

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA

#### 2.1 Pengaturan Glukosa dalam Tubuh

Beberapa jaringan di dalam tubuh, seperti otak dan sel darah merah, bergantung pada glukosa dalam memperoleh energi. Dalam jangka panjang, sebagian besar jaringan juga memerlukan glukosa untuk fungsi lain misalnya digunakan untuk membentuk gugus ribosa pada nukleotida atau bagian karbohidrat pada glikoprotein. Oleh karena itu, agar dapat bertahan hidup, manusia harus memiliki mekanisme untuk memelihara kadar gula darah (Fried, 2005:178).

Kadar glukosa darah puasa pada orang normal berkisar antara 80 dan 90 mg/dl yang diukur sebelum makan pagi. Konsentrasi ini meningkat menjadi 120 sampai 140 mg/dl selama jam pertama atau lebih setelah makan, tetapi sistem umpan balik yang mengatur kadar glukosa darah dengan cepat mengembalikan konsentrasi glukosa seperti semula dan biasanya terjadi dalam waktu 2 jam setelah absorpsi karbohidrat terakhir (Guyton, 1997:205).

Karbohidrat yang berasal dari makanan akan dipecah menjadi monosakarida. Sekitar 80% monosakarida tersebut adalah glukosa. Sebagian glukosa akan disimpan dalam sel hati sebagai glikogen dan sebagian lagi akan masuk ke dalam jaringan seperti otak, otot, dan jaringan lemak (*adipose tissue*) untuk disimpan atau dimetabolisir menjadi energi. Kelebihan glukosa di dalam

otot disimpan sebagai glikogen dan glukosa yang masuk ke dalam jaringan lemak disimpan sebagai trigliserida (Dalimartha, 2007:20).

Glukosa masuk ke dalam sel melalui dua cara, difusi pasif dan transport aktif. Secara difusi pasif, masuknya glukosa tergantung pada perbedaan konsentrasi glukosa antara media ekstraselular dan di dalam sel (intraselular). Secara transport aktif, insulin berperan sebagai fasilitator pada jaringan tertentu. Insulin merupakan hormon anabolik utama yang meningkatkan cadangan energi. Pada semua sel, insulin meningkatkan kerja enzim yang mengubah glukosa menjadi bentuk cadangan energi yang lebih stabil (glikogen). Kekurangan insulin pada jaringan yang membutuhkannya (jaringan adipose, otot rangka, otot jantung, otot polos) dapat mengakibatkan sel kekurangan glukosa sehingga sel memperoleh energi dari asam lemak bebas dan menghasilkan metabolit keton (ketosis) (Green, 2002:542).

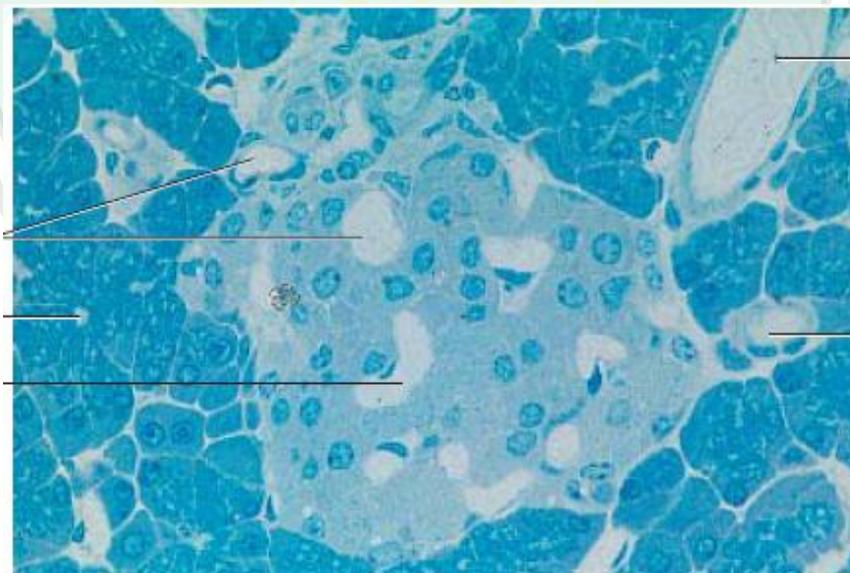
Insulin pada hakekatnya adalah hormon anabolik yang memiliki pengaruh besar terhadap metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Aksi insulin terhadap sel antara lain 1) insulin dapat mengatur permeabilitas sistem membran sel sasaran, 2) insulin dapat berpengaruh secara langsung terhadap sistem enzim intrasel, 3) insulin dapat bereaksi lewat suatu zat metabolis pemberi energi, atau 4) insulin dapat bereaksi secara langsung terhadap kromosom untuk mengaktifkan atau menghambat gen-gen tertentu (Bagnara, 2000:341).

Insulin adalah peptida hormon yang dihasilkan oleh pankreas ketika konsentrasi glukosa dalam kondisi normal (70-110 mg/dl). Sekresi hormon ini juga distimulasi oleh beberapa asam amino seperti arginin dan leusin. Reseptor

insulin terletak di hampir seluruh membran sel yang ada di dalam tubuh kecuali pada otak, ginjal, sepanjang saluran pencernaan dan sel darah merah sebab sel-sel tersebut dapat menyerap glukosa tanpa bantuan insulin (Martini, 2006).

## 2.2 Pankreas Sebagai Penghasil Insulin

Pankreas merupakan organ retroperitoneal yang terletak kira-kira sepanjang bidang transpilorik. Pankreas mempunyai kelenjar majemuk yang terdiri atas kepala, badan dan ekor. Pankreas tersusun atas dua jenis kelenjar, yakni kelenjar endokrin dan kelenjar eksokrin. Kelenjar eksokrin berjumlah hanya sekitar 1-2 % dari total berat pankreas, sisanya adalah kelenjar endokrin. Kelenjar endokrin berupa pulau Langerhans yang memiliki beberapa jenis sel yang berbeda (Campbell, 2004:142; Martini, 2006).



Gambar 2.1 Pulau Langerhans pankreas  
(Kuehnel, 2003:268)

Sel-sel dalam pulau langerhans dibagi menjadi beberapa jenis berdasarkan sifat pewarnaan dan morfologi. Kurang lebih terdapat 4 jenis sel penyusun pulau

langerhans pankreas, yakni Sel  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , dan sel f. Hampir 60-75% sel dalam kelenjar pankreas adalah Sel  $\beta$ . Granula sel  $\beta$  adalah paket-paket insulin dalam sitoplasma sel. Setiap paket terdapat dalam vesikel berselaput membran dan terdapat ruang jernih diantara dinding sel. Sel  $\beta$  merupakan sumber insulin yang bekerja pada kadar glukosa yang tinggi dan sifatnya menurunkan kadar glukosa yang tinggi menjadi normal. Kelainan fungsi sel-sel  $\beta$  dapat menyebabkan penyakit diabetes melitus. Hiperplasia atau adanya neoplasia dari sel  $\beta$  dapat mengakibatkan sindroma hiperinsulinisme yang ditandai dengan adanya hipoglikemia (Ganong, 1992; Bowman 1980).

### **2.3 Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemi akibat gangguan sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas atau gangguan produksi, gangguan pengambilan glukosa darah oleh sel otot dan sel hati, atau produksi glukosa berlebihan dari hati (Rastogi, 2007:147). Kelainan ini ditandai dengan 3P, yakni poliuria (banyak kencing), polidipsia (banyak minum), dan polifagia (banyak makan) (Misnadiarly, 2006:10).

Terjadinya diabetes ada hubungannya dengan diet yang tidak seimbang dari nutrient chromium, magnesium dan vitamin E. Diet tak seimbang dari chromium telah terjadi sejak rata-rata orang berumur 28 tahun (hanya kecukupan 50%) yang akan menyebabkan seseorang menderita diabetes pada umur pertengahan (Atmosukarto, 2003:43). Diet tinggi karbohidrat juga memicu timbulnya penyakit metabolik seperti diabetes tipe 2. Ketidakseimbangan

masuk dan keluar energi menyebabkan obesitas yang mempertinggi resiko terserang diabetes (Opara, 2005:57).

### 2.3.1 Patologi Diabetes Mellitus

Berbagai proses patologis berperan dalam terjadinya diabetes mellitus, mulai dari kerusakan autoimun dari sel  $\beta$  pankreas yang berakibat defisiensi insulin sampai kelainan yang menyebabkan resistensi terhadap kerja insulin (Opara, 2005:137). Sebagian besar patologi diabetes mellitus dapat dikaitkan dengan satu dari tiga efek utama kekurangan insulin sebagai berikut: 1) pengurangan penggunaan glukosa oleh sel-sel tubuh, dengan akibat peningkatan konsentrasi glukosa darah setinggi 300-1200 mg/100 ml, 2) peningkatan nyata mobilisasi lemak dari daerah-daerah penyimpanan lemak, menyebabkan kelainan metabolisme lemak maupun pengendapan lipid pada dinding vaskular yang mengakibatkan aterosklerosis, dan 3) pengaturan protein dalam jaringan tubuh. Akan tetapi, selain itu terjadi beberapa masalah patofisiologis pada diabetes mellitus yang tidak mudah tampak, yaitu kehilangan glukosa ke dalam urin penderita diabetes (Setiadi, 2007:30).

Sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas bergantung pada 3 faktor utama yakni: kadar glukosa darah, *ATP-sensitive K channels* dan *voltage-sensitive calcium channels* sel  $\beta$  pancreas. Pada keadaan puasa saat kadar glukosa darah menurun, *ATP-sensitive K channels* pada 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* (GLUT 2) dan dibawa ke dalam sel (Ganong, 2002). Opara (2005:161) menambahkan bahwa GLUT 2 terutama didapatkan pada sel hepar dan sel  $\beta$  pankreas, mempunyai afinitas yang rendah terhadap glukosa sehingga baru akan mulai bekerja pada saat terjadi hiperglikemi. Hal ini mencegah timbulnya pelepasan insulin serta ambilan glukosa oleh hepar pada saat puasa.

Konsentrasi glukosa darah menentukan aliran lewat glikolisis, siklus asam sitrat dan pembentukan ATP. Peningkatan konsentrasi ATP akan menghambat saluran  $K^+$  yang sensitif terhadap ATP sehingga menyebabkan depolarisasi membran sel beta, keadaan ini akan meningkatkan aliran masuk  $Ca^{2+}$  lewat saluran  $Ca^{2+}$  yang sensitif terhadap voltase dan dengan demikian menstimulasi eksositosis insulin (Stryer, 2000).

Insulin yang dilepaskan ke dalam darah akan menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak, serta menekan produksi glukosa oleh hati. Insulin disekresikan oleh sel  $\beta$  pankreas. Oleh karena itu jika terjadi kelainan pada sel  $\beta$  pankreatis akan menyebabkan produksi insulin berhenti atau terganggu. Defisiensi insulin ini akan menyebabkan keadaan hiperglikemi yang akan mengurangi kemampuan metabolisme karbohidrat dan terjadilah diabetes mellitus (Soewolo, 2000).

### 2.3.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi diabetes mellitus menurut Persatuan Diabetes Amerika (ADA) (2005) yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes yang berhubungan dengan penyakit, diabetes gestasional dan diabetes yang berhubungan dengan malnutrisi.

#### a. Diabetes Mellitus Tipe 1

Kelompok diabetes mellitus tipe 1 adalah penderita penyakit diabetes mellitus yang sangat tergantung pada suntikan insulin. Kebanyakan penderita diabetes mellitus tipe 1 ini masih muda dan tidak gemuk. Gejala biasanya timbul pada masa kanak-kanak dan puncaknya pada usia akil balig (Dalimartha, 2007).

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

#### b. Diabetes Mellitus Tipe 2

Kelompok diabetes mellitus tipe 2 ini tidak bergantung pada insulin. Kebanyakan timbul pada penderita di atas usia 40 tahun dan umumnya disertai dengan kegemukan. Pada tipe ini penderita biasanya mengalami gangguan metabolik terhadap kerja insulin (resistensi insulin) dan kekurangan insulin relatif oleh sel  $\beta$  pankreas. Kondisi sel  $\beta$  pankreas pada penderita diabetes mellitus masih cukup baik sehingga masih mampu mensekresi insulin, namun dalam kondisi yang relatif kurang (Ganong, 2002).

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

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan resiko menderita diabetes tipe 2 antara lain (Sicree, 2006): etnis, obesitas, resistensi insulin, sejarah keluarga dan lingkungan.

#### c. Diabetes Mellitus Gestasional

Tipe diabetes ini biasanya sering terjadi pada wanita yang sedang hamil. Artinya, wanita hamil yang sebelumnya belum pernah terkena penyakit diabetes mellitus tetapi ia memiliki kadar glukosa darah yang tinggi selama kehamilan, maka berarti ia menderita diabetes yang disebut dengan diabetes gestasional (Rusdi, 2009).

Diabetes gestasional dimulai saat tubuh tidak dapat membuat dan menggunakan semua insulin yang dibutuhkan pada waktu kehamilan. Tanpa insulin yang cukup, glukosa tidak bisa diubah menjadi energi sehingga akan terjadi peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (Rusdi, 2009).

#### d. Diabetes Mellitus Bentuk Khusus

Menurut Adam (2002) dalam Umniyah (2007) terdapat beberapa jenis diabetes mellitus tipe lain, yaitu : kerusakan genetik sel beta, kerusakan genetik insulin, penyakit eksokrin, penyakit pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat

kimia, karena infeksi dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan diabetes mellitus.

### 2.3.3 Kriteria Diabetes Mellitus

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

Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah kemudian disesuaikan dengan tabel berikut (Dalimartha, 1983):

Tabel 2.1 Penentuan Kriteria Penderita Diabetes Mellitus (DM) Berdasarkan Kadar Glukosa Darah Sewaktu Dengan Metode Enzimatis

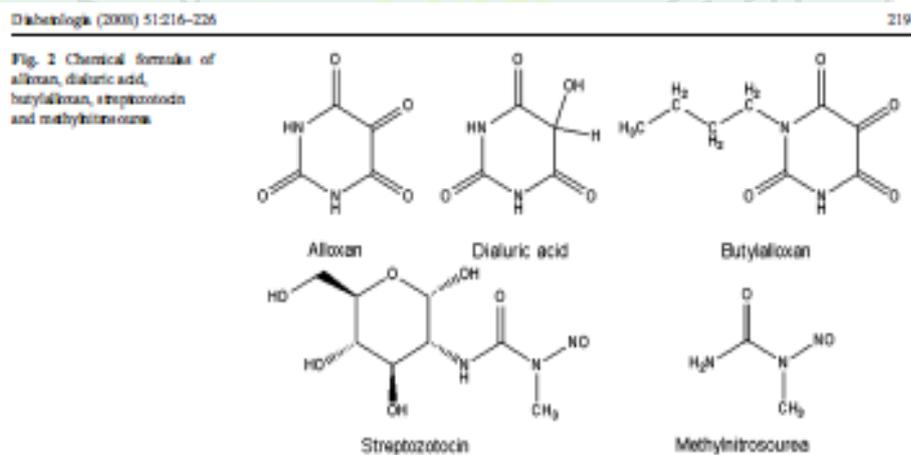
	Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah plasma vena	< 110 mg/dl	110-199 mg/dl	≥ 200 mg/dl
Kadar glukosa darah kapiler	< 90 mg/dl	90-199 mg/dl	≥ 200 mg/dl

Tabel 2.2 Penentuan Kriteria Penderita Diabetes Mellitus (DM) Berdasarkan Nilai Diagnostik Kadar Glukosa Darah Secara Enzimatis Sesudah Beban Glukosa 75 g (mg/dl)

	Plasma vena (mg/dl)	Darah kapiler (mg/dl)
Diabetes mellitus		
Puasa	≥ 126	≥ 110
dan / atau		
2 jam	≥ 200	≥ 200
Toleransi glukosa terganggu		
Puasa	110 – 125	90 – 109
2 jam	140 – 199	140 – 199

## 2.4 Streptozotocin Sebagai Agen Penginduksi Diabetes Pada Hewan Coba

Streptozotocin adalah antibiotik yang diproduksi oleh bakteri *Streptomyces achromogenes*. Senyawa ini digunakan sebagai agen penginduksi diabetes pada hewan coba (Rakieten, 1963 dalam Kanter, 2004). Streptozotocin menghambat sekresi insulin dan menyebabkan diabetes tipe 1. Toksisitas Streptozotocin berhubungan dengan mekanisme alkilasi yang merusak DNA sel  $\beta$ . Streptozotocin diakumulasi dalam sel secara selektif melalui afinitasnya yang rendah terhadap transporter glukosa (GLUT2) pada membran plasma sehingga menyebabkan produksi insulin terganggu.



Gambar 2.3 Struktur kimia streptozotocin (Lenzen, 2008:219)

Secara umum diasumsikan bahwa toksisitas streptozotocin berdasarkan aktivitas komponen methylnitrosourea dalam menyebabkan alkilasi pada DNA. Pemindahan gugus metil ( $-\text{CH}_3$ ) streptozotocin pada molekul DNA menyebabkan kerusakan yang mengubah untai dan menyebabkan fragmentasi DNA. Hipotesis lain yang diajukan untuk menjelaskan mekanisme diabetogenik streptozotocin adalah perannya sebagai donor NO (nitric oksida) (Lenzen, 2008). Wang (2000)

menambahkan bahwa streptozotocin berperan dalam pembentukan radikal hidroksil dan hydrogen peroksida. Perusakan DNA ini menstimulasi ribosilasi poli ADP yang selanjutnya menyebabkan deplesi  $\text{NAD}^+$  dan ATP dalam sel. Akibatnya, produksi insulin terganggu dan jumlah yang dihasilkan berkurang atau bahkan menyebabkan apoptosis sel.

## 2.5 Pengobatan Diabetes Mellitus

Islam sangat memperhatikan aspek kesehatan manusia. Hal ini terbukti dengan syari'at Islam yang mengajarkan tentang kesehatan. Ajaran tersebut meliputi:

- a. Melarang perbuatan-perbuatan yang dapat membahayakan kesehatan dirinya atau orang lain (masyarakat). Salah satu perbuatan yang dapat membahayakan kesehatan diri adalah mengkonsumsi makanan dalam jumlah berlebih tanpa diimbangi dengan aktivitas fisik yang cukup, sebab hal itu dapat merusak kesehatan jasmani, ruhani dan akidah. Sebagaimana perintah Allah dalam Q.S Al-A'raf : 31.
- b. Menyarankan dan memerintahkan untuk mengerjakan hal-hal yang mempunyai dampak positif. Salah satu kegiatan positif yang diperintahkan dalam Islam adalah olahraga dan puasa. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa olahraga dan puasa dapat menanggulangi berbagai penyakit seperti diabetes.
- c. Perintah berobat bagi yang sakit. Dalam hal ini Rasulullah bersabda:

*Berobatlah kamu, wahai hamba-hamba Allah. Sebab sesungguhnya Allah tidak membuat penyakit melainkan membuat pula obatnya, selain satu penyakit, yaitu sakit tua (HR. Ahmad).*

Rasulullah adalah suri tauladan seluruh aspek kehidupan umat manusia, termasuk dalam memelihara kesehatan dan mengobati penyakit. Ibnu Sina mengemukakan bahwa pengobatan dibagi menjadi dua jenis, yaitu teoritis dan praktik. Pengobatan secara teoritis adalah bagian pengobatan yang hanya memberikan penjelasan tanpa langsung memberikan pengaruh dalam bidang praktis. Sedangkan pengobatan secara praktik adalah pengobatan yang berhubungan dengan ilmu cara melakukan suatu tindakan pengobatan dan perawatan. Prinsip penyembuhan penyakit ala Rasulullah meliputi:

1. Meyakini bahwa Allah swt yang Maha menyembuhkan segala penyakit
2. Menggunakan obat yang halal dan baik
3. Tidak menimbulkan mudharat
4. Selalu ikhtiar dan tawakkal

Sebuah hadits yang diriwayatkan oleh Usamah bin Syarik, dia berkata: “Aku menemui Nabi saw. yang sedang bersama-sama dengan sahabatnya. Seolah-olah di atas kepala mereka ada burung. Aku mengucapkan salam kemudian duduk. Kemudian ada orang Badui yang datang dari beberapa arah. Mereka berkata, “Wahai Rasulullah, apakah kami boleh melakukan pengobatan?” Beliau menjawab, *“Berobatlah kalian wahai hamba-hamba Allah, karena Allah swt. tidak menciptakan penyakit melainkan juga menciptakan obatnya, kecuali satu penyakit yang tidak ada obatnya yaitu penyakit tua (pikun)”* (HR. Abu Daud). Sabda tersebut menjelaskan bahwa Rasulullah memerintahkan kepada umatnya untuk berobat ketika sedang sakit.

Pengobatan diabetes mellitus menurut dunia medis dapat dimulai dengan pengaturan pola makan dan latihan fisik selama beberapa waktu (2-4 minggu). Jika kadar glukosa belum mencapai batas normal, maka dapat dilakukan intervensi farmakologis dengan pemberian obat hiperglikemik oral (OHO) atau suntikan insulin. Tujuan utama pengobatan diabetes mellitus adalah (Ramaiah, 2003):

- a. Mencapai kadar gula normal
- b. Memberikan keringanan dari gejala-gejala diabetes
- c. Menyeimbangkan makanan, olahraga dan obat-obatan atau insulin
- d. Mengurangi faktor resiko yang terkait komplikasi, seperti obesitas, merokok, kolesterol tinggi dan tekanan darah tinggi
- e. Memastikan pertumbuhan anak-anak dan remaja yang mengidap diabetes
- f. Mempertahankan berat badan normal
- g. Mencegah komplikasi akut seperti ketoasidosis dan infeksi
- h. Mencegah atau mendeteksi dan menangani komplikasi kronis.

Prinsip pengobatan diabetes mellitus secara medis di atas merupakan prinsip dari ajaran Islam tentang puasa. Puasa merupakan pengaturan asupan glukosa dalam tubuh sehingga memaksimalkan fungsi organ tubuh dalam menyerap glukosa. Saat puasa, sumber glukosa berasal dari perombakan glikogen di hati, sehingga puasa dapat memperbaiki kondisi hiperglikemia akibat kelebihan asupan glukosa dari luar tubuh. Puasa juga dapat meningkatkan imunitas tubuh, sistem pencernaan dan sistem reproduksi. Penelitian modern telah membuktikan

bahwa puasa baik dilakukan sebagai terapi bagi diabetasi untuk mengontrol kadar glukosa karena prinsip utama pengobatan diabetes mellitus adalah pengaturan asupan glukosa ke dalam tubuh.

Intervensi farmakologis dapat dilakukan melalui pemberian obat oral maupun injeksi insulin jika kadar glukosa tetap tinggi. Terapi oral dapat dilakukan dengan pemberian obat dari golongan glibenclamide, suatu senyawa pemicu sekresi insulin atau thiazolidinedione (Codina, 1978 *dalam* Islam, 2008). Berdasarkan struktur kimianya obat diabetes oral dibagi dalam dua kelompok yaitu turunan sulfonilurea dan biguanida. Turunan sulfonilurea dapat merangsang pengeluaran insulin dari sel  $\beta$  pankreatik, menurunkan pemasukan insulin endogen ke hati dan menekan secara langsung pengeluaran glukagon. Turunan biguanida, bekerja sebagai antidiabetes dengan cara menghambat glukoneogenesis hepatic, menurunkan penyerapan glukosa usus, meningkatkan kesensitifan reseptor terhadap insulin dan meningkatkan glikolisis anaerobik sehingga meningkatkan penggunaan glukosa. Turunan ini tidak merangsang pelepasan insulin dari sel  $\beta$  pankreas dan hanya menurunkan kadar gula darah sampai tingkat normal, oleh karena itu jarang menimbulkan efek samping hipoglikemi (Siswandono dan Soekardjo, 1995).

Penggunaan obat hipoglikemik oral (OHO) ternyata dapat menimbulkan efek samping dan harga yang mahal, sehingga diperlukan alternatif pengobatan diabetes mellitus. Salah satunya adalah dengan cara tradisional menggunakan bahan alam. Penggunaan obat tradisional dari bahan alam ini mempunyai sedikit efek samping, harga yang murah dan bahan yang mudah didapat. Bahkan pada

sebagian masyarakat ada yang menggunakan obat tradisional sebagai tindakan pencegahan terhadap suatu penyakit (bersifat preventif) (Utami, 2003 dalam Umniyah 2007). Akan tetapi, penggunaan bahan alam sebagai obat tetap harus diperhatikan dosis penggunaannya. Sebab bahan alam dengan dosis yang tinggi juga memiliki toksisitas yang tinggi.

Salah satu bahan alam yang dapat digunakan sebagai agen pengobatan diabetes mellitus adalah jintan hitam. Beberapa hadits nabi menjelaskan tentang manfaat dan anjuran Rasulullah untuk menggunakan jintan hitam sebagai obat bagi suatu penyakit.

Artinya: *“Tetaplah dengan al-Habbah al-Sawda karena sesungguhnya ia mengandung obat bagi segala penyakit kecuali as-sam atau mati”* (H.R Bukhari Muslim).

ان هذه الحبة السوداء شفاء لكل داء إلا السم قلت  
وما السم قلة الموت

Artinya: *“Dalam habbatus-sauda’ terkandung penyembuhan untuk segala macam penyakit, kecuali “as-sam”. Aku bertanya “Apa as-sam itu?” Baginda menjawab, “kematian”* (Shahih Bukhari, 5.687)

مامن داء إلا في الحبة السوداء منه شفاء داء إلا السم

Artinya: *“Tidak ada suatu penyakit melainkan dalam habbatus-sauda’ terdapat penyembuhan baginya, kecuali kematian.”* (Shahih Muslim, 2.215).

Hadits tersebut mengisyaratkan kepada manusia untuk menggunakan jintan hitam sebagai obat suatu penyakit. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa biji jintan hitam memiliki berbagai kandungan senyawa kimia yang

berpotensi sebagai obat berbagai penyakit. Penggunaan jintan hitam sebagai obat dapat dilakukan dengan menambahkan bahan lain sehingga khasiatnya lebih maksimal.

## **2.6 Jintan Hitam Sebagai Obat Antidiabetes**

### **2.6.1 Biologi Jintan Hitam**

Jintan Hitam merupakan jenis tanaman berbunga yang dapat tumbuh setinggi 20-50 cm, berbatang tegak, berkayu dan berbentuk bulat menusuk. Daun runcing, bercabang, bergaris, kadang-kadang tunggal atau bias majemuk dengan posisi tersebar atau berhadapan. Bentuk daun bulat telur berujung lancip dengan permukaan daun berbulu halus. Tanaman ini memiliki bunga yang bentuknya beraturan, berwarna biru pucat atau putih dengan 5-10 mahkota bunga, dan akan menjadi buah berbentuk bumbung atau kurung berbentuk bulat panjang. Buahnya keras seperti buah buni, berisi 3 – 7 folikel, masing-masing berisi banyak biji atau benih yang sering digunakan sebagai bahan rempah. Rasa pahit yang tajam dan bau yang khas (BPPOM, 2009).

Klasifikasi jintan hitam adalah sebagai berikut:

Kingdom Plantae

Divisi Magnoliophyta

Kelas Magnoliopsida

Ordo Ranunculales

Famili Ranunculaceae

Genus *Nigella*

Spesies *Nigella sativa* L.

([www.zipcodezoo.com](http://www.zipcodezoo.com), 2011)

### **2.6.2 Kandungan dan Manfaat Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*)**

Beberapa kandungan *Nigella sativa* yang telah ditemukan antara lain adalah saponin, karbohidrat, air, minyak nabati, asam-asam lemak jenuh seperti

asam palmitat, asam stearat, dan asam miristat; asam lemak tak jenuh seperti asam arakidonat, asam linoleat, asam oleat, dan asam almiolat; minyak atsiri yang mengandung *nigellone*, *thymoquinone*, *thymohydroquinone*, *dithymoquinone*, *thymol*, *carvacrol*,  *$\alpha$ -pinene* (8,6%), *d-limonene*, *d-citronellol*, *p-cymene* dan *2-(2-methoxypropyl)-5-methyl-1,4-benzenediol*; asam amino seperti arginin, lisin, leusin, metionin, tirosin, prolin dan treonin; alkaloid seperti kumarin; *nigellicine*, *nigellidine*, dan *nigellimine-N-oxide*; kumarin; mineral seperti kalsium, pospat, natrium dan zat besi; serat; dan air (El-Tahir, 1993 dalam Kaleem, 2005; Nickavar, 2003 dalam Al-Saleh, 2006; Al-Logmani, 2009)

Dari kandungan-kandungan kimia di atas, dilaporkan bahwa komponen utama ekstrak biji *N. sativa* adalah *p-cymene* (7.1% - 15.5%), *carvacrol* (5.8% - 11.6%), dan yang terbesar adalah *thymoquinone* (27.8% - 57.0%) (Burits, 2000 dalam Al-Logmani, 2009).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa Jintan Hitam memiliki kemampuan sebagai bronkodilator, antibakteri, hipotensif, antitumor (Al-Logmani, 2009), antioksidan (Hamdy, 2009), dan antidiabetes (Fararh, 2004). El-Dakhkhny (2002) menambahkan bahwa minyak jintan hitam secara signifikan dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes setelah 2, 4, dan 6 minggu yang mengindikasikan efek hipoglikemik dari minyak biji jintan hitam (Arayne, 2007).

Kanter (2004) menggunakan ekstrak biji jintan hitam sebagai antioksidan yang melindungi sel  $\beta$  pulau Langerhans pankreas terhadap streptozotocin dosis

tinggi. Al-Logmani (2009) juga melaporkan bahwa ekstrak biji jintan hitam dan minyak komersilnya memiliki efek antidiabetes.

## 2.7 Peran Antioksidan pada Diabetes Mellitus

Stres oksidatif adalah suatu keadaan ketidakseimbangan yang serius antara pembentukan radikal bebas dan sistem antioksidan yang menimbulkan kerusakan jaringan yang potensial. Radikal bebas didefinisikan sebagai sekelompok zat kimia yang sangat reaktif karena memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan (Kumalaningsih, 2007).

Peningkatan kadar glukosa dalam darah disebabkan oleh kerusakan pankreas sehingga tidak dapat menghasilkan insulin. Pemberian streptozotocin dilaporkan menyebabkan nekrosis spesifik pada sel penghasil insulin (Lenzen, 2008). Senyawa radikal bebas dalam tubuh yang melonjak juga menjadi penyebab kerusakan sel  $\beta$  pankreas.

Beberapa jalur mekanisme peningkatan stress oksidatif akibat kadar gula yang meningkat yaitu jalur poliol pada saraf perifer, jalur peningkatan produksi *Advanced Glycation End products* (AGEs), jalur aktivasi protein kinase C (PKC), jalur *hexosamine pathway flux* akibat modifikasi berlebihan dari protein oleh *Nacetylglucosamine*, autooksidasi glukosa pada diabetes mellitus, dan fosforilasi oksidatif (Robertson, 2004, Adi, 2009 dalam Wijayanti, 2010).

Peningkatan dari radikal bebas tersebut dapat memicu peroksidasi lipid. Kerusakan akibat peroksidasi lipid dapat menghasilkan metabolit sekunder. Salah satunya adalah *malondialdehyd* (MDA) yang merupakan hasil akhir peroksidasi lipid (Josephy, 1997 dalam Wijayanti, 2010). Peningkatan radikal bebas dapat

terlihat pada perkembangan diabetes tipe I dan tipe II pada hewan coba maupun pada manusia (Fiedman, 2003 dalam Kanter, *et.al*, 2004). Sehingga, pemberian antioksidan diperlukan pada pengobatan diabetes untuk menangkal kerusakan lebih lanjut pada sel, karena obat antidiabetes tidak bekerja memperbaiki sel- $\beta$  pankreas yang rusak akibat radikal bebas, tetapi menstimulasi pelepasan insulin dari sel- $\beta$  pankreas dan dapat mencegah komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular (Opara, 2005).

Antioksidan merupakan senyawa yang dapat menyumbangkan elektron atau pemberi electron dan dapat memutus reaksi berantai dari radikal bebas (Kumalaningsih, 2007). Antioksidan menurut sumbernya terbagi menjadi dua macam, yakni antioksidan endogen dan antioksidan eksogen. Antioksidan endogen meliputi enzim superoksida dismutase (SOD), glutathione peroksidase (GSH Px), katalase. antioksidan eksogen adalah antioksidan dari luar tubuh seperti vitamin A, vitamin E, vitamin C, serta senyawa-senyawa lain yang banyak ditemui pada banyak tumbuhan. Antioksidan endogen beserta antioksidan eksogen bersama-sama menetralkan radikal bebas yang ada dalam tubuh (Hariyatmi, 2004).

Kumalaningsih (2007) menjelaskan bahwa mekanisme kerja antioksidan secara umum adalah menghambat oksidasi lemak. Oksidasi lemak terdiri dari tiga tahap, yakni inisiasi, propagasi, dan terminasi. Pada tahap inisiasi terjadi pembentukan radikal asam lemak, yaitu senyawa turunan asam lemak yang bersifat tidak stabil dan sangat reaktif. Pada tahap propagasi radikal asam lemak akan bereaksi dengan oksigen membentuk radikal peroksi yang akan menyerang

asam lemak menghasilkan hidroperoksida dan radikal asam lemak baru. Antioksidan akan segera bereaksi dengan radikal asam lemak untuk memutuskan alur pembentukan radikal bebas yang baru.

Kumalaningsih (2007) membedakan antioksidan atas dasar fungsinya menjadi antioksidan primer, antioksidan sekunder, antioksidan tersier, oxygen scavenger dan chelators. Antioksidan primer berfungsi untuk mencegah terbentuknya radikal bebas baru. Tedjo (2005) menambahkan bahwa senyawa antioksidan primer adalah senyawa yang dapat memberikan atom hidrogen secara cepat kepada senyawa radikal. Antioksidan sekunder memiliki sistem pertahanan secara preventif dengan memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas (Winarsi, 2007).

Antioksidan tersier adalah senyawa yang dapat memperbaiki sel dan jaringan yang rusak karena serangan radikal bebas. Winarsi (2007) menambahkan bahwa antioksidan tersier meliputi enzim DNA-repair dan metionin sulfuksida reduktase. Oxygen scavenger adalah antioksidan yang dapat mengikat oksigen sehingga tidak mendukung reaksi oksidasi.