

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Pengertian Diabetes Mellitus

Allah SWT telah menciptakan segala sesuatu yang ada di alam semesta ini dalam keadaan seimbang. Tubuh manusia juga diciptakan dalam keadaan seimbang, sebagaimana disebutkan dalam firman Allah:

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّنَكَ فَعَدَّلَكَ ﴿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: 7-8).

Dari ayat diatas dapat kita ketahui bahwa makhluk yang sempurna adalah manusia. Menurut Shihab (2002) bahwa manusia adalah makhluk yang paling indah bentuknya, sempurna ciptaannya, dan seimbang posturnya. Keindahan, kesempurnaan dan keseimbangan tampak pada bentuk tubuhnya. Juga pada keberadaan akal dan ruhnya, yang semuanya tersusun rapi dan sempurna dalam dirinya. Organ-organ tubuh kita juga diciptakan sedemikian rupa hingga dapat melakukan berbagai fungsi sebagaimana yang dapat kita rasakan, maka bersyukurlah kepada Allah yang telah menciptakannya.

Sebagaimana yang dijelaskan diatas, bahwa tubuh kita diciptakan dalam keadaan seimbang, karena itu jika ada salah satu anggota tubuh yang tidak berjalan seimbang maka dapat menyebabkan penyakit. Sebagai contoh dalam penelitian ini adalah ketika terjadi ketidakseimbangan kadar glukosa dalam darah,

maka dapat mengakibatkan suatu penyakit yang kita kenal dengan 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 diindikasikan dengan tingginya kadar glukosa dalam darah. Pengaturan kadar glukosa dalam darah berkaitan erat dengan jumlah insulin dan sensitivitas reseptor insulin. Rendahnya produksi insulin mengakibatkan terganggunya keseimbangan glukosa dalam tubuh. Insulin meningkatkan penyimpanan lemak maupun glukosa sebagai sumber energi didalam sel target serta mempengaruhi pertumbuhan sel dan fungsi metabolisme berbagai jenis jaringan (Katzung, 1995). Manifestasi utamanya mencakup gangguan metabolisme lipid, karbohidrat dan protein yang pada gilirannya merangsang kondisi hiperglikemi. Kondisi tersebut akan berkembang menjadi diabetes mellitus (Nugroho, 2006).

Diabetes mellitus ini disebabkan oleh tidak berfungsinya sel β pankreatik, dimana produksi insulin berhenti atau terganggu. Kekurangan jumlah insulin ini menyebabkan berkurangnya pemakaian glukosa oleh sel-sel tubuh yang mengakibatkan naiknya konsentrasi glukosa darah sampai melebihi batas normal yaitu 300-1200 ml/dl (Guyton, 1997).

Pada umumnya terdapat tiga hal gejala diabetes mellitus, yang sering dikenal dengan 3 P yaitu: poliuria (banyak kencing), polidipsia (banyak minum), polifagia (banyak makan). Kadang-kadang penderita diabetes Mellitus tidak menunjukkan gejala akut tetapi sering gejala muncul beberapa bulan atau tahun setelah mengidap Diabetes Mellitus. Gejala kronik atau menahun yang sering timbul adalah kesemutan, rasa kulit panas, kram, mudah mengantuk, mata kabur, gatal disekitar alat kemaluan, gigi mudah goyah dan lepas, serta kemampuan seksual menurun (Misnadiarly, 2006).

2.1.2 Patofisiologi 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). 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 vascular yang mengakibatkan aterosklerosis, dan 3) pengaturan protein dan 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)

2.1.3 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus dibagi menjadi 2 kategori utama berdasarkan sekresi insulin endogen untuk mencegah munculnya ketoasidosis, yaitu: (1) Diabetes mellitus tergantung insulin (IDDM = *insulin dependent diabetes mellitus*) atau tipe 1, dan (2) Diabetes mellitus tidak tergantung insulin (NIDDM = *non-insulin dependent diabetes mellitus*) atau tipe 2 (Nugroho, 2006).

a) Diabetes tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 diperantarai oleh degenerasi sel β Langerhans pankreas akibat infeksi virus, pemberian senyawa toksik, diabetogenik (streptozotosin, aloksan), atau secara genetik (*wolfram sindrome*) yang mengakibatkan produksi insulin sangat rendah atau berhenti sama sekali. Hal tersebut mengakibatkan penurunan pemasukan glukosa dalam otot dan jaringan adipose. Pada DM tipe 1 ini kadar glukosa darah tinggi, tetapi tubuh tidak dapat memanfaatkannya secara optimal untuk membentuk energi. Oleh karena itu, energi yang diperoleh melalui peningkatan katabolisme protein dan lemak. Seiring dengan kondisi tersebut, terjadi perangsangan lipolisis serta peningkatan kadar asam lemak bebas dan gliserol darah (Nugroho, 2006).

b) Diabetes tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 biasanya juga dikenal dengan sebutan noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), atau diabetes yang tidak bergantung pada insulin. Secara patofisiologi, DM tipe 2 disebabkan karena dua hal yaitu: (1) penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin, peristiwa tersebut dinamakan resistensi insulin, dan (2) Penurunan kemampuan sel β pankreas untuk mensekresi

insulin sebagai respon terhadap beban glukosa. Sebagian besar DM tipe 2 diawali dengan kegemukan karena kelebihan makan. Sebagai kompensasi, sel β pankreas merespon dengan mensekresi insulin lebih banyak sehingga kadar insulin meningkat (Nugroho, 2006).

c) Diabetes Gestasional

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

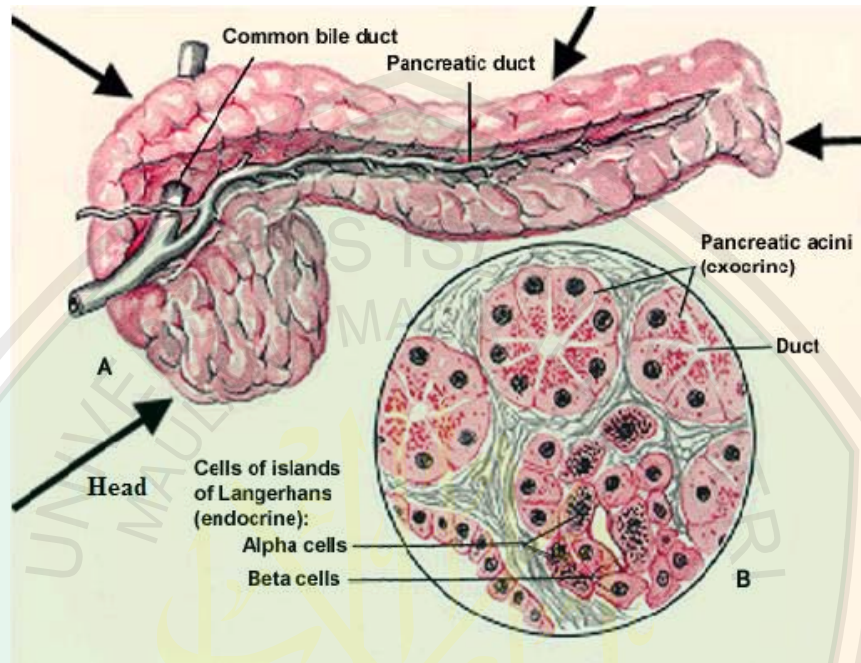
2.2 Keterlibatan Hormon pada Penderita Diabetes Mellitus

2.2.1 Pankreas

Price (2005) menyebutkan bahwa pankreas merupakan organ yang panjang dan ramping. Panjang 15 hingga 20 cm dan lebarnya 3,8 cm. Pankreas terbentang dari atas sampai ke lengkungan besar dari perut dan biasanya dihubungkan oleh dua saluran ke duodenum (usus 12 jari). Organ ini dapat diklasifikasikan ke dalam dua bagian yaitu kelenjar endokrin dan eksokrin. Pankreas terdiri dari:

- a. Kepala pankreas, merupakan bagian yang paling lebar, terletak disebelah kanan rongga abdomen dan didalam lekukan duodenum dan yang praktis melingkarinya.
- b. Badan pankreas, merupakan bagian utama pada organ itu dan letaknya dibelakang lambung dan di depan vertebra lumbalis pertama.

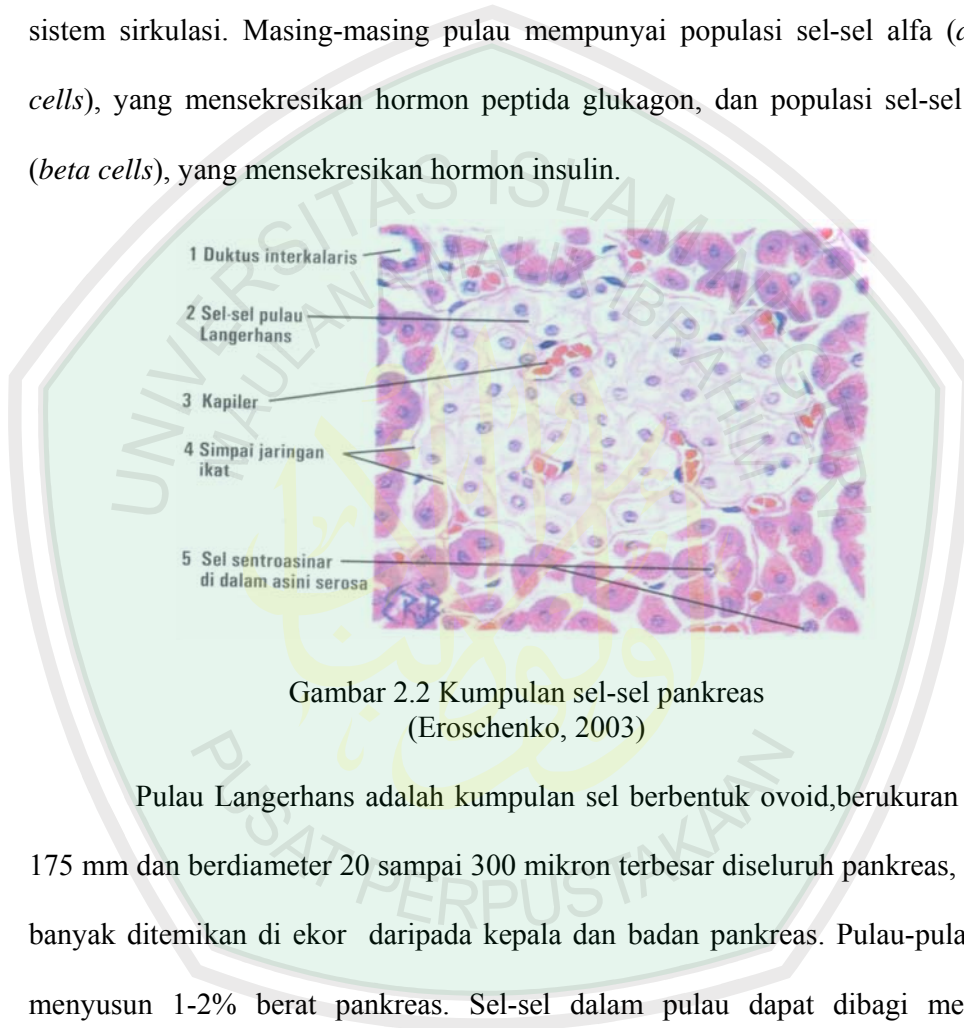
- c. Ekor pankreas, merupakan bagian yang runcing disebelah kiri dan yang sebenarnya menyentuh limpa.



Gambar 2.1 (a) struktur pankreas, (b) Irisan pankreas, yang terdiri dari sel-sel pulau Langerhans sel alfa, sel beta dan asinus pankreas (Jofania, 2009)

Pankreas terdiri dari dua jaringan utama yaitu asini, yang mensekresi getah pencernaan kedalam duodenum dan pulau langerhans yang tidak mengeluarkan sekretnya keluar, tetapi menyekresi insulin dan glukagon langsung ke darah. Pulau langerhans mengandung tiga jenis sel utama, sel α , sel β dan delta yang satu sama lain dibedakan dengan struktur dan sifat pewarnaannya. Sel beta mensekresikan insulin, sel alfa mensekresi glukagon, dan sel-sel delta mensekresikan somatostatin (Guyton, 1997). Menurut Campbell (2004) banyak organ seperti pankreas, melakukan fungsi endokrin maupun fungsi eksokrin. Sel-sel eksokrin hanya meliputi 1-2% dari bobot pankreas. Sisa organ lainnya adalah jaringan yang menghasilkan ion bikarbonat dan enzim-enzim pencernaan yang

dibawa oleh usus halus melalui duktus pankreas. Tersebar diantara jaringan eksokrin ini adalah pulau-pulau Langerhans (*islets of Langerhans*), suatu kumpulan sel-sel endokrin yang mensekresikan hormon secara langsung ke dalam sistem sirkulasi. Masing-masing pulau mempunyai populasi sel-sel alfa (*alpha cells*), yang mensekresikan hormon peptida glukagon, dan populasi sel-sel beta (*beta cells*), yang mensekresikan hormon insulin.



Gambar 2.2 Kumpulan sel-sel pankreas (Eroschenko, 2003)

Pulau Langerhans adalah kumpulan sel berbentuk ovoid, berukuran 76 x 175 mm dan berdiameter 20 sampai 300 mikron terbesar diseluruh pankreas, lebih banyak ditemukan di ekor daripada kepala dan badan pankreas. Pulau-pulau ini menyusun 1-2% berat pankreas. Sel-sel dalam pulau dapat dibagi menjadi beberapa jenis bergantung pada sifat pewarnaan dan morfologinya (Ramaley, 1988).

Menurut Dellman dan Brown (1992) dalam Hartanta (2008), menyatakan bahwa dilihat secara makroskopis sel alfa dan sel beta memiliki ciri-ciri yang berbeda, diantaranya:

Keterangan	Sel alfa	Sel beta
Bentuk Inti	Tidak teratur	Besar dan bulat
Warna	Kemerahan	Gelap

2.2.2 Insulin

Hormon yang berperan dalam pengaturan kadar glukosa darah adalah insulin yang disekresikan oleh sel β dan glikogen yang disekresikan oleh sel α . Adanya senyawa kimia yang masuk kedalam tubuh dengan dosis tinggi dapat menghancurkan sel-sel pulau langerhans. Kerusakan-kerusakan sel β pulau langerhans ini akan menyebabkan produksi insulin menurun. Dengan turunnya insulin maka akan mengakibatkan hiperglikemia (Ganong, 1995).

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 pankreas. 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. Resistensi insulin berarti ketidaksanggupan insulin memberi efek biologik yang normal pada kadar gula darah tertentu. Dikatakan resisten insulin bila dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak untuk mencapai kadar glukosa darah yang normal (Merentek, 2006 dalam Mei, 2007).

Insulin dan glukagon adalah hormon yang bekerja secara antagonis dalam mengatur konsentrasi glukosa dalam darah. Hal ini merupakan fungsi bioenergetik dan homeostatis yang sangat penting, karena glukosa merupakan bahan bakar

utama untuk respirasi seluler dan sumber kunci kerangka karbon untuk sintesis senyawa organik lainnya. Keseimbangan metabolisme bergantung pada pemeliharaan glukosa darah pada konsentrasi yang dekat dengan titik pasang, yaitu sekitar 90 mg/ 100 mL pada manusia. Ketika glukosa darah melebihi kadar tersebut, insulin dilepaskan dan bekerja menurunkan konsentrasi glukosa. Ketika glukosa darah turun dibawah titik pasang, glukagon meningkatkan konsentrasi glukosa. Melalui umpan balik negatif, konsentrasi glukosa darah menentukan jumlah relatif insulin dan glukagon yang disekresikan oleh sel-sel pulau Langerhans. Baik insulin maupun glukagon mempengaruhi konsentrasi glukosa darah melalui berbagai mekanisme. Insulin menurunkan kadar glukosa darah dengan cara merangsang hampir semua sel tubuh kecuali sel-sel otak untuk mengambil glukosa dari darah. Insulin juga menurunkan glukosa darah dengan memperlambat perombakan glikogen dalam hati dan penghambat konvensi atau perubahan asam amino dan asam lemak menjadi gula (Campbell, 2004).

Insulin mempunyai beberapa efek berbeda yang menyebabkan penyimpanan lemak di dalam jaringan adiposa. Salah satu kenyataan yang sederhana adalah bahwa insulin meningkatkan kecepatan penggunaan glukosa oleh banyak jaringan tubuh, dan fungsi ini sebagai suatu “pelindung lemak”. Tetapi insulin juga meningkatkan sintesis asam lemak. Kebanyakan sintesis ini terjadi dalam sel hati dan kemudian asam lemak ditranspor ke sel-sel adiposa untuk disimpan. Tetapi sebagian kecil sintesis ini terjadi di dalam sel-sel lemak itu sendiri (Guyton, 1997).

Menurut Dalimarta (2007) pada orang dewasa normal, setiap hari insulin dikeluarkan oleh sel β pankreas sebanyak 20-60 unit. Bila kebutuhan insulin dalam satu hari melebihi 60 unit, maka kemungkinan terjadi kekurangan insulin. Apabila tubuh kekurangan insulin atau terjadi penurunan efektivitas insulin yang kerap terjadi pada orang gemuk, maka sebagian glukosa darah tidak dapat masuk kedalam jaringan tubuh akibatnya glukosa darah tetap tinggi. Keadaan ini disebut hiperglikemia. Gula darah atau glukosa yang berlebihan ini sebagian akan dikeluarkan bersama kencing (*urine*).

2.2.3 Pengaturan Kadar Glukosa Darah

Pada orang normal, konsentrasi glukosa darah diatur sangat sempit, biasanya berkisar antara 80 dan 90 mg/100 ml selama satu jam pertama atau lebih setelah makan, tetapi sistem umpan balik yang mengatur glukosa darah mengembalikan konsentrasi glukosa dengan cepat sekali ke tingkat pengaturan, biasanya dalam dua jam setelah absorpsi karbohidrat yang terakhir. Sebaliknya pada kelaparan, fungsi glukoneogenesis hati menyediakan glukosa yang dibutuhkan untuk mempertahankan kadar glukosa darah puasa (Guyton, 1997).

Pengaturan fisiologis kadar glukosa darah sebagian besar bergantung pada hati yang: 1) mengekstraksi glukosa, 2) mensintesis glikogen dan 3) melakukan glikogenesis. Dalam jumlah yang lebih sedikit, jaringan perifer (otot dan adiposa) juga mempergunakan ekstrak glukosa sebagai sumber energi sehingga jaringan-jaringan ini ikut berperan dalam mempertahankan kadar glukosa darah (Price, 1999).

Kadar glukosa darah yang tinggi setelah makan akan merangsang sel β pulau Langerhans untuk mengeluarkan insulin. Sebelum ada insulin, glukosa yang ada dalam darah ini tidak dapat masuk ke dalam sel-sel jaringan tubuh seperti otot dan jaringan lemak ibarat sebuah kunci, insulin berguna untuk membuka pintu sel jaringan, memasukkan glukosa ke dalam sel, dan selanjutnya menutup pintu sel kembali (Dalimartha, 2007).

Glukosa darah berasal dari absorpsi pencernaan makanan dan pembebasan glukosa dari persediaan glikogen sel. Tingkat glukosa darah akan turun apabila laju penyerapan oleh jaringan untuk metabolisme atau disimpan lebih tinggi daripada laju penambahan. Penyerapan glukosa sel-sel distimulus oleh insulin, yang disekresikan oleh sel β dari pulau-pulau Langerhans. Glukosa berpindah dari plasma ke sel-sel karena konsentrasi glukosa dalam plasma lebih tinggi daripada dalam sel (Soewolo, 2000). Kadar glukosa darah yang tinggi setelah makan akan merangsang sel β pulau Langerhans untuk mengeluarkan insulin. Sebelum ada insulin, glukosa yang ada dalam darah ini tidak dapat masuk ke dalam sel-sel jaringan tubuh seperti otot dan jaringan lemak ibarat sebuah kunci, insulin berguna untuk membuka pintu sel jaringan, memasukkan glukosa ke dalam sel, dan selanjutnya menutup pintu sel kembali (Dalimartha, 2007).

Ketika mekanisme homeostatis glukosa agak menyimpang, terdapat konsekuensi yang serius. Diabetes mellitus, kemungkinan merupakan gangguan endokrin yang paling baik diketahui, disebabkan oleh defisiensi insulin atau hilangnya respon terhadap insulin pada jaringan target. Hasilnya adalah kadar glukosa darah yang tinggi bahkan sedemikian tingginya, sehingga ginjal orang

yang menderita diabetes mengekskresikan glukosa, yang menjelaskan mengapa kehadiran gula dalam urin merupakan salah satu uji untuk diabetes. Semakin banyak gula terkonsentrasi dalam urin, semakin banyak air yang disekresikan bersamanya, yang menyebabkan urin dengan volume berlebihan dan rasa haus yang terus-menerus (Campbell, 2004).

2.3 Radikal Bebas dan Antioksidan

Radikal bebas adalah suatu senyawa atau molekul yang mengandung satu atau lebih electron tidak berpasangan orbital lainnya. Senyawa ini terbentuk didalam tubuh, dipicu oleh bermacam-macam faktor. Radikal bebas bisa terbentuk, misalnya, ketika komponen makanan dibentuk energi melalui proses metabolisme (Winarsih, 2007). Arifin (2007) menambahkan bahwa *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) radikal bebas dan senyawa yang mudah membentuk radikal bebas yang cenderung aktif dan bereaksi dengan senyawa lain. Di dalam tubuh ROS cenderung bereaksi dengan jaringan sehingga menimbulkan reaksi berantai yang menimbulkan kerusakan jaringan. Kerusakan utama yang ditimbulkan oleh ROS adalah perubahan makromolekul seperti polionaturasi asam lemak dalam lipid membran, protein esensial dan DNA. ROS yang berlebihan juga mengganggu fungsi sel termasuk sel beta (Arifin, 2007).

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

Antioksidan ada 2 macam, yaitu antioksidan endogen yang diproduksi tubuh sendiri dan antioksidan eksogen yang merupakan antioksidan asupan dari luar tubuh. 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. Mislanya 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 prefentif. Dalam system 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 system antioksidan non-enzimatik yaitu dengan cara memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya. Antioksidan eksogen meliputi vitamin E, vitamin C, betakaroten dan juga flavanoid (Winarsi, 2007).

Menurut Sani, (2008) dalam Lestari (2007) menyatakan bahwa antioksidan terlibat dalam pencegahan kerusakan sel yang merupakan situs jalan biasa bagi kanker dan berbagai jenis penyakit seperti diabetes mellitus. Untuk menghindari kerusakan sel akibat radikal bebas, antioksidan berfungsi sebagai agen penurun dan menurunkan oksidator sebelum merusak sel, kerusakan sel dapat dikurangi.

2.4 Pengobatan Diabetes Mellitus

2.4.1 Obat Hiperglikemi Oral (OHO)

Pola penanganan penyakit diabetes mellitus baik tipe 1 maupun 2 telah maju sedemikian pesat terutama dalam hal terapi farmakologi. Pengelolaan diabetes mellitus dimulai dengan pengaturan pola makan dan latihan dan latihan fisik selama beberapa waktu (2-4 minggu). Jika kadar glukosa belum mencapai batas normal, maka dapat dilakukan intervensi farmakologis dengan pemberian Obat Hiperglikemi Oral (OHO) atau suntikan insulin. Pada keadaan tertentu (OHO) dapat seera diberikan sesuai indikasi. Dalam keadaan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, stres berat, berat badan yang menurun

cepat, insulin dapat segera diberikan. Pada kedua keadaan tersebut perlu diwaspadai kemungkinan terjadinya hipoglikemia (Misnadiarly, 2006).

Golongan sulfonilurea sering kali dapat menurunkan kadar gula darah secara mencukupi pada penderita diabetes tipe II, tetapi tidak efektif pada diabetes tipe I. contohnya adalah glipizid, gliburid, tolbutamid, dan klorpropamid. Obat ini menurunkan kadar gula darah dengan cara merangsang pelepasan insulin oleh pankreas dan meningkatkan efektifitasnya (Maulana,2008).

2.4.2 Terapi Insulin

Pada diabetes mellitus tipe I, pankreas tidak dapat menghasilkan insulin sehingga harus diberikan insulin pengganti. Pemberian insulin hanya dapat dilakukan melalui suntikan, insulin dihancurkan di dalam lambung sehingga tidak dapat diberikan per-oral. Insulin disuntikkan didalam kulit dibawah lapisan lemak, biasanya di lengan, paha atau dinding perut. Menurut Maulana (2008), Insulin terdapat dalam 3 bentuk dasar, masing-masing memiliki kecepatan dan lama kerja yang berbeda:

1. Insulin kerja cepat.

Contohnya adalah insulin reguler, yang bekerja paling cepat dan paling sebentar. Insulin ini seringkali mulai menurunkan kadar gula dalam waktu 20 menit, mencapai puncaknya dalam waktu 2-4 jam dan bekerja selama 6-8 jam. Insulin kerja cepat seringkali digunakan oleh penderita yang menjalani beberapa kali suntikan setiap harinya dan disutikkan 15-20 menit sebelum makan.

2. Insulin kerja sedang.

Contohnya adalah insulin suspensi seng atau suspensi insulin isofan. Mulai bekerja dalam waktu 1-3 jam, mencapai puncak maksimum dalam waktu 6-10 jam dan bekerja selama 18-26 jam. Insulin ini bisa disuntikkan pada pagi hari untuk memenuhi kebutuhan selama sehari dan dapat disuntikkan pada malam hari untuk memenuhi kebutuhan sepanjang malam.

3. Insulin kerja lambat.

Contohnya adalah insulin suspensi seng yang telah dikembangkan. Efeknya baru timbul setelah 6 jam dan bekerja selama 28-36 jam.

2.4.3 Pengobatan Dengan Bahan Alam

Penggunaan obat tradisional dari bahan alam ini mempunyai efek samping sedikit, selain itu murah dan mudah didapat. Namun pada sebagian masyarakat ada yang melakukannya sebagai tindakan pencegahan terhadap suatu penyakit (bersifat preventif) (Utami, 2003 dalam Lestari, 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 sebelumnya yang telah dilakukan oleh Sutrisna (2005), bahwasanya ekstrak air buah jambu biji (*Psidium guajava*) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada kelinci.

2.5 Buah Jambu Biji (*Psidium guajava L*)

2.5.1 Morfologi Buah Jambu Biji (*Psidium guajava L*)

Di alam semesta ini Allah telah menumbuhkan tanaman-tanaman yang indah, dan banyak memberi manfaat serta kenikmatan kepada manusia. Allah berfirman:

يُنْبِتُ لَكُمْ بِهِ الزَّرْعَ وَالزَّيْتُونَ وَالنَّخِيلَ وَالْأَعْنَابَ وَمِنْ كُلِّ الثَّمَرَاتِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ ﴿١١﴾

Artinya: Dia menumbuhkan bagi kamu dengan air hujan itu tanam-tanaman; zaitun, korma, anggur dan segala macam buah-buahan. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar ada tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang memikirkan (QS.An-Nahl: 11).

Ayat diatas menjelaskan bahwa ia telah menciptakan tumbuh-tumbuhan dan tanam-tanaman yang indah dari berbagai bentuk dan warna maupun khasiat, rasa dan baunya; ada yang manis, masam, pahit, dan sebagainya. Diantaranya ada yang menjadi makanan manusia dan ada pula yang dapat menjadi obat dan sebagainya. Semua itu tidak dapat diketahui kecuali oleh orang-orang yang berilmu (Shihab, 2002). Berbagai tanaman dan tumbuhan yang dapat digunakan sebagai tanaman obat sangatlah banyak, diantaranya yaitu buah jambu biji yang dapat digunakan sebagai obat diabetes mellitus.

Tanaman jambu biji termasuk tanaman perdu (tinggi dapat mencapai 10 meter) yang cepat beradaptasi dengan lingkungan dan memiliki daya regenerasi yang baik. Jambu biji dapat tumbuh di segala macam iklim dan lahan pada ketinggian antara 5-1200 meter dari permukaan laut. Jambu biji berbunga sepanjang tahun. Batangnya bakayu, keras, kulit batang licin, mengelupas, berwarna coklat kehijauan. Daun tunggal, bertangkai pendek, letak berharap, daun

berambut halus, permukaan atas daun tua licin. Helaian daun berbentuk bulat telur agak jorong, ujung tumpul, pangkal membulat, tepi agak melekok ke atas, pertulangan menyirip, panjang 6-14 cm, lebar 3-6 cm, berwarna hijau. Bunga tunggal, bertangkai, keluar dari ketiak daun, berumpul 1-3 bunga, berwarna putih. Buahnya buah buni, berbentuk bulat sampai bulat telur, berwarna hijau sampai hijau kekuningan. Daging buah tebal, buah yang masak bertekstur lunak, berwarna putih kekuningan atau merah jambu. Biji buah dapat mengumpul di tengah, kecil-kecil, keras, berwarna kuning kecoklatan (Permatasari, 2008).

2.5.2 Klasifikasi Buah Jambu Biji (*Psidium guajava* L)

Menurut Steenis (2006) dalam Savitri (2007), Kedudukan dalam sistematika tumbuhan (taksonomi), tanaman buah jambu biji (*Psidium guajava* L) mempunyai klasifikasi sebagai berikut:

Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledonae
Ordo : Myrtales
Suku : Myrtaceae
Bangsa : *Psidium*
Jenis : *Psidium guajava* L

2.5.3 Senyawa Aktif Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*)

Jambu biji mengandung berbagai zat gizi yang dapat digunakan sebagai obat, dalam 100 gram jambu biji terdapat 87% vitamin C, 0,9% protein, 0,3 %

lemak, 12,2 karbohidrat, 14 mg kalsium, 28 mg kalsium, 1,1 mg besi, 0,02 mg vitamin B1 dan 86 g air dengan total kalori sebanyak 49 kalori (Widyawati, 2009).

Menurut Permatasari (2008), buah jambu biji mengandung berbagai zat yang berfungsi sebagai penghambat berbagai jenis penyakit, diantaranya jenis flavonoid, tannin, minyak atsiri, dan juga terdapat saponin. Senyawa polyphenol (quercetin, avikularin, guaijaverin, leukosianidin, asam elegat, asam psidiolat, amritosid, zat samak, pirogalol). Flavonoid merupakan salah satu dari senyawa guava polifenol yang bersifat polar, cukup larut dalam pelarut etanol, methanol, butanol, aseton, dan air .

Senyawa flavanoid banyak ditemukan di dalam sayuran dan buah-buahan yang berfungsi memberi efek antioksidan. Sebagai antioksidan, flavanoid dapat menghambat penggumpalan keeping-keeping sel darah, merangsang produksi nitrit oksida yang dapat melebarkan (relaksasi) pembuluh darah, dan juga menghambat pertumbuhan sel kanker. Disamping berpotensi sebagai antioksidan dan penangkap radikal bebas (*free radical scavenger*), flavanoid juga memiliki beberapa sifat seperti hepatoprotektif, antitrombotik, anti inflamasi 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. Jambu biji dikenal sebagai bahan alternatif 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 (Widyawati, 2009).

Pada Buah Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) mengandung Senyawa flavanoid berupa *quarsetin* yang berpotensi sebagai antioksidan. Potensi tersebut ditunjukkan oleh posisi gugus hidroksilnya yang mampu langsung menangkap radikal bebas. *Quarsetin* memiliki sifat antioksidan paling kuat terhadap radikal hidroksil. Senyawa ini juga memiliki beberapa sifat seperti hepatoprotektif, antitrombotik, anti inflamasi dan antivirus. (Winarsih, 2007).

Senyawa flavonoid berupa *quersetin* dalam Buah Jambu Biji (*Psidium guajava*) dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes. Senyawa ini memiliki afinitas yang sangat kuat terhadap ion Fe (Fe diketahui dapat mengatalisis beberapa proses yang menyebabkan terbentuknya radikal bebas). Aktivitas antiperoksidatif flavonoid ditunjukkan melalui potensinya sebagai pengkelat Fe. Pengkelatan ion Fe menyebabkan kompleks ion inert dan tidak dapat mengawali terjadinya peroksidasi lipid (ROOH). Dengan adanya Fe peroksidasi lipid akan berpartisipasi dalam reaksi fenton (Winarsi, 2007).

2.6 Aloksan

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. Tikus hiperglikemik dapat dihasilkan dengan menginjeksikan 120 -150 mg/kgBB. Aloksan dapat diberikan secara intravena, intraperitoneal, atau subkutan pada binatang percobaan (Nogroho, 2008).

Aloksan secara cepat dapat mencaip 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. Radikal superoksida dapat membebaskan ion ferri dari feritin, 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. Adanya ion ferro dan hidrogen peroksida membentuk radikal hidroksi yang sangat reaktif melalui reaksi fenton (Nugroho, 2006). Turner (1988) dalam Perdana (2008) menambahkan bahwa, aloksan berupa asam uric yang berupa radikal bebas merusak DNA pada sel β dari pankreas yang menyebabkan sel β tidak berfungsi, ketika sel β tidak berfungsi secara normal, sel β tidak dapat memproduksi insulin yang cukup tinggi sehingga menimbulkan defisiensi insulin yang menyebabkan diabetes mellitus tipe 1.

Aloksan menjalankan aksi diabetogeniknya ketika obat ini diberikan secara parenteral, intravena, intra peritoneum dan subkutan. Dosis aloksan yang dibutuhkan untuk menginduksi diabetes tergantung pada jenis spesies, status gizi, dan jalur pemberian. Islet pada manusia lebih resisten terhadap aloksan daripada islet tikus (Nugroho, 2008). Turner (1988) dalam Perdana (2008) menambahkan bahwa, aloksan menimbulkan pengaruh diabetogenik secara mendadak dan selektif merusak sel β dengan demikian mengurangi atau mencegah produksi insulin. Namun, hewan yang mengalami diabetik aloksan tidak sama sekali kehilangan insulin.

Tingginya konsentrasi aloksan tidak mempunyai pengaruh pada jaringan percobaan lainnya. Mekanisme aksi dalam menimbulkan kerusakan selektif sel beta pankreas belum diketahui dengan jelas. 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 glukagon. Efek ini spesifik untuk sel beta pankreas sehingga aloksan dengan konsentrasi tinggi tidak berpengaruh terhadap jaringan lain. Aloksan mungkin mendesak efek diabetogenik oleh kerusakan membran sel beta dengan meningkatkan permeabilitas. Dean dan Matthew (1972) mendemonstrasikan adanya depolarisasi membran sel beta pankreas dengan pemberian aloksan.

Aksi sitotoksik aloksan dimediasi oleh radikal bebas. Aksi toksik aloksan pada sel beta diinisiasi oleh radikal bebas yang dibentuk oleh reaksi redoks. Aloksan dan produk reduksinya, asam dialurik, membentuk siklus redoks dengan formasi radikal superoksida. Radikal ini mengalami dismutasi menjadi hydrogen peroksida. Radikal hidroksil dengan kereaktifan yang tinggi dibentuk oleh reaksi Fenton. Aksi radikal bebas dengan rangsangan tinggi meningkatkan konsentrasi kalsium sitosol yg menyebabkan destruksi cepat sel beta (Nugroho, 2008).

2.7 Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Tikus merupakan spesies ideal untuk uji toksikologi karena berat badannya mencapai 500gr. Dengan ukuran itu menjadikan tikus lebih mudah dipegang, diambil darahnya dalam jumlah relatif besar sehingga materi dapat diberikan melalui berbagai rute. Reaksi yang ditunjukkan tikus pada umumnya serupa dengan yang terjadi pada mencit, anjing dan kera (Kusumawati, 2004).

Allah telah menciptakan bermacam-macam hewan, seperti hewan yang mempunyai dua kaki dan empat kaki sesuai yang telah dijelaskan pada surat An-Nuur ayat 45 sebagai berikut:

وَاللَّهُ خَلَقَ كُلَّ دَابَّةٍ مِّن مَّاءٍ ۖ فَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ بَطْنِهِ ۖ وَمِنْهُمْ مَّن يَمْشِي عَلَىٰ رِجْلَيْنِ وَمِنْهُمْ

مَّن يَمْشِي عَلَىٰ أَرْبَعٍ ۗ يَخْلُقُ اللَّهُ مَا يَشَاءُ ۗ إِنَّ اللَّهَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ ﴿٤٥﴾

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-Nuur: 45).

Penjelasan dari ayat diatas tentang macam-macam hewan yang meliputi: Hewan melata dengan perutnya, yaitu belut, ulat, ulat dan cacing. Hewan melata yang memiliki 2 kaki, yaitu: ayam, burung darah, merpati dan bebek. Hewan melata yang memiliki 4 kaki, yaitu: tikus, mencit, hamster, kambing dan sapi.

Tikus merupakan hewan berkaki 4 yang diciptakan oleh Allah dengan membawa banyak manfaat salah satunya yaitu digunakan sebagai hewan coba. Menurut Kusumawati (2004) penggunaan tikus berbeda dengan mencit sebagai hewan coba untuk pengukuran kadar gula darah karena ukuran tubuhnya yang lebih besar maka darahnya lebih banyak untuk diambil sebagai sampel penelitian dan lebih resisten terhadap penyakit.

Tabel 2.1 Data Biologi Tikus

Kriteria	Jumlah
Lama hidup	2,5 – 3 tahun
Temperatur tubuh	37,5 °C
Kebutuhan air	8 – 11 ml/100g BB
Kebutuhan makanan	5 g/100g BB
Glukosa	50-135 mg/dl
Frekuensi jantung	330 – 480 per menit
Frekuensi respirasi	66 – 114 per menit

Az-Zabidi (1997) menyatakan bahwa Nabi Muhammad saw bersabda:

عَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ قَالَ : قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ فَقَدْتُ أُمَّةً مِنْ بَنِي إِسْرَائِيلَ لَا يَذُرُّونِي مَا فَعَلْتُ وَلَا أَرَاهَا إِلَّا الْفَأْرَ أَلَا تَرَوْنَهَا إِذَا وَضَعَ لَهَا الْبَانَ الْإِبِلَ لَمْ تَشْرِبْهُ وَإِذَا وَضَعَ لَهَا الْبَانَ الشَّاءَ شَرِبَتْهُ.

Artinya : “*Satu kaum dari Bani Israil telah hilang lenyap tanpa diketahui sebab apa yang dikerjakan dan tidak terlihat kecuali (dalam bentuk) tikus. Tidaklah*

kamu lihat jika (tikus itu) diberi susu unta ia tidak meminumnya, tetapi jika diberi susu kambing ia meminumnya” (HR. Bukhari & Muslim).

Hadist diatas menjelaskan bahwa terdapat tikus yang diberi susu unta dan susu kambing akan tetapi tikus itu lebih memilih meminum susu kambing dibandingkan dengan susu unta, hal tersebut mengisyaratkan bahwa tentang sifat dari seekor tikus yang bisa memilih makanan yang lebih disukai. Seperti halnya pellet yang biasa dengan pellet yang bagus, tikus akan lebih suka pellet yang bagus karena terdapat butiran-butiran jagung didalamnya.

2.8 Pentingnya Kesehatan dalam Perspektif Islam

Kesehatan sangatlah penting dalam kehidupan. Tanpa adanya kesehatan maka kita tidak dapat melakukan aktifitas sehari-hari dengan baik bahkan bisa juga tidak terlaksana sama sekali. Banyak sekali pola hidup tidak sehat yang sekarang ini dilakukan oleh masyarakat seperti cara mengkonsumsi makanan. Saat ini banyak sekali makanan siap saji, dimana makanan seperti itu tidak baik untuk sering dikonsumsi karena mengandung banyak lemak yang bisa menjadi salah satu pemicu masalah kesehatan. Salah satu jenis penyakit yang ditimbulkan oleh adanya pola hidup tidak sehat adalah diabetes mellitus, karena sudah sering kita dengar bahwa diabetes mellitus atau kencing manis itu kini menjadi penyakit yang semakin banyak diderita oleh masyarakat baik anak muda ataupun orang tua.

Dibawah ini adalah hadits yang menerangkan tentang jaga lima sebelum datang yang lima:

اَعْتَبِمُ خَمْسًا قَبْلَ خَمْسٍ, حَيَاتِكَ قَبْلَ مَوْتِكَ, وَصِحَّتِكَ قَبْلَ سَقَمِكَ, وَقَرَاغِكَ قَبْلَ شُغْلِكَ,

وَسَبَابِكَ قَبْلَ هَرَمِكَ, وَغِنَاكَ قَبْلَ فُقْرِكَ. (رواه البيهقي عن ابن عباس)

Artinya: “Jagalah lima perkara sebelum datang lima perkara, hidupmu sebelum datang matimu, sehatmu sebelum datang sakitmu, waktu luangmu sebelum datang waktu sibukmu, masa mudamu sebelum datang masa tuamu, dan waktu kayamu sebelum datang waktu miskin” (H.R Baihaqi dari Ibnu ‘Abbas).

Menurut al-Jawi (2005), hadits diatas menerangkan lima kesempatan berharga yang harus kita pergunakan sebelum datangnya lima kondisi yang membuat kita tidak berdaya, yaitu:

1. Masa muda (masa dimana kita masih kuat) harus dimanfaatkan sebaik-baiknya sebelum datangnya masa tua yang tentu kondisinya menjadi lemah.
2. Waktu sehat sebelum jatuh sakit, yakni kita melakukan amal shaleh ketika dalam kondisi sehat, sebelum datang sakit yang membuat kita jadi tidak bisa optimal dalam melakukan kesalehan.
3. Waktu kaya sebelum jatuh fakir, yaitu kita melakukan sedekah dengan kelebihan harta dari keperluan yang wajib kita untuk memberi nafkah, sebelum datang musibah yang merusak dan menghabiskan harta kita. Jika kita tidak bersedekah dengan hal itu, niscaya kita menjadi orang yang fakir di dunia dan akhirat.
4. Masa hidup sebelum datang kematian, yaitu masa hidup harus kita pergunakan untuk memperbanyak bekal yang bermanfaat setelah kita mati.
5. Waktu senggang sebelum datang kesibukan.