

**BAB II**  
**TINJAUAN PUSTAKA**

**2.1 Diabetes Melitus (DM)**

**2.1.1 Definisi DM**

Menurut *American Diabetes Association (ADA)* (2010), diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya.

**2.1.2 Klasifikasi DM**

Klasifikasi etiologis DM dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut. - Autoimun - Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai dari yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Tipe lain	- Defek genetik fungsi sel beta - Defek genetik kerja insulin - Penyakit eksokrin pancreas - Endokrinopati - Karena obat atau zat kimia - Infeksi - Sebab imunologi yang jarang - Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes mellitus gestasional	Diabetes yang terjadi pada masa kehamilan.

Sumber : PERKENI, 2011

### 2.1.2.1 Diabetes Melitus Tipe 1

DM Tipe 1 diperkirakan terjadi akibat destruksi otoimun sel-sel beta pulau Langerhans. Individu yang memiliki kecenderungan genetik penyakit ini tampaknya menerima faktor pemicu dari lingkungan yang menginisiasi proses otoimun. Karena proses penyakit DM Tipe 1 terjadi dalam beberapa tahun, sering kali tidak ada faktor pencetus yang pasti. Pada saat diagnosis DM Tipe 1 ditegakkan, ditemukan antibodi terhadap sel-sel pulau Langerhans pada sebagian besar pasien. Hal ini kemungkinan terjadi karena adanya agens lingkungan yang secara antigenis mengubah sel-sel pankreas sehingga menstimulasi pembentukan autoantibodi. Kemungkinan lain bahwa para individu yang mengidap DM Tipe 1 memiliki kesamaan antigen antara sel-sel beta pankreas mereka dan mikroorganisme atau obat tertentu. Sewaktu berespons terhadap virus atau obat, sistem imun mungkin gagal mengenali bahwa sel pankreas adalah “diri”, mereka sendiri (Corwin, 2009).

### 2.1.2.2 Diabetes Melitus Tipe 2

DM Tipe 2 merupakan hiperglikemia yang disebabkan insensitivitas seluler terhadap insulin. Selain itu, terjadi defek sekresi insulin, ketidakmampuan pankreas untuk menghasilkan insulin yang cukup untuk mempertahankan glukosa plasma yang normal (Corwin, 2009).

DM Tipe 2 tampaknya berkaitan dengan kegemukan dan kecenderungan pengaruh genetik. Diperkirakan bahwa terdapat sifat genetik yang belum teridentifikasi yang menyebabkan pankreas mengeluarkan insulin yang berbeda atau menyebabkan reseptor insulin tidak dapat berespons secara adekuat terhadap insulin. Terdapat kemungkinan lain bahwa kaitan rangkai genetik antara

yang dihubungkan dengan kegemukan dan rangsangan berkepanjangan reseptor-reseptor insulin. Rangsangan berkepanjangan atas reseptor-reseptor tersebut dapat menyebabkan penurunan jumlah reseptor insulin yang terdapat di sel tubuh. Penurunan ini disebut *downregulation*. Mungkin pula bahwa individu yang menderita DM Tipe 2 menghasilkan autoantibodi insulin yang berikatan dengan reseptor insulin, menghambat akses insulin ke reseptor, tetapi tidak merangsang aktivitas pembawa karier. Penelitian lain menduga bahwa defisit hormon leptin menyebabkan DM Tipe 2 (Corwin, 2009).

### 2.1.3 Kriteria Diagnosis

ADA menetapkan kriteria diagnosis diabetes sebagai berikut.

**Tabel 2.2 Kriteria Diagnosis Diabetes**

Diagnosa Klinik	Gula Darah Puasa	Gula Darah 2JPP
Normal	≤ 100 mg/dl	≤ 140 mg/dl
Pre Diabetes	100 – 125 mg/dl	140 – 199 mg/dl
Diabetes	> 125 mg/dl	> 200 mg/dl

Sumber : ADA, 2007

### 2.1.4 Mekanisme ROS pada DM

ROS adalah radikal bebas dan senyawa yang mudah membentuk radikal bebas yang cenderung reaktif dan bereaksi dengan senyawa lain. Sebagian ROS berasal dari proses fisiologis tersebut (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, hidrogen peroksida, singlet oksigen, dan lain sebagainya. Di dalam tubuh ROS cenderung bereaksi dengan jaringan sehingga menimbulkan



reaksi berantai yang menimbulkan kerusakan jaringan (Christianto, 2000). Kerusakan utama yang ditimbulkan oleh ROS adalah perubahan makromolekul seperti poliunsaturasi asam lemak dalam lipid membran, protein esensial dan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA). ROS yang berlebihan juga mengganggu fungsi sel termasuk sel beta, sel endothelial, lemak, otot dan sel saraf (Chertow, 2004).

Pada DM mudah sekali terjadi pembentukan ROS yang berlebih. Kadar gula darah yang tinggi menyebabkan stres oksidatif yang akan meningkatkan glikosilasi dan oksidasi dari protein yang berkaitan dengan patogenesis dari komplikasi diabetes (Christianto, 2000).

Sumber penyebab stres oksidatif pada penderita DM dapat melalui jalur nonenzimatis, enzimatik dan jalur mitokondria. Hiperglikemia merangsang pelepasan superoksida ( $O_2^-$ ) di tingkat mitokondria yang memicu awal timbulnya stres oksidatif pada penderita DM dengan mengaktifkan *Nuclear Factor Kappa B Cell* (NF-KB), *p 38 Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), jalur poliol (sorbitol), *Heksokinase*, *Protein Kinase C* (PKC) dan *Advanced Glycosylation Products* (AGEs). Peningkatan PKC dan AGEs menyebabkan umpan balik positif sintesis *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) yang menimbulkan kelainan vaskular (Robertson dkk., 2004).

Peningkatan kadar glukosa dapat menghasilkan ROS pada sel  $\beta$  melalui jalur autooksidasi glukosa, aktivasi protein kinase C (PKC), pembentukan metilgliksal dan glikasi, metabolisme heksosamin, pembentukan sorbitol, dan fosforilasi oksidatif. ROS memberi kontribusi pada kerusakan fungsi islet dan resistensi insulin sehingga memperburuk kondisi diabetes (Robertson dkk., 2004).

### 2.1.5 Hubungan DM dengan Hipoalbuminemia

Hipoalbuminemia adalah masalah yang sering terjadi di antara orang-orang dengan kondisi medis akut maupun kronis. Pada saat sampai di rumah sakit, 20% pasien mengalami hipoalbuminemia. Hipoalbuminemia dapat disebabkan oleh berbagai keadaan termasuk sindroma nefrotik, sirosis hepatis, gagal jantung dan malnutrisi, walaupun kebanyakan kasus hipoalbuminemia disebabkan oleh respon inflamasi akut dan kronis. Karena sejumlah penyakit mungkin sebagai penyebab hipoalbuminemia, gambaran klinis, penemuan pemeriksaan fisik dan hasil laboratorium serta beratnya tergantung dari proses penyakit yang mendasari (Parelda dkk, 2006).

Penyakit ginjal sering terjadi pada individu dengan diabetes melitus. Sekitar 1 juta orang di Amerika dengan diabetes tipe 1, 30-40% berkembang stadium akhir gagal ginjal. Secara keseluruhan insidens penyakit ginjal pada diabetes tipe 2 adalah 5-10% walaupun bervariasi tergantung grup etnis. Secara absolut, lebih banyak pasien dengan tipe 2 dari pada tipe 1 berkembang stadium akhir gagal ginjal (DeFronzo, 2005). Microalbuminemia menggambarkan adanya peningkatan kadar albumin yang abnormal dalam urin yang tidak dapat dideteksi dengan menggunakan *dipstick* urinalisa. Microalbuminemia ditemukan sepertiga atau lebih pada pasien diabetes. Adanya microalbuminuria dapat memprediksi perburukan penyakit ginjal sampai pada *diabetic nephropathy* yang jelas dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler. Lebih dari 30% penderita yang baru didiagnosa dengan diabetes tipe 2 akan mempunyai kadar albumin yang tinggi dalam urin dimana 75% adalah microalbuminuria apabila kadar albumin dalam urin 30 mg/hari atau lebih (ekskresi >20 µg/menit atau konsentrasi >20 mg/L urin) (Tobe dkk, 2002).



Konsentrasi albumin serum telah lama diketahui sebagai indikator kasar keadaan umum seorang individu. Konsentrasi albumin serum sedang sampai sangat rendah berhubungan dengan morbiditas dan semua penyebab mortalitas pada orang dewasa. Konsentrasi albumin dalam serum yang rendah juga telah ditemukan berhubungan secara bermakna dengan pengurangan masa otot pada wanita dan pria dewasa yang relatif sehat. Walaupun konsentrasi albumin serum kelihatannya berhubungan dengan *survival* dan *outcome*, tetapi masih belum jelas apakah berhubungan dengan gangguan fungsional khususnya keterbatasan fungsional yang ditemukan pada penyakit diabetes melitus. Castaneda dkk pada penelitiannya mendapatkan bahwa konsentrasi serum albumin yang rendah berhubungan dengan diabetes dan rendahnya *midupper arm muscular area* dan disabilitas pada *activities of daily living* (ADL) (Castaneda dkk, 2000).

Diabetes melitus menyebabkan penurunan sintesa albumin dan mRNA albumin. Konsentrasi mRNA diperlukan untuk aksi pada ribosom adalah faktor penting untuk mengontrol kecepatan sintesa albumin. Trauma dan proses penyakit akan mempengaruhi isi mRNA. Pengurangan konsentrasi mRNA albumin yang disebabkan oleh berkurangnya transkripsi gen dapat dilihat pada reaksi fase akut yang diperantarai oleh *cytokine* terutama *interleukin-6* (IL-6) dan *tumour necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ). Lingkungan hormonal juga dapat mempengaruhi konsentrasi mRNA. Insulin dibutuhkan untuk sintesa albumin yang cukup. Penderita diabetes mengalami penurunan sistesa, yang dapat diperbaiki dengan pemberian infuse insulin (Wanke dan Wong, 1991; Nicholson dkk, 2000).

## 2.2 Nitric Oxide (NO)

### 2.2.1 Definisi NO

*Nitric Oxide* adalah *Endothelial-Derived Relaxing Factor* (EDRF) yang disintesis dan dilepaskan oleh sel endotel, merupakan vasodilator kuat, dimana pelepasannya dirangsang oleh bradikinin. Dalam jumlah yang kecil dikeluarkan secara alami dari pembuluh darah untuk konstiksi (Cantor, 2005 dalam Widiastuti, 2012). Sintesis NO membutuhkan asam amino L-arginin sebagai bahan dasar, dibantu oleh enzim *NO synthase* (NOS) (Hecker M dkk., 1999).

### 2.2.2 Struktur NO

*Nitric Oxide Synthase* (NOS) pada manusia (dan tikus) mempunyai tiga macam bentuk (Oca dkk., 2005), yaitu:

1. *Neuron Nitric Oxide* (nNOS atau NOS-1) yang ditemukan pada sel saraf berperan sebagai neuromodulator atau neuromediator,
2. *Endothelial Nitric Oxide* (eNOS atau NOS-3) yang ditemukan pada sel endotel pembuluh darah berfungsi mempertahankan tekanan pembuluh darah tetap rendah dan mencegah perlekatan leukosit serta platelet ke dinding pembuluh darah (Oca dkk., 2005; Devlin, 2002; Ishimura dkk., 1998 dalam Novitasari, 2012),
3. *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS atau NOS-2) yang ditemukan pada makrofag. NO yang dikatalase oleh iNOS pada keadaan normal tidak dapat ditemukan namun banyak terdapat pada kondisi inflamasi. Makrofag merupakan mediator imunitas seluler.



Makrofag merupakan sel inflamatorik yang berperan pada respon imun akut bersama neutrofil. Makrofag terdapat pada tempat tertentu dan tidak dapat berpindah ke lokasi inflamasi. Makrofag banyak terdapat di rongga peritoneum. Oleh sebab itu pemeriksaan kadar NO yang diproduksi oleh makrofag pada kondisi inflamasi banyak menggunakan supernatan cairan peritoneum sebagai sampel untuk dilakukan pemeriksaan kadarnya. Makrofag juga merupakan sel yang menetap di suatu bagian tubuh tertentu sehingga lebih mudah dilakukan isolasi untuk diperiksa produksi NO. Stimulasi makrofag oleh IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan *Lipopolysaccharide* (LPS) akan memacu transkripsi gen yang menyebabkan peningkatan kadar *Nitric Oxide Synthase* (NOS). Sekresi NO akan meningkat mengikuti peningkatan NOS (Hermawan, 2006; Garrel dkk., 1995; Roitt dkk., 2001 dalam Novitasari, 2012).

### 2.2.3 Peran Metabolik

Sel endotel memproduksi NO sebagai vasodilator pembuluh darah, inhibitor trombosit dan menghambat migrasi serta proliferasi sel otot polos.

Efek biologik NO terhadap pembuluh darah adalah:

- NO merupakan vasodilator untuk pembuluh darah.
- Sebagai inhibitor trombosit. NO bentuk eNOS penting dalam regulasi fungsi trombosit yaitu adhesi, agregasi dan aktivasi (pelepasan substansi) sehingga menentukan keseimbangan fisiologik dan trombosis.
- Bersifat anti inflamasi dan anti aterogenik. NO menghambat migrasi dan adhesi lekosit pada endotel, proliferasi dan migrasi sel otot polos pembuluh darah, aktivasi dan ekspresi molekul adhesi, menghambat



produksi ion *superoxide anion* dan oksidasi LDL. Sebagai mediator apoptosis untuk berbagai macam sel termasuk endotel dan otot polos. Efek mediator apoptisis tergantung besarnya konsentrasi NO, dimana kadar NO yang rendah melalui mediator eNOS akan berefek anti apoptosis, sedangkan bila kadar NO tinggi melalui mediator iNOS mempunyai efek sitotoksik dan apoptosis. Kemampuan NO melalui mediator iNOS berefek proapoptosis dan anti proliferaatif pada otot polos mencerminkan peran iNOS pada *remodelling* pembuluh darah (Chan, 2002; Iwashima dkk., 1998; De Caterina *et al.*, 1995 dalam Widiastuti 2010).

#### 2.2.4 Metode Pemeriksaan NO

Metode pemeriksaan NO bisa dilakukan secara langsung maupun tidak langsung. Metode pengukuran NO secara tidak langsung banyak digunakan dalam penelitian-penelitian klinis. Metode secara langsung misalnya dengan *Electron Spin Resonance* (ESR) sedangkan metode secara tidak langsung seperti pengukuran kadar nitrit dan nitrat dengan metode reaksi Griess (Awal, 2009).

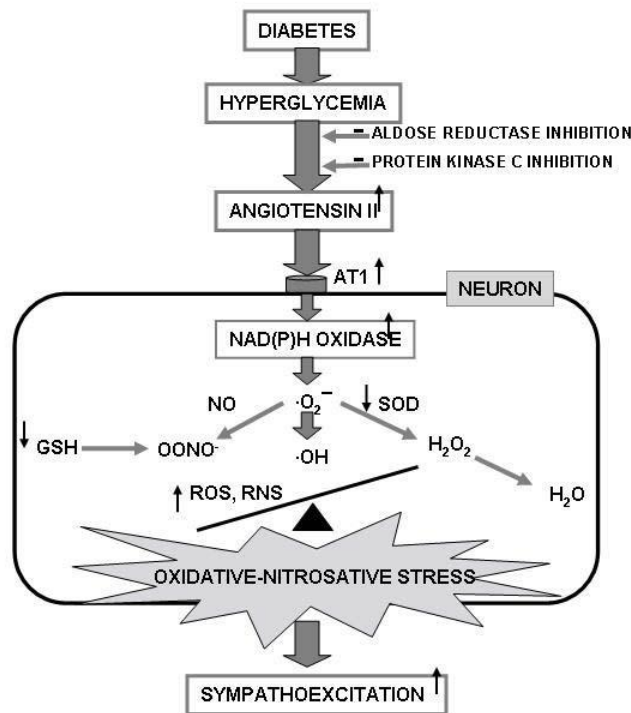
Reaksi Griess merupakan pemeriksaan NO dengan cara tidak langsung secara spektrofotometri dengan menggunakan reagen Griess yang melibatkan konversi enzimatik dari nitrat menjadi nitrit, oleh enzim *Nitrat Reduktase*, dilanjutkan dengan analisis kolorimetri dari nitrit sebagai suatu produk *azo dye* berwarna dari reaksi Griess yang mengabsorpsi cahaya tampak 540 nm (Barua dkk., 2002). Kadar NO orang normal berkisar  $32 \pm 4,9$  umol/ liter (rata-rata  $\pm$  simpang baku) (Awal, 2009).

### 2.2.5 Hubungan DM dengan NO

Pada penderita DM adanya hiperglikemia, peningkatan asam lemak bebas dan resistensi insulin mengakibatkan disfungsi endotel dengan inhibisi sintesis NO atau meningkatkan katabolisme NO. Insulin meningkatkan aktivitas NOS dengan menstimulasi *phosphatidylinositol-3 kinase* dan *Akt kinase*. Transduksi sinyal dengan insulin melalui jalur *phosphatidylinositol-3 kinase* pada penderita resistensi insulin terganggu. Insulin menstimulasi NOS menjadi lebih sedikit dan produksi NO menurun. Akibatnya, endothelin diproduksi lebih banyak dan terjadi peningkatan inflamasi dan thrombosis (Sargowo, 2005).

Hiperglikemia meningkatkan produksi anion superoksida oleh karena transport elektron mitokondria. Superoksida mengaktivasi protein kinase C. Aktivasi protein kinase C, menstimulasi NAD(P)H oksidase yang terikat pada membran untuk menghasilkan superoksida lebih banyak lagi. Reaktivitas superoksida dan NO mengakibatkan produksi peroksinitrit. Peroksinitrit mengoksidasi BH4 yang merupakan suatu kofaktor untuk NOS. Situasi ini mengakibatkan NOS untuk menghasilkan superoksida daripada menghasilkan NO. Anion superoksida juga meningkatkan produksi *advanced glycation end products* (AGEs). AGE meningkatkan produksi superoksida dan radikal oksigen reaktif. Lebih jauh lagi, stres oksidatif yang disebabkan oleh hiperglikemia akan menghambat DDAH. Hal ini akan meningkatkan kadar ADMA, sebagai akibatnya sintesis NO menurun (Vlassara, 1999; Sargowo, 2005).



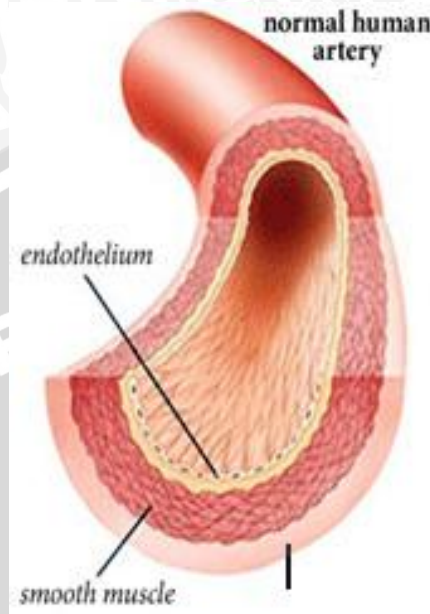


An overview of the major aims of the project relating to an enhanced central Ang II-superoxide signaling in diabetes.

**Gambar 2.1** Pengaruh hiperglikemia terhadap stres oksidatif (Di kutip sesuai asli The Vrise AS).

Peningkatan jumlah asam lemak bebas yang terlihat pada diabetes melitus dan resistensi insulin, mempengaruhi keseimbangan NO secara berlawanan dengan meningkatkan oksigen radikal bebas, mengaktifasi protein kinase C dan mengakibatkan dislipidemia. Mekanisme lain untuk terjadinya disfungsi endotel pada diabetes melitus dan resistensi insulin adalah peningkatan pelepasan vasokonstriktor prostanoid dan endothelin. Bahkan, pada manusia sehat, pemberian insulin berakibat pada peningkatan konsentrasi endothelin-1 pada plasma (Sargowo, 2005).

### 2.2.6 Hubungan Disfungsi Endotel dengan NO



**Gambar 2.2** Endotel (Gao *et al.*, 2011)

Pembuluh darah merupakan suatu organ metabolik yang dinamis. Peran metabolik yang dinamis ini dilakukan oleh endotel, selapis sel yang bersambung terus-menerus melapisi bagian dalam pembuluh darah besar, sedang sampai ke percabangan arteri paling kecil dan kapiler sistem vena. Selain itu endotel membatasi komponen darah dengan jaringan subendotelial. Fungsi endotel adalah mempertahankan tonus dan struktur pembuluh darah, regulasi pertumbuhan sel vaskular, regulasi trombosit dan fungsi fibrinolisis, mediator mekanisme inflamasi dan imun, regulasi leukosit dan adesi platelet pada permukaan, modulasi oksidasi lipid (aktivitas metabolik), regulasi permeabilitas vaskular (Sargowo, 2005).

Substansi vasoaktif yang dikeluarkan endotel antara lain *nitric oxide* (NO) yang juga disebut *endothelial-derived relaxing factor* (EDRF), *endothelial-derived*



*hyperpolarizing factor* (EDHF), prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), bradikinin, asetilkolin, serotonin, histamine dan suptansi P. Substansi vasokonstriktor antara lain *Endothelium derived contracting factors* (EDCF), Angiotensin I, thromboxanA<sub>2</sub>, arachidonic acid, prostaglandin H<sub>2</sub>, trombin dan nikotin (Sargowo, 2005).

Jika endotel mengalami gangguan oleh berbagai hal seperti *shear stress* hemodinamik, stress oksidatif maupun paparan dengan sitokin inflamasi dan hiperkolesterolemia, maka fungsi pengatur menjadi abnormal dan disebut disfungsi endotel (Pepine *et al.*, 1997; Shireman and Pearce, 1996).

Salah satu komponen penting yang berperan pada relaksasi vaskuler yang tergantung endotel adalah NO. adanya percepatan degradasi NO sebagai akibat dari ROS yang terjadi pada penurunan bioavailabilitas NO dan disfungsi endotel pada gangguan vaskuler. Kelebihan produksi ROS dan penurunan pertahanan antioksidan diduga bertanggung jawab terhadap peningkatan degradasi NO (Qian *et al.*, 1999; Cayatte *et al.*, 1994). Penurunan pembentukan NO dapat mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel. Walaupun eNOS, suatu enzim pembentuk NO, diekspresikan secara konstitutif, namun ekspresinya tetap dimodulasi oleh *shear stress*, lipoprotein atherogenik dan sitokin (Hayashi *et al.*, 2000). Bilamana efek vasorelaksasi yang disebabkan oleh NO endogen tidak sanggup mengatasi vasokonstriksi yang dihasilkan oleh berbagai mediator, sehingga terjadi gangguan vasodilatasi yang tergantung pada endothelium, maka gambaran ini merupakan cirri dari disfungsi endotel (Balazy *et al.*, 1998).

### 2.3 Antioksidan

Antioksidan dalam arti biologis adalah senyawa yang mampu menangkal atau meredam dampak negatif oksidan dalam tubuh (Winarsi, 2007). Antioksidan

bekerja dengan cara mendonorkan satu elektronnya kepada senyawa yang bersifat oksidan sehingga aktivitas senyawa oksidan tersebut bisa dihambat. Keseimbangan oksidan dan antioksidan sangat penting karena berkaitan dengan berfungsinya sistem imunitas tubuh. Kondisi seperti ini terutama untuk menjaga integritas dan berfungsinya membran lipid, protein sel dan asam nukleat, serta mengontrol transduksi sinyal dan ekspresi gen dalam sel imun. Komponen terbesar yang menyusun membrane sel adalah senyawa asam lemak tak jenuh, yang diketahui sangat sensitif terhadap perubahan keseimbangan oksidan-antioksidan. Membran merupakan *barrier* penting demi berfungsinya sel, demikian juga membran sel imun terhadap serangan berbagai benda asing (antigen). Oleh sebab itu, sel imun memerlukan antioksidan dalam kadar lebih tinggi dibandingkan dengan sel-sel lain (Meydani *et al.*, 1995).

Antioksidan dapat berupa enzim yang terdapat dalam tubuh (endogen) seperti *Superoxide Dismutase* (SOD), *Catalase* (Cat), dan *Glutation Peroksidase* (GSH-PX). Antioksidan enzimatis ini biasa disebut dengan antioksidan primer. Suatu senyawa dikatakan sebagai antioksidan primer, apabila dapat memberikan atom hidrogen secara cepat kepada senyawa radikal, kemudian radikal antioksidan yang terbentuk segera berubah menjadi senyawa yang lebih stabil. Belleville-Nabet (1996) menyebutkan bahwa antioksidan primer bekerja dengan cara mencegah pembentukan senyawa radikal bebas baru, atau mengubah radikal bebas yang telah terbentuk menjadi molekul yang kurang reaktif. Sebagai antioksidan, enzim-enzim tersebut menghambat pembentukan radikal bebas dengan cara memutus reaksi berantai (polimerasi), kemudian mengubahnya menjadi produk yang lebih stabil. Enzim katalase dan glutation peroksidase bekerja dengan cara mengubah  $H_2O_2$  menjadi  $H_2O$  dan  $O_2$ , sedangkan SOD



bekerja dengan cara mengatalisis reaksi dismutase dari radikal anion superoksida menjadi  $H_2O_2$  (Belleville-Nabet, 1996).

Antioksidan dapat pula merupakan senyawa non-enzim yang dapat diperoleh dari asupan makanan (eksogen) seperti vitamin A, C, E,  $\beta$ -karotene, glutathion, asam urat, bilirubin, albumin dan flavonoid. Antioksidan golongan vitamin dapat diperoleh dari buah-buahan dan sayuran, sedangkan yang lainnya seperti albumin dapat diperoleh dari sumber hewani seperti daging, ayam dan ikan (Sunarni, 2007). Antioksidan eksogen disebut juga dengan antioksidan sekunder. Antioksidan dalam kelompok ini juga disebut sistem pertahanan preventif. Dalam sistem pertahanan ini, terbentuknya senyawa oksigen reaktif dihambat dengan cara dirusak pembentukannya. Kerja sistem antioksidan non-enzimatik yaitu dengan cara memotong reaksi oksidasi berantai dari radikal bebas atau dengan cara menangkapnya. Akibatnya radikal bebas tidak akan bereaksi dengan komponen seluler (Lampe, 1999).

Selain antioksidan primer dan sekunder, terdapat kelompok antioksidan tersier yang meliputi sistem enzim *DNA-repair* dan metionin sulfoksida reduktase. Enzim-enzim ini berfungsi dalam perbaikan biomolekuler yang rusak akibat reaktivitas radikal bebas. Kerusakan DNA yang terinduksi senyawa radikal bebas dicirikan oleh rusaknya *single* dan *double strand*, baik gugus non-basa maupun basa (Demple & Harrison, 1994; Friedberg, *et al.*, 1995).

#### 2.4 Ikan Gabus (*Channa striata*)

Ikan gabus (*Channa striata*) merupakan salah satu jenis ikan air tawar yang mempunyai potensi tinggi terutama jika ditinjau dari sudut pandang pangan dan gizi. *Channa striata* merupakan ikan asli perairan tawar daerah tropis seperti

Asia dan Afrika (Muthmainnah, 2007). Ikan ini dapat ditemukan di berbagai perairan umum di wilayah Indonesia, diantaranya Jawa, Sumatra, Kalimantan, Sulawesi, Bali, Lombok, Singkep, Flores, Ambon, dan Maluku dengan nama yang berbeda seperti *kutuk* (Jawa), *aruan* atau *haruan* (Sumatra, Banjar). Ikan ini biasa dijumpai di danau, rawa-rawa, sungai, dan saluran-saluran air hingga ke sawah-sawah (Brotowijoyo, 1995; FAO, 2012).

#### 2.4.1 Taksonomi Ikan Gabus (*Channa striata*)

Berdasarkan data dari *Fish Base* (2012) secara ilmiah ikan gabus diklasifikasikan sebagai berikut:

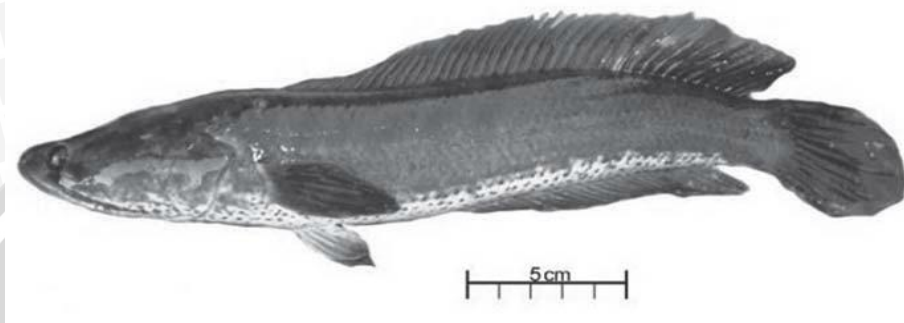
Kerajaan	: <i>Animalia</i>
Filum	: <i>Chordata</i>
Kelas	: <i>Actinopterygii</i>
Ordo	: <i>Perciformes</i>
Famili	: <i>Channidae</i>
Genus	: <i>Channa</i>
Spesies	: <i>Channa striata</i>

#### 2.4.2 Morfologi Ikan Gabus (*Channa striata*)

*Channa striata* memiliki ciri-ciri fisik (gambar 2.2) bentuk tubuh hampir bulat, panjang dan makin ke belakang berbentuk *compressed*. Bagian punggung cembung, perut rata dan kepala pipih seperti ular (*snake head*). Warna tubuh pada bagian punggung hijau kehitaman dan bagian perut berwarna krem atau putih, mempunyai sirip anal yang panjang dan lebar, sirip ekor berbentuk setengah lingkaran, sirip dada lebar dengan ujung membulat. *Channa striata*



dapat mencapai panjang 90–110 cm. *Channa striata* memiliki duri yang keras, mempunyai sirip punggung (Rahayu, 1992).



**Gambar 2.3** *Channa striata* (Snake head) (Mohd Shafri & Abdul Manan, 2012).

#### 2.4.3 Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*)

Ekstrak *Channa striata* merupakan cairan yang didapat dari ekstraksi daging *Channa striata*. Prinsip dasar pembuatan ekstrak *Channa striata* adalah ekstraksi protein plasma *Channa striata*. Proses ekstraksi yang baik akan menghasilkan ekstrak ikan yang berwarna putih kekuningan, tidak banyak endapan, beraroma khas *Channa striata* (tajam) (Santoso, 2009).



**Gambar 2.4** Ekstrak *Channa striata* dalam Kemasan (Santoso, 2009).



**Gambar 2.5** Skema Proses Pembuatan Ekstrak *Channa striata* (Santoso, 2009).

#### 2.4.4 Kandungan Gizi Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*)

Dari hasil penelitian Santoso (2009) diketahui bahwa ekstrak *Channa striata* sangat kaya dengan zat-zat gizi karena mengandung protein dengan fraksi terbesarnya albumin, lemak, glukosa serta mineral Zinc (Zn), Cuprum (Cu), dan Ferri/Ferro (Fe) atau Iron sebagaimana disajikan pada Tabel 2.3 berikut:

**Tabel 2.3** Komposisi Gizi Ekstrak *Channa striata* dalam 100 mililiter

Zat Gizi	Kadar
Protein (g)	3,36 ± 0,29
Albumin (g)	2,17 ± 0,14
Total lemak (g)	0,77 ± 0,66
Total glukosa (g)	0,07 ± 0,02
Zn (mg)	3,34 ± 0,8
Cu (mg)	2,34 ± 0,98
Fe (mg)	0,2 ± 0,09

Sumber : Santoso, 2009



Tabel 2.4 Kadar Albumin Beberapa Bahan Makanan

Bahan Makanan	Kadar	
	Albumin (%Total Protein)	Protein (%)
Kedelai	10	39
Kacang tanah	15	24,8
Peas	21	25,7
Beras	10,8	7,4
Jagung	4,0	9,2
Oats	20,2	12,6
Gandum	14,7	11,2
Putih telur (Oval dan Conal)	73	10,6
Ikan gabus	24	25,2

Sumber : Santoso, 2009

Ekstrak *Channa striata* mengandung protein (3.36%) yang sebanding dengan kadar protein susu sapi (3,2%) (Mien, 2009). Protein *Channa striata* lebih tinggi dibandingkan dengan protein hewani lainya dan mempunyai kualitas yang baik karena tersusun dari asam amino esensial dan non esensial dengan komposisi yang seimbang.

Tabel 2.5 Kandungan Protein *Channa striata* dan Beberapa Ikan Lainnya

Jenis Ikan	Kadar Protein (g%)
<i>Channa striata</i> (gabus)	16.2
Mas	16.0
Sepat	15.2
Baung	15.1
Patin siam**	14.87
Belida	14.7
Belut	14.6
Baronang	14.5
Tongkol	13.7
Teri	10.3

Sumber : \*Mien dkk, 2009; \*\*Suryaningrum dkk, 2010

**Tabel 2.6 Profil Asam Amino *Channa striata* pada Beberapa Hasil Penelitian (g asam amino/100 g total asam amino)**

Jenis Asam Amino	Kadar Asam Amino (Mat Jais <i>et al.</i> , 1994)	Kadar Asam Amino (Gam <i>et al.</i> , 2005)
Arginin	2.34	8.77
Lisin	5.89	8.75
Valin	4.14	4.99
Threonin	6.10	5.18
Leusin	10.51	8.57
Tirosin	3.36	4.34
Histidin	3.24	2.80
Isoleusin	5.54	4.89
Fenilalanin	5.04	4.80
Methionin	5.99	3.43
Sistein	3.82	1.08
Glisin	9.77	4.99
Prolin	9.17	3.71
Alanin	8.40	5.86
Asam glutamat	8.46	13.91
Asam aspartat	4.19	9.04
Serin	4.01	4.81

Sumber : Mat Jais *et al.*, 1994; Gam *et al.*, 2005

Komposisi asam amino dari kedua penelitian terdapat perbedaan. Hal ini kemungkinan karena lokasi di mana *Channa striata* yang digunakan. Penelitian Mat Jais *et al.*, 1994 diperoleh di Kota Kinabalu, Sabah sedangkan Gam *et al.*, di sekitar Semenanjung Malaysia. Secara berurutan, jenis asam amino yang paling banyak ditemukan pada *Channa striata* adalah asam glutamat, asam aspartat, lisin, arginin, leusin, alanin, valin, threonin dan glisin (Gam *et al.*, 2005).

Selain kaya akan asam amino, *Channa striata* juga memiliki kadar Zn yang tinggi. Kadar seng (Zn) *Channa striata* bisa dibandingkan dengan bahan makanan hewani sumber albumin lainnya, misalnya telur seperti terlihat pada tabel berikut:



**Tabel 2.7 Kandungan Zn Ekstrak *Channa striata* dan Beberapa Bahan Makanan Lain dalam mg/100 g**

Bahan Makanan	Kadar
Ekstrak <i>Channa striata</i>	3.34*
Ikan Gabus	0.4**
Ikan tongkol	1.6**
Telur ayam kampung	1.5**
Telur bebek	1.8**

Sumber : \*Santoso, 2001;\*\* Mien dkk, 2009

#### 2.4.5 Peran Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) pada Kadar NO

*Channa striata* tampaknya memiliki aktivitas antioksidan tingkat menengah dibandingkan dengan beberapa jenis ikan air tawar (Lokman, 2006). Hal ini diduga karena adanya kandungan beberapa asam amino esensial dan asam lemak. Antioksidan dalam *Channa striata* ini yaitu antioksidan lipofilik yang mempunyai kemampuan kuat untuk melindungi terjadinya oksidasi omega-3 (Dahlan-Daud *et al.*, 2010).

Ekstrak *Channa striata* kaya akan ikatan sulfida (-SH) sehingga memiliki afinitas tinggi yang dapat menggantikan asam-asam amino yang hilang (sistein dan metionin) karena terserang radikal bebas. Gugus sulfida ini mempunyai kemampuan kuat (*covalen binding*) mengikat radikal (*scavenging*) dan berperan pada patogenesis inflamasi (Guman *et al.*, 2005). Dengan demikian ekstrak *Channa striata* dengan kandungan asam amino diharapkan dapat menekan produksi ROS yang berlebihan serta disfungsi endotel dampak hiperglikemi (Witte and Barbul, 2003). Selain asam amino, albumin yang banyak terkandung pada ekstrak ikan gabus berfungsi sebagai anti-inflamasi dan antioksidan dengan cara menghambat radikal bebas oksigen (Gonzales, 1998). Dengan dihambatnya pembentukan stres oksidatif maka terhambat juga pembentukan peroksinitrit dan hidrogen peroksida yang dapat merusak sel beta pankreas akibat katabolisme

NO oleh ROS. Jika sel beta pankreas masih berfungsi dengan baik maka masih dapat menghasilkan insulin yang kemudian menstimulasi NOS untuk memproduksi NO lebih banyak (Widiastuti, 2010). Di samping menekan produksi ROS, asam amino dalam ekstrak ikan gabus terutama asam amino L-arginin merupakan bahan dasar dalam sintesis NO yang dibantu oleh NOS (Hecker M dkk., 1999).

Ekstrak *Channa striata* juga mengandung zinc (Zn), selenium (Se), kalsium (Ca) dan zat besi (Fe). Kalsium diyakini dapat meningkatkan sensitivitas, respon dan sekresi insulin, sedangkan zinc berfungsi membantu sekresi dan metabolisme insulin, serta melindungi efek kerusakan pankreas (Dianitami, 2009). Defisiensi zinc dikaitkan dengan perubahan fungsi sistem imun seperti menurunnya fungsi sel B dan sel T, menurunnya reaksi hipersensitifitas, menurunnya fagositosis dan menurunnya produksi *cytokine*. Zinc mempunyai peranan penting dalam sintesis protein dan proses replikasi sel-sel tubuh (Harper *et al.*, 1996).

Asumsi harian 15 sampai 30 mg seng (normal 12-15 mg/hari) dianjurkan dalam kerangka mengaktifkan produksi insulin yang tersisa dan menstabilkan kadar gula darah. Hal ini diperlukan untuk pencegahan dan pengobatan diabetes serta mempercepat penyembuhan gangren pada diabetes. Proporsi ini harus diambil dalam bentuk makanan suplemen (Niewoehner *et al.*, 1986).