BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Biologi Mencit (*Mus musculus*)

Allah telah menjelaskan kepada kita cara melakukan penelitian dan metode penelitiannya. Allah juga menyuruh kita untuk menggunakan indra, akal, fenomena yang tampak dan kemampuan berfikir dengan cara yang benar sebagai piranti esensial dalam belajar, mengamati dan memahami ayat-ayat Allah. Sebagaimana dijelaskan dalam surat: An-nur:

وَٱللَّهُ خَلَقَ كُلَّ دَآبَّةٍ مِّن مَّآءٍ ۖ فَمِنْهُم مَّن يَمْشِى عَلَىٰ بَطْنِهِۦ وَمِنْهُم مَّن يَمْشِى عَلَىٰ رِجْلَيْنِ وَمِنْهُم مَّن يَمْشِى عَلَىٰٓ أَرْبَعٍ ۚ يَخْلُقُ ٱللَّهُ مَا يَشَآءُ ۚ إِنَّ ٱللَّهَ عَلَىٰ كُلِّ شَىْءٍ 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 atassegala sesuatu* (Q.S. An-nur:45).

Pada ayat tersebut Allah menjelaskan tabiat penciptaan makhluk-makhluk-Nya, yaitu perilaku makhluk-makhluk Allah yang berjalan di muka bumi. Sebagian ada yang berjalan dengan ”perutnya”, sebagian lagi berjalan dengan ”dua kaki” dan sebagian lainnya berjalan dengan ”empat kaki”. Semua berjalan sesuai tabiat penciptaannya dan masing-masing memiliki keistimewaan yang dibekali oleh Allah. Semuanya bertasbih kepada Allah ”*Tapi kalian takkan memahami (cara) mereka bertasbih kepada-Nya*” (Shihab, 2003).

Dalam penelitian ini hewan coba yang digunakan adalah mencit. Mencit yang paling sering dipakai untuk penelitian biomedis adalah *Mus musculus*. mencit termasuk dalam genus Mus, sub family murinae, family muridae, ordo rodentia. Mencit yang sudah dipelihara di laboratorium sebenarnya masih satu family dengan mencit liar. Mencit tidak memiliki kelenjar keringat. Pada umur empat minggu berat badannya mencapai 18 - 20 gram. Jantung terdiri dari empat ruang dengan dinding atrium yang tipis dan dinding ventrikel yang lebih tebal. Hewan ini memiliki karakter lebih aktif pada malam hari daripada siang hari. Diantara spesies - spesies hewan lainnya, mencit adalah hewan yang paling banyak digunakan untuk tujuan penelitian medis (60 - 80%) karena murah dan mudah berkembang biak. Kadar SGOT mencit adalah 23,2- 48.4 IU/I, sedangkan kadar SGOT adalah 2,10-23,8 IU/I (Kusumawati, 2004).

Azzabidi (1997), menyatakan bahwa Nabi Muhammad SAW bersabda:

لَا يُدْرَى مَا فَعَلَتْ وَلَا عَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ قَالَ قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ فُقِدَتْ أُمَّةٌ مِنْ بَنِي إِسْرَائِيلَ إِذَا وُضِعَ لَهَا أَلْبَانُ الشَّاءِ شَرِبَتْهُ قَالَ أَبُو هُرَيْرَةَ أُرَاهَا إِلَّا الْفَأْرَ أَلَا تَرَوْنَهَا إِذَا وُضِعَ لَهَا أَلْبَانُ الْإِبِلِ لَمْ تَشْرَبْهُ وَ عَمْ قَالَ ذَلِكَ مِرَارًا قُلْتُ فَحَدَّثْتُ هَذَا الْحَدِيثَ كَعْبًا فَقَالَ آنْتَ سَمِعْتَهُ مِنْ رَسُولِ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ قُلْتُ نَ و قَالَ إِسْحَقُ فِي رِوَايَتِهِ لَا نَدْرِي مَا فَعَلَتْ أَأَقْرَأُ التَّوْرَاةَ

Artinya: “dari <u>Abu Hurairah</u> *berkata: Rasulullah Shallallahu 'alaihi wa Salam bersabda: "Sekelompok umat dari Bani Israil hilang, tidak diketahui kondisinya dan tidak ada yang memperlihatkannya selain seekor tikus. Bukankah kalian melihatnya bila susu unta diletakkan untuknya, ia tidak meminumnya dan bila susu kambing diletakkan untuknya, ia meminumnya?" Abu Hurairah berkata: Lalu aku ceritakan hadits ini kepada Ka'ab, ia bertanya: Kau mendengarnya dari Rasulullah Shallallahu 'alaihi wa Salam? Ia menanyakannya berkali-kali. Aku berkata: Apa aku membaca Taurat? Ishaq berkata dalam riwayatnya: "Kami tidak mengetahui kondisinya."* (H.R. Bukari & Muslim).

Hadist tersebut menjelaskan keistimewaan (tikus) mencit, yaitu memiliki indra perasa yang sensitif sehingga mencit dapat memilih makanan yang disukai. Hal ini tampak pada hadis yang menyebutkan tikus lebih menyukai susu kambing daripada susu unta. Mencit dalam penelitian, biasanya diberi makanan berupa pellet.

2.2 Diabetes Mellitus

Penyakit diabetes mellitus disebabkan terlalu berlebihan dalam mengkonsumsi makanan secara umum dan juga banyak mengkonsumsi unsusr gula dan zat tepung secara khusus. Menumpuknya gula darah dalam waktu lama menyebabkan penyakit berbahaya yang bisa membuat fungsi tubuh tidak aktif. Islam menganjurkan manusia untuk mengkonsumsi makanan dengan tidak berlebih-lebihan. Sebagaimana yang telah difirmankan Allah dalam surat Al-A'raf berikut ini:

وَكُلُوا۟ وَٱشْرَبُوا۟ وَلَا تُسْرِفُوٓا۟ ۚ إِنَّهُۥ لَا يُحِبُّ ٱلْمُسْرِفِينَ ﴿٣١﴾

Artinya: *Makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan* (Q.S. Al-A'raf:31).

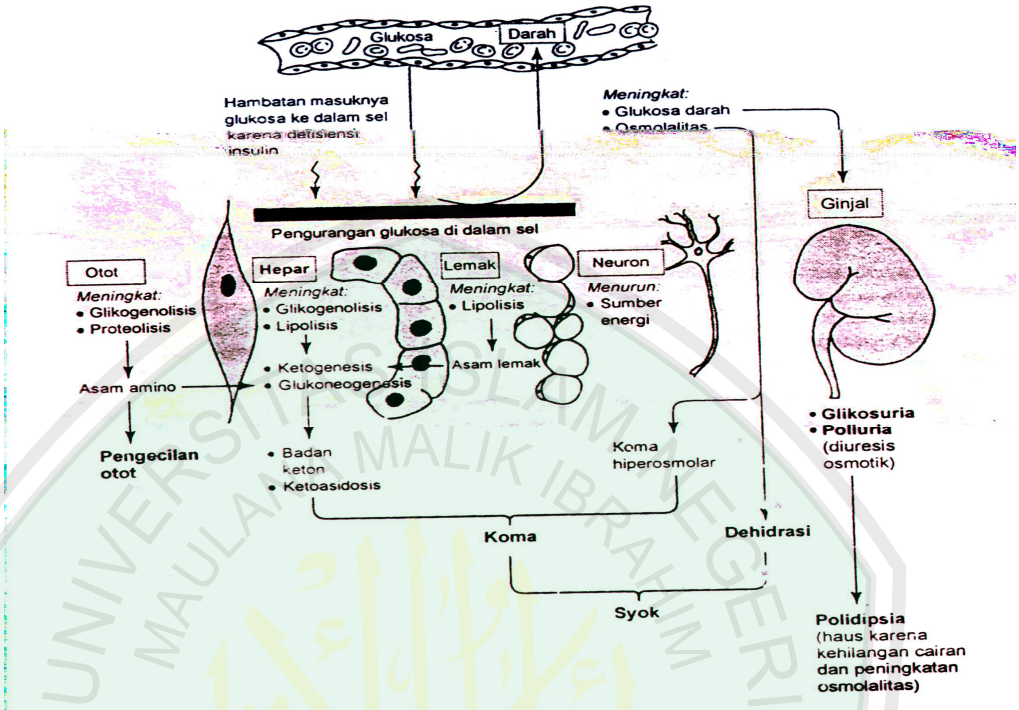
Ibnu Abbas berkata "didalam ayat ini, Allah telah menghalalkan makan dan minum selama tidak berlebihan dan sombong." serta mengkonsumsi makanan sesuai kebutuhan, yaitu untuk menghilangkan rasa lapar dan haus sebagai bentuk pemeliharaan diri dan indra (As-sayyid, 2006)..

Diabetes adalah suatu kelainan reaksi kimia dalam hal pemanfaatan yang

tepat atas karbohidrat, lemak dan protein dalam makanan, karena kurangnya insulin. Dengan kata lain, diabetes terjadi ketika tubuh tidak dapat memanfaatkan beberapa makanan karena kekurangan produksi insulin. Insulin adalah suatu hormon yang dihasilkan oleh pankreas untuk mengatur jumlah gula di dalam darah (Ramaiah, 2006).

Pengaturan kadar glukosa yang stabil dalam darah adalah mekanisme homeostatik yang merupakan kesatuan proses ikut berperannya hati, jaringan ekstra hepatik dan beberapa hormon. Pada kondisi kadar glukosa darah normal (80-100 mg/dl), hati ternyata merupakan satu-satunya penghasil glukosa. Pada keadaan pasca absorpsi, kadar glukosa darah pada manusia bervariasi antara 80-100 mg, sedangkan pada kondisi puasa, kadarnya menurun menjadi sekitar 60-70 mg (Suharmiati, 2006).

Gejala klasik diabetes mellitus disebabkan oleh kelainan metabolisme glukosa. Kurangnya aktivitas insulin menyebabkan kegagalan pemindahan glukosa dari plasma ke dalam sel. Tubuh merespons dengan stimulasi glikogenolisis, glukoneogenesis dan lipolisis yang menghasilkan badan keton. Glukosa yang diserap ketika makan tidak dimetabolisme dengan kecepatan normal sehingga terkumpul didalam darah (hiperglikemia) dan diekskresi ke dalam urine (glikosuria) dan menyebabkan diuresis osmotik sehingga meningkatkan produksi urine (poliuria). Kehilangan cairan dan hiperglikemia meningkatkan osmolaritas plasma, yang merangsang pusat rasa haus (polidipsia) (Chandrasoma, 2005).



Gambar 2.1 Metabolisme Abnormal Dan Simtomatologi Utama Pada Diabetes Mellitus (Chandrasoma, 2005)

Berikut ini gejala-gejala utama pada penyakit diabetes mellitus adalah:

1. Meningkatnya rasa haus dan seringnya buang air kecil

   Ginjal menyaring sekitar 1500 liter darah perhari. Ginjal mengeluarkan sejumlah air dan produk buangan dalam bentuk urine serta menyerap sebagian besar darah yang tersaring, termasuk glukosa. Jika darah mengandung banyak glukosa daripada yang dapat diserap lagi oleh ginjal, glukosa ini dikeluarkan bersama urine. Seiring keluarnya glukosa dari dalam tubuh, diperlukan banyak air untuk mempermudah pengalirannya keluar tubuh. Meningkatnya air didalam urine meningkatkan pula frekuensi buang air kecil, yang pada akhirnya meningkatkan rasa haus.

2. Rasa lapar yang berlebihan

   Ketika insulin yang memadai tidak melekat pada reseptor, sel-sel tubuh tidak memperoleh energi apapun. Karenanya sel-sel itu menurunkan suatu pesan "lapar" ke otak. Meskipun makan berlebihan, glukosa yang diperoleh dari makanan tidak dapat digunakan untuk energi karena dilepaskan melalui air kencing. Secara umum kurangnya energi pada sel-sel mengakibatkan rasa lemah dan lelah dan sel-sel itu tidak bisa memperoleh energi karena ketiadaan insulin. Maka energi diperoleh dari lemak dan otot-otot, hal ini menyebabkan turunnya berat badan.

3. Masalah kulit

   Kelebihan gula darah menekan mekanisme pertahanan alami tubuh. Inilah sebabnya luka dan cedera akan sangat lama sembuhnya. Gula adalah makanan yang sangat baik bagi bakteri untuk tumbuh. Oleh karena itu infeksi kulit sangat umum terjadi pada penderita diabetes (Ramaiah, 2003).

2.2.1 Penyebab Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus disebabkan penurunan kecepatan insulin oleh sel-sel beta pulau Langerhans. Bisaanya dibagi dalam dua jenis yang berbeda, yaitu diabetes juvenilis yang dimulai saat lahir dan diabetes dengan awitan maturitas yang dimulai pada usia lanjut, terutama pada orang gemuk (Guyton, 1985).

Menurut Ramaiah (2003), faktor-faktor yang dapat meningkatkan terjadi diabetes adalah:

a. Keturunan. Orang yang bertalian darah dengan orang yang mengidap diabetes cenderung mengidap penyakit ini dengan resiko sekitar 5%. Namun bisa meningkat menjadi 50% jika mengalami kelebihan berat badan
b. Kegemukan. Hampir 80% diabetes terjadi pada usia lanjut yang bisaanya kelebihan berat badan, karena menyebabkan meningkatnya kebutuhan insulin. Orang dewasa yang mengalami obesitas memiliki sel-sel lemak yang lebih besar yang diyakini tidak merespons insulin dengan baik.
c. Usia. Resiko diabetes terjadi terutama setelah usia 40 tahun, karena jumlah sel-sel beta didalam pankreas yang memproduksi insulin menurun seiring bertambahnya umur.
d. Jenis kelamin. Setelah usia 30 tahun, wanita memiliki resiko yang lebih tinggi dibandingkan pria. Wanita yang terkena diabetes selama kehamilan memiliki resiko lebih tinggi untuk terjangkit diabetes Tipe 2 pada usia lanjut.
e. Infeksi virus. Infeksi virus dapat merusak sel-sel beta didalam pankreas
f. Cedera pada pankreas
g. Stres. Beberapa hormon yang dilepaskan selama stress bisa menghambat efek insulin.
h. Gaya hidup yang tidak aktif. Beberapa penelitian menyebutkan olahraga dan aktivitas fisik meningkatkan pengaruh insulin daripada orang yang memiliki gaya hidup kurang aktif.

2.3.2 Patologi Diabetes Mellitus

Sebagian besar patologi diabetes mellitus dapat dikaitkan dengan tiga efek utama kekurangan insulin, yaitu pengurangan penggunaan glukosa oleh sel-sel

tubuh dengan akibat konsentrasi glukosa darah tinggi antara 300 sampai 1200 mg/100 ml, peningkatan nyata mobilisasi lemak dari daerah-daerah penyimpanan lemak, menyebabkan kelainan metabolisme lemak maupun pengendapan lipid pada dinding vascular yang menyebabkan aterosklerosis, dan pengurangan protein pada jaringan tubuh (Guyton, 1985).

Diabetes mellitus mempunyai beberapa tipe yaitu:

1. Diabetes mellitus tipe 1 (diabetes terkait insulin) adalah suatu gangguan autoimun, dimana sistem kekebalan menyerang sel-sel pankreas. Gangguan ini umumnya terjadi mendadak selama masa kanak-kanak, dan merusak seseorang untuk menghasilkan insulin (Campbell, 1987). Sampai saat ini diabetes tipe 1 tidak dapat dicegah. Diet dan olah raga tidak bisa menyembuhkan ataupun mencegah diabetes tipe 1. Kebanyakan penderita diabetes tipe 1 memiliki kesehatan dan berat badan yang baik saat penyakit ini mulai dideritanya. Selain itu, sensitivitas maupun respons tubuh terhadap insulin umumnya normal pada penderita diabetes tipe ini, terutama pada tahap awal. Penyebab terbanyak dari kehilangan sel beta pada diabetes tipe 1 adalah kesalahan reaksi autoimunitas yang menghancurkan sel beta pankreas. Reaksi autoimunitas tersebut dapat dipicu oleh adanya infeksi pada tubuh.

2. Diabetes mellitus tipe 2 (diabetes yang tidak bergantung pada insulin) terjadi karena kombinasi dari "kecacatan dalam produksi insulin" dan "resistensi terhadap insulin" atau "berkurangnya sensitifitas terhadap insulin"(adanya defek respon jaringan terhadap insulin) yang melibatkan reseptor insulin di

membran sel. Pada tahap awal abnormalitas yang paling utama adalah berkurangnya sensitifitas terhadap insulin, yang ditandai dengan meningkatnya kadar insulin di dalam darah. Pada tahap ini, hiperglikemia dapat diatas dengan berbagai cara dan Obat Anti Diabetes yang dapat meningkatkan sensitifitas terhadap insulin atau mengurangi produksi glukosa dari hepar, namun semakin parah penyakit, sekresi insulin semakin berkurang, dan terapi dengan insulin kadang dibutuhkan. Ada beberapa teori yang menyebutkan penyebab pasti dan mekanisme terjadinya resistensi ini, namun obesitas sentral diketahui sebagai faktor terjadinya resistensi terhadap insulin, mungkin dalam kaitan dengan pengeluaran dari adipokines (suatu kelompok hormon) yang merusak toleransi glukosa

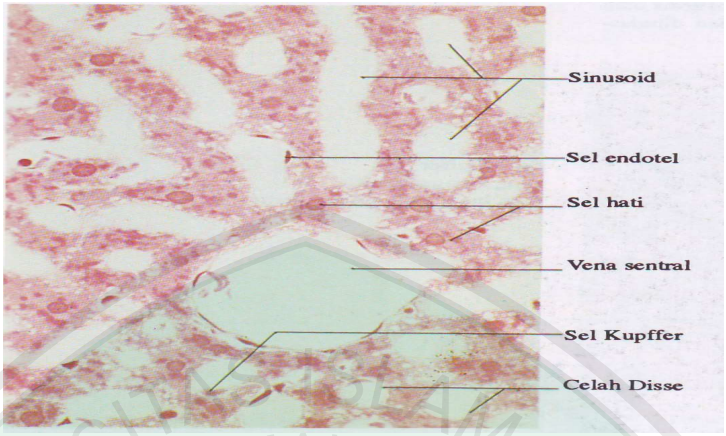
3. Gestational Diabetes Mellitus adalah diabetes yang terjadi saat kehamilan, meskipun sebelumnya kadar gula darah selalu normal. Pengukuran HbA1c penting untuk dilakukan bagi ibu hamil dengan diabetes mellitus karena mempunyai nilai yang berarti. Kadar HbA1c yang tinggi pada kehamilan 12 minggu pertama, menandakan adanya kehamilan diabetes mellitus yang meningkatkan resiko cacat lahir (kelainan konginital). Jika pada kehamilan dini kadar HbA1c lebih besar dari 12% maka kemungkinan keguguran (abortus menjadi lebih besar) (Dalimartha, 2007). GDM terjadi sekitar 2–5% dari semua kehamilan. GDM menyebabkan permasalahan dengan kehamilan, macrosomia (janin yang tumbuh besar), janin mengalami kecacatan dan menderita penyakit jantung sejak lahir. Penderita memerlukan pengawasan secara medis sepanjang kehamilan (Rimbawan & Siagian, 2004).

2.3 Struktur Dan Fungsi Hati

Hati terletak di bawah diafragma kanan dan dilindungi bagian bawah tulang iga kanan. Lobus kiri hati berada didalam epigastrium, tidak dilindungi oleh tulang iga. Hati normal mempunyai struktur kenyal dengan permukaan yang licin (Chandrasoma, 2005). Hati merupakan kelenjar tubuh yang paling besar, beratnya antara 1000-1500 gram, kurang lebih 25% berat badan orang dewasa dan merupakan pusat metabolisme tubuh dengan fungsi yang sangat kompleks. Hati terdiri dari dua lobulus utama, yaitu:

a. Lobulus kanan dibagi menjadi segmen anterior dan posterior
b. Lobulus kiri dibagi menjadi segmen medial dan lateral oleh ligamentum falsiformis yang dapat dilihat dari luar (Hushada, 2004)

Setiap lobulus hati dibagi lagi menjadi lobulus yang merupakan unit fungsional. Mikroskopik dalam hati manusia terdapat 50.000-10.000 lobuli. Setiap lobulus merupakan bentuk heksagonal yang terdiri dari lembaran sel hati yang berbentuk kubus yang tersusun radial mengelilingi vena sentralis. Diantara lembaran sel hati terdapat kapiler yang dinamakan sinusoid, yang merupakan cabang vena porta dan arteria hepatica. Sinusoid dibatasi oleh sel kupffer yang merupakan sistem retikuloendotel (Sulaiman, dkk, 1997).



Gambar 2.2 Histologi Hepar (Geneser, 2004)

Hati mendapat darah dari dua macam peredaran darah, yaitu: vena porta dan arteria hepatica. Vena porta menerima aliran darah dari saluran cerna, limpa, dan pankreas. Darah vena porta ini berbeda dengan darah vena porta yang lain, karena:

a. Tekanan sedikit lebih tinggi, untuk mengatasi tekanan pada sinusoid hati
b. Oksigen lebih tinggi karena aliran darah di daerah splanknikus ini relatif lebih banyak
c. Mengandung lebih banyak zat makanan
d. Mengandung banyak sisa-sisa bakteri dari saluran pencernaan.
e. Volume total darah melalui hati 1200-1500 ml tiap menit dan dialirkan melalui vena hepatica kanan dan kiri yang mengosongkannya ke vena kava inferior (Hushada, 2004).

Hati memegang peranan penting pada metabolisme karbohidrat, protein, lemak, vitamin dan memproduksi energi. Zat tersebut dikirim kehati melalui vena

porta setelah diabsorpsi oleh usus (Hushada, 2004).

Hati dan otot menyimpan glukosa sebagai glikogen. Sementara jaringan adipose mengubah glukosa menjadi lemak. Hati merupakan pusat kunci pengelolaan bahan bakar karena hanya sel-sel hati yang sensintif terhadap glukagon. Secara normal glukagon mulai mempunyai pengaruh sebelum glukosa darah turun lebih rendah dari titik pasang. Pada kenyataannya, segera setelah glukosa dikeluarkan dari darah, glukagon akan memeberi sinyal ke sel-sel hati untuk meningkatkan hidrolisis glikogen, mengubah asam lemak dan asam amino menjadi glukosa dan memulai pelepasan glukosa secara perlahan-lahan ke sirkulasi (Campbell, 1987).

Fungsi hati sebagai sistem buffer glukosa darah sangat penting. (Guyton, 1985). Salah satu fungsi hati yang penting adalah menjaga homeostasis glukosa. Hati merupakan organ yang dapat memenuhi kebutuhan glukosa di jaringan dalam tubuh. Hati juga mengubah glukosa dan fruktosa dalam makanan menjadi glikogen dan disimpan atau glukosa yang berlebihan dalam hati diubah menjadi lemak. Selain itu glikogen yang ada dapat diubah oleh sel hati menjadi glukosa jika dibutuhkan dan mengubah asam amino menjadi glukosa (glukoneogenesis) (Sulaiman, dkk, 1997).

Selama tidak ada asupan makanan diantara asam-asam amino yang ditransport dari otot ke dalam hati, alanin yang paling dominan dan menghasilkan siklus glukosa alanin yang menyebabkan daur glukosa dari hati ke otot dengan pembentukan piruvat yang diikuti dengan transaminasi menjadi alanin, kemudian alanin ditransport ke hati dan diikuti oleh glukoneogenesis menjadi glukosa

kembali. Energi yang diperlukan untuk sintesis glukosa di hati dari piruvat berasal dari oksidasi asam-asam lemak (Murray, 2003).

Hati mempunyai peranan penting sebagai alat penimbun berbagai jenis zat dalam tubuh, maka perubahan pada zat-zat tertentu dapat mempengaruhi fungsi hati (Sulaiman, dkk, 1997). Fungsi hepar dapat terganggu apabila ada gangguan proses metabolisme karena adanya senyawa bersifat racun. Hepar mencit merupakan salah satu organ utama yang digunakan sebagai indikator penelitian tentang pengaruh bahan kimia maupun toksin (Tricklebank, 1994 dalam Rusdi,dkk, 2007).

2.3.1 Pengaruh Diabetes Mellitus Terhadap Struktur Dan Fungsi Hati

Penyakit hati mungkin timbul karena adanya diabetes mellitus atau diabetes mellitus yang timbul akibat penyakit hati. Keterkaitan antara diabetes mellitus dan penyakit hati memang tinggi antara 32-44% (Sulaiman, 1997).

Penderita diabetes mudah mengalami hiperlipidemia (kadar lemak tinggi), sedangkan penderita penyakit hati yang lemaknya tinggi juga cenderung mengidap diabetes. Selain itu gula dan lemak bisa menyebabkan komplikasi pada jantung, otak, dan pembuluh darah. Penderita diabetes sering mempunyai trigliserida yang tinggi dan bisaanya disertai dengan kolesterol HDL yang rendah. Ketoasidosis bisa mengacaukan kadar lemak dalam darah. Namun bila glukosa darah berangsur terkontrol dengan baik, keseimbangan lemak akan membaik kembali (Tandra, 2007).

Gangguan metabolisme lipid pada diabetes menyebabkan adanya kelainan

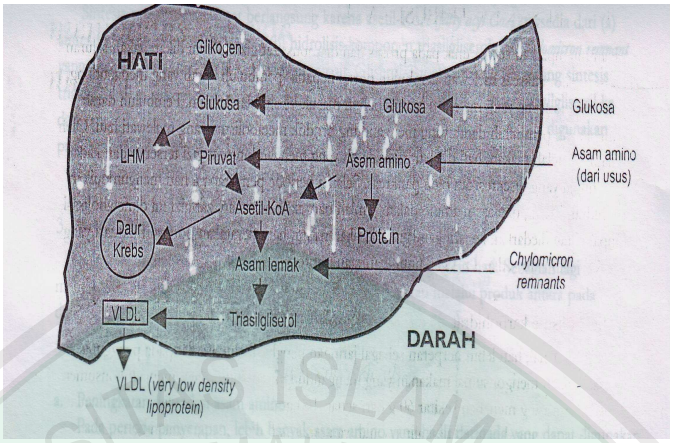
pada sel-sel hati. Pathogenesis kelainan pada sel hati ini muncul karena adanya resistensi insulin yang dihasilkan oleh lipolisis. Lipolisis ini akan meningkatkan sirkulasi asam lemak bebas yang kemudian diambil oleh hati. Asam lemak dihati ini akan menyebabkan pembentukan radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid (Tolman, dkk, 2006).

Salah satu manifestasi klinis akibat gangguan metabolisme lemak adalah perlemakan hati dalam keadaan normal lemak dihati hanya 5% dari berat seluruh hati. Sebagian besar lemak dihati dalam bentuk trigliserida, fosfolipid, asam lemak, kolesterol, dan ester-kolesterol. Perlemakan hati adalah keadaan dimana lemak dihati melebihi 5% dari beratnya hati (Soemarto dan Djanas, 2004). Menurut Akbar (2004), Pada perlemakan hati aktivitas transaminase 2-3 kali normal.

Diabetes mellitus tipe 2 mempunyai hubungan erat dengan perlemakan hati non alkoholik = Non-Alcoholic fatty liver (NAFL), karena frekuensi obesitas cukup tinggi pada diabetes mellitus tipe-2. Menurut Sherlock (1989) dalam Soemarto dan Djanas (2004) mekanisme fatty liver pada diabetes mellitus disebabkan karena diabetes mellitus kekurangan insulin dan kelebihan glukagon. Hal ini meningkatkan lipolisis dan menghambat ambilan glukosa, sehingga terjadi peningkatan sintesis trigliserida oleh jaringan adipose. Akibatnya terjadi peningkatan transportasi asam lemak (asam lemak bebas = FFA) ke hati, sehingga trigliserida tertimbun dalam sel hati (perlemakan hati = fatty liver), terjadilah steatosis makrovesikular. Di hati terdapat peningkatan degradasi glikogen dan glikoneogenesis, sedangkan penggunaan glukosa terhalang. Ketoasidosis

meningkatkan lipolisis. Semua ini merupakan faktor yang bertanggung jawab untuk terjadinya perlemakan hati pada diabetes mellitus.

Metabolisme lemak dalam hati, *Chilomcron remnants* yang terbawa oleh darah ke hati dan asetil-KoA dari penguraian asam amino maupun piruvat diubah menjadi asam lemak. Proses selanjutnya sintesis trial gliserol masuk ke aliran darah dalam bentuk VLDL. Peningkatan sintesis lemak: hati adalah jaringan utama sintesis asam lemak dari asetil-KoA, walaupun itu bukan lintas pokok pada manusia. Lintas ini tidak terjadi pada periode penyerapan karena asupan energy dari makanan melebihi pengeluaran energy oleh tubuh. Sintesis asam lemak didukung oleh ketersediaan subtract (asetil-KoA dan NADPH dari metabolisme glukosa) dan aktivasi asetil-KoA karboksilase. Enzim ini mengkatalisis reaksi pembentukan malonil-KoA dari Asetil-KoA. Peningkatan sintesis trialgliserol: sintesis trialgliserol dapat berlangsung karena asetil-KoA (*fatty acil CoA*) tersedia dari sinteis asam lemak dan hidrolisis komponen trialgliserol dari *Chilomcron remnants* yang diambil dari darah melalui proses hepatosit. Gliserol 3 fosfat, disediakan oleh metabolisme glikolitik glukosa. Hati mengemas trialgliserol kedalam partikel VLDL yang disekresikan ke darah untuk digunakan jaringan ekstrahepatik, terutama jaringan adipose dan jaringan otot (Rimbawan dan Siagan, 2004).



Gambar 2.3 Lintas Metabolit Utama Dihati Pada Masa Penyerapan (Rimbawan dan Siagan, 2004)

Dalam keadaan normal trigliserida dihati bersama apoprotein di sekresikan ke sirkulasi atau plasma dalam bentuk Lipoprotein Density sangat rendah (VLDL). Bila terjadi gangguan keseimbangan antara sintesis trigliserida (peningkatan atau penurunan) dengan sekresi VLDL, akan terjadi timbunan lemak dalam sel hati. Secara morfologis hal ini dinyatakan sebagai perlemakan hati. Mekanisme terjadinya perlemakan hati melalui 4 cara yaitu:

a. Peningkatan transportasi/suplai asam lemak (dari perifer kehati)
b. Penurunan transportasi lemak (dari hati ke perifer) dalam bentuk VLDL
c. Peningkatan oksidasi lemak (produksi lemak oleh sel hati meningkat) (Soemarto dan Djanas, 2004).

Tes yang lazim dilakukan untuk mengetahui adanya kerusakan hati pada umumnya berdasarkan adanya kebocoran zat-zat tertentu dari sel hati kedalam 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) dan aminotransferase alanine (ALT). AST terdapat dalam sitoplasma mitokondria dalam bentuk beberapa isoenzim. ALT hanya terdapat dalam sitoplasma (Sulaiman, 1997).

2.3.2 Enzim Transaminase

Pada cedera sel hepar terjadi kerusakan membran sel dan organel yang akan menyebabkan enzim intrasel masuk ke dalam pembuluh darah sehingga kadar enzim yang meningkat dalam darah dapat diukur misalnya, ALT, AST, dan γ-GT (Underwood, 1999).

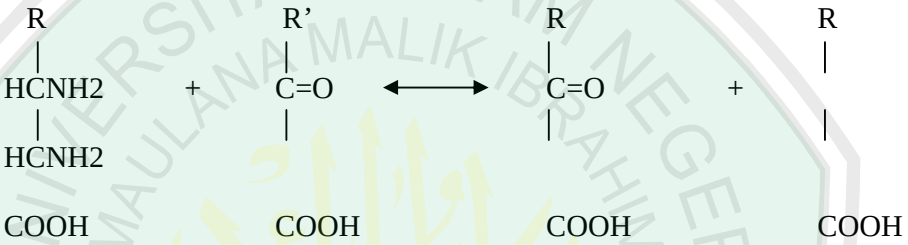
Tes fungsi hati yang umum untuk mengetahui adanya gangguan dalam organ hati adalah AST (*aspartate transaminase*), yang di Indonesia lebih sering disebut sebagai GOT (*glutamic-oxaloacetic transaminase*), dan ALT (*alanine transaminase*) yang bisaanya di Indonesia disebut sebagai GPT (*glutamic-pyruvic transaminase*) (Wibowo, 2004).

Transaminase adalah sekelompok enzim yang bekerja sebagai katalisator dalam proses pemindahan gugusan amino antara suatu asam alfa amino dengan asam alfa keto (Sulaiman, 1997). Menurut Chandrasoma (2008), serum transaminase adalah indikator yang peka pada kerusakan sel-sel hati. Kenaikan aktivitas enzim pencernaan di dalam serum dapat terjadi karena kerusakan sel-sel yang membuatnya. Keadaan tersebut dapat terjadi pada berbagai radang dari kelenjar yang menghasilkannya (Sadikin, 2002).

Kadar ALT normal adalah 10-35 U/I, sedangkan AST berkisar antara 3-83 U/I. Kadar ALT serum pada hepatitis akut serta kerusakan hati akibat penggunaan

obat dan zat kimia dengan setiap serum mencapai 200-4000 U/I (Kee, 2007).

Kedua enzim ini berperan dalam metabolisme asam amino dan mengkatalisis reaksi yang sama, yaitu reaksi pemindahan gugus NH_2 dari suatu asam amino ke suatu alfa-keto, sehingga terbentuk asam alfa-keto dan asam amino yang baru (Soewoto, dkk, 2001).



Gambar 2.4 Struktur Kimia Enzim Transaminase (Richard & Ronald, 2004).

Walaupun kedua enzim terdapat dalam hati dengan konsentrasi tinggi , AST juga mungkin terdapat dalam jaringan lain. Pada peningkatan permeabilitas membran sel, enzim keluar dari sel. Aktivitas ALT dan AST tinggi sekali pada penyakit hepatoseluler akut. Penentuan aktivitas ALT dianggap sebagai tes yang lebih sensitif dan spesifik untuk adanya kerusakan hepatoseluler akut. Sedangkan kenaikan aktivitas AST bisaanya lebih tinggi pada kerusakan hati kronik. Maka pada inflamasi dimana terdapat kebocoran enzim sitoplasma ke dalam peredaran darah, aktivtas ALT meningkat lebih tinggi dari AST. Namun bila terdapat nekrosis jaringan yang lebih hebat seperti keracunan parasetamol, tetrasiklin, obat sitotoksik, karbon tetraklorida atau zat lain, aktivitas enzim AST meningkat lebih tinggi dari ALT (Akbar, 2004).

Aktivitas fisik berat yang dilakukan sesaat, dapat meningkatkan AST dan *alanine aminotransaminase* (ALT) dalam darah sebagai pertanda dari gangguan fungsi hati yang disebabkan oleh *oxidative stress*, mengingat hati merupakan organ yang besar dalam tubuh dan memiliki fungsi yang amat penting dan rentan terhadap pengaruh radikal bebas (Jawi, 2007).

2.4 Radikal Bebas Dan Antioksidan

Radikal bebas adalah atom atau molekul yang memiliki elektron yang tidak berpasangan, sehingga mempunyai aktivitas tinggi untuk menarik elektron dari senyawa-senyawa lain yang rentan terhadap proses oksidasi, seperti asam lemak tak jenuh. Dalam tubuh manusia yang banyak mengandung asam lemak tak jenuh adalah lipid membran. Proses oksidasi asam lemak tak jenuh merupakan sumber utama produksi radikal bebas in vitro (Muray, 1990 dalam ernawati, 2006).

Radikal bebas sangat diperlukan bagi kelangsungan beberapa proses fisiologis dalam tubuh, terutama untuk transportasi elektron. 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 (Halliwel and Gutteridge, 1999 dalam Wresdiyati, 2004).

Sel hati merupakan jaringan utama yang menjadi sasaran dari peningkatan konsentrasi radikal bebas, karena hati merupakan tempat terjadinya proses

metabolisme senyawa senobiotik (Ernawati, 2006).

Radikal bebas diproduksi sebagai hasil samping dari reaksi pembentukan energi pada makhluk hidup. Metabolisme aerobik yang merupakan proses penting dalam kehidupan organisme selalu diikuti oleh terbentuknya radikal bebas. Radikal bebas terbentuk saat proses sintesa energi oleh mitochondria atau proses detoksifikasi yang melibatkan enzim sitokrom P-450 di hati. Seperti diketahui proses metabolisme terjadi karena teroksidasinya zat-zat makanan yang dikonversi menjadi senyawa pengikat energi (adenosin triphospat) dengan bantuan oksigen. Dalam proses oksidasi itu terbentuk juga radikal bebas (ROS), yaitu anion superoksida dan hidroksil radikal (Handjani, 2009).

Sebagian ROS berasal dari proses fisiologis (ROS endogen) dan lainnya adalah ROS eksogen, seperti berbagai polutan lingkungan (emisi kendaraan bermotor dan industri, asbes, asap roko, 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, hidrogen peroksida, singlet oksigen, dan lain sebagainya (Jawi, 2007).

Reactive oxygen species (ROS) selain dapat merusak membran sel juga merusak komponen intrasel termasuk asam nukleat, protein, dan lipid. Asam deoksiribonukleat (DNA) mitokondria tidak tahan terhadap serangan radikal bebas sehingga membran bagian dalam mitokondria juga menjadi ikut rusak. Peroksidasi lipid selanjutnya mengubah DNA mitokondria dan mengganggu kestabilan membran sel, propagasi siklus oksidatif stres secara besar-besaran yang

diikuti dengan peradangan. Peningkatan level oksidatif digambarkan dengan megamitokondria dan *steatohepatitis* nonalkoholik. Radikal bebas dapat menyebabkan stres oksidatif yang ditandai dengan kerusakan membran sel dan protein, termasuk enzim, akibat gangguan pada permeabilitas membran dan fungsi membran itu sendiri (Panjaitan, 2007).

Langkah yang paling tepat untuk mengurangi stres oksidatif adalah dengan mengurangi radikal bebas atau mengoptimalkan pertahanan tubuh dengan memperbanyak antioksidan (Rusdi, dkk, 2007). Allah SWT menciptakan segala sesuatu dalamkeadaan seimbang. Tubuh kita juga diciptakan dalam keadaan yang seimbang. hal ini sesuai dengan firman Allah SWT:

ٱلَّذِى خَلَقَكَ فَسَوَّىٰكَ فَعَدَلَكَ ۝٧ فِىٓ أَىِّ صُورَةٍ مَّا شَآءَ 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).

Ayat tersebut menjelaskan bahwa manusia adalah makhluk yang paling sempurna. Semua unsur yang menyusun tubuh kita diciptakan Allah dalam kondisis seimbang. Menurut Shihab (2002), Manusia adalah makhluk yang paling indah bentuknya, sempurna ciptaannya, 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 itu meskipun telah diberikan banyak karunia seperti itu, ternyata masih ada yang tidak mau bersyukur atas karunia yang diberikan padanya. Bahkan ia berbuat durhaka kepada Allah

yang telah menciptakannya. Karena itu Allah menurunkan ayat ini sebagai pengingat bagi manusia agar ia kembali kejalan yang benar.

Antioksidan dalam pengertian kimia adalah senyawa yang dapat menyumbangkan elektron atau pemberi elektron. Antioksidan dalam pengertian biologis adalah semua senyawa yang dapat meredam dan atau menonaktifkan serangan radikal bebas dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) (Suryohudoyo, 1993 dalam Rusdi,dkk, 2007).

Berbagai studi secara konsisten menunjukkan defisiensi status pertahanan antioksidan total pada penderita diabetes (Setiawan, 2005). 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 (Handajani, 2008).

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 3 enzim yaitu, superoksida dismutase (SOD), glutation peroksidase (GSH Px), katalase, serta nonenzim, 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) terdiri dari vitamin C, vitamin E dan beta karoten. Selain vitamin E dan vitamin C ternyata beberapa flavonoid yang terdapat pada tumbuh-tumbuhan memiliki khasiat antioksidan. Pada penelitian tentang flavonoid *lemon* terhadap *oxidative stress* pada tikus yang diberikan beban fisik berat, ditemukan terjadi efek *preventive* terhadap jaringan termasuk jaringan hati (jawi, 2007).

Zat antioksidan dalam tumbuhan dibedakan menjadi flavonoid yang larut dalam air dan karotenoid yang larut dalam lemak. Flavonoid mampu memperbaiki ketidakseimbangan sistem antioksidan dalam tubuh (Qauliyah, 2006).

2.5 Pengobatan Diabetes Mellitus

Diabetes 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 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).

2.5.1 Terapi Insulin

Teori pengobatan atas diabetes mellitus didasarkan atas pemberian insulin dalam jumlah cukup sehingga memungkinkan metabolisme karbohidrat penderita normal. Terapi optimum dapat mencegah bagian terbesar efek akut diabetes dan memperlambat timbulnya efek-efek kroniknya. Bisaanya, 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 bermasssa kerja singkat yang berlangsung hanya beberapa jam) tambahan diberikan pada saaat kadar glukosa darah meningkat terlalu tinggi, seperti pada waktu setelah 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 respons tubuh terhadap kadar gula yang rendah. Ketika terjadi kadar gula yang rendah. Otak melepaskan beberapa hormon yang menyebabkan kulit pucat, berkeringat detak jantung meningkat, 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 didalam tubuh sebagai respons terhadap suntikan insulin. Penyebab reistensi ini paling umum adalah obesitas, stress, dan penyakit yang bersifat periodik.

c. Reaksi lokal pada tempat penyuntikan insulin

   Reaksi lokal menyebabkan pengerasan, rasa gatal, warna merah pada kulit, atau rasa sakit pada lokasi penyuntikan.

d. Pembengkakan tubuh.

2.5.2 Obat Hipoglikemik

Menurut Dalimartha (2007), ada 2 macam obat hipoglikemik, yaitu berupa suntikan dan berupa tablet hipoglikemik oral (OHO) atau antidiabetes (OAD). Pemakaian istilah obat antidiabetes (OAD) sudah mulai ditinggalkan, karena memang tidak ada obat yang dapat menyembuhkan diabetes mellitus. Ada 2 golongan obat hipoglikemik oral, yaitu golongan sulfonilurea dan golongan biguanid. Obat ini sebaiknya tidak digunakan penderita diabetes mellitus yang disertai dengan gangguan fungsi ginjal dan hati.

Golongan sulfonilurea dapat menurukan glukosa darah yang tinggi dengan cara merangsang keluarnya insulin dari sel β pankreas. Bila pancreas sudah rusak, obat ini tidak dapat menurunkan glukosa darah karena pancreas tidak dapat memproduksi insulin lagi. Itulah sebabnya obat ini tidak berguna bila diberikan pada penderita diabetes mellitus tipe 1, namun bisa digunakan pada penderita diabetes tipe 2 dengan berat badan normal. Golongan biguanid bekerja dengan cara meningkatkan kepekaan tubuh terhadap insulin yang diproduksi oleh tubuh sendiri. Obat ini tidak merangsang peningkatan produksi insulin sehingga pemakaian tunggal tidak menyebabkan hipoglikemia. Efek samping yang sering terjadi dari pemakaian obat ini adalah gangguan saluran cerna pada hari-hari pertama pengobatan (Dalimartha, 2007).

2.5.3 Diet Berserat Tinggi

Serat termasuk jenis karbohidrat yang tidak dapat dicerna oleh manusia. Saat ini makanan berserat popular 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 air yaitu mengurangi kenaikan glukosa darah setelah makan, disamping menurunkan kadar lemak (Dalimartha, 2007). Mengkonsumsi lebih banyak sayuran berdaun hijau seperti, seledri, salad mentah, dan kacang kedelei (Ramaiah, 2003).

2.5.4 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).

Menurut Dalimartha (2007), hannya penderita diabetes mellitus tipe 2 yang dapat melakukan latihan jasmani dengan aman, terutama penderita diabetes mellitus tipe 2 yang ringan atau sedang.

2.5.5 Ramuan Herbal

Ramuan herbal yang direkomendasikan oleh pengobatan alami, meliputi:

a. Mengkonsumsi satu mangkuk dadih dan satu sendok teh biji fenugreek
b. Mengkonsumsi jus seledri
c. Mengkonsumsi jus pare
d. Biji buncis dan daun alfalfa (Ramaiah, 2003).

Tumbuhan obat terbukti merupakan salah satu sumber bagi bahan baku obat anti diabetes mellitus karena diantara tumbuhan tersebut memiliki senyawa-senyawa yang berkhasiat sebagai anti diabetes mellitus (Suharmiati, 2006). Widowati dan Dzulkarnain (1989), menambahkan biji klabet (*Trigonella foenum-*

graecum Linn.) dapat menurunkan kadar gula darah tikus diabetes, karena adanya alkaloid dalam tersebut.

2.6 Biji klabet (*Trigonella foenum-graecum* Linn)

2.6.1 Morfologi Dan Klasifikasi Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum* Linn)

Biji banyak mengandung protein dan hanya sedikit mengandung lemak. Dalam Al-Qur'an biji disebutkan seperti *burr* dan *Sya'ir*, serta jenis makanan lain yang bisa dikonsumsi. Biji-bijian menjadi salah satu penopang makanan esensial (Mahran & Mubasyir, 2006). Allah berfirman:

وَءَايَةٌ لَّهُمُ ٱلْأَرْضُ ٱلْمَيْتَةُ أَحْيَيْنَٰهَا وَأَخْرَجْنَا مِنْهَا حَبًّا فَمِنْهُ يَأْكُلُونَ ﴿٣٣﴾

Artinya: " *Dan suatu tanda kekuasaan (Allah yang besar) bagi mereka adalah bumi yang mati. Kami hidupkan bumi itu dan kami keluarkan daripadanya biji-bijian, maka daripadanya mereka makan"* (Q.S. Yaasin: 33).

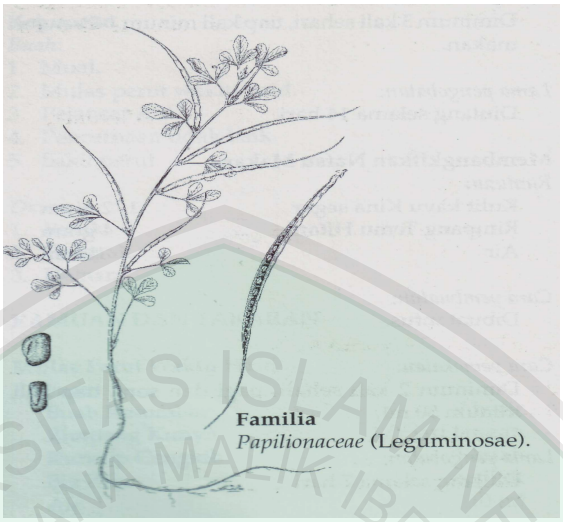
Ayat tersebut menunjukkan kemahakuasaan *Al-Maula Subhanahu wa Ta'ala* untuk membangkitkan kembali makhluk hidup yang sudah mati dan mengumpulkannya lalu menumbuhkan tumbuhan ladang yang menghasilkan biji sebagai makanan bagi manusia (Mahran & Mubasyir, 2006).

Pengobatan penyakit diabetes didasarkan pada tiga hal pokok, yaitu makanan, obat (biji-bijian atau insulin), dan olahraga. Para ahli gizi menganjurkan bagi penderita penyakit diabetes untuk banyak mengkonsumsi biji-bijian. Dalam biji-bijian banyak sekali mengandung serat sekalipun biji-bijian ini banyak

mengandung tepung, namun hal itu tidak dianggap berbahaya bagi penderita diabetes karena keberadaan serat menjadikan penyimpanan tubuh terhadap glukosa yang bersumber darinya secara perlahan. Hal ini sesuai dengan lemahnya produksi insulin oleh tubuh untuk berinteraksi dengannya. Selain itu serat juga menambah kerja insulin yang asli dalam tubuh (As-sayyid, 2006).

Trigonella foenum-graecum Linn. (fenugrek) di Indonesia dikenal dengan nama klabet, banyak digunakan sebagai obat tradisional. Tanaman ini pertama kali ditemukan di wilayah Mediteran dan banyak dikultivasi di Afrika Utara dan India. Di India, varietas kerdil ditanam untuk bumbu dapur, dan yang tumbuh tinggi digunakan sebagai makanan. Bijinya berwarna kuning dan rasanya pahit (Widowati dan dzulkarnain, 1989).

Menurut Soedibyo (1998), biji klabet addalah terna tahunan, tumbuh tegak, tinggi 30 - 60 cm. Daun berbentuk bundar telur terbalik sampai bentuk baji. Bunga tunggal atau sepasang, keluar di ketiak daun, mahkota berwarna kuning terang. Buah polong gundul, memanjang atau berbentuk lanset. Buah berisi 10 sampai 20 biji.



Gambar 2.5 Tanaman Klabet (*Trigonella foenum-graecum* Linn) (Soedibyo, 1998).

Biji klabet mempunyai bau yang khas dan dipakai sebagai bumbu dapur, rasanya pahit dan mengandung banyak sumber gizi. Biji ini juga dapat digunakan sebagai tanaman obat. Masyarakat India, Asia Tenggara dan banyak negara-negara lain merendam biji klabet dalam air dan kemudian memakannya untuk membantu pencernaan, obat diare, diuretik, astringent untuk membantu nyeri haid dan mengatur gejala menopause, radang sendi memperlancar air susu. Biji klabet juga digunakan untuk mencagah naiknya gula darah dan menurunkan cholesterol (Arya, 2000 dalam Mathur, 2009).

Klasifikasi Biji klabet (*Trigonella foenum-graecum* Linn) adalah

Kingdom : plantae

Divisi : magnoliophyta

Kelas : magnoliopsida

Ordo : fabales

Famili : fabaceae

Genus : trigonella

Spesies : *Trigonella foenum-graecum*

(Roskov, dkk, 2009).

Khasiat dan manfaat dari biji ini adalah laksatit, expectorant, dan oroxigenik (Soedibyo, 1998). Juga berkhasiat untuk mengobati asma, batuk, haid tida teratur, bisul, wasir, radang lambung, radang tenggorokan, rematik, rambut rontok, membangkitkan nafsu makan, dan sebagai pelembut kulit (Redaksi Agromedia, 2008).

2.6.2 Kandungan Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum* Linn)

Biji klabet mengandung protein 26% , lendir 30%, minyak 12%, eter 0,35%, minyak dan banyak bahan aktif lainnya (Maletic, 2007). Biji klabet juga mengandung serat mucilago dan serat total berturut-turut sebesar 20% dan 50%. Mulyono (1985), menyatakan adanya alkaloid yang dapat larut air dalam biji klabet, yang diduga suatu alkaloid pirimidin (Widowati dan Dzulkarnain, 1989).

Alkaloid kimia yang terkandung dalam biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum* Linn) adalah alkaloid trigonelina, steroida, sapogenin, diosgenin, gitogenin, tigogenin, yamogenin, trilin, diosenin, flavonoid vitexin, dan enzim (Soedibyo, 1998).

Biji klabet mengandung serat sekitar 48% dan saponin. Saponin dikenal memiliki efek hypocholesterolemic. Kualitas dan kuantitas protein dalam dalam biji klabet memiliki efek langsung untuk menurunkan kolesterol. Umumnya

tanaman yang mengandung protein dapat menurunkan kolesterol. Biji klabet mengandung protein sebesar 26%, sehingga dapat bekerja mengurangi efek lipid (Moosa, dkk, 2006).

Menurut Osaka (1990), komposisi protein dari Biji klabet (*Trigonella foenum-graecum* Linn) adalah Methionine 0,71%, Isoleucine 5,06%, Leucine 7,52%, Tyrosine 3,20%, Phenylalanine 4,72%, Lysine 6,02%, Histidine 1,73%, Tryptophan 1,03%, Arginine 10,3%, Methionine dan Cystine 1,80%, Phenylalanine dan Tyrosine 7,92%.

Biji klabet seperti kacang-kacangan yang merupakan sumber protein, maka biji ini bisa menggantikan kacang-kacangan pada diet pasien diabetes. Klabet membawa efek hipokolesterolemik melalui naiknya eksresi asam empedu feses dan sterol netral serta menipisnya kolesterol yang disimpan di dalam hati juga terlihat. Myrise, ilmuwan di Central Food Technological Research Institute (CFTRI), memperlihatkan bahwa diet klabet merangsang pembentukan empedu dalam hati dan juga merubah kolesterol menjadi garam empedu. Menurut pengamatan ilmuwan pada NIN (National Institute of Nutrition) di Hyderabad, khasiat klabet sudah diteliti juga oleh ilmuwan-ilmuwan lain di dunia. Perlu dikemukakan bahwa aktivitas hipokolesterolemik dari klabet lebih tinggi dari yang ditunjukkan oleh leguminosa yang lain seperti kacang kedelai. Perubahan kadar lipid yang terjadi akibat pemberian klabet merupakan mekanisme perlindungan terhadap tumbuhnya penyakit aterosklerosis dan penyakit jantung koroner (Widowati dan Dzulkarnain, 1989).

2.6.3 Biji Klabet (*Trigonella foenum-graecum* Linn) **Sebagai Hepatoprotektor**

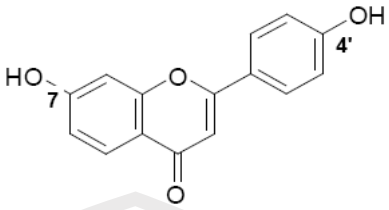
Biji klabet (*Trigonella foenum-graecum* Linn) merupakan tanaman yang baik dan mempunyai banyak manfaat dalam bidang kesehatan. Allah berfirman dalam surat Asy-syu'araa' ayat 7 tentang manfaat tanaman:

أَوَلَمۡ يَرَوۡاْ إِلَى ٱلۡأَرۡضِ كَمۡ أَنۢبَتۡنَا فِيهَا مِن كُلِّ زَوۡجٖ كَرِيمٍ ٧

Artinya: " *Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya kami tumbuhkan di bumi itu pelbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?"* (Q.S. Asy-syu'araa': 7).

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa biji klabet (*Trigonella foenum-graecum* Linn) berkhasiat sebagai antioksidan (Sadikin dan wahjoedi, 2004). Flavonoid dapat digunakan untuk melindungi mukosa lambung, sebagai antioksidan, dan mengobati gangguan pada hepar (Robinson, 1991 dalam Ulfa, 2008).

Flavonoid merupakan antioksidan pada kerusakan hepar akibat radikal bebas (Nurdiana, 2007). Salah satu antioksidan yang terdapat pada biji ini adalah flavonoid. Senyawa flavonoid adalah suatu kelompok senyawa fenol terbesar yang ditemukan di alam. Senyawa-senyawa ini merupakan zat warna merah, ungu, biru, dan sebagai zat warna kuning yang ditemukan dalam tumbuh-tumbuhan. Flavonoid mempunyai kerangka dasar karbon yang terdiri dari 15 atom karbon, dimana 2 cincin benzene (C_6) terikat pada suatu rantai propane (C_3) sehingga membentuk susunan C_6-C_3-C_6. Susunan ini dapat menghasilkan 3 jenis struktur senyawa flavonoid (Lenny, 2006).



Gambar 2.6 Struktur Senyawa Flavonoid (Sriningsih, 1999)

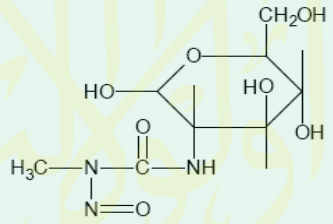
Flavonoid merupakan salah satu dari sekian banyak senyawa metabolit sekunder yang dihasilkan oleh suatu tanaman, yang bisa dijumpai pada bagian daun, akar, kayu, kulit, tepung sari, bunga dan biji. Secara kimia, flavonoid mengandung cincin aromatic tersusun dari 15 atom karbon dengan inti dasar tersusun dalam konjugasi C6-C3-C6 (dua inti aromatic terhubung dengan 3 atom karbon) (Sriningsih, 1999)

Kandungan biji klabet yang mempunyai aktivitas hipoglikemik ialah alkaloid. (Widawati dan Dzulkarnain, 2006). Hampir semua alkaloid di alam mempunyai keaktifan biologis dan memberikan efek fisiologis tertentu pada mahluk hidup. Fungsi alkaloid sendiri dalam tumbuhan sejauh ini belum diketahui secara pasti, beberapa ahli pernah mengungkapkan bahwa alkaloid diperkirakan sebagai pelindung tumbuhan dari serangan hama dan penyakit, pengatur tumbuh, atau sebagai basa mineral untuk mempertahankan keseimbangan ion (Putra, 2007).

2.7 Streptozotocin (STZ)

Streptozotosin merupakan derivat nitrosuria yang diisolasi dari *Streptomyces achromogenes* yang mempunyai aktivitas anti-neoplasma dan antibiotik spektrum luas. Streptozotosin dapat secara langsung merusak masa kritis sel β Langerhans atau menimbulkan proses autoimun terhadap sel β sehingga lebih banyak digunakan dalam pembuatan hewan uji DM. (Rowland dan Bellush; 1989; Rees dan Alcolado, 2005 dalam Nugroho, 2006).

Efek samping yang sering terjadi adalah mual, toksisitas ginjal dan hati terjadi kira-kira 2/3 kasus, sementara kerusakan tubulus proksimal adalah efek toksik yang paling fatal (Goodman & Gilman, 2008).



Gambar 2.7 Struktur kimia streptozotosin (Nugroho, 2006).

Efek streptozotocin telah secara ekstensif tampak dengan adanya penurunan sel beta nicotinamide adenine dinucleotide (NAD+) dan menghasilkan perubahan histopathologi pulau pankreas sel beta hepatomegaly berhubungan dengan kencing manis streptozotocin-induced. Streptozotocin secara efektif dapat menginduksi kencing manis pada kelinci yang ditandai dengan polydipsia, polyuria, dan hyperglycemia. Pada waktu streptozotocin menginduksi diabetes ada kelebihan asam serum, yang menghasilkan konversi zat asam dan terdapat di phospholipids dan cholesterol dalam jumlah banyak di hati. Dua unsur ini

bersama dengan triglycerida membentuk pengeluaran lipoprotein di hati dalam waktu yang sama. Konsentrasi gula darah yang tinggi menyebabkan metabolisme lipid menjadi tidak normal karena hormon insulin menghalangi hormon yang sensitif terhadap lipase (Bopanna et al., 1997 dalam Husain, 2008).

Streptozotocin menghasilkan efek sitotoksiknya melalui pemutusan spontan menjadi gugus pengalkilasi dan pengkarbamoilasi. Nitrosourea yang terbentuk secara alamiah ini adalah suatu antibiotic yang berasal dari *Streptomyces achromogenes*. Oabt ini khususnya bermanfaat pada pengobatan tumor sel beta pancreas fungsional yang ganas. Obat ini mempengaruhi sel-sel pada semua tahap dalam siklus sel mamalia. Absorpsi dan sekresi streptozotocin diberikan secara parenteral setelah pemberian infus intravena 200-1600 mg/m^2, konsentrasi puncak dalam plasma adalah 30-40µg/ml. waktu paruh obat tersebut mendekati 15 menit. Hanya 10-20% dosis yang ditemukan kembali dalam urin (Goodman & Gilman, 2008).

Streptotozotocin menginduksi terjadinya diabetes mellitus pada mencit melalui perusakan DNA sel beta pankreas. Didalam sel beta pankreas, streptozotocin merusak DNA melalui pembentukan NO, radikal hidroksil dan hydrogen perioksida. Perusakan DNA ini menstilmulasi ribosilasi poli ADP yang selanjutnya menyebabkan deplesi NAD^+ dan ATP didalam sel. Akibatnya produksi insulin terganggu dan jumlah yang dihasilkan berkurang atau bahkan dapat menyebabkan apoptosis sel. Peningkatan defosforilasi ATP akan memacu peningkatan substrat untuk enzim xantin oksidase (sel β pankreas mempunyai aktivitas tinggi terhadap enzim ini), lebih lanjut meningkatkan produksi asam urat.

Xantin oksidase mengkatalisis reaksi pembentukan anion superoksida aktif. Dari pembangkitan anion superoksida, terbentuk hidrogen peroksida dan radikal superoksida. NO dan oksigen reaktif tersebut adalah penyebab utama kerusakan sel β pankreas (Szukudelsi, 2001 dalam Nugroho, 2006). Streptozocin adalah senyawa penghasil radikal NO dan radikal OH dalam jumlah besar (Wahyuningsih, 2008).

Dosis yang digunakan untuk menginduksi DM tipe 1 untuk intravena adalah 40-60 mg/kg, sedangkan dosis intraperitoneal adalah lebih dari 40 mg/kg BB. STZ juga dapat diberikan secara berulang, untuk menginduksi DM tipe 1 yang diperantarai aktivasi sistem imun. Untuk menginduksi DM tipe 2, STZ diberikan intravena atau intraperitoneal dengan dosis 100 mg/kg BB pada tikus yang berumur 2 hari kelahiran, pada 8-10 minggu tikus tersebut mengalami gangguan respon terhadap glukosa dan sensitivitas sel β terhadap glukosa. Di lain pihak, sel α dan δ tidak dipengaruhi secara signifikan oleh pemberian streptozotosin pada neonatal tersebut sehingga tidak membawa dampak pada perubahan glukagon dan somatostatin. Patofisiologis tersebut identik pada DM tipe II (Bonner-Weir *et al.*, 1981; Szkudelski, 2001; Jackerott *et al*., 2006; Tormo *et al*., 2006 dalam Nugroho, 2006).