

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Tikus putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus merupakan salah satu hewan darat berkaki empat yang telah diciptakan oleh Allah dan telah membawa banyak manfaat, salah satunya dalam proses penelitian sebagai hewan coba. Sebagaimana firman Allah dalam surat An-Nur ayat 45 tentang penciptaan hewan sebagai berikut :

Artinya: Dan Allah Telah menciptakan semua jenis hewan dari air, Maka sebagian dari hewan itu ada yang berjalan di atas perutnya dan sebagian berjalan dengan dua kaki sedang sebagian (yang lain) berjalan dengan empat kaki. Allah menciptakan apa yang dikehendaki-Nya, Sesungguhnya Allah Maha Kuasa atas segala sesuatu (QS. An-Nur/24 : 45).

Ayat tersebut menggambarkan tentang sebagian dari cara hewan berjalan. Ada yang berjalan dengan perutnya, ada yang berjalan dengan kaki. Dan diantara hewan yang berjalan di atas kakinya tersebut, ada yang berkaki dua dan ada yang berkaki empat (Rossidy, 2008).

Menurut Kusumawati (2004), bahwa penggunaan tikus berbeda dengan mencit sebagai hewan coba untuk pengambilan sampel darah dan pengukuran kadar enzim. Hal ini dikarenakan ukuran tubuh tikus lebih besar, darahnya lebih banyak sehingga dapat diambil sebagai sampel penelitian.

Data biologi tikus dapat dilihat pada tabel 2.7 berikut :

Tabel 2.1 Data Biologi Tikus

Lama hidup (tahun)	2,5 – 3
Temperatur tubuh (°C)	37,5
Kebutuhan air (ml/100g BB)	8 – 11
Kebutuhan makanan (g/100g BB)	5
Frekuensi jantung (per menit)	330 – 480
Frekuensi respirasi (per menit)	66 – 114
SGPT (U/l)	17,5 – 30,2
Kadar Glukosa Darah (mg/dl)	50 – 135

Al Bassam (2006), menyatakan bahwa Nabi Muhammad SAW bersabda :

وعن ميمونة رضي الله عنها زوج النبي صلى الله عليه وسلم: (أن فأرة وقعت في سمن, فماتت فيه, فسئل النبي صلى الله عليه وسلم عنها, فقال: ألقوها وما حولها, وكلوه).
رواه البخاري. وزاد أحمد والنسائي: في سمن جامد.

Artinya: Dari Maimunah RA, istri nabi SAW, ia berkata: bahwa ada seekor tikus terjatuh ke dalam minyak samin lalu ia mati di dalamnya. Nabi SAW ditanya tentang hal itu, beliau bersabda, “ Buanglah ia (tikus itu) dan bagian yang ada di sekitarnya, lalu makanlah (sisanya).” (HR. Bukhari) Imam Ahmad dan An-Nasa’I menambahkan, “pada minyak yang beku.”

Hadits tersebut menyatakan bahwa sesungguhnya tikus apabila ia jatuh di dalamnya (samin) dan keluar dalam keadaan hidup, maka minyak samin tersebut tidak najis. Hal ini seperti yang telah dipaparkan oleh para ahli fikih yang menjadikan kucing dan hewan kecil lainnya suci saat ia masih hidup, berdasarkan hadits Rasulullah SAW yang artinya “*Sesungguhnya ia tidak najis, ia adalah jenis hewan-hewan yang lalu lalang di sekitar kalian*”. Kemudian berdasarkan hadits tersebut ulama’ menganalogikan dengan hewan jenis lainnya.

Pada penelitian ini, tikus dipilih menjadi subyek eksperimental sebagai bentuk relevansinya pada manusia. Walaupun tikus mempunyai struktur fisik dan anatomi yang berbeda dengan manusia, tetapi tikus adalah hewan mamalia yang mempunyai beberapa ciri fisiologi dan biokimia yang hampir menyerupai manusia (Syahrin, 2006).

2.2 Kesehatan dalam Perspektif Islam

Nabi Muhammad SAW bersabda :

اغتنم خمسا قبل خمس شبابك قبل هرمك وصحتك قبل سقمك وغناك قبل فقرك وحياتك قبل موتك وفراغك قبل شغلك

Artinya : “ manfaatkan sebaik-baiknya lima kesempatan, sebelum (datang) yang lima, masa muda sebelum datang masa tua, kondisi sehat sebelum jatuh sakit, saat kaya sebelum jatuh miskin, masa hidup sebelum datang kematian dan masa senggang sebelum kamu sibuk” (HR. Al-Hakim dan Al-Baihaqi)

Menurut Muhammad Nawawi (2005) bahwa hadits tersebut menerangkan hendaknya kita menjaga lima perkara yang berharga sebelum datangnya lima perkara yang dapat membuat kita tidak berdaya. Salah satu diantara lima perkara yang berharga tersebut adalah waktu sehat sebelum jatuh sakit. Kesehatan merupakan masalah penting yang harus kita jaga dalam kehidupan kita, karena dengan kondisi sehat kita dapat melakukan berbagai macam aktifitas dalam kehidupan sehari-hari. Dengan tubuh yang sehat, maka ibadah dapat dijalankan dengan optimal.

2.3 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah istilah kedokteran untuk sebutan penyakit yang di Indonesia dikenal dengan nama penyakit gula atau kencing manis. Istilah ini berasal dari bahasa Yunani, dimana *diabetes* berarti mengalir terus dan *mellitus* artinya madu atau manis. Jadi, istilah ini menunjukkan tentang keadaan tubuh penderita yaitu terdapat cairan manis yang terus mengalir di dalam penderita penyakit diabetes mellitus (Dalimartha, 2007).

Diabetes mellitus ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah (hiperglikemia). Adanya gejala ini disebabkan karena tubuh kekurangan hormon insulin baik absolute maupun relatif, absolut berarti tidak ada insulin sama sekali, sedangkan relatif berarti jumlahnya cukup akan tetapi daya kerjanya kurang (Umniyah, 2007).

Pada umumnya ada tiga hal yang menjadi gejala utama penyakit diabetes mellitus yaitu poliuria (banyak kencing), polidipsida (banyak minum) dan polifagia (banyak makan). Kadang-kadang penderita diabetes tidak menunjukkan gejala akut, akan tetapi gejala akan muncul beberapa bulan sesudah mengidap diabetes mellitus atau setelah terjadi komplikasi (Rusdi, 2009).

2.3.1 Patologi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang terjadi akibat gangguan kelenjar endokrin. Penyakit ini muncul karena adanya gangguan keseimbangan hormone insulin. Insulin ini berperan untuk membantu proses perubahan glukosa dalam darah menjadi glikogen sebagai gula otot (Susilowati, 2006). Berbagai proses patologis berperan dalam terjadinya diabetes mellitus, mulai dari kerusakan autoimun dari sel β pankreas yang berakibat defisiensi insulin sampai kelainan yang menyebabkan resistensi terhadap kerja insulin (Losen Adnyana, Hensen, 2006).

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 urine penderita diabetes (Setiadi, 2007).

Sekresi insulin oleh sel β pankreas bergantung pada 3 faktor utama yaitu: kadar glukosa darah, *ATP-sensitive K channels* dan *voltage-sensitive calcium channels* sel β pancreas. Pada keadaan puasa saat kadar glukosa darah menurun, *ATP-sensitive K channels* di membrane sel β akan terbuka sehingga ion kalium akan meninggalkan sel β (K-efflux),

dengan demikian mempertahankan potensial membran dalam keadaan hiperpolar sehingga Ca-channels tertutup, akibatnya kalsium tidak dapat masuk ke dalam sel β sehingga perangsangan sel β untuk mensekresi insulin menurun. Sebaliknya pada keadaan setelah makan, kadar glukosa darah yang meningkat akan ditangkap oleh sel β melalui *glucose transporter 2* (GLUT 2) dan dibawa ke dalam sel (Merentek, 2006) dalam Umniyah (2007). Rudjianto (1997) menambahkan bahwa GLUT 2 terutama didapatkan pada sel hepar dan sel β pancreas, 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.

Di dalam sel glukosa akan mengalami fosforilasi menjadi glukosa-6 fosfat (G6P) dengan bantuan enzim glukokinase. Glukosa-6 fosfat akan mengalami glikolisis dan akhirnya akan menjadi asam piruvat. Dalam proses glikolisis ini akan dihasilkan 6-8 ATP. Penambahan ATP ini akan menutup chanel 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 intra sel, akan terjadi translokasi granula insulin ke membrane dan insulin akan dilepaskan ke dalam darah (Merentek, 2006) dalam Umniyah (2007).

Insulin yang dilepaskan ke dalam darah ini akan menurunkan konsentrasi glukosa darah dengan cara menstimulasi pemakaian glukosa di jaringan otot dan lemak, serta menekan produksi glukosa oleh hati. Insulin ini disekresikan oleh sel β pancreas, oleh karena itu jika terjadi kelainan pada sel β 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

Menurut Rusdi (2009), bahwa penyakit diabetes mellitus dapat diklasifikasikan menjadi beberapa macam. Selama ini klasifikasi yang sudah digunakan oleh masyarakat adalah klasifikasi yang dibuat oleh WHO. Klasifikasi WHO ini menitik beratkan pada gambaran klinis dan tujuan pengobatan. Oleh karena itu digunakan istilah *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), yaitu diabetes yang bergantung pada insulin dan *Non- Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM), yaitu diabetes yang tidak bergantung pada insulin (Dalimartha, 2007). Kemudian American diabetes association (ADA) membuat klasifikasi dan kriteria diagnosis diabetes mellitus yang berbeda dengan WHO. ADA menitik beratkan klasifikasi diabetes mellitus pada etiologi dari diabetes mellitus. Klasifikasi ini membagi diabetes mellitus pada 4 kelompok yaitu diabetes mellitus tipe 1, diabetes mellitus tipe 2, diabetes mellitus bentuk khusus dan diabetes mellitus gestasional (Umniyah, 2007).

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 β pankreas. Kondisi sel β pankreas pada penderita diabetes mellitus masih cukup baik sehingga masih mampu mensekresi insulin, namun dalam kondisi yang relatif kurang. Dalimartha (2007), menambahkan bahwa pada diabetes mellitus tipe 2 yang disertai dengan kegemukan, pancreas 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.

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), bahwa ada beberapa jenis diabetes mellitus tipe lain, yaitu : kerusakan genetic sel beta, kerusakan genetic insulin, penyakit eksokrin, penyakit pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, karena infeksi dan sindrom genetic lain yang berkaitan dengan diabetes mellitus.

2.3.3 Kriteria Diagnosis Diabetes Mellitus

Menurut Dalimartha (2007), bahwa 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 lipit siku. Metode enzimatis bersifat lebih spesifik karena yang diukur hanya kadar glukosa.

Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah kemudian disesuaikan dengan tabel berikut :

Tabel 2.3.3.1 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 2.3.3.2 Penentuan Kriteria Penderita Diabetes Mellitus (DM) Berdasarkan Nilai Diagnostik Kadar Glukosa Darah Secara Enzimatis Sesudah Beban Glukosa 75 g (mg/dl)

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

2.4 Hati dan Peranannya dalam Metabolisme Tubuh

Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh, berat rata-rata sekitar 1.500 gr atau 2 % berat badan orang dewasa normal. Hati merupakan organ lunak lentur dan terletak di bawah kubah kanan diafragma dan sebagian kubah kiri. Bagian bawah hati berbentuk cekung dan merupakan atap dari ginjal kanan, lambung, pancreas dan usus (Price, 2006).

Hati terletak di dalam rongga abdomen di bawah diafragma dan merupakan organ terbesar dari tubuh. Sebagian besar darahnya (sekitar 70 %) berasal dari vena porta, dalam persentase yang lebih kecil disuplai oleh arteria hepatica. Melalui vena porta, semua zat yang diabsorpsi melalui usus mencapai hati kecuali lipid, yang ditranspor terutama oleh pembuluh-pembuluh limfe. Letak hati sesuai untuk mengumpulkan, mengubah, menimbun metabolit-metabolit dan untuk menetralkan dan menghilangkan zat-zat toksik (Junqueira, 1980).

Guyton dan Hall (1997) menjelaskan bahwa hati memiliki peranan dalam metabolisme yang cukup besar, baik di dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Dalam metabolisme karbohidrat, hati memiliki fungsi sebagai berikut : menyimpan glukosa, mengubah galaktosa dan fruktosa menjadi glukosa, glukoneogenesis dan membentuk banyak senyawa kimia penting dari hasil perantara metabolisme karbohidrat. Walaupun beberapa metabolisme lemak dapat terjadi di semua sel tubuh, aspek metabolisme lemak tertentu terutama terjadi di hati.

Beberapa fungsi spesifik hati dalam metabolisme lemak adalah : kecepatan oksidasi beta asam lemak yang sangat cepat untuk mensuplai energi bagi fungsi tubuh yang lain. Pembentukan sebagian besar lipoprotein dan pembentukan sebagian besar kolesterol dan fosfolipid. Selain itu hati juga memiliki peranan yang cukup penting dalam metabolisme protein, yaitu : deaminasi asam amino, pembentukan amoniak dari cairan tubuh, pembentukan protein plasma dan interkonversi diantara asam amino yang berbeda demikian juga dengan ikatan penting lainnya untuk proses metabolisme tubuh (Guyton dan Hall, 1997).

2.4.1 Keterkaitan Antara Diabetes Mellitus dengan Kelainan Hati

Ada keterkaitan yang cukup erat antara penyakit hati dan diabetes mellitus. Penyakit hati mungkin menjadi penyebab atau memberikan kontribusi pada diabetes mellitus, atau sebaliknya terjadi karena adanya penyakit diabetes mellitus. Seperti yang telah dikemukakan bahwa hati memainkan peranan yang cukup penting dan merupakan pusat pengaturan

karbohidrat. Fungsi normalnya cukup esensial untuk mempertahankan kadar gula darah dan mensuplai secara kontinu pada organ yang membutuhkan energi dari glukosa. Hati menggunakan glukosa sebagai bahan bakar, dapat menyimpannya dalam bentuk glikogen serta dapat mensintesis glukosa dari precursor non-karbohidrat melalui proses glukoneogenesis (Umniyah, 2007).

Pada defisiensi insulin, glukosa tidak dapat masuk dalam sel-sel, sehingga kadar gula darah meninggi, namun glukosa tersebut tidak dapat dimanfaatkan untuk menghasilkan energi untuk keperluan sel-sel yang membutuhkannya. Glukosa yang tertumpuk itu kemudian dibuang melalui ginjal ke dalam urin sehingga terjadi glikosuria. Karena glukosa tidak dapat digunakan sebagai penghasil energi, maka lemak dan protein lebih banyak dipecah untuk menghasilkan energi yang dibutuhkan, sehingga terjadi peningkatan glukoneogenesis (Hutagalung, 2004 *dalam* Umniyah 2007).

Pemecahan glikogen juga dilakukan oleh hati untuk memenuhi kebutuhan glukosa yang kurang mencukupi karena kurangnya insulin. Overproduksi glukosa ini menyebabkan hiperglikemia pada diabetes mellitus. Karena terlalu kerasnya kerja hati dalam memecah glikogen ini pada akhirnya menyebabkan kelainan fungsi hati (Sherlock, 1993).

Pada penderita diabetes mellitus juga terjadi gangguan metabolisme lipid, ketidaknormalan dalam proses metabolisme ini menyebabkan adanya kelainan pada sel-sel hati (hepatosit). Pathogenesis kelainan pada sel hati ini muncul karena adanya resistensi insulin yang dihasilkan oleh lipolisis (pemecahan lipid). Lipolisis ini akan meningkatkan sirkulasi asam lemak bebas, yang kemudian diambil oleh hati sebagai sumber energi. Asam lemak yang melebihi kadar/batas ini dapat menimbulkan akumulasi (penumpukan) asam lemak di hati. Hal ini akhirnya menyebabkan apa yang disebut sebagai sindrom resistensi insulin. Asam lemak yang di hati ini juga bisa menyebabkan pembentukan radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid ini memiliki peranan penting terhadap

pelepasan Malondialdehyde (MDA) dan 4-hydroxynoneal. Pelepasan kedua zat ini pada akhirnya menyebabkan kematian sel hati dan (protein cross-linkage). Pengaruh dari proses ini adalah nekrosis sel hepatosit, peradangan dan fibrosis (Tolaman dkk, 2006 dalam Umniyah 2007).

Tes yang lazim digunakan untuk mengetahui adanya kerusakan hati pada umumnya berdasarkan adanya kebocoran zat-zat tertentu dari sel hati ke dalam peredaran darah dan sebagian besar dari tes ini adalah merupakan tes mengukur aktivitas enzim dalam serum atau plasma. Aktivitas enzim yang dilakukan adalah aktivitas transferase seperti aminotransferase aspartat (AST) atau GOT dan aminotransferase alanine (ALT) atau GPT. AST terdapat dalam sitoplasma mitokondria dalam bentuk beberapa isoenzim. ALT hanya terdapat dalam sitoplasma (Sulaiman, 1997 dalam Laili, 2009).

2.4.2 Enzim Transaminase

Enzim transaminase merupakan suatu jenis enzim intrasel yang berfungsi mengkatalisasi reaksi pemindahan (transfer) gugusan amino (NH_2) dari suatu asam amino ke asam keto sehingga terbentuk turunan asam keto yang baru dan disamping itu terbentuk pula asam amino baru (Panil, 2008).

Beberapa transaminase yang paling penting yang dinamakan sesuai dengan molekul pemberi aminonya adalah :

1. Glutamat Piruvat Transaminase (GPT) yaitu enzim intraselluler yang mengkatalis perpindahan gugus alfa amino dari alanin dan asam α -ketoglutarat membentuk piruvat dan asam glutamat. GPT banyak ditemukan pada organ hepar terutama pada mitokondria.
2. Glutamat oksaloasetat Transaminase (GOT) yaitu enzim yang mengkatalis perpindahan gugus alfa amino dari asam aspartat dan asam α -ketoglutarat,

menghasilkan pembentukan asam oksaloasetat dan asam glutamate. Enzim GOT lebih spesifik ditemukan pada organ jantung, otot, pankreas, paru-paru dan juga otot skelet (Ganong, 1980).

2.5 Radikal Bebas Dan Antioksidan

Para ahli biokimia menyebutkan bahwa radikal bebas merupakan salah satu bentuk senyawa oksigen reaktif, yang secara umum diketahui sebagai senyawa yang memiliki electron yang tidak berpasangan. Senyawa ini terbentuk di dalam tubuh, dipicu oleh bermacam-macam faktor. Radikal bebas bisa terbentuk, misalnya, ketika komponen makanan diubah menjadi bentuk energi melalui proses metabolisme. Pada proses metabolisme ini, seringkali terjadi kebocoran electron. Dalam kondisi demikian, mudah sekali terbentuk radikal bebas, seperti anion superoksida, hidroksil, dan lain-lain. Radikal juga dapat terbentuk dari senyawa lain yang sebenarnya bukan radikal bebas, tetapi mudah berubah menjadi radikal bebas. Misalnya, hydrogen peroksida (H_2O_2), ozon, dan lain-lain. Kedua kelompok senyawa tersebut sering diistilahkan sebagai senyawa oksigen reaktif (SOR) atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Winarsi, 2007).

Radikal bebas sangat diperlukan bagi kelangsungan beberapa proses fisiologis dalam tubuh, terutama untuk transportasi electron. Namun, radikal bebas yang berlebihan dapat membahayakan tubuh karena dapat merusak makromolekul dalam sel seperti karbohidrat, protein, DNA dan sebagainya. Kerusakan makromolekul selanjutnya dapat mengakibatkan kematian sel (Halliwell and Gutteridge, 1999 dalam Wresdiyati, 2004).

Reaktivitas radikal bebas merupakan upaya untuk mencari pasangan electron. Sebagai dampak kerja radikal bebas tersebut, akan terbentuk radikal bebas baru yang berasal dari atom atau molekul yang elektronnya diambil untuk berpasangan dengan radikal sebelumnya. Namun, bila dua senyawa radikal bertemu, electron-elektron yang tidak berpasangan dari kedua senyawa tersebut akan bergabung dan membentuk ikatan kovalen yang stabil.

Sebaliknya, bila senyawa radikal bebas bertemu dengan senyawa bukan radikal bebas, akan terjadi 3 kemungkinan yaitu :

- a. Radikal bebas akan memberikan electron yang tidak berpasangan (reduktor) kepada senyawa bukan radikal bebas.
- b. Radikal bebas menerima electron (oksidator) dari senyawa bukan radikal bebas.
- c. Radikal bebas bergabung dengan senyawa bukan radikal bebas (Winarsi, 2007) .

Sel hati merupakan jaringan utama yang menjadi sasaran dari peningkatan konsentrasi radikal bebas, karena hati merupakan tempat terjadinya proses metabolisme senyawa sembiotik (Ernawati, 2006).

Sebagian ROS berasal dari proses fisiologis (ROS endogen) dan lainnya adalah ROS eksogen, seperti berbagai polutan lingkungan (emisi kendaraan bermotor dan industri, asbestos, asap rokok dan lain-lain), radiasi ionisasi, infeksi bakteri, jamur dan virus, serta paparan zat kimia (termasuk obat) yang bersifat mengoksidasi. Ada berbagai jenis ROS, contohnya adalah superoksida anion, hidroksil, peroksil, hydrogen peroksida, singlet oksigen dan lain sebagainya (Jawi, 2007 dalam Laili, 2009).

Langkah yang paling tepat untuk mengurangi stress oksidatif adalah dengan mengurangi radikal bebas atau mengoptimalkan pertahanan tubuh dengan memperbanyak antioksidan (Rusdi, dkk, 2007).

Allah SWT menciptakan segala sesuatu dalam keadaan seimbang, demikian juga tubuh kita telah diciptakanNya dengan keadaan yang seimbang pula. Sebagaimana firman Allah berikut :

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ﴿٧﴾ فِي أَيِّ صُورَةٍ مَّا شَاءَ رَكَّبَكَ ﴿٨﴾

Artinya : “ Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh) mu seimbang. Dalam bentuk apa saja yang dia kehendaki, dia menyusun tubuhmu (QS.Al-Infithar/82: 7-8).

Ayat tersebut menjelaskan bahwa manusia makhluk yang paling sempurna. Semua unsur yang menyusun tubuh kita diciptakan Allah dalam kondisi seimbang. Menurut Shihab (2002), manusia adalah makhluk yang sempurna ciptaannya, indah bentuknya dan seimbang posturnya. Keindahan, kesempurnaan dan keseimbangan tampak pada bentuk tubuhnya. Organ-organ tubuh kita juga telah diciptakan dengan sedemikian rupa hingga dapat kita rasakan berbagai fungsinya. Namun, diantara manusia meskipun telah diberikan banyak karunia seperti, akan tetapi terkadang masih ada yang tidak mau bersyukur atas semua karunia yang telah diberikan padanya, bahkan ia berbuat durhaka kepada Allah yang telah menciptakannya. Karena itu Allah menurunkan ayat ini sebagai pengingat bagi manusia agar ia kembali ke jalan yang benar.

Antioksidan dalam pengertian kimia adalah senyawa yang dapat menyumbangkan electron atau pemberi electron. Antioksidan dalam pengertian biologis adalah semua senyawa yang dapat meredam dan atau menonaktifkan serangan radikal bebas dan ROS (*reactive oxygen species*) (Winarsi, 2007).

Berbagai studi secara konsisten menunjukkan defisiensi status pertahanan antioksidan total pada penderita diabetes (Setiawan, 2005). Menurut Handjani (2008) dalam Laili (2009), fungsi fisiologis dari antioksidan adalah mencegah kerusakan komponen seluler akibat radikal bebas. Sedangkan produksi radikal bebas terjadi secara terus menerus pada semua sel sebagai bagian dari fungsi seluler yang normal. Jika terjadi produksi radikal bebas yang berlebihan akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif berperan penting dalam patofisiologi berbagai penyakit, termasuk penyebab pathogen utama pada gangguan hati.

Antioksidan ada 2 macam, yaitu antioksidan endogen yang diproduksi tubuh sendiri dan antioksidan eksogen yang merupakan antioksidan asupan dari luar tubuh. Antioksidan

yang diproduksi tubuh terdiri atas tiga enzim, yaitu superoksida dismutase (SOD), glutathione peroksidase (GSH Px), katalase, serta non enzim, yaitu senyawa nonenzim protein kecil glutation. Pekerjaan antioksidan endogen dalam menetralkan radikal bebas dibantu oleh antioksidan eksogen yang berasal dari bahan makanan. Misalnya vitamin A, vitamin E, vitamin C, seng, mangan, selenium, koenzim Q10, betakaroten dan senyawa flavanoid yang diperoleh dari tumbuhan (Kumalaningsih, 2006).

Antioksidan eksogen berfungsi sebagai pemecah rantai (antioksidan non enzimatik). Antioksidan dalam kelompok ini juga disebut sistem pertahanan preventif. Dalam sistem pertahanan ini, terbentuknya senyawa oksigen reaktif dihambat dengan cara pengkelatan metal, atau dirusak pembentukannya. Antioksidan non enzimatis ini dapat berupa komponen non-nutrisi dan komponen nutrisi dari sayuran dan buah-buahan. Kerja sistem antioksidan non-enzimatis yaitu dengan cara memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya (Winarsi, 2007).

Beberapa antioksidan dapat diperoleh dari alam, antioksidan banyak terdapat pada sayur-sayuran dan buah-buahan. Hal ini didapatkan dari adanya komponen-komponen yang bersifat antioksidan dalam buah tersebut, seperti vitamin C, E, β -karoten, flavanoid, isoflavon, flavon, antosianin, katekin dan isokatekin. Komponen aktif ini dapat ditemukan di beberapa sayur-sayuran dan buah-buahan diantaranya jeruk, apel, wortel dan jambu (Winarsi, 2007).

Antioksidan eksogen meliputi vitamin E, vitamin C, β -karoten dan juga flavanoid (Winarsi, 2007). Jawi (2007), menambahkan bahwa flavanoid yang terdapat pada tumbuhan memiliki khasiat antioksidan. Pada penelitian tentang flavanoid lemon terhadap stress oksidatif pada tikus yang diberikan beban fisik berat, ditemukan terjadi efek preventif terhadap berbagai jaringan termasuk hati.

2.6 Pengobatan Diabetes Mellitus

Nabi Muhammad SAW bersabda :

لكل داء دواء فاذا اصاب دواء الداء برا بإذن الله عزوجل (أخرجه مسلم)

Artinya : "Setiap penyakit ada obatnya, jika obat itu tepat mengenai sasarannya, maka dengan izin Allah penyakit itu sembuh (HR. Muslim dan Ahmad).

Hadits di atas menunjukkan bahwa pada dasarnya setiap penyakit mempunyai obat untuk dapat menyembuhkannya. Menurut Rusdi (2009), bahwa beberapa cara yang dapat dilakukan untuk mencegah penyakit diabetes yaitu merubah pola makan yaitu dengan membiasakan diri menjaga pola makan yang seimbang, dan memperbanyak melakukan aktifitas fisik seperti melakukan olah raga setiap hari.

Diabetes mellitus dapat dikendalikan melalui beberapa cara. Hal ini terutama mencakup terapi insulin, obat-obatan, kontrol makanan dan olahraga. Pilihan-pilihan pengendalian tergantung pada jenis diabetes dan tingkat keparahannya. Tujuan utama pengobatan diabetes mellitus adalah:

- 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 (Ramaiah, 2003).

2.6.1 Terapi Insulin

Teori pengobatan atas diabetes mellitus didasarkan atas pemberian insulin dalam jumlah cukup sehingga memungkinkan metabolisme karbohidrat penderita normal. Terpapai optimum dapat mencegah bagian terbesar efek akut diabetes dan memperlambat timbulnya efek-efek kroniknya. Biasanya, penderita diabetes mellitus diberi dosis tunggal salah satu preparat insulin bermassa kerja lama setiap hari, meningkatkan seluruh metabolisme karbohidratnya dalam sehari. Sedangkan insulin regular (suatu preparat bermassa kerja singkat yang berlangsung hanya beberapa jam) tambahan diberikan pada saat kadar glukosa darah meningkat terlalu tinggi, seperti pada waktu selalu mengkonsumsi makanan (Guyton, 1985).

Menurut Ramaiah (2003), terdapat beberapa komplikasi dari penyuntikan insulin yaitu:

- a. Kadar gula darah rendah, ini adalah komplikasi yang paling umum dari penyuntikan insulin. Reaksi insulin adalah respon tubuh terhadap kadar gula yang rendah. Ketika terjadi kadar gula yang rendah. Otak melepaskan beberapa hormone yang menyebabkan kulit pucat, berkeringat, detak jantung meningkat dan mudah tersinggung. Hormon-hormon ini juga melepaskan gula yang disimpan dalam hati dalam bentuk glikogen. Glikogen yang dilepaskan meningkatkan kadar gula darah
- b. Alergi dan resistensi insulin, alergi insulin bukan komplikasi yang umum terjadi pada penyuntikan insulin yang dimurnikan, khususnya insulin manusia. Reaksi alergi ini mungkin terjadi pada lokasi penyuntikan atau seluruh tubuh. Sedangkan resistensi insulin adalah suatu kondisi dimana antibodi terbentuk di dalam tubuh sebagai respon terhadap suntikan insulin. Penyebab resistensi insulin ini paling umum adalah obesitas, stress dan penyakit yang bersifat periodik.

2.6.2 Obat Hipoglikemik

Pengobatan diabetes mellitus 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. Berdasarkan struktur kimianya obat diabetes oral dibagi dalam dua kelompok yaitu turunan sulfonilurea dan biguanida. Turunan sulfonilurea dapat merangsang pengeluaran insulin dari sel β -islet 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 anaerobic sehingga meningkatkan penggunaan glukosa. Turunan ini tidak merangsang pelepasan insulin dari sel β pankreas dan hanya menurunkan kadar gula darah sampai tingkat normal, oleh karena itu jarang menimbulkan efek samping hipoglikemi (Siswandono dan Soekardjo, 1995).

2.6.3 Diet berserat tinggi

Serat termasuk jenis karbohidrat yang tidak dapat dicerna oleh tubuh manusia. Saat ini makanan berserat populer digunakan bagi penderita diabetes mellitus terutama serat yang larut dalam air. Serat yang larut ini selain dapat memperlambat penyerapan glukosa setelah makan, juga mempengaruhi penyerapan lemak dalam saluran cerna. Keuntungan yang diperoleh dengan mengkonsumsi makanan yang berserat terutama yang larut dalam air yaitu mengurangi kenaikan glukosa darah setelah makan, di samping dapat menurunkan kadar lemak (Dalimartha, 2007).

2.6.4 Olahraga

Olahraga berperan penting dalam mengendalikan diabetes karena mampu membakar gula yang berlebihan, meningkatkan fungsi berbagai organ tubuh, dan meningkatkan pasokan darah dan saraf ke seluruh bagian tubuh. Akibatnya, fungsi hati dan pancreas juga meningkat. Olahraga seperti jalan cepat, yoga dan jogging sangat efektif dan dianjurkan setiap hari selama setengah jam serta diikuti dengan berlatih napas dalam. Napas dalam dapat meningkatkan jumlah oksigen yang dihirup tubuh dan meningkatkan penggunaan gula (Ramaiah, 2003).

2.6.5 Ramuan herbal

Penggunaan obat hipoglikemik oral (OHO) tersebut ternyata dapat menimbulkan efek samping, sehingga diperlukan alternatif lain pengobatan diabetes mellitus. Salah satunya adalah dengan cara tradisional menggunakan bahan alam. Penggunaan obat tradisional dari bahan alam ini mempunyai efek samping sedikit, murah dan mudah didapat. Namun pada sebagian masyarakat ada yang melakukannya sebagai tindakan pencegahan terhadap suatu penyakit (bersifat preventif) (Utami, 2003 dalam Umniyah 2007).

Menurut Muhlisah (2001), bahwa jambu biji telah digunakan oleh sebagian masyarakat untuk menurunkan kadar gula darah pada penderita kencing manis. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Sutrisna (2005), bahwasanya ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada kelinci.

2.7 Jambu biji (*Psidium guajava*)

2.7.1 Deskripsi dan Morfologi Tanaman Jambu biji (*Psidium guajava*)

Jambu biji (*Psidium guajava*) berasal dari Amerika tengah. Tanaman ini akan tumbuh dengan baik pada dataran rendah maupun dataran tinggi. Pada umumnya, tanaman ini tumbuh dengan sendirinya atau ditanam di pekarangan rumah (Rusdi, 2009).

Pohon jambu biji merupakan tanaman perdu yang memiliki banyak cabang, batangnya berkayu keras dan berwarna coklat kehijauan. Daunnya tunggal bertangkai pendek, letaknya berhadapan. Bunga tunggal dan berwarna putih. Buah merupakan buah buni yang berbentuk bulat sampai bulat telur dengan daging tebal (Octaviyanti, 2006).

2.7.2 Kandungan kimia jambu biji (*Psidium guajava*)

Buah jambu biji mengandung berbagai zat yang berfungsi sebagai penghambat berbagai jenis penyakit, diantaranya jenis flavanoid, tanin, minyak atsiri, saponin dan juga senyawa polyphenol (quercetin, avikularin, guaijaverin, leukosianidin, asam elagat, asam psidiolat, amritosid, zat samak dan pirogolol) (Permatasari, 2008).

Senyawa kimia yang terkandung didalam buah jambu salah satunya adalah *Quersetin* adalah senyawa golongan *flavonoid* jenis *flavonol* dan *flavon*, yang berkhasiat diantaranya untuk mengobati kerapuhan pembuluh kapiler pada manusia (yuliani dkk, 2003 dalam Agustina, 2009). Zat lain pada buah jambu biji yaitu Vitamin C, Vitamin E, selenium, dan carotenoids, merupakan zat antioksidan yang dapat menurunkan kadar LDL darah (Miranda dan Buhler, 2000 dalam Agustina, 2009).

Kandungan buah jambu biji (dalam 100 gr), yaitu Kalori 49 kal; Vitamin A 25 SI; Vitamin B1 0,02 mg; Vitamin C 87 mg; Kalsium 14 mg; Hidrat Arang 12,2 gram; Fosfor 28 mg; Besi 1,1 mg; Protein 0,9 mg; Lemak 0,3 gram; dan Air 86 gram (Widyawati, 2009).

2.7.3 Jambu Biji Sebagai Hepatoprotektor

Senyawa flavanoid banyak ditemukan di dalam sayuran dan buah-buahan. Senyawa flavanoid mempunyai efek biologis yang sangat kuat. Sebagai antioksidan, flavanoid dapat menghambat penggumpalan keeping-keping sel darah, merangsang produksi nitrit oksida yang dapat melebarkan (relaksasi) pembuluh darah, dan juga menghambat pertumbuhan sel kanker. Di samping berpotensi sebagai antioksidan dan penangkap radikal bebas (*free radical*

scavenger), flavanoid juga memiliki beberapa sifat seperti hepatoprotektif, antitrombotik, antiinflamasi dan antivirus. Senyawa flavanoid ini memiliki afinitas yang sangat kuat terhadap ion Fe (Fe diketahui dapat mengatalisis beberapa proses yang menyebabkan terbentuknya radikal bebas). Aktifitas antiperoksidatif flavanoid ditunjukkan melalui potensinya sebagai pengkelat Fe (Winarsi, 2007).

Jambu biji mengandung berbagai komponen yang cukup kompleks, oleh karena itu memiliki cukup banyak khasiat. Dari berbagai riset, jambu biji dikenal sebagai bahan alternative pengobatan bagi berbagai penyakit seperti menjaga kesehatan jantung dan pembuluh darah serta mencegah munculnya kanker, memperkuat daya tahan tubuh terhadap serangan penyakit, meningkatkan kesehatan gusi, gigi dan pembuluh kapiler serta membantu penyerapan zat besi dan penyembuhan luka. Jambu biji juga berkhasiat anti radang, anti diare dan menghentikan pendarahan, misalnya pada penderita demam berdarah dengue (Widyawati, 2009). Dari hasil penelitian, flavanoid yang merupakan antioksidan polifenol pada buah jambu biji diketahui dapat menurunkan kadar SGPT mencit yang diinduksi dengan karbon tetraklorida (CCl₄).

2.8 Aloksan

Aloksan merupakan bahan kimia yang digunakan untuk menginduksi diabetes pada binatang percobaan. Efek diabetogeniknya bersifat antagonis dengan glutathione yang bereaksi dengan gugus SH nya (Suharmiati, 2003).

Pemberian aloksan adalah cara 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 bergantung insulin pada binatang percobaan dengan karakteristik mirip dengan diabetes mellitus tipe 1 pada manusia (Yuriska, 2009).

Aloksan secara cepat dapat mencapai pankreas, aksinya diawali oleh pengambilan yang cepat oleh sel β Langerhans. Pembentukan oksigen reaktif merupakan faktor utama pada kerusakan sel tersebut. Pembentukan oksigen reaktif diawali dengan proses reduksi aloksan dalam sel β Langerhans. Aloksan mempunyai aktivitas tinggi terhadap senyawa seluler yang mengandung gugus SH, glutation tereduksi (GSH), sistein dan senyawa sulfhidril terikat protein (misalnya *SH-containing enzyme*). Hasil dari proses reduksi aloksan adalah asam dialurat, yang kemudian mengalami reoksidasi menjadi aloksan, menentukan siklus redoks untuk membangkitkan radikal superoksida. Reaksi antara aloksan dengan asam dialurat merupakan proses yang diperantarai oleh radikal aloksan intermediet (HA^{\cdot}) dan pembentukan “compound 305”. Radikal superoksida dapat membebaskan ion ferri dari ferinitin, dan mereduksi menjadi ion ferro. Selain itu, ion ferri juga dapat direduksi oleh radikal aloksan. Radikal superoksida mengalami dismutasi menjadi hidrogen peroksida, berjalan spontan dan kemungkinan dikatalisis oleh superoksida dismutase. Salah satu target dari oksigen reaktif adalah DNA pulau Langerhans pankreas. Kerusakan DNA tersebut menstimulasi *poly ADP-ribosylation*, proses yang terlibat pada *DNA repair*. Adanya ion ferro dan hidrogen peroksida membentuk radikal hidroksi yang sangat reaktif melalui reaksi fenton (Nugroho, 2006).

Faktor lain selain pembentukan oksigen reaktif adalah gangguan pada homeostatis kalsium intraseluler. Aloksan dapat meningkatkan konsentrasi ion kalsium bebas sitosolik pada sel β Langerhans pankreas. Efek tersebut diikuti oleh beberapa kejadian : influks kalsium dari cairan ekstraseluler, mobilisasi kalsium dari simpanannya secara berlebihan, dan eliminasinya yang terbatas dari sitoplasma. Influks kalsium akibat aloksan tersebut mengakibatkan depolarisasi sel β Langerhans, lebih lanjut membuka kanal kalsium tergantung voltase dan semakin menambah masuknya ion kalsium ke sel. Pada kondisi tersebut, konsentrasi insulin meningkat sangat cepat, dan secara signifikan mengakibatkan gangguan pada sensitivitas insulin perifer dalam waktu singkat. Selain kedua faktor tersebut di atas,

aloksan juga diduga berperan dalam penghambatan glukokinase dalam proses metabolisme energi (Nugroho 2006).

