan karakteristik adanya peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang sering dikaitkan sebagai penyebab penyakit degeneratif lain (Sizer dan Whitney, 2006). Diabetes melitus dapat terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (Rolfes *et al*, 2006). Sedangkan World Health Organization (WHO) merumuskan bahwa DM merupakan penyakit yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor

dimana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin (Gustaviani, 2006).

2.3.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Shahab (2006) menyebutkan bahwa klasifikasi DM yang dianjurkan oleh PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia) adalah yang sesuai dengan anjuran klasifikasi DM menurut American Diabetes Association (ADA) 2008, yaitu sebagai berikut :

1) Diabetes Melitus tipe 1

Penyebabnya adalah idiopatik atau dapat melalui proses imunologik yang menyebabkan terjadinya destruksi sel beta pankreas, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut.

2) Diabetes Melitus tipe 2

Tipe ini bervariasi mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin.

3) Diabetes Melitus tipe lain

Tipe ini mempunyai bermacam-macam sebab, diantaranya adalah efek genetik fungsi sel beta, efek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin, endokronopati, karena obat/zat kimia, infeksi, imunologi (jarang) dan sindroma genetik lain.

4) Diabetes Melitus Kehamilan / Diabetes Melitus Gestasional (DMG)

Diabetes melitus gestasional didefinisikan sebagai suatu intoleransi glukosa yang terjadi atau pertama kali ditemukan pada saat hamil (Adam, 2006).

Kelompok risiko tinggi adalah wanita yang mempunyai riwayat keluarga diabetes, obesitas, atau pernah melahirkan dengan berat bayi lebih dari 4,5 kg (Rolfes *et al*, 2006).

2.3.3 Pengobatan Diabetes Melitus

1. Terapi Insulin

Hormon insulin yang dimasukkan sebagai obat dari luar, tersedia dalam kemasan berupa obat suntik yang digunakan pada pasien DM tipe 1. Penderita DM golongan ini harus mampu menyuntik insulin sendiri. Tempat yang umum untuk menyuntik insulin yaitu pada dinding perut, lengan atas, dan paha, insulin disuntikan di bawah kulit (subkutan). Namun pada kasus-kasus tertentu dapat diberikan dengan cara lain misalnya suntikan ke dalam otot (intramuscular/IM) atau kedalam pembuluh darah (intravena/IV) (Dalimartha, 2007).

2. Pengobatan Dengan Bahan Alam

Tumbuhan obat merupakan salah satu sumber bagi bahan baku obat anti diabetes mellitus karena diantara tumbuhan tersebut memiliki senyawa-senyawa yang berkhasiat sebagai anti DM. Senyawa anti diabetes mellitus yang berasal dari tumbuhan obat diantaranya christinin A, xanthone, bellidifolin, thysanolacton, TAP (suatu polisakarida asam dari tanaman *Tremella aurantia*), dan lain-lain (Suharmiati, 2003).

Allah SWT telah memerintahkan terhadap hamba-Nya agar selalu memikirkan alam di sekitarnya, sehingga dapat diambil hikmah dan manfaat darinya, diantaranya adalah manfaat dari berbagai macam tumbuhan yang ada di sekitar kita. Allah SWT berfirman dalam Q.S al Syu'araa' (26): 7, yang berbunyi:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang bermanfaat? (Q.S al-Syu'araa'/26: 7).

Berdasarkan ayat al- Qur'an di atas, dijelaskan bahwa sangat banyak tumbuhan bermanfaat yang diciptakan Allah SWT, salah satu tumbuhan yang bermanfaat adalah Pegagan (*Centella asiatica* (L.) Urban), Menurut Januwati dan Yusron (2004), pegagan telah lama dimanfaatkan sebagai obat tradisional baik dalam bentuk bahan segar, kering maupun yang sudah dalam bentuk ramuan (jamu).

Menurut Shane (2001), Bahan alam yang dapat digunakan untuk menurunkan kadar gula darah adalah Gymnema, Fenugreek, Bitter Melon, Gingseng, Nopal, Aloe, Bilberry, Milk Thistle dan Ginko Biloba. Sedangkan menurut Widyowati (1990), beberapa jenis tanaman yang telah digunakan sebagai bahan pengobatan diabetes mellitus yaitu: bawang putih (*Allium sativa* L.), babakan pule (*Alstonia scholaris* L.), daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees), belimbing (*Averrhoa bilimbi* L.), daun mimba (*Azadirachta indica* A.Juss), tapak dara (*Chararantus roseus* G.don), ubi jalar (*Ipomea batatas* Poir), petai cina (*Leucaena leucephala* de Witt), bidara upas (*Meremia mammosa*), pare (*Momordica charantia* L.), mengkudu (*Morinda citrifolia* L.), kumis kucing (*Orthosiphonstamineus* Benth), ciplukan (*Physalis minima* L.), mahoni (*Swietenia macrophylla* King), the (*Camellia sinesis* (L.) kuntze), duwet (*Syzigium cumini* (L.) Skeels).

2.4 Hubungan Antara Aloksan, Diabetes Mellitus dan Kerusakan Pankreas

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan, pemberian aloksan adalah cara yang cepat untuk menghasilkan kondisi diabetik eksperimental (hiperglikemik) pada binatang percobaan. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan, aloksan dapat menyebabkan Diabetes Mellitus pada binatang tersebut dengan karakteristik mirip dengan Diabetes Mellitus tipe 1 pada manusia. Aloksan bersifat toksik selektif terhadap sel beta pankreas yang memproduksi insulin (Yuriska, 2009).

Tingginya konsentrasi aloksan tidak mempunyai pengaruh pada jaringan percobaan lainnya, efek diabetogeniknya bersifat antagonis terhadap glutathion yang bereaksi dengan gugus SH. Aloksan bereaksi dengan merusak substansi esensial di dalam 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 glucagon. Efek ini spesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aloksan mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas, depolarisasi membran sel beta pankreas dengan pemberian aloksan (Yuriska, 2009).

Penelitian terhadap mekanisme kerja aloksan secara invitro menunjukkan bahwa aloksan menginduksi pengeluaran ion kalsium dari mitokondria yang mengakibatkan proses oksidasi sel terganggu, keluarnya ion kalsium dari

mitokondria mengakibatkan gangguan homeostasis yang merupakan awal dari matinya sel (Yuriska, 2009). Adapun penyakit metabolik yang disebabkan oleh aloksan adalah diabetes melitus. Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya yang berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, atau kegagalan beberapa organ tubuh (Gustaviani, 2007 dan Abbas dan Maitra, 2005).

Diabetes Mellitus mengakibatkan berbagai komplikasi akut maupun kronik yang dapat mengenai berbagai jaringan dan organ tubuh. Komplikasi akut diabetes melitus dapat berupa ketoasidosis diabetik, koma hiperosmolar, hiperglikemi non ketotik, asidosis laktat, hipoglikemik iatrogenik akibat reaksi insulin atau syok insulin, dan infeksi akut (Yuriska, 2009). Tujuh puluh lima persen penderita diabetes mellitus akhirnya meninggal, karena penyakit vaskular: Serangan jantung, gagal ginjal, stroke, dan gangren adalah komplikasi yang paling utama. Selain itu, kematian fetus intrauterin pada ibu-ibu yang menderita DM tidak terkontrol (Price, 2005).

Kadar glukosa darah yang tinggi memicu terjadinya kerusakan sel, karena modifikasi oksidatif berbagai substrat sehingga terjadi pembentukan radikal bebas. Modifikasi oksidatif tersebut mengakibatkan ketidakseimbangan antara antioksidan tubuh dan radikal bebas yang terbentuk

2.5 Nekrosis Sel

Nekrosis merupakan kematian sel sebagai akibat dari adanya kerusakan sel akut atau trauma (misalnya: kekurangan oksigen, perubahan suhu yang ekstrem,

dan cedera mekanis), dimana kematian sel tersebut terjadi secara tidak terkontrol yang dapat menyebabkan rusaknya sel, adanya respon peradangan dan sangat berpotensi menyebabkan masalah kesehatan yang serius (Kevin, 2010). Degenerasi menyebabkan perubahan yang khas pada nukleus khususnya pada sel yang mengalami neurotik. Perubahan-perubahan biasanya ditandai dengan perubahan mikroskopis, perubahan makroskopis dan perubahan kimia klinik.

Stimulus yang terlalu berat dan berlangsung lama serta melebihi kapasitas adaptif sel akan menyebabkan kematian sel di mana sel tidak mampu lagi mengompensasi tuntutan perubahan. Sekelompok sel yang mengalami kematian dapat dikenali dengan adanya enzim-enzim lisis yang melarutkan berbagai unsur sel serta timbulnya peradangan. Leukosit akan membantu mencerna sel-sel yang mati dan selanjutnya mulai terjadi perubahan-perubahan secara morfologis (Kevin, 2010).

Menurut Kevin (2010), perubahan mikroskopis pada sel yang mengalami neurotik liquefaktif terjadi pada sitoplasma dan organel-organel sel lainnya. Tanda yang terlihat pada inti sel (nukleus) saat mengalami nekrosis antara lain:

1. Piknosis (*pyknosis*)

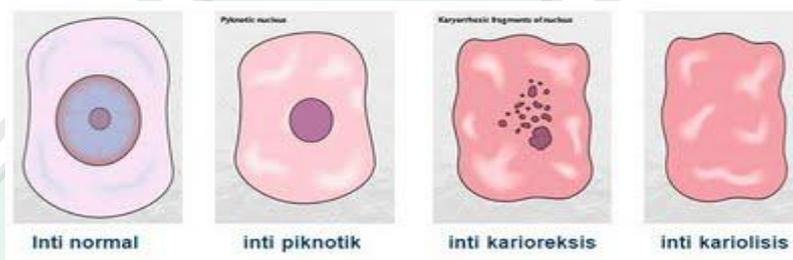
Inti sel menyusut hingga mengkerut, menunjukkan penggumpalan, densitas kromatinnya meningkat, memiliki batas yang tidak teratur dan berwarna gelap.

2. Karioreksis (*karyorrhexis*).

Membran nukleus robek, inti sel hancur sehingga terjadi pemisahan kromatin dan membentuk fragmen-fragmen dan menyebabkan materi kromatin tersebar dalam sel.

3. Kariolisis (*karyolisis*)

Inti sel tercerna sehingga tidak dapat diwarnai lagi dan benar-benar hilang.



Gambar 2.5. Tahap-Tahap Nekrosis

Perubahan makroskopis pada sel yang mengalami nekrosis terlihat perubahan morfologis sel yang mati tergantung dari aktivitas enzim lisis pada jaringan yang nekrotik.

2.6 Radikal Bebas

Radikal bebas secara kontinu dibentuk oleh tubuh. Di samping itu, tubuh memiliki sistem antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas baik melalui proses enzimatik atau non-enzimatik. Antioksidan dapat diartikan sebagai senyawa pemberi elektron yang diperlukan oleh radikal bebas dalam rangka menstabilkan dirinya. Dengan demikian antioksidan dapat menghentikan pembentukan radikal bebas, mengurangi radikal bebas, dan memperbaiki kerusakan yang ditimbulkannya (Atmosukarto 2003). Radikal bebas merupakan molekul yang mempunyai elektron pada orbit luarnya yang tidak berpasangan. Molekul ini mempunyai reaktivitas tinggi dan cenderung membentuk radikal baru bersifat

tidak stabil (Yusuf, 2010). Menurut Purwanto (2010), radikal bebas merupakan salah satu produk reaksi kimia dalam tubuh. Radikal bebas yang ada dalam tubuh manusia berasal dari dua sumber yaitu endogen dan eksogen

a. Radikal bebas endogen

Sumber radikal bebas endogen meliputi autoksidasi yang merupakan senyawa yang mengandung ikatan rangkap, hydrogen alifatik, benzilik atau tersier yang rentan terhadap oksidasi oleh udara. Merupakan produk dari proses metabolisme aerobik. Oksigen yang kita hirup diubah oleh sel tubuh menjadi senyawa yang sangat reaktif, yang dikenal dengan *Reactive Oxygen Species* (ROS) satu bentuk radikal bebas, berlangsung saat proses sintesa energi oleh mitokondria atau proses detoksifikasi yang melibatkan enzim sitokrom (Panjaitan, 2007).

b. Radikal bebas eksogen

Sumber radikal bebas eksogen berasal dari insektisida, pestisida, polutan lingkungan, asap rokok, obat-obatan, sinar ultraviolet matahari maupun radiasi (Arief, 2010).

Radikal bebas dapat terbentuk dari senyawa non radikal melalui reaksi redok menerima atau melepaskan elektron melalui absorpsi radiasi (ionisasi, UV) atau jika katan kovalen dalam suatu senyawa pecah (homolitic fusion) atau karena adanya reaksi enton. Banyak orang beranggapan bahwa radikal bebas hanya merugikan tubuh semata, pendapat ini tidak tepat karena radikal bebas juga berperan penting dalam proses-proses biokimiawi yang diperlukan tubuh. Proses-proses itu seperti reaksi oksidasi suatu zat yang melibatkan sitokrom , pengaturan

kontraksi otot polos, dan proses fagositosis (Priyanto, 2007). Adanya radikal bebas yang berlebih dapat menimbulkan kerusakan, antara lain (Muhilal, 1992):

1. Kerusakan protein

Terjadinya kerusakan protein termasuk oksidasi protein akan mengakibatkan kerusakan jaringan tempat protein itu berada, sebagai contoh kerusakan protein pada lensa mata mengakibatkan terjadinya katarak.

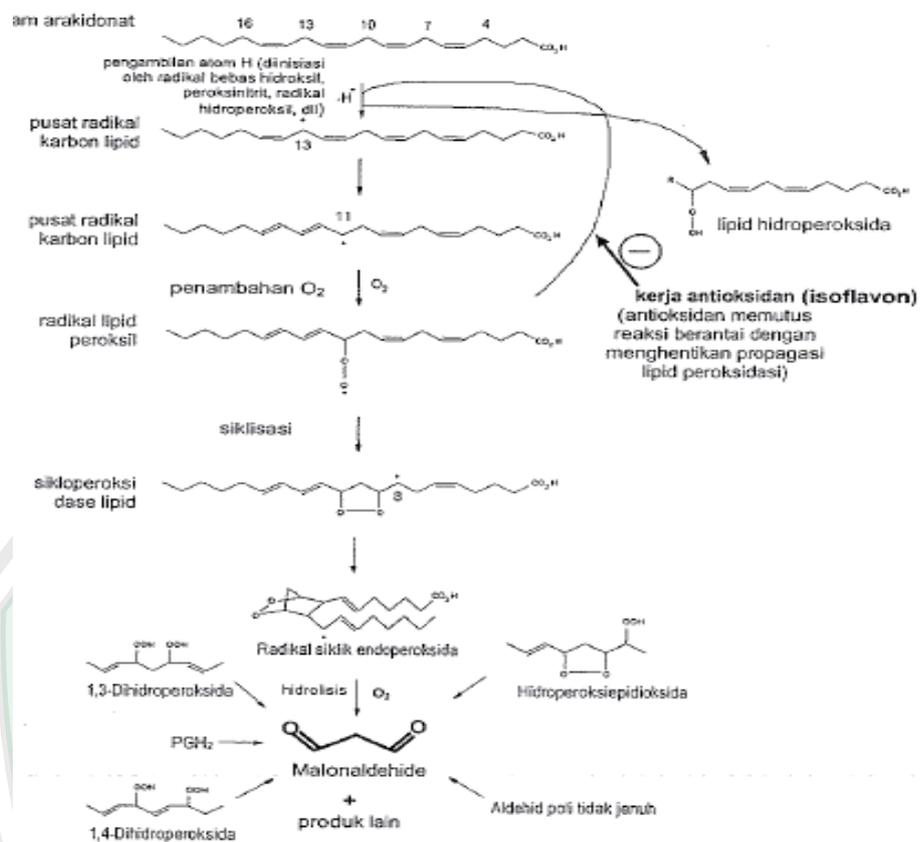
2. Kerusakan DNA

Radikal bebas hanya salah satu dari banyak faktor yang menyebabkan kerusakan DNA. Sebagai akibat kerusakan DNA ini dapat timbul penyakit kanker. Kerusakan dapat berupa kerusakan awal, fase transisi dan permanen.

3. Membran sel

Terutama komponen penyusun membran berupa asam lemak tak jenuh yang merupakan bagian dari fosfolipid dan mungkin juga protein. Serangan radikal hidroksil pada asam lemak tak jenuh dimulai dengan interaksi oksigen pada rangkaian karbon, pada posisi tak jenuh sehingga terbentuk lipid hidroperoksida, yang selanjutnya merusak bagian sel dimana hidroperoksida ini berada.

Menurut Price, S.A. dan Lorraine M.W. (2006). MDA (*Malondialdedid*) merupakan salah satu produk final dari lipid peroksidasi, senyawa ini terbentuk akibat degradasi dari radikal bebas hidroksil dengan lipid membran sel tubuh atau dengan asam lemak tak jenuh, yang selanjutnya ditransformasi menjadi radikal yang sangat reaktif, seperti yang dijelaskan melalui gambar berikut:



Gambar 2.6. Mekanisme Pembentukan (MDA) Selama Proses Peroksidasi Lipid dari Asam Lemak Poli Tidak Jenuh (Szkudelski 2001).

2.7 Antioksidan (*Oxidation inhibitor*)

Antioksidan merupakan molekul atau senyawa yang dapat menangkap radikal bebas. Antioksidan dalam makanan dapat mencegah atau memperlambat proses makanan menjadi busuk ataupun rusak dan mengalami perubahan warna. Molekul-molekul antioksidan di dalam tubuh bertugas untuk melindungi sel-sel tubuh dan komponen tubuh lainnya dari radikal bebas, baik yang berasal dari metabolisme tubuh ataupun yang berasal dari lingkungan. Antioksidan juga diduga dapat mencegah terjadinya kanker karena kemampuannya dalam menangkap radikal bebas yang merupakan salah satu penyebab kanker (Kumar & Kumar 2009). Antioksidan alami dapat ditemukan dalam berbagai tumbuh-

tumbuhan. Baik berupa tanaman berkayu, sayur-sayuran, atau buah-buahan. Pada tumbuhan berkayu diketahui banyak senyawa yang berfungsi sebagai antioksidan seperti: flavonoid, alkaloid, senyawa fenol, terpenoid, dan masih banyak lagi lainnya. Sedangkan pada sayuran atau buah-buahan diketahui banyak mengandung vitamin A, vitamin B, vitamin C, vitamin E dan karotenoid (β -karoten). Vitamin-vitamin tersebut diyakini dapat berperan sebagai antioksidan, sehingga mampu melindungi tubuh dari penyakit kanker (Atmosukarto, 2003).

2.7.1 Antioksidan Berdasarkan Sumber dan Reaksinya

Menurut Ming *et al.*, (2009), berdasarkan sumbernya, antioksidan dalam tubuh manusia dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu antioksidan endogen dan antioksidan eksogen (Ming *et al.*, 2009).

a. Antioksidan Endogen

Antioksidan endogen merupakan antioksidan yang dihasilkan oleh tubuh, berupa enzim yang dapat mengubah radikal bebas menjadi radikal bebas lain atau senyawa lainnya yang lebih tidak berbahaya bagi tubuh. Beberapa contoh enzim antioksidan endogen adalah superoksida dismutase, katalase dan glutathion peroksidase (Ming *et al.* 2009).

b. Antioksidan Eksogen

Antioksidan eksogen adalah senyawa-senyawa yang memiliki daya antioksidan yang berasal dari luar tubuh, contohnya adalah vitamin A, asam askorbat, tokoferol dan beberapa polifenol (Ming *et al.* 2009). Senyawa-senyawa ini dapat diperoleh dari tanaman atau hewan yang kita konsumsi.

Berdasarkan reaksinya dengan radikal bebas atau oksidan dalam sistem pertahanan tubuh, antioksidan dikelompokkan menjadi antioksidan primer, antioksidan sekunder, dan antioksidan tersier (Christyaningsih dkk. 2003).

a. Antioksidan primer

Menurut Algameta (2009) Antioksidan primer berfungsi untuk mencegah terbentuknya radikal bebas yang baru dan mengubah radikal bebas menjadi molekul yang tidak merugikan. Di dalam tubuh dapat menghasilkan antioksidan yang aktif bila didukung oleh kofaktor (nutrisi, mineral), enzim yang berperan sebagai pendukung adalah:

1. *Superoksida dismutase* (SOD)

Antioksidan ini merupakan enzim yang bekerja bila ada mineral-mineral seperti tembaga, mangan yang bersumber pada kacang-kacangan, padi-padian (Algameta, 2009).

2. *Glutathione peroksidase*

Enzim tersebut mendukung aktivitas enzim SOD bersama-sama dengan enzim katalase dan menjaga konsentrasi oksigen akhir agar stabil dan tidak berubah menjadi pro-oksidan. *Glutathione* sangat penting sekali melindungi selaput-selaput sel (Algameta, 2009).

3. *Katalase*

Enzim katalase di samping mendukung aktivitas enzim SOD juga dapat mengkatalisa perubahan berbagai macam peroksida dan radikal bebas menjadi oksigen dan air (Algameta, 2009).

b. Antioksidan sekunder

Antioksidan sekunder merupakan senyawa yang berfungsi menangkap radikal bebas serta mencegah terjadinya reaksi berantai sehingga tidak terjadi kerusakan yang lebih besar. Contohnya adalah vitamin E, vitamin C, dan betakaroten yang dapat diperoleh dari buah-buahan.

c. Antioksidan tersier

Antioksidan tersier merupakan senyawa yang memperbaiki sel-sel dan jaringan yang rusak karena serangan radikal bebas. Biasanya yang termasuk kelompok ini adalah jenis enzim misalnya metionin sulfoksi dan reduktase yang dapat memperbaiki DNA dalam inti sel. Enzim tersebut bermanfaat untuk perbaikan DNA pada penderita kanker.

Sebagaimana diketahui bahwa di dalam tubuh manusia dapat terbentuk radikal bebas. Radikal bebas adalah atom, molekul atau senyawa yang dapat berdiri sendiri, mempunyai satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbital terluarnya (Priyanto. 2007). Radikal bebas dapat menarik elektron yang ada di dalam tubuh dan menyebabkan ketidakstabilan sehingga sulit untuk dideteksi. Adanya radikal bebas yang berlebih dapat menyebabkan terjadinya gangguan kesehatan dan dapat menimbulkan beberapa penyakit degeneratif seperti penyakit jantung, hipertensi, dan kanker (Silalahi, J. 2006). Dalam keadaan normal suatu radikal bebas dapat dinetralsir dengan menggunakan zat antioksidan. Antioksidan adalah zat yang dapat memperlambat atau menghambat stres oksidatif pada molekul target (Priyanto. 2007).

2.7.2. Mekanisme Kerja Antioksidan

Oksidasi dapat dihambat oleh berbagai macam cara diantaranya mencegah masuknya oksigen, penggunaan temperatur yang rendah, inaktivasi enzim yang mengkatalis oksidasi, mengurangi tekanan oksigen dan penggunaan pengemas yang sesuai. Cara lain untuk melindungi terhadap oksigen adalah dengan menggunakan bahan tambahan spesifik yang dapat menghambat oksidasi yang secara tepat disebut dengan penghambat oksidasi (*oxidation inhibitor*), tetapi baru-baru ini lebih sering disebut antioksidan (Indrayana, 2008).

Peran enzim antioksidan intrasel adalah untuk menetralkan ROS seperti enzim antioksidan SOD, GPx dan katalase, termasuk enzim antioksidan utama dalam melindungi oksidasi komponen biologis dari serangan radikal bebas. Enzim SOD terdapat di dalam sitoplasma dan mitokondria dan berperan untuk mendismutasi radikal superoksida (O_2^-) menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) (Indrayana, 2008).

Mekanisme yang paling penting adalah reaksi antara antioksidan dengan radikal bebas. Biasanya antioksidan bereaksi dengan radikal bebas peroksil atau hidroksil yang terbentuk dari hidroperoksida yang berasal dari lipid. Senyawa antioksidan lain dapat menstabilkan hidroperoksida menjadi senyawa nonradikal. Peruraian hidroperoksida dapat dikatalisis oleh logam berat akibatnya senyawa-senyawa dapat mengkelat logam juga termasuk antioksidan. Beberapa senyawa disebut sinergis karena senyawa tersebut dengan sendirinya tidak mempunyai aktivitas antioksidan akan tetapi senyawa tersebut dapat meningkatkan aktivitas antioksidan senyawa lain (Indrayana, 2008).