

**PENGARUH ASUPAN FRUKTOSA TERHADAP TIMBULNYA
DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN PENINGKATAN ASAM
URAT DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM**



30/11/10

Oleh :

KHAIRIN NISA ARIYANI

NIM : 110 2003 151

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu
syarat untuk memperoleh gelar Dokter Muslim
pada**

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI JAKARTA

MARET 2010

ABSTRAK

Pengaruh Asupan Fruktosa terhadap Timbulnya Diabetes Melitus Tipe 2 dan Peningkatan Asam Urat Ditinjau dari Kedokteran dan Islam

Meningkatnya konsumsi sejumlah makanan dan minuman yang mengandung fruktosa dapat memicu terjadinya penyakit diantaranya diabetes melitus dan peningkatan asam urat. Hal ini merupakan masalah bagi bidang kesehatan sehingga perlu dicari pencegahan dan penanggulangannya. Permasalahan yang dibahas pada skripsi ini adalah pandangan ilmu Kedokteran dan Islam mengenai asupan fruktosa terhadap timbulnya diabetes melitus tipe 2 dan peningkatan asam urat serta bagaimana mekanisme terjadinya kedua hal tersebut. Kedokteran dan Islam berpendapat bahwa konsumsi fruktosa dalam waktu lama serta dalam jumlah berlebihan tidak dibenarkan karena dapat menyebabkan diabetes melitus, peningkatan asam urat serta sindrom metabolik lain seperti hiperinsulinemia, hipertensi, hiperlipidemia dan lain-lain. Kesimpulan yang dapat diambil dari penulisan skripsi ini bahwa konsumsi fruktosa dalam waktu lama dan jumlah yang berlebihan menyebabkan penyakit diabetes melitus tipe 2 dan asam urat melalui beberapa mekanisme diantaranya resistensi insulin, resistensi leptin, dan penurunan produksi adiponektin. Fruktosa juga dapat mengalami kejenuhan sehingga dapat menjadi senyawa induk terjadinya metabolisme purin. Sebagai saran dalam tulisan ini agar setiap individu membatasi asupan fruktosa sehingga tidak menimbulkan dampak negatif. Para tenaga medis memberikan pengarahannya serta pelayanan kesehatan secara terpadu dan berkualitas dalam menangani penderita diabetes dan penyakit gout. Serta para peneliti meningkatkan pengetahuan serta melakukan penelitian lainnya dalam rangka melanjutkan penelitian yang berkaitan dengan fruktosa, diabetes, dan asam urat sebelumnya.

PERYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah kami setujui untuk dipertahankan dihadapan komisi penguji skripsi, Fakultas Kedokteran UNIVERSITAS YARSI.

Jakarta, 19 Maret 2010

Komisi Penguji,

Ketua,



(Dr. Insan Sosiawan Tunru, PhD)

Pembimbing Medik



(Harliansyah, PhD)

Pembimbing Agama



(H. Irwandi M. Zen, Lc, MA)

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Alhamdulillah segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya saya dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul **PENGARUH ASUPAN FRUKTOSA TERHADAP TIMBULNYA DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN PENINGKATAN ASAM URAT DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM.**

Skripsi ini diajukan dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan untuk mencapai gelar Dokter Muslim dari Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi.

Pada kesempatan ini, perkenankanlah penulis menyampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang membantu, terutama :

1. **Prof. Dr. Hj. Qomariyah, MS, PKK, AIFM**, selaku Dekan FK Universitas YARSI
2. **Harliansyah, PhD**, selaku Pembimbing Medis. Beliau dengan segala kesibukannya dan padatnya aktivitas, masih dapat meluangkan waktu untuk membimbing saya menyelesaikan skripsi ini.
3. **H. Irwandi M.Zen, Lc, MA**, selaku Pembimbing Agama yang telah membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini terutama dalam segi Agama Islam.
4. **Dr. Insan Sosiawan Tunru, PhD** yang telah meluangkan waktu untuk menguji saya.
5. **Kedua Orang Tua** saya yang telah memberikan semangat kepada saya.
6. **Perpustakaan Universitas YARSI Jakarta.**

7. **Rekan-rekan di Universitas YARSI**, yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu, terima kasih atas segala perhatian, semangat dan bantuannya

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih ada kekurangan dan jauh dari sempurna, oleh karena itu dengan senang hati penulis menerima saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya, penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis pada khususnya, dan Civitas Akademika Universitas YARSI serta masyarakat pada umumnya. Amin ya rabbal 'alamin.

Jakarta, 19 Maret 2010

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
Abstrak	i
Lembar Persetujuan	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	v
Daftar Gambar	vii
Daftar Tabel	viii
Daftar Singkatan	ix
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Permasalahan	3
1.3 Tujuan	3
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat	4
BAB II PENGARUH ASUPAN FRUKTOSA TERHADAP TIMBULNYA DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN PENINGKATAN ASAM URAT DITINJAU DARI KEDOKTERAN	
2.1 Metabolisme Fruktosa	6
2.1.1 Hubungan Fruktosa dengan Diabetes Melitus	9
2.1.2 Hubungan Fruktosa dengan Asam Urat	15
2.2 Penyakit Diabetes Melitus	18
2.2.1 Klasifikasi dan Ciri-Ciri dari Tipe Diabetes Melitus	18

2.2.2	Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus	25
2.2.3	Penatalaksanaan Diabetes Melitus	25
2.3	Asam Urat dan Penyakit Gout	28
2.3.1	Metabolisme Purin	28
2.3.2	Asam Urat	32
2.3.3	Ciri-ciri Penyakit Gout	33
2.3.4	Penatalaksanaan Gout	38
2.4	Pengaruh Asupan Fruktosa terhadap Sindrom Metabolisme yang lain ...	41
 BAB III PENGARUH ASUPAN FRUKTOSA TERHADAP TIMBULNYA DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN PENINGKATAN ASAM URAT DITINJAU DARI AGAMA ISLAM		
3.1	Pandangan Islam Tentang Makanan dan Minuman Serta Keharusan Memilih Makanan Yang Baik	42
3.2	Asupan Fruktosa dan Hubungannya dengan Diabetes Melitus dan Asam Urat dalam Pandangan Islam.....	49
 BAB IV KAITAN PANDANGAN ILMU KEDOKTERAN DAN ISLAM MENGENAI FRUKTOSA, DIABETES MELITUS, DAN ASAM URAT		
		52
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN		
5.1	Kesimpulan	54
5.2	Saran	55
 DAFTAR PUSTAKA		57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Metabolisme fruktosa	8
Gambar 2.2	Pembentukan asetilCoA dari fruktosa dan glukosa di dalam hati.....	10
Gambar 2.3	Peran insulin dan leptin dengan organ-organ tubuh	12
Gambar 2.4	Peranan adiponektin terhadap insulin	14
Gambar 2.5	Hubungan antara metabolisme fruktosa dan asam urat di dalam hati	16
Gambar 2.6	Metabolisme fruktosa, jalur glikolisis, dan metabolisme purin	17
Gambar 2.7	Lintasan biosintesis purin <i>de novo</i> dari dari ribosa 5-fosfat dan ATP	29
Gambar 2.8	Konversi IMP menjadi AMP dan GMP	31
Gambar 2.9	Pembentukan asam urat dari nukleosida purin lewat basa purin hipoxantin, xantin, dan guanin	31
Gambar 2.10	Thopi pada penderita penyakit gout	37
Gambar 2.11	Gambaran radiologis penderita penyakit gout	37
Gambar 2.12	Model penghambat xantin oksidase secara kompetitif oleh alopurinol	40

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Perbandingan antara diabetes melitus tipe 1 dengan tipe 2	22
--	----

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: Adenosin Difosfat
AMP	: Adenosin Monofosfat
ATP	: Adenosin Trifosfat
CMV	: <i>Cytomegalovirus</i>
DNA	: <i>Deoxsiribonukleid Acid</i>
GLUT	: <i>Glucose Transporter</i>
GMP	: Guanosin Monofosfat
HFCS	: <i>High Fructose Corn Syrup</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HNF	: <i>Hepatocyte Nuclear Factor</i>
ICA	: <i>Islet Cell Antibody</i>
Ig	: Immunoglobulin
IMP	: Inosin Monofosfat
IPF	: <i>Insulin Promoter Factor</i>
LED	: Laju Endap Darah
MODY	: <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>
OAINS	: Obat Anti Inflamasi Non-Steroid
OHO	: Obat Hipoglikemik Oral
PRPP	: 5-fosforibosil-1-pirofosfat
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
XMP	: Xantosin Monofosfat

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Meningkatnya konsumsi sejumlah makanan dan minuman yang mengandung fruktosa dapat memicu terjadinya penyakit. Penelitian yang dilakukan oleh Johnson dan kawan-kawan (2007) menyebutkan bahwa konsumsi fruktosa dapat menyebabkan terjadinya obesitas dan penyakit diabetes melitus (Johnson *et al*, 2007). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa konsumsi minuman bersoda, salah satu minuman dengan kadar fruktosa tinggi, dapat memicu terjadinya peningkatan kadar asam urat (Choi *et al*, 2008). Hal yang sama juga dikatakan oleh Deputi Bidang Pengawasan Keamanan Pangan dan Bahan Berbahaya Badan Pengawasan Obat dan Makanan (POM), Dedi Fardiaz bahwa di Indonesia masih banyak permasalahan terkait dengan penggunaan bahan makanan seperti pemanis buatan dengan kadar fruktosa tinggi.

Prevalensi diabetes melitus di beberapa negara berkembang semakin meningkat akibat perubahan gaya hidup masyarakat di negara yang bersangkutan. Peningkatan perkapita boleh jadi berhubungan dengan perubahan gaya hidup di masyarakat sehingga menyebabkan peningkatan prevalensi penyakit degeneratif lain seperti hipertensi, hiperlipidemia, penyakit jantung vaskuler dan lain-lain. Menurut Badan Diabetes Internasional diperkirakan pada tahun 2000 jumlah penduduk Indonesia yang berusia di atas 20 tahun berkisar 125 juta orang dan diasumsikan mengalami diabetes melitus sebesar 4,6% atau sebanyak 5,6 juta penderita. Berdasarkan prevalensi diabetes seperti ini, diperkirakan pada tahun 2020 didapatkan 8,2 juta pasien diabetes (Soegondo *et al*, 2007).

Hasil penelitian Shapiro dan kawan-kawan (2008) melaporkan bahwa peningkatan konsumsi fruktosa menyebabkan resistensi leptin yang memudahkan terjadinya obesitas dan resistensi insulin sebagai dua faktor utama terjadinya diabetes melitus tipe 2. Pada penelitian tersebut dijelaskan bahwa tikus yang mengkonsumsi fruktosa tinggi 60% dari kandungan kalori yang dikonsumsi jauh lebih mudah menjadi gemuk dibanding tikus yang tidak mengkonsumsi fruktosa terlebih setelah kedua kelompok tikus tersebut diubah dietnya menjadi diet tinggi lemak. Ini diakibatkan karena pada tikus yang mengkonsumsi gula yang lebih tinggi terjadi resistensi leptin. Leptin adalah hormon yang berfungsi untuk menurunkan nafsu makan dan memicu tubuh untuk menggunakan energi lebih banyak. Pada keadaan resistensi leptin tubuh menjadi tidak peka terhadap rangsangan hormon leptin sehingga fungsi hormon menjadi tidak optimal yang mendorong terjadinya obesitas dan gangguan metabolisme tubuh yang lain. Leptin juga turut membantu kerja hormon insulin yaitu hormon yang berfungsi merangsang sel-sel tubuh untuk menurunkan gula darah (Shapiro *et al*, 2008).

Konsumsi fruktosa yang berlebihan juga dapat meningkatkan kadar asam urat. Asupan fruktosa dalam tubuh mengalami metabolisme di dalam otot dan hati. Di dalam otot, fruktosa diubah menjadi fruktosa 6-fosfat oleh enzim heksokinase, sedangkan di dalam hati fruktosa diubah menjadi fruktosa 1-fosfat oleh enzim fruktokinase. Fruktosa 1-fosfat diubah menjadi fruktosa 1,6 difosfat dalam jalur glikolisis. Namun fruktosa 1-fosfat mengalami saturasi/ kejenuhan sehingga dapat memasuki jalur metabolisme purin melalui senyawa α -D-ribosa 5-fosfat. Senyawa ini dikatalisis oleh enzim PRPP sintase dengan menggunakan fosfat berenergi tinggi (ATP) menjadi senyawa 5-fosforibosil-1-pirofosfat (PRPP). PRPP inilah yang mengalami serangkaian metabolisme sehingga terbentuklah inosin monofosfat (IMP)

yang merupakan nukleotida induk. Lintasan ini kemudian bercabang satu menjadi AMP sementara cabang lainnya menjadi GMP. Adanya proses degradasi (katabolisme) memungkinkan AMP menjadi adenosin yang diikuti dengan deaminasi menghasilkan inosin. Selanjutnya inosin mengalami fosforilasi ikatan N-glikosidat menjadi hipoxantin. Hipoxantin ini dihidrolisis menghasilkan xantin yang dikatalisis oleh enzim xantin oksidase. Selain itu xantin juga dapat dihasilkan melalui fosforilasi ikatan N-glikosidat dari guanosin menjadi guanin. Kemudian guanin mengalami deaminase untuk menghasilkan xantin. Xantin inilah yang teroksidasi menjadi asam urat yang dikatalisis oleh enzim xantin oksidase. Dengan demikian xantin oksidase sangat esensial bagi intervensi farmakologis penderita hiperurikemia (Murray *et al*, 2003).

Dari penjelasan singkat di atas dapat diketahui bahwa pembentukan asam urat dapat dimodulasi oleh senyawa fruktosa. Dengan demikian diasumsikan bahwa peningkatan asupan fruktosa dapat meningkatkan resiko diabetes melitus dan asam urat (penyakit gout). Skripsi ini diharapkan dapat memberikan manfaat dan informasi dalam upaya pencegahan dan penanggulangan diabetes melitus dan penyakit gout.

1.2 Permasalahan

Berdasarkan latar belakang tersebut maka terdapat permasalahan yaitu :

1. Bagaimana tinjauan ilmu kedokteran mengenai mekanisme fruktosa dan pengaruhnya terhadap timbulnya diabetes melitus tipe 2.
2. Bagaimana tinjauan ilmu kedokteran mengenai mekanisme fruktosa dan pengaruhnya terhadap timbulnya peningkatan asam urat.
3. Bagaimana pandangan Islam mengenai asupan fruktosa dan kaitannya dengan diabetes melitus tipe 2 dan peningkatan asam urat.

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara fruktosa terhadap timbulnya diabetes melitus tipe 2 dan peningkatan asam urat.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui tinjauan ilmu kedokteran mengenai mekanisme fruktosa dan pengaruhnya terhadap timbulnya diabetes melitus tipe 2.
2. Mengetahui tinjauan ilmu kedokteran mengenai mekanisme fruktosa dan pengaruhnya terhadap timbulnya peningkatan asam urat.
3. Mengetahui pandangan Islam mengenai asupan fruktosa dan kaitannya dengan diabetes melitus tipe 2 dan peningkatan asam urat.

1.4 Manfaat

1. Bagi pribadi

Untuk menambah pengetahuan yang berkaitan dengan fruktosa dan hubungannya dengan diabetes melitus tipe 2 dan peningkatan asam urat, baik dalam perspektif ilmu kedokteran maupun menurut Islam. Melalui tulisan ini juga diharapkan dapat memenuhi salah satu persyaratan untuk meraih gelar dokter pada Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi.

2. Bagi Universitas Yarsi

Melalui skripsi ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi seluruh civitas akademika mengenai hubungan asupan fruktosa dengan timbulnya diabetes melitus tipe 2 dan peningkatan asam urat yang ditinjau dari perspektif kedokteran dan Islam.

3. Bagi Masyarakat

Skripsi ini diharapkan juga dapat bermanfaat bagi masyarakat dalam memahami fruktosa terkait hubungannya dengan diabetes melitus dan peningkatan asam urat baik ditinjau dari kedokteran maupun Islam.

BAB II

**PENGARUH ASUPAN FRUKTOSA TERHADAP TIMBULNYA DIABETES
MELITUS TIPE 2 DAN PENINGKATAN ASAM URAT DITINJAU DARI
KEDOKTERAN**

2.1 Metabolisme Fruktosa

Karbohidrat merupakan komponen bahan makanan yang penting bagi tubuh disamping lemak, protein, vitamin, dan mineral. Senyawa karbohidrat terbagi atas monosakarida, disakarida, oligosakarida, dan polisakarida. Berdasarkan jumlah atom karbon penyusunnya, monosakarida dapat terbagi atas triosa (3 atom C), tetrosa (4 atom C), pentosa (5 atom C), heksosa (6 atom C), heptosa (7 atom C), dan oktosa (8 atom C). Senyawa-senyawa karbohidrat dapat juga dikelompokkan berdasarkan gugus fungsi yang dimiliki yakni aldosa (gugus aldehyd) dan ketosa (gugus keton).

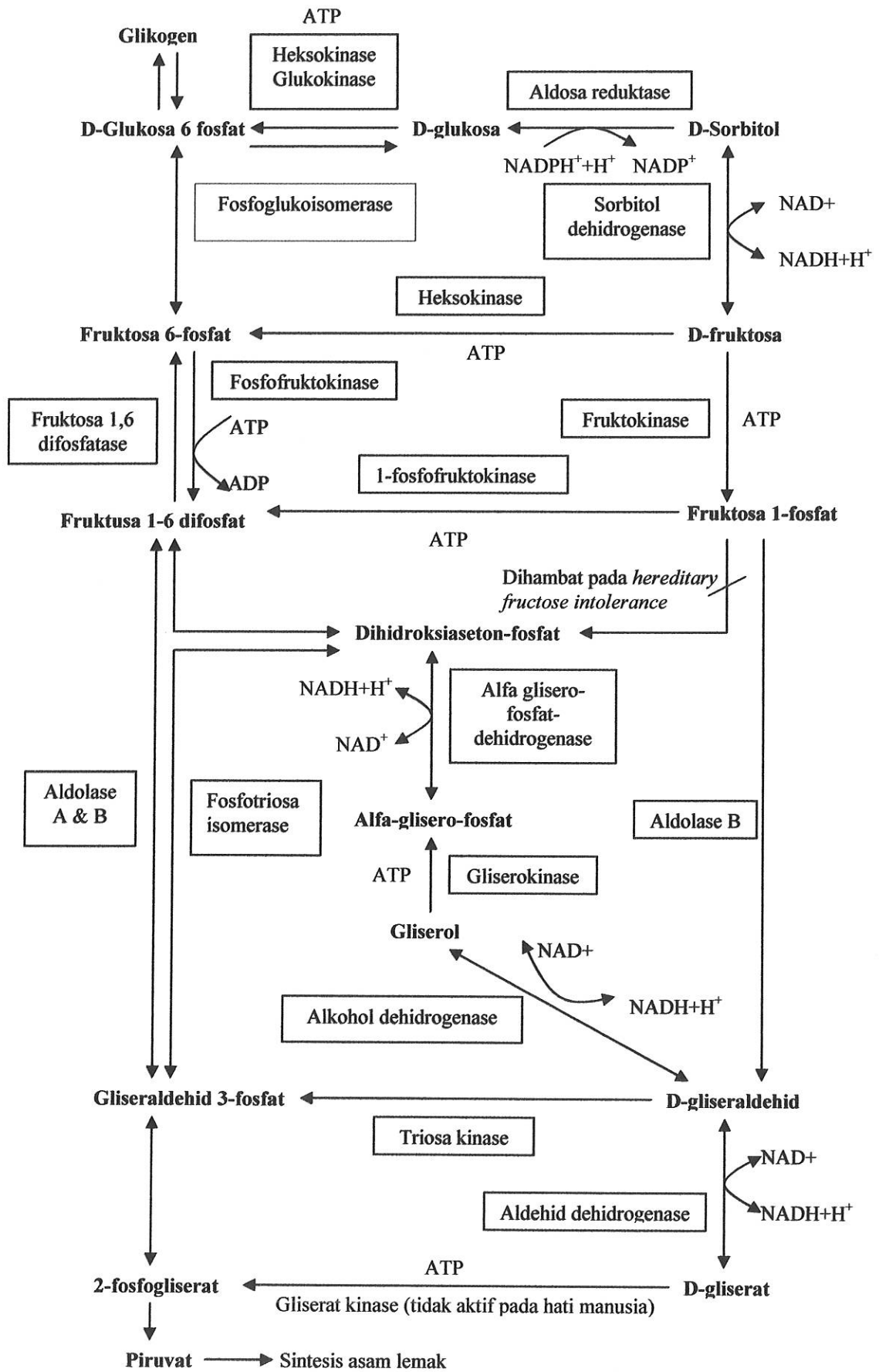
Fruktosa merupakan salah satu senyawa monosakarida yang mengandung 6 atom karbon penyusunnya dengan gugus fungsi keton sehingga disebut sebagai heksoketosa. Sedangkan disakarida adalah senyawa karbohidrat yang apabila dihidrolisis akan menghasilkan 2 molekul monosakarida, seperti sukrosa yang menghasilkan glukosa dan fruktosa. Adapun polisakarida merupakan kumpulan dari beberapa monosakarida (Murray *et al*, 2003).

Asupan karbohidrat yang dicerna menjadi monosakarida selanjutnya diserap ke dalam darah terutama dalam bentuk glukosa darah. Glukosa selanjutnya dioksidasi melalui berbagai jaringan untuk menghasilkan energi atau masuk ke dalam daur biosintesis maupun disimpan dalam bentuk glikogen. Glukosa dapat juga dikonversi menjadi triasilgliserol. Di dalam hati triasilgliserol dapat juga dibentuk dari glukosa

ataupun dari asam lemak yang diperoleh dari dalam darah untuk selanjutnya membentuk senyawa lipoprotein (*Very Low Density Lipoprotein*).

Glukosa dapat mengalami fosforilasi oksidatif membentuk glukosa 6-fosfat yang selanjutnya senyawa ini berisomerasi membentuk fruktosa 6-fosfat. Selain itu fruktosa 6-fosfat dapat juga dihasilkan dari fosforilasi fruktosa dengan prekursor utama sorbitol. Fruktosa 6-fosfat dapat pula mengalami fosforilasi menghasilkan fruktosa 1,6 difosfat untuk selanjutnya menghasilkan senyawa antara seperti yang terdapat di dalam daur glikolisis (Mayes, 1993).

Fruktosa yang mengalami fosforilasi menghasilkan fruktosa 1-fosfat dan seterusnya dapat diubah menjadi dihidroasetonfosfat dan gliseraldehid seperti yang terdapat dalam daur glikolisis. Senyawa fruktosa 1-fosfat dihasilkan di hati dengan bantuan enzim fruktokinase, sedangkan fruktosa 6-fosfat dibentuk di dalam otot melalui aktivitas enzim heksokinase (Mayes, 1993). Reaksi metabolisme fruktosa dapat ditunjukkan pada gambar 2.1 di bawah ini.

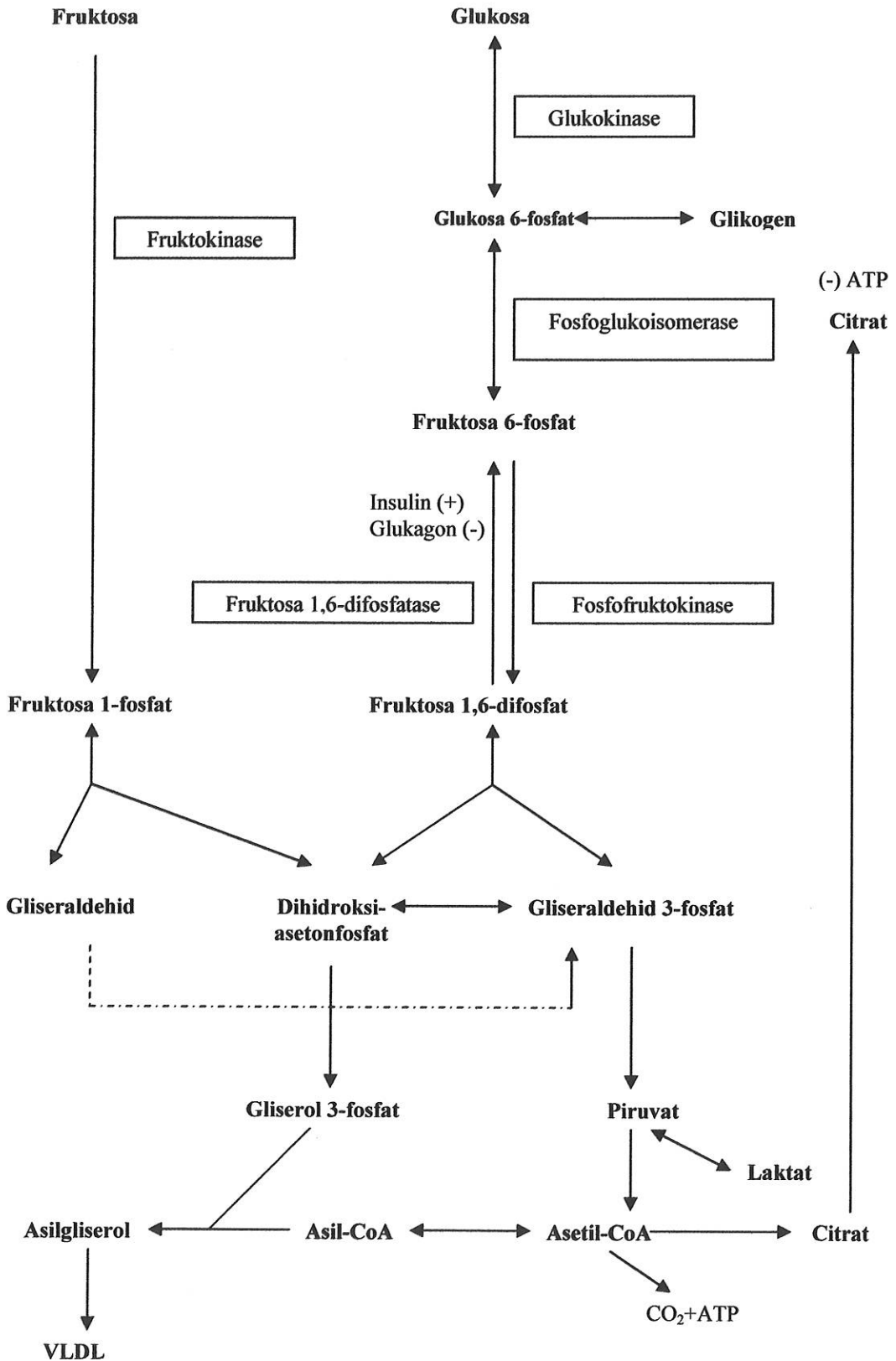


Gambar 2.1 Metabolisme Fruktosa
 Sumber : Murray *et al*, 2003

2.1.1 Hubungan Fruktosa dengan Diabetes Melitus

Fruktosa adalah salah satu monosakarida yang mempunyai peranan dalam proses terjadinya diabetes melitus tipe 2. Berikut ini terdapat penjelasan hubungan fruktosa dengan diabetes melitus.

Pertama, fruktosa memasuki daur glikolisis untuk menghasilkan triasilgliserol. Dalam hal ini fruktosa menyediakan atom karbon bagi gliserol dan asil pada molekul asilgliserol (Mayes, 1993). Enzim fosfofruktokinase yang mengkatalisis reaksi fosforilasi fruktosa 6-fosfat menjadi fruktosa 1,6-difosfat, dapat bersifat negatif terhadap glukosa 6-fosfat. Pada konsentrasi fruktosa yang tinggi, senyawa ini dapat menjadi sumber pembentukan asetilCoA tanpa kendali. Beberapa penelitian menyebutkan fruktosa ini bersifat lipogenesis secara *de novo*. Namun tidak berlaku pada glukosa. Fruktosa di sini lebih bersifat lipogenik dibanding glukosa sehingga memungkinkan terjadinya hiperlipidemia maupun resistensi insulin dan pembentukan diabetes melitus tipe 2 (Elliott *et al*, 2002). Hubungan antara pembentukan asetilCoA dari fruktosa dan glukosa di dalam hati ditunjukkan pada gambar 2.2 di bawah ini.



Gambar 2.2 Pembentukan asetilCoA dari fruktosa dan glukosa di dalam hati
 Sumber : Elliott *et al*, 2002

Menurut penelitian Shapiro dan kawan-kawan (2008), fruktosa yang diberikan kepada tikus percobaan dalam jangka waktu 6 bulan dapat mengakibatkan resistensi leptin yang merupakan faktor penyebab diabetes melitus. Leptin adalah hormon yang terdapat pada kelenjar adiposit dan lemak subkutan. Leptin berfungsi menurunkan nafsu makan dan memicu tubuh menggunakan energi lebih banyak. Leptin juga berpengaruh pada sensitisasi insulin di otot dan kelenjar adiposit. Pada keadaan resistensi leptin tubuh menjadi tidak peka terhadap rangsangan hormon tersebut dan fungsi hormon menjadi tidak optimal sehingga mendorong terjadinya obesitas dan gangguan metabolisme yang lain. Peningkatan konsentrasi leptin juga mengakibatkan terjadinya inflamasi yang berhubungan dengan obesitas, diabetes melitus tipe 2 dan aterosklerosis. Hubungan fruktosa, resistensi leptin, dan diabetes melitus dapat dijelaskan sebagai berikut. Pertama, konsumsi fruktosa dalam jangka waktu lama menyebabkan ketiadaan respon anoreksik terhadap leptin eksogenous sehingga menyebabkan resistensi leptin. Kedua, setelah terjadinya resistensi leptin, asupan bahan makanan diubah menjadi bahan berlemak tinggi di mana dan berakibat meningkatnya asupan energi, jumlah kelenjar adiposit dan berat badan. Terakhir, adanya penurunan dari fosforilasi STAT3 akibat konsumsi fruktosa berlebih. Selain itu kerusakan sinyal dan ketidakmampuan leptin untuk melalui *Blood Brain Barrier* mendukung terjadinya resistensi leptin (Johnson *et al*, 2008; Blüher *et al*, 2009).

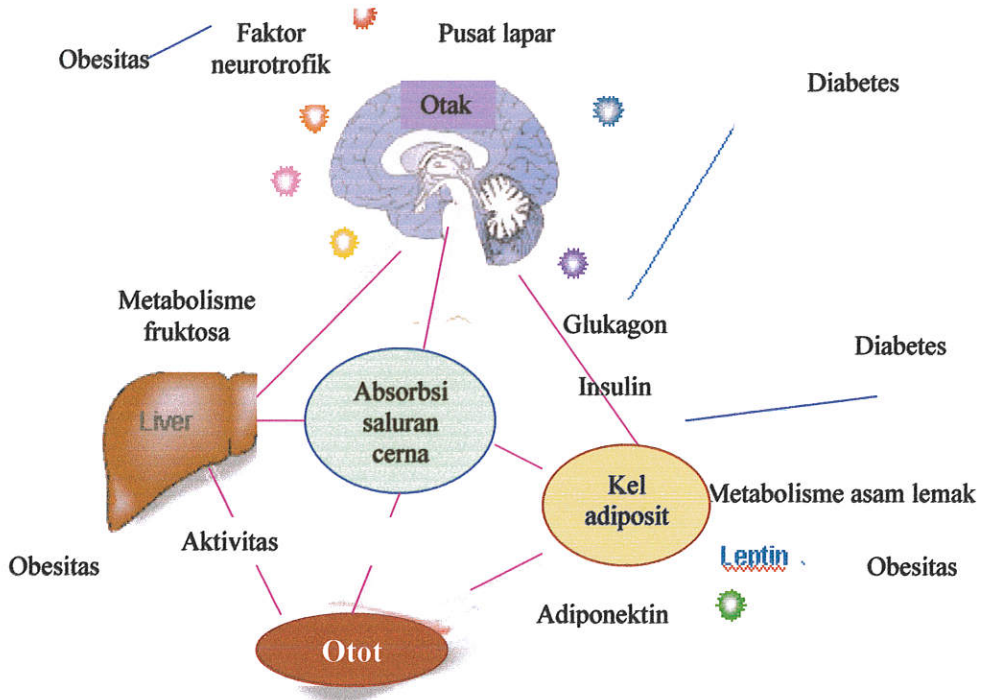
Selain itu terdapat 3 penelitian yang dilakukan pada manusia yang menjelaskan efek konsumsi fruktosa terhadap asupan energi dan peningkatan berat badan. Penelitian yang dilakukan oleh Tardoff dan kawan-kawan (1990) mengatakan bahwa, meminum 1150 g soda yang mengandung HFCS (*High Fructose Corn Syrup*) selama 3 minggu dapat mengakibatkan peningkatan asupan energi dan berat badan. Pada penelitian Anderson dan kawan-kawan (1989), mengatakan bahwa 14

sukarelawan juga mengalami peningkatan berat badan, 11 orang menderita diabetes melitus tipe 2, dan 3 orang menderita diabetes melitus tipe 1 setelah diberikan 50-60 gram fruktosa per hari selama 24 minggu. Penelitian yang dilakukan oleh Astrup dan kawan-kawan (2002) mengatakan bahwa individu yang mengkonsumsi sukrosa dalam jumlah banyak (28% dari energi) menunjukkan peningkatan asupan energi, berat badan, massa lemak, peningkatan tekanan darah setelah 10 minggu intervensi (Elloitt *et al*, 2002). Penjelasan yang berkaitan dengan penelitian tersebut adalah karena fruktosa tidak menstimulasi insulin dan leptin sebagai hormon kunci terjadinya diabetes melitus tipe 2. Karena insulin meningkatkan produksi leptin, konsentrasi insulin dan leptin yang rendah setelah asupan fruktosa memungkinkan peningkatan nafsu makan dibanding dengan asupan karbohidrat yang lain dan memicu asupan energi (Bantle, 2009). Gambar 2.3 menjelaskan peran insulin dan leptin dengan organ-organ tubuh.

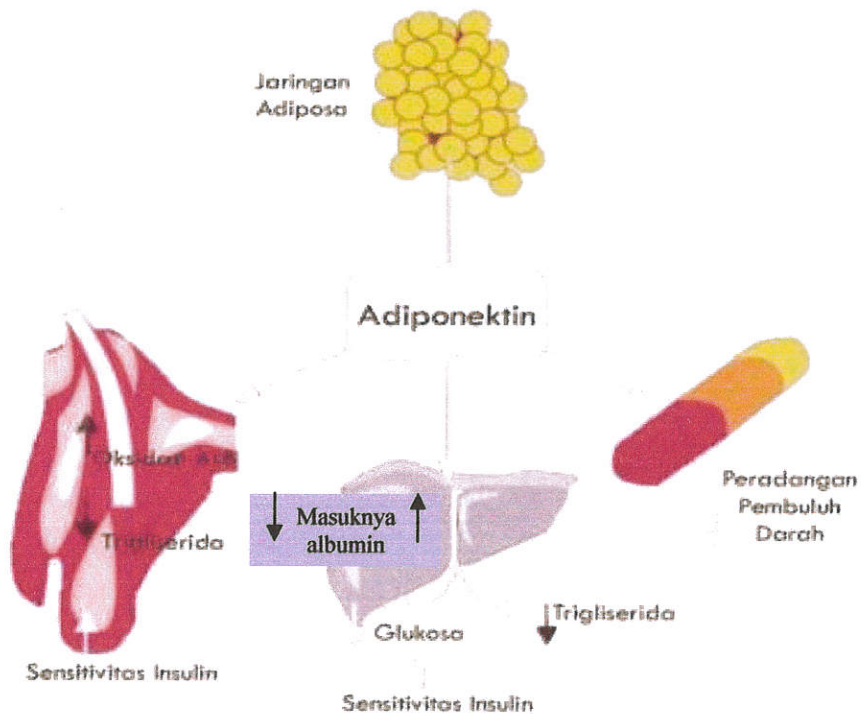
Fruktosa berbeda dengan glukosa, di mana fruktosa tidak dapat memicu sekresi insulin dari sel beta pankreas. Insulin berperan dalam regulasi lemak tubuh yang berlangsung di dalam sistem saraf pusat. Reseptor insulin pada sistem saraf pusat berfungsi mengontrol asupan makanan dan homeostasis energi. Insulin tidak langsung memasuki otak, namun melalui reseptor pembawa. Ketiadaan reseptor insulin pada saraf pusat mengakibatkan keadaan hiperfagia dan obesitas pada binatang percobaan (Brüning *et al*, 2000).

Mekanisme lain yang berhubungan dengan terjadinya diabetes melitus tipe 2 adalah penurunan produksi protein adiposit yaitu adiponektin yang berakibat terjadinya resistensi insulin (Havel *et al*, 2002). Resistensi insulin adalah suatu keadaan di mana konsentrasi insulin dalam sirkulasi gagal untuk memproduksi efek fisiologik yaitu homeostasis karbohidrat berupa pengaturan ambilan glukosa atau

produksi glukosa. Resistensi di dalam metabolisme karbohidrat dapat berakibat peningkatan produksi insulin. Resistensi insulin mencetuskan keadaan hiperinsulinemia. Suatu penelitian yang lain menyebutkan bahwa pengurangan 7% dari berat badan yang dilakukan selama 6 bulan dapat meningkatkan konsentrasi adiponektin dalam plasma pada penderita diabetes melitus tipe 2 dengan resistensi insulin. Adiponektin merupakan hormon yang diproduksi oleh kelenjar adiposit yang berfungsi meningkatkan kepekaan/sensitivitas organ-organ tubuh terhadap insulin sehingga berperan dalam mengatur keseimbangan gula didalam tubuh. Pada kondisi normal, adiponektin akan menjaga keseimbangan gula darah melalui penurunan gula yang diproduksi oleh hati dan memaksimalkan penggunaan gula oleh organ-organ tubuh yang memerlukan gula sebagai sumber tenaga. Adiponektin terdapat lebih banyak pada lemak subkutan dibanding di dalam lemak visceral. Konsentrasi adiponektin di dalam sirkulasi mengurangi keadaan obesitas, resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2. Adiponektin berperan dalam sensitisasi insulin, anti-diabetogenik, anti-inflamasi proliferasi, dan anti-aterogenik (Blüher *et al*, 2009). Peranan adiponektin terhadap insulin terdapat pada gambar 2.4.



Gambar 2.3 Peran insulin dan leptin dengan organ-organ tubuh
 Sumber : Goutham, 2001



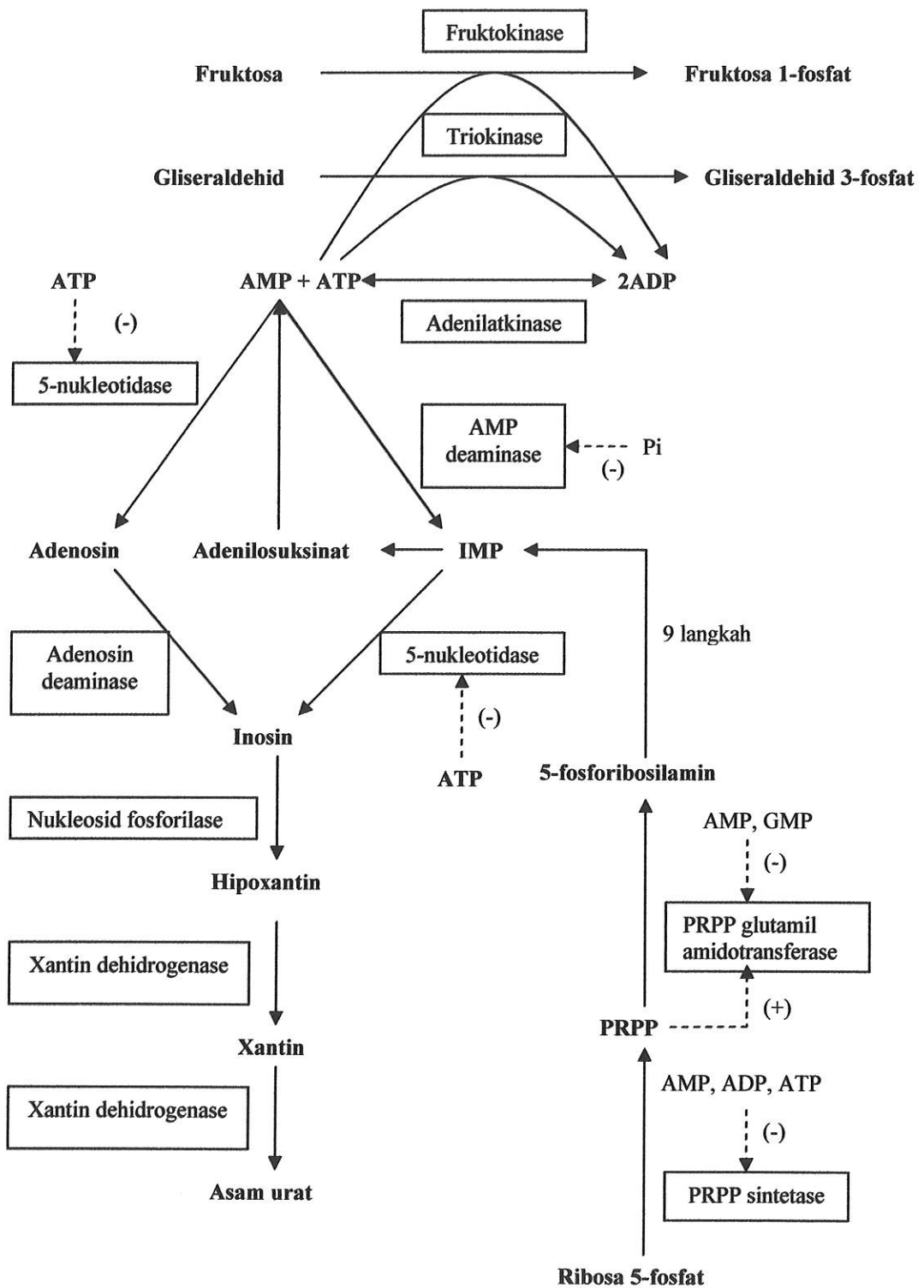
Gambar 2.4 Peranan adiponektin terhadap insulin
 Sumber : Goutham, 2001

2.1.2 Hubungan Fruktosa dengan Asam Urat

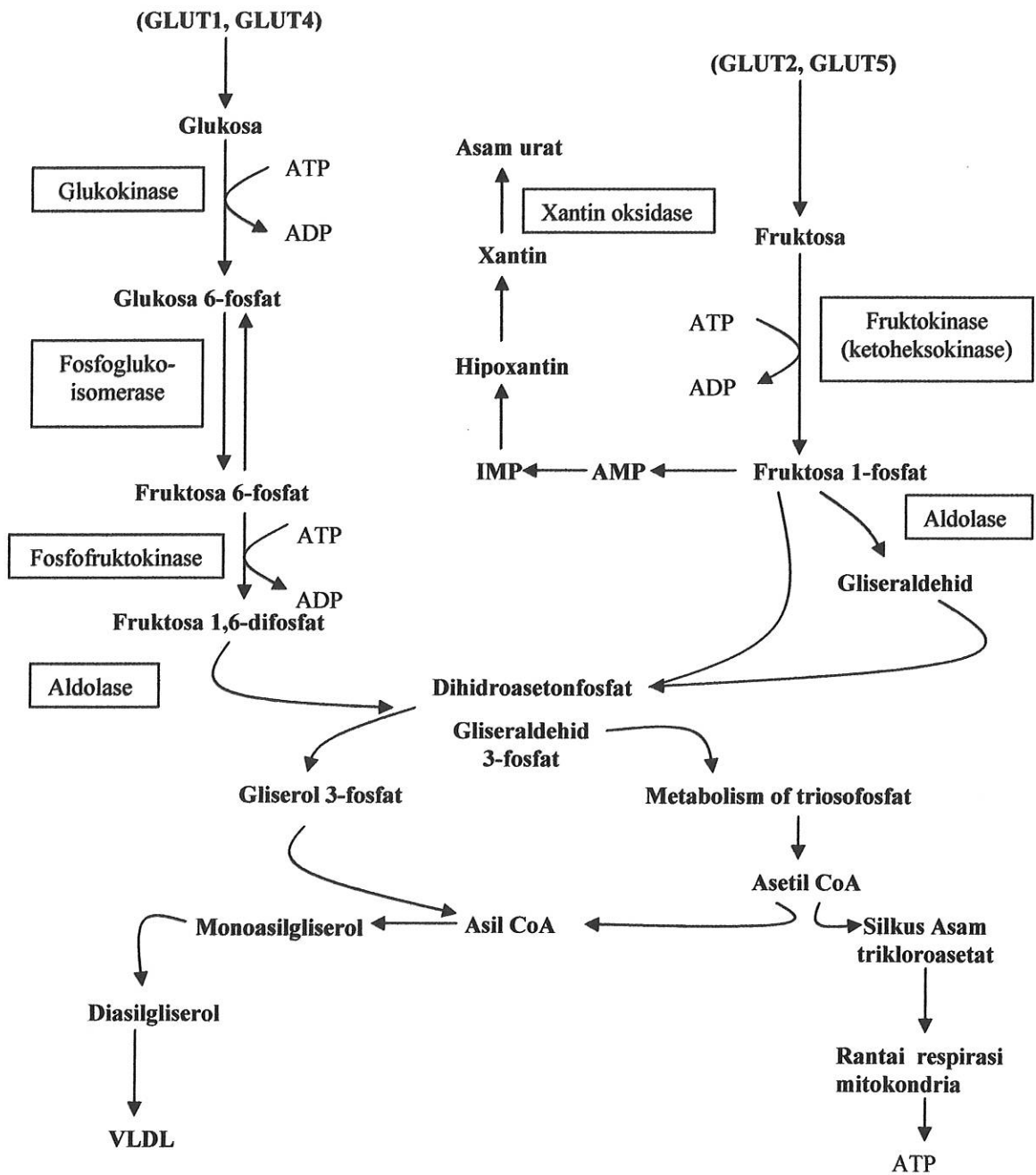
Konsumsi fruktosa yang berlebihan dapat meningkatkan kadar asam urat. Asupan fruktosa dalam tubuh mengalami metabolisme di dalam otot dan hati. Di dalam otot, fruktosa diubah menjadi fruktosa 6-fosfat oleh enzim heksokinase, sedangkan di dalam hati fruktosa diubah menjadi fruktosa 1-fosfat oleh enzim fruktokinase. Fruktosa 1-fosfat diubah menjadi fruktosa 1,6 difosfat dalam jalur glikolisis. Namun fruktosa 1-fosfat mengalami saturasi/ kejenuhan sehingga dapat memasuki jalur metabolisme purin melalui senyawa α -D-ribosa 5-fosfat. Senyawa ini dikatalisis oleh enzim PRPP (5-fosforibosil-1-pirofosfat) sintase dengan menggunakan fosfat berenergi tinggi (ATP) menjadi senyawa PRPP. PRPP inilah yang mengalami serangkaian metabolisme sehingga terbentuklah inosin monofosfat (IMP) yang merupakan nukleotida induk. Lintasan ini kemudian bercabang, satu menjadi AMP, sementara cabang lainnya menjadi GMP. Adanya proses degradasi (katabolisme) memungkinkan AMP menjadi adenosin yang diikuti dengan deaminasi menghasilkan inosin. Inosin mengalami fosforilasi ikatan N-glikosidat menjadi hipoxantin. Hipoxantin dihidrolisis menghasilkan xantin yang dikatalisis oleh enzim xantin oksidase. Selain itu, xantin juga dapat dihasilkan melalui fosforilasi ikatan N-glikosidat, guanosisin menjadi guanin. Kemudian guanin mengalami deaminase untuk menghasilkan xantin. Xantin inilah yang teroksidasi menjadi asam urat yang dikatalisis oleh enzim xantin oksidase (Murray *et al*, 2003).

Selain itu, fruktosa yang berasal dari bahan makanan dapat dengan cepat mengalami fosforilasi oksidatif membentuk fruktosa 1-fosfat akibat ketersediaan konsentrasi fosfat anorganik (Pi) dan tingginya aktivitas enzim fruktokinase. Menurunnya kadar ATP mengakibatkan penghambatan fosforilasi oksidatif sehingga pembentukan fruktosa 1-fosfat menurun. Rendahnya konsentrasi ATP juga didukung

oleh aktivitas triokinase untuk memanfaatkan ATP dalam fosforilasi gliseraldehid menjadi gliseraldehid 3-fosfat. Penurunan fosfat anorganik dan ATP sekaligus mengakibatkan penghambatan alosterik dari enzim yang mendegradasi AMP yaitu AMP deaminase dan 5'nukleotidase sehingga AMP dapat membentuk IMP atau berubah menjadi adenosin. Selanjutnya adenosin ini mengalami deaminasi menghasilkan inosin dan IMP oleh enzim nukleotidase juga diubah menjadi inosin. Inosin kemudian mengalami serangkaian metabolisme dan menghasilkan produk akhir berupa asam urat. Hubungan fruktosa dengan asam urat dijelaskan pada gambar 2.5. Sedangkan secara keseluruhan hubungan fruktosa dalam jalur glikolisis dan peningkatan asam urat dijelaskan pada gambar 2.6.



Gambar 2.5 Hubungan antara metabolisme fruktosa dan asam urat di dalam hati
 Sumber : Mayes, 1993



Gambar 2.6 Metabolisme fruktosa, jalur glikolisis, dan metabolisme purin
 Sumber : Johnson *et al*, 2008

2.2 Penyakit Diabetes Melitus

Menurut *American Diabetes Association* (ADA 2005), diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Secara epidemiologik diabetes melitus seringkali tidak terdeteksi dan dikatakan onset diabetes adalah sekitar 7 tahun sebelum diagnosis ditegakkan, sehingga morbiditas dan mortalitas dini terjadi pada kasus yang tidak terdeteksi ini. Penelitian menyatakan bahwa dengan urbanisasi populasi diabetes melitus tipe 2 akan meningkat 5-10 kali lipat karena terjadi perubahan perilaku rural-tradisional menjadi urban. Faktor resiko yang berubah secara epidemologik adalah bertambahnya usia, obesitas misalnya karena konsumsi karbohidrat yang berlebihan, distribusi lemak tubuh, kurangnya aktivitas jasmani, dan hiperinsulinemia. Semua faktor ini berinteraksi dengan beberapa faktor genetik yang berhubungan dengan terjadinya diabetes tipe 2 (Soegondo *et al*, 2007).

2.2.1 Klasifikasi dan Ciri-ciri dari Tipe Diabetes Melitus

Klasifikasi etiologis Diabetes Melitus (*American Diabetes Association* 2005)

I. Diabetes Melitus Tipe 1

Di Indonesia penyandang diabetes melitus tipe 1 sangat jarang. Hal ini ada hubungannya dengan letak geografis Indonesia yang terletak di daerah katulistiwa. Pada diabetes tipe 1 faktor lingkungan juga berperan disamping yang sudah diketahui yaitu faktor *genetic susceptibility* (kerentanan genetik). Adanya kekurangan asam aspartat pada posisi 57 dari rantai HLA-DQ β menyebabkan orang menjadi rentan terhadap timbulnya diabetes melitus tipe 1.

Pada diabetes melitus tipe 1 ketiadaan insulin disebabkan karena timbul reaksi autoimun yang disebabkan adanya peradangan pada sel beta insulitis. Ini menyebabkan timbulnya antibodi terhadap sel beta yang disebut ICA (*Islet Cell Antibody*). Reaksi antigen antibodi yang ditimbulkannya menyebabkan hancurnya sel beta. Insulitis bisa disebabkan macam-macam diantaranya virus seperti virus cocksakie, rubella, CMV, herpers, dan lain-lain. Yang diserang pada insulitis itu hanya sel beta biasanya sel alfa dan delta tetap utuh. Pada studi populasi ditemukan hubungan antara diabetes melitus tipe 1 dengan HLA DR3 dan DR4 (Soegondo *et al*, 2007).

II. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 adalah jenis diabetes yang paling banyak ditemukan (lebih dari 90%). Suatu penelitian yang dilakukan di Jakarta tahun 1993 menjelaskan bahwa kekerapan diabetes di daerah urban yaitu di Kelurahan Kayu Putih adalah 5,69%, sedangkan di daerah rural di suatu daerah di Jawa Barat tahun 1995 hanya 1,1%. Dengan demikian terdapat perbedaan prevalensi di daerah urban dengan daerah rural. Hal ini menunjukkan bahwa gaya hidup mempengaruhi kejadian diabetes (Sudoyo *et al*, 2006). Selain itu juga terdapat beberapa faktor yang berperan dalam diabetes tipe 2 diantaranya :

1. Faktor demografi

- Jumlah penduduk meningkat
- Penduduk berumur >40 tahun meningkat
- Urbanisasi

2. Gaya hidup yang kebarat-baratan

- Pendapatan perkapita tinggi
- Restoran cepat saji

- Hidup santai

3. Berkurangnya penyakit infeksi dan kurang gizi

Pada diabetes tipe 2 jumlah insulin normal, malah mungkin lebih banyak tetapi jumlah reseptor insulin yang terdapat pada permukaan sel yang kurang sehingga sel akan kekurangan glukosa dan glukosa di dalam pembuluh darah meningkat. Perbedaan dengan diabetes tipe 1, pada diabetes tipe 2 di samping kadar glukosa tinggi, juga kadar insulin tinggi atau normal. Keadaan ini disebut resistensi insulin. Penyebab resistensi insulin pada diabetes tipe 2 yaitu obesitas terutama yang bersifat sentral, diet tinggi lemak, kurang gerak badan, faktor keturunan. Pada diabetes tipe 2 jumlah sel beta berkurang sampai 50%-60% dari normal, jumlah sel alfa meningkat. Yang menyolok adalah peningkatan jumlah jaringan amiloid pada sel beta yang disebut amilin (Ligaray, 2010). Perbedaan antara diabetes melitus tipe 1 dan 2 terdapat pada tabel di bawah ini.

Tabel 2.1 Perbandingan antara diabetes melitus tipe 1 dengan tipe 2

	DM tipe 1	DM tipe 2
Nama lama	Diabetes Melitus Juvenil	Diabetes Melitus Dewasa
Umur	Biasa <40 th (tapi tak selalu)	Biasa >40 th (tapi tak selalu)
Keadaan klinik saat diagnosis	Berat	Ringan
Kadar insulin	Tak ada insulin	Insulin cukup/tinggi
Onset	Akut	Lambat
Berat badan	Biasanya kurus	Biasanya gemuk/normal
Kecenderungan ketoasidosis	Mudah	Tidak mudah
Berhubungan dengan HLA	Berhubungan dengan HLA-DR3 dan DR4	Tidak berhubungan
Adanya ICA	Ada	Tidak ada
Riwayat keluarga (+)	10%	30%
Kembar identik	30-50% kembar identik terkena	±100% kembar identik terkena
Pengobatan	Insulin, diet, olahraga	Diet, olahraga, tablet, insulin

Sumber : Soegondo *et al*, 2007

III. Diabetes Melitus Tipe Lain

Diabetes melitus tipe 3 atau diabetes tipe lain biasa ditemukan di daerah tropis dan negara berkembang. Bentuk ini biasanya disebabkan kekurangan protein dan malnutrisi yang nyata. Diduga zat sianida yang terdapat pada *cassava* atau singkong yang menjadi sumber karbohidrat di beberapa kawasan di Asia dan Afrika berperan dalam patogenesisnya. Berikut adalah beberapa jenis diabetes melitus tipe lain (Soedoyo *et al*, 2006) :

A. Defek genetik fungsi sel beta:

- kromosom 12, HNF-1 α (dahulu MODY 3)
- kromosom 7, glukokinase (dahulu MODY 2)
- kromosom 20, HNF-4 α (dahulu MODY 1)
- kromosom 13, *insulin promoter factor* (IPF-1, dahulu MODY 4)
- kromosom 17, HNF-1 β (dahulu MODY 5)
- kromosom 2, *Neuro D1* (dahulu MODY 6)
- DNA mitokondria

B. Defek genetik kerja insulin: resistensi insulin tipe A, *leprechaunism*, sindrom Rabson Mendenhall, diabetes lipoatropik, lainnya.

C. Penyakit Eksokrin Pankreas: pankreatitis, trauma/ pankreatektomi, neoplasma, fibrosis kistik, hemokromatosis, pankrestopati fibrokalkulus, lainnya.

D. Endokrinopati: endokrinopati, *Cushing Syndrom*, feokromositoma, hipertiroidisme somatostatinoma, aldosteronoma, lainnya.

E. Karena obat/ zat kimia: vacor, pentamidin, asam nikotinat, glukokortikoid, hormone tiroid, diazoxid, agonis β adrenergik, tiazid, dilantin, interferon alfa, lainnya.

- F. Infeksi: Rubela kongenital, *Cytomegalo Virus*, lainnya.
- G. Immunologi (jarang): sindrom “*Stiff-man*”, antibodi anti reseptor insulin, lainnya.
- H. Sindroma genetik lain: Sindrom Down, Sindrom Klinefelter, Sindrom Turner, Sindrom *Wolfram’s*, *Ataksia Friedreich’s*, *Chorea Huntington*, Sindrom *Laurence-Moon-Bield*, distrofi miotonik, porfiria, Sindrom Prader Willi, lainnya.

IV. Diabetes Kehamilan

Diabetes pada kehamilan disebut juga sebagai diabetes gestasional di mana meliputi 2-5% daripada seluruh diabetes. Didefinisikan sebagai suatu intoleransi glukosa yang terjadi atau pertama kali pada saat hamil dengan tidak memandang apakah pasien diabetes hamil yang mendapat terapi insulin atau diet saja juga apabila pada pasca keadaan persalinan keadaan intoleransi glukosa masih menetap (Buchanan *et al*, 2005). Sekitar 88% penyebab diabetes gestasional berhubungan dengan peningkatan *Body Mass Index*. Pasien dengan diabetes gestasional biasanya menjadi hiperglikemia selama trimester kedua kehamilan. Hiperglikemia pada tahap ini dapat menyebabkan makrosomia dan neonatal hipoglikemia. Pasien dengan diabetes pregestasional beresiko menjadi hiperglikemia pada awal kehamilan dan berakibat kematian janin serta fetal malformasi (Sudoyo *et al*, 2006).

Trimester pertama pada kehamilan berhubungan dengan peningkatan sensitivitas insulin yang menyebabkan peningkatan terbentuknya adiposit sebagai akibat meningkatnya level estradiol.

WHO menganjurkan untuk diabetes melitus gestasional harus dilakukan tes toleransi glukosa oral dengan beban glukosa 75 gram. Kriteria diagnosis

sama dengan yang bukan hamil yaitu glukosa puasa ≥ 126 mg/dl dan dua jam pasca beban ≥ 200 mg/dl dengan tambahan mereka yang tergolong toleransi glukosa terganggu didiagnosis juga sebagai diabetes melitus gestasional.

2.2.2 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis diabetes melitus dipastikan bila (Soegondo, 2007) :

- Terdapat keluhan khas diabetes (poliuri, polidipsi, polifagi, penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya) disertai satu nilai pemeriksaan glukosa darah tidak normal (glukosa darah sewaktu ≥ 200 g/dl atau glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl).
- Terdapat keluhan khas yang tidak lengkap atau terdapat keluhan tidak khas (lemah, kesemutan, gatal, penglihatan kabur, disfungsi ereksi, pruritus vulva) disertai dengan dua nilai pemeriksaan glukosa darah tidak normal (glukosa darah sewaktu ≥ 200 g/dl atau glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl) yang diperiksa pada hari yang sama atau pada hari yang berbeda.

Bila ada keraguan perlu ada tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan mengukur kadar glukosa darah 2 jam setelah minum 75 gram glukosa.

2.2.3 Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Pengelolaan diabetes melitus dimulai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani selama beberapa waktu (2-4 minggu). Apabila kadar glukosa darah belum mencapai sasaran, dilakukan intervensi farmakologis dengan obat hipoglikemik oral (OHO) atau suntikan insulin. Pada keadaan dekompensasi metabolik berat misalnya ketoasidosis, stres berat, berat badan yang menurun dengan cepat, insulin dapat segera diberikan. Pada kedua keadaan tersebut perlu diwaspadai kemungkinan

terjadinya hipoglikemia. Secara keseluruhan diabetes melitus memerlukan pengelolaan meliputi :

1. Edukasi

Edukasi sangat diperlukan terutama pada diabetes melitus tipe 2 di mana sangat dipengaruhi pola gaya hidup dan perilaku. Edukasi tersebut meliputi pemahaman tentang penyakit diabetes, perlunya pengendalian dan pemantauan diabetes, dan lain-lain. Edukasi secara individu dan pendekatan berdasarkan penyelesaian masalah merupakan inti perubahan perilaku yang berhasil (Soegondo *et al*, 2007).

2. Perencanaan makan

Faktor yang berpengaruh pada respon glikemik makanan adalah cara memasak, proses penyiapan makanan, bentuk makanan, serta komposisi makanan. Makanan dengan komposisi karbohidrat 70-75% masih memberikan hasil yang baik. Pada keadaan glukosa darah terkendali, masih diperbolehkan untuk mengkonsumsi sukrosa (gula pasir) sampai 5% kebutuhan kalori. Jumlah kandungan kolesterol disarankan <300mg/hari. Diusahakan lemak berasal dari sumber asam lemak tak jenuh dan membatasi asam lemak jenuh. Jumlah kandungan serat \pm 25g/hari, diutamakan serat larut. Pasien diabetes dengan hipertensi perlu mengurangi konsumsi garam. Pemanis buatan yang tak bergizi yang aman dan dapat diterima adalah sakarin, aspartam, acesulfame, potassium dan sukralose. Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, ada tidaknya stres akut, dan kegiatan jasmani (Sustrani *et al*, 2006).

3. Latihan jasmani

Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani (3-4 kali seminggu selama 30 menit) merupakan salah satu pengelolaan diabetes. Latihan jasmani dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas terhadap insulin sehingga

akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dimaksud adalah jalan, bersepeda santai, jogging, dan berenang, Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kebugaran jasmani. Kegiatan sehari-hari seperti berjalan kaki ke pasar, menggunakan tangga, berkebun tetap dilakukan. Batasi kegiatan yang kurang gerak seperti menonton televisi terlalu lama (Sustrani *et al*, 2006).

4. Intervensi farmakologis

a. Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

Berdasarkan cara kerjanya OHO dibagi 3 golongan :

- Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*) : sulfonilurea dan glinid.
- Penambah sensitivitas terhadap insulin : metformin dan tiazolidindion
- Penghambat absorpsi glukosa : penghambat glukosidase alfa (acarbose)

b. Insulin

Insulin diberikan pada keadaan :

- Penurunan berat badan yang cepat
- Hiperglikemia berat disertai ketosis
- Ketoasidosis diabetik
- Hiperglikemia hiperosmolar nonketotik
- Gagal dengan kombinasi OHO dosis hampir maksimal
- Gangguan fungsi ginjal dan hati yang berat
- Diabetes melitus gestasional yang tidak terkontrol dengan perencanaan makan (Soegondo *et al*, 2007).

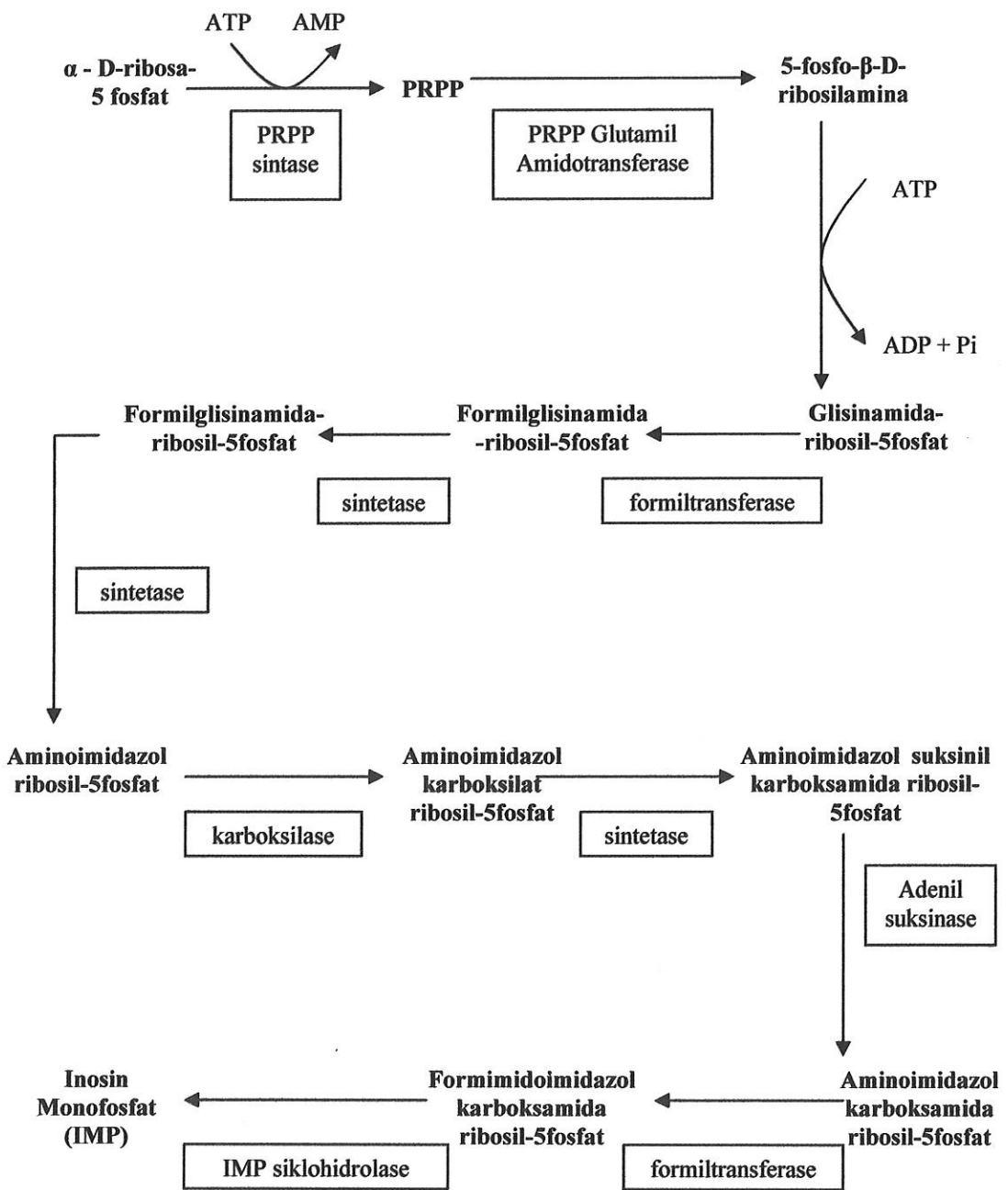
2.3 Asam Urat dan Penyakit Gout

2.3.1 Metabolisme purin

Purin termasuk komponen non-esensial bagi tubuh, artinya purin dapat diproduksi oleh tubuh sendiri. Purin berasal atau didapat dari makanan dan berasal dari penghancuran sel-sel tubuh yang sudah tua. Apabila kita mengkonsumsi makanan yang mengandung purin, maka purin tersebut akan langsung dikatabolisme oleh usus (Murray *et al*, 2003).

Purin adalah basa nitrogen yang menjadi komponen bagi pembentukan molekul nukleotida asam nukleat (*Deoxyribonucleic Acid* dan *Ribonucleic Acid*). Basa nitrogen purin berupa senyawa adenin dan guanin (Hardjasamita, 2002). Asam nukleat yang diuraikan di dalam traktus intestinalis akan diurai menjadi mononukleotida oleh enzim ribonuklease, deoksiribonuklease, dan polinuklease. Enzim nukleotidase dan fosfatase menghidrolisis mononukleotida menjadi nukleosida yang kemudian bisa diserap dan diurai lebih lanjut oleh enzim fosforilase intestinal menjadi basa purin. Basa purin akan teroksidasi menjadi asam urat yang dapat diserap dan diekskresikan ke dalam urin (Murray *et al*, 2003).

Biosintesis purin *de novo* berawal dari senyawa ribosa 5-fosfat sehingga menghasilkan Inosin Monofosfat terdapat pada gambar 2.7 di bawah ini.

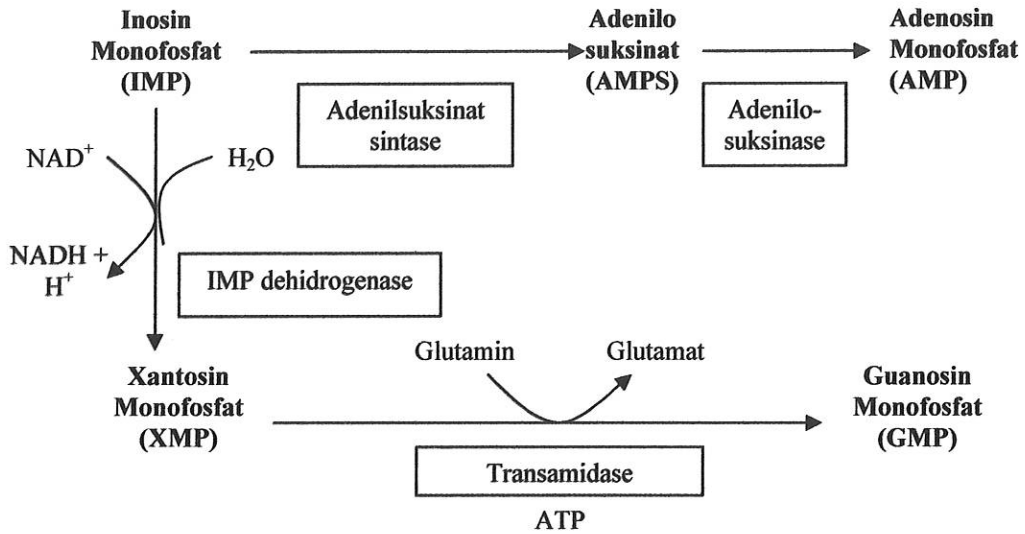


Gambar 2.7 Lintasan biosintesis purin *de novo* dari dari ribosa 5-fosfat dan ATP
 Sumber : Murray *et al*, 2003

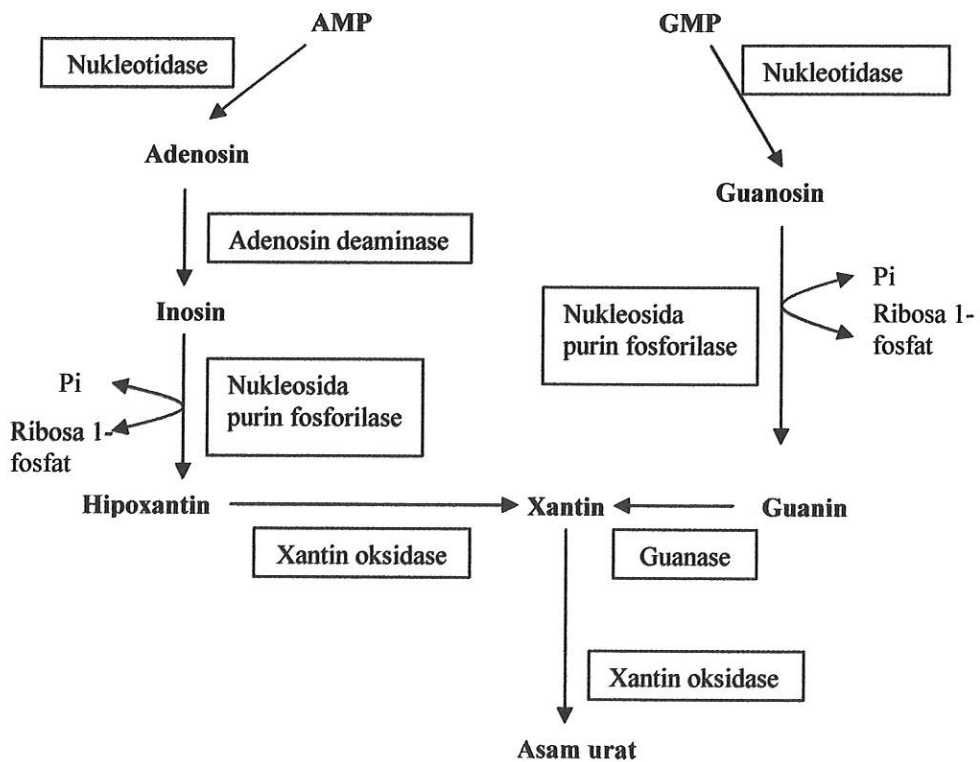
Penentu biosintesis utama seluruh kecepatan sintesis *de novo* nukleosida purin adalah konsentrasi PRPP, suatu parameter yang mencerminkan kecepatan relatif sintesis, penggunaan, dan penguraian PRPP. Kecepatan sintesis PRPP bergantung pada ketersediaan ribosa 5-fosfat dan juga pada aktivitas enzim PRPP sintase yang sensitif baik terhadap konsentrasi fosfat maupun terhadap ribonukleosida purin (Murray *et al*, 2003).

Inosin Monofosfat yang berasal dari sintesis purin *de novo* ini, kemudian bercabang, satu menjadi AMP sementara cabang yang lainnya menjadi GMP yang dijelaskan pada gambar 2.8.

Selanjutnya AMP dan GMP mengalami proses degradasi (katabolisme) menjadi adenosin dan guanosisin oleh enzim nukleotidase. Adenosin pertama-tama mengalami deaminasi menjadi inosin oleh enzim adenosin deaminase. Inosin mengalami fosforilasi ikatan N-glikosidat menjadi hipoxantin. Hipoxantin dihidrolisis menghasilkan xantin yang dikatalisis oleh enzim xantin oksidase. Selain itu, xantin juga dapat dihasilkan melalui fosforilasi ikatan N-glikosidat, guanosisin menjadi guanin. Kemudian guanin mengalami deaminase untuk menghasilkan xantin. Xantin inilah yang teroksidasi menjadi asam urat yang dikatalisis oleh enzim xantin oksidase (Murray *et al*, 2003). Pembentukan asam urat seperti penjelasan di atas dapat dilihat pada gambar 2.9.



Gambar 2.8 Konversi IMP menjadi AMP dan GMP
 Sumber : Murray *et al*, 2003



Gambar 2.9 Pembentukan asam urat dari nukleosida purin lewat basa purin hipoxantin, xantin, dan guanin
 Sumber : Murray *et al*, 2003

2.3.2 Asam Urat

Gout merupakan penyakit radang sendi akibat peningkatan kadar asam urat darah. Penyakit ini bisa disebabkan karena produksi asam urat memang meningkat, proses pembuangannya melalui ginjal menurun, atau akibat asupan makanan kaya purin. Gout sering dikelirukan dengan encok atau rematik, yang lebih dikenal sebagai gangguan tulang dan sendi pada umumnya. Berbeda dengan artritis lain, pada asam urat bagian tubuh yang terkena terutama adalah ibu jari kaki, siku, lutut, pergelangan kaki atau tangan, dan bahu. Gangguan tersebut ditandai dengan serangan berulang dari peradangan sendi yang akut, kadang-kadang disertai pembentukan kristal natrium urat besar yang dinamakan tophi (*tophus*), kerusakan (deformitas) sendi secara kronis, dan cedera pada ginjal (Sustrani *et al*, 2004).

Diperkirakan bahwa gangguan asam urat terjadi pada 840 dari setiap 100.000 orang, dan mewakili sekitar 5% dari penyakit radang sendi. Penyakit ini dikelompokkan menjadi bentuk gout primer dan gout sekunder.

- a. Pada penyakit gout primer, 99% penyebabnya belum diketahui (idiopatik). Diduga berkaitan dengan kombinasi faktor genetik dan faktor hormonal yang menyebabkan gangguan metabolisme yang dapat mengakibatkan meningkatnya produksi asam urat atau bisa juga diakibatkan karena berkurangnya pengeluaran asam urat dari tubuh.
- b. Penyakit gout sekunder disebabkan antara lain karena meningkatnya produksi asam urat karena nutrisi, yaitu mengonsumsi makanan dengan kadar purin yang tinggi.

Produksi asam urat meningkat juga bisa karena penyakit darah (penyakit sumsum tulang, polisitemia), obat-obatan (alkohol, obat-obat kanker, vitamin B12). Penyebab lainnya adalah obesitas (kegemukan), penyakit kulit (psoriasis), kadar

trigliserida yang tinggi, dan penderita diabetes yang tidak terkontrol Sustrani *et al*, 2004).

Asam urat adalah hasil metabolisme normal dari pencernaan protein (terutama dari daging, hati, ginjal, dan beberapa jenis sayuran seperti kacang dan buncis) atau dari penguraian senyawa purin (sel tubuh yang rusak yang seharusnya akan dibuang melalui ginjal, feses, dan keringat). Senyawa ini sukar larut dalam air, tapi dalam plasma darah beredar sebagai natrium urat, bentuk garamnya terlarut pada kondisi pH atau keasaman basa di atas tujuh. Karena itu serangan radang persendian yang berulang terjadi bila produksinya berlebihan. Atau terjadi gangguan pada proses pembuangan asam urat akibat kondisi ginjal yang kurang baik atau karena peningkatan kadar asam urat di dalam darah berlebihan yang disebut hiperurisemia. (Sustrani *et al*, 2004).

Pada sebagian orang yang beresiko asam urat dengan kadar tinggi di dalam darah akan mengendap di sendi sebagai kristal berbentuk jarum. Kristal itu dianggap sebagai benda asing oleh tubuh, sehingga sistem imunitas melepaskan Ig G yang memanggil pasukan sel darah putih. Akibatnya terjadilah penggumpalan pada kristal yang merupakan bengkak yang mengganjal atau mencederai sendi. Hal inilah yang menyebabkan nyeri (Sustrani *et al*, 2004).

2.3.3 Ciri-ciri Penyakit Gout

Serangan asam urat umumnya terjadi secara tiba-tiba (*acute attack*) tanpa disertai dengan gejala sebelumnya, dan di mulai pada malam hari, dengan lokasi utama pada sendi ibu jari kaki (sendi metatarsofalangeal pertama), jari kaki (sendi tarsal), tumit, lutut, pergelangan kaki dan tangan, siku dan jari tangan bahkan bisa mengenai daun telinga, retina mata, saluran cerna, ginjal, dan jantung. Jumlah sendi

yang meradang kurang dari empat (oligoarthritis) dan serangannya di satu sisi (unilateral). Kulit berwarna kemerahan, terasa panas, bengkak, dan sangat nyeri. Pembengkakan sendi umumnya asimetris (Sustrani *et al*, 2004).

Gejala lain yang mungkin terjadi adalah berupa :

- Demam dengan suhu tubuh 38,3°C atau lebih, tidak menurun selama tiga hari, walaupun telah dilakukan perawatan.
- Ruam kulit, sakit tenggorokan, lidah berwarna merah atau gusi berdarah.
- Bengkak pada kaki atau peningkatan berat badan yang tiba-tiba.
- Diare atau muntah.

Serangan arthritis akut biasanya akan berhenti secara menyeluruh setelah asam urat hilang dari sendi.

Selain itu juga dikenal empat tahap penyakit gout yaitu :

- a. Asimtomatik (tanpa gejala). Pada tahap ini kelebihan asam urat tidak membutuhkan pengobatan, tapi penderitanya harus sadar diri untuk menurunkan kelebihan tersebut dengan melakukan perubahan pola makan atau gaya hidup.
- b. Akut. Pada tahap ini gejalanya muncul tiba-tiba dan menyerang satu atau beberapa persendian. Sakit yang dirasakan penderita seringnya di mulai di malam hari dan rasanya berdenyut-denyut atau seperti ditusuki jarum. Persendian yang terserang tampak meradang, merah, terasa panas, dan lunak. Rasa sakit pada persendian tersebut mungkin berkurang dalam beberapa hari, tapi bisa muncul kembali pada interval yang tidak tentu. Serangan susulan biasanya berlangsung lebih lama. Pada beberapa penderita berlanjut menjadi arthritis gout yang kronis, sedang di lain pihak banyak pula pihak yang tak akan mengalaminya lagi.

- c. Interkritikal. Tahap di mana penderita asam urat mengalami serangan berulang yang tidak menentu. Dapat berlangsung beberapa bulan sampai beberapa tahun.
- d. Kronis. Tahap di mana massa kristal asam urat (tophi) menumpuk di berbagai wilayah jaringan lunak tubuh penderitanya. Dapat berlangsung bertahun-tahun.

Serangan asam urat yang berakibat peradangan sendi tersebut bisa juga dicetuskan oleh cedera ringan seperti memakai sepatu yang tidak sesuai dengan ukuran kaki, selain terlalu banyak makanan yang banyak mengandung senyawa purin (misalnya jeroan), konsumsi alkohol, stres, infeksi, atau efek samping dari obat-obatan tertentu seperti diuretika (Sustrani *et al*, 2004).

Kriteria diagnostik penyakit gout berdasarkan *The American Rheumatism Association* adalah:

- A. Adanya kristal urat yang khas dalam cairan sendi.
- B. Thopus terbukti mengandung kristal urat berdasarkan pemeriksaan kimiawi dan mikroskopik dengan sinar terpolarisasi.
- C.
 1. Lebih dari sekali mengalami serangan arthritis akut
 2. Terjadi peradangan secara maksimal dalam satu hari
 3. Oligoarthritis (jumlah sendi yang meradang kurang dari 4)
 4. Kemerahan di sekitar sendi yang meradang
 5. Sendi metatarsophalangeal pertama (ibu jari kaki) terasa sakit atau membengkak
 6. Serangan unilateral (satu sisi) pada sendi metatarsophalangeal pertama
 7. Serangan unilateral pada sendi tarsal (jari kaki)
 8. Tophus (deposit besar dan tidak teratur dari natrium urat) di kartilago artikular (tulang rawan sendi) dan kapsula sendi
 9. Hiperurisemia (kadar asam urat dalam darah lebih dari 7,5 mg/dL)

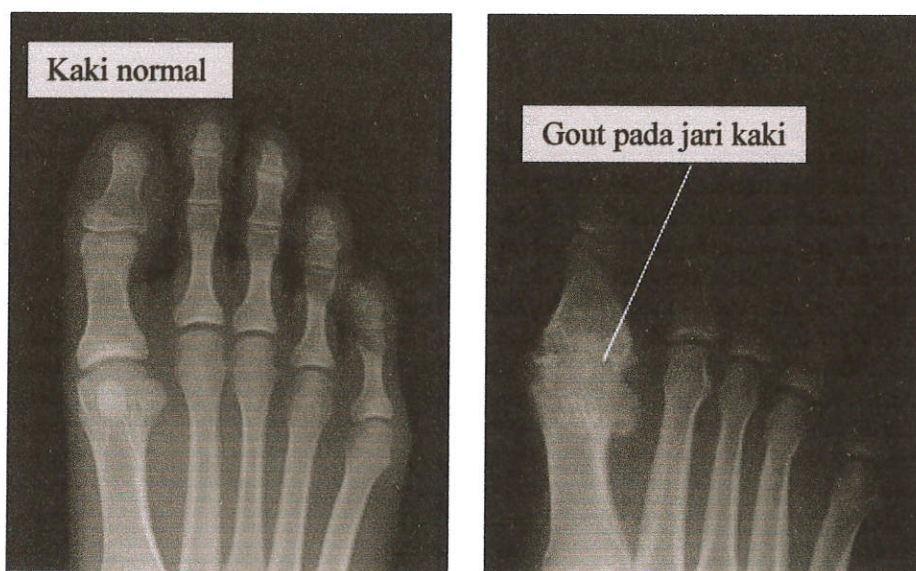
10. Pembengkakan sendi secara asimetris (satu sisi tubuh saja)
11. Serangan arthritis akut berhenti secara menyeluruh.

Diagnosis gout ditetapkan ketika didapatkan kriteria A dan/atau kriteria B dan/atau 6 hal atau lebih dari kriteria C. Salah satu contoh penderita penyakit gout dapat dilihat pada gambar 2.10.

Pada pemeriksaan laboratorium, kadar normal asam urat darah rata-rata 3 sampai 7 mg/ml dengan perbedaan untuk pria 2,1-8,5 mg/dl dan wanita 2,0-6,6 mg/dl. Untuk mereka yang berusia lanjut kadar tersebut sedikit lebih tinggi. Pemeriksaan kadar asam urat akan lebih tepat bila dilakukan dengan cara enzimatik. Kadang-kadang didapatkan leukositosis ringan dan LED meninggi sedikit. Kadar asam urat dalam urin juga seringkali meningkat (500 mg/liter/24 jam). Keadaan meningkatnya asam urat dalam darah disebut hiperurisemia (Mansjoer *et al*, 2001).



Gambar 2.10 Thopi pada penderita penyakit gout
Sumber : Wheelless, 2010



Gambar 2.11 Gambaran radiologis penderita penyakit gout
Sumber : Wheelless, 2010

2.3.4 Penatalaksanaan Penyakit Gout

Ada beberapa hal yang harus diperhatikan dalam penatalaksanaan pasien dengan serangan akut artritis gout. Pertama bahwa pengobatan serangan akut dengan atau tanpa hiperurisemia tidak berbeda. Juga diperhatikan agar penurunan kadar asam urat serum tidak dilakukan secara mendadak karena seringkali mencetuskan serangan lain atau mempersulit penyembuhan (Mansjoer *et al*, 2001).

Pengobatan yang diberikan pada serangan akut adalah (Miller *et al*, 2009) :

1. OAINS (Obat Anti Inflamasi Nonsteroid)

Contoh OAINS yang paling sering digunakan adalah indometasin. Dosis awal Indometasin 25-50 mg setiap 8 jam diteruskan sampai gejala menghilang. Obat ini tidak boleh digunakan pada penderita ulkus peptikum, gangguan fungsi ginjal dan alergi.

2. Kortikosteroid

Obat ini digunakan pada pasien yang tidak dapat menggunakan OAINS atau kolkisin. Sebagai contoh golongan kortikosteroid ini adalah prednison diberikan dengan dosis 40 mg selama 1-3 hari dan diturunkan perlahan selama 2 minggu.

3. Kolkisin

Obat ini merupakan obat pilihan utama dalam pengobatan serangan akut artritis gout. Kolkisin juga dapat digunakan untuk mencegah serangan akut berulang. Kolkisin bekerja pada peradangan terhadap kristal asam urat dengan menghambat kemotaksis sel radang. Kolkisin diberikan dalam bentuk tablet, tetapi jika menyebabkan gangguan pencernaan bisa diberikan secara intravena. Dosis oral 0,5-0,6 mg per jam sampai nyeri, mual, atau diare hilang. Kontraindikasi pemberian oral jika terdapat *Inflammatory Bowel Disease*.

Ada 2 jenis obat yang digunakan pada serangan kronis yaitu kelompok urikosurik dan penghambat xantin oksidase. Pemilihannya tergantung hasil urin 24 jam (Mansjoer *et al*, 2001).

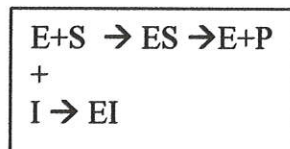
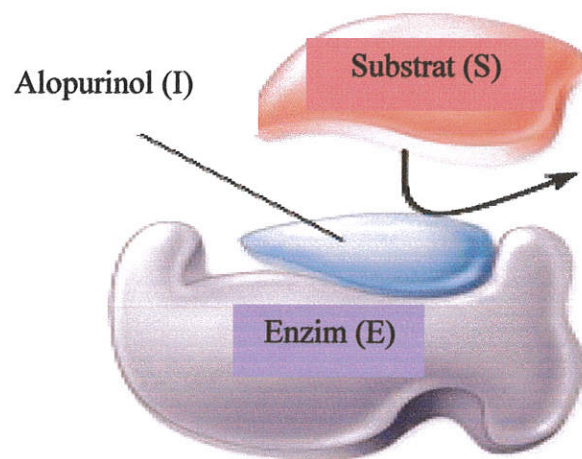
1. Obat urikosurik.

Obat ini diberikan pada kadar asam urat di bawah 1000 mg/hari (menandakan sekresi asam urat yang rendah). Obat ini bekerja menghambat reabsorpsi tubulus terhadap asam urat yang telah difiltrasi dan mengurangi penyimpanannya, mencegah pembentukan trofi yang baru, dan mengurangi ukuran trofi yang telah terbentuk. Contoh obat golongan urikosurik yaitu probenesid dan sulfinpirazon.

2. Penghambat xantin oksidase atau alopurinol.

Obat ini diberikan pada kadar asam urat di atas 1000 mg/hari yang terjadi karena produksi asam urat yang berlebihan, atau pada penderita batu ginjal maupun mengalami kerusakan ginjal. Obat ini bekerja menurunkan produksi asam urat dan meningkatkan pembentukan xantin serta hipoxantin dengan menghambat enzim xantin oksidase.

Berikut ini adalah gambar yang menunjukkan model penghambat xantin oksidase secara kompetitif oleh alopurinol.



Gambar 2.12 Model penghambat xantin oksidase secara kompetitif oleh alopurinol.
 Sumber : Lewis, 2005

2.4 Pengaruh asupan fruktosa terhadap sindrom metabolisme lain

Fruktosa, selain menyebabkan diabetes melitus tipe 2 dan peningkatan asam urat, juga dapat menyebabkan serangkaian penyakit lain yang disebut dengan sindrom metabolik (Johnson *et al*, 2007). Sindrom metabolik yang dimaksud yakni hiperglikemia, resistensi insulin, hipertensi, peningkatan berat badan, hiperurisemia, penyakit ginjal dan penyakit kardiovaskular (Johnson *et al*, 2008). Walaupun mekanisme fruktosa dalam mencetuskan hipertensi masih belum sepenuhnya dipahami, namun adanya beberapa faktor yang terlibat yakni peningkatan asam urat, hiperinsulinemia, pembentukan senyawa aldehid, dan perubahan reaktivitas vaskular semakin menguatkan pendapat ini. Terdapat beberapa penjelasan bagaimana resistensi insulin dan hiperinsulinemia menyebabkan peningkatan tekanan darah. Pertama peningkatan aliran neural simpatis dan konsentrasi katekolamin dalam plasma berhubungan dengan peningkatan konsentrasi insulin dalam plasma. Kedua, aktivitas insulin pada tubulus proksimal meningkatkan reabsorpsi cairan (Elliott *et al*, 2002).

Asam urat juga dapat mengakibatkan metabolik sindrom dengan mencetuskan gejala oksidatif stres pada otot polos dan kelenjar adiposit. Selain itu peningkatan asam urat merupakan faktor resiko terjadinya hipertensi (Feig *et al*, 2008). Hipertensi diawali dengan adanya oksidatif stres, aktivasi renin angiotensin dan disfungsi endotelial. Kemudian terjadi gangguan mikrovaskular pada ginjal (Mazzali *et al*, 2001). Gangguan pada ginjal ini dapat berupa vasokonstriksi renal dan hipertensi glomerular (Sanchez-Lozada *et al*, 2005).

BAB III

PENGARUH ASUPAN FRUKTOSA TERHADAP TIMBULNYA DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN PENINGKATAN ASAM URAT DITINJAU DARI AGAMA ISLAM

3.1 Pandangan Islam Tentang Makanan dan Minuman Serta Keharusan Memilih Makanan Yang Baik

Dalam usaha memilih makanan yang baik Islam telah memberikan tuntunan yang harus diikuti oleh semua umat Islam. Pedoman umat Islam dalam memilih makanan yang baik adalah Al-Qur'an dan Al-Hadist. Islam memiliki prinsip-prinsip tentang hukum halal atau haram yaitu (Qardhawi, 2003):

1. Pada dasarnya segala sesuatu boleh hukumnya.

Prinsip pertama yang ditetapkan Islam: pada dasarnya segala sesuatu yang diciptakan Allah SWT itu halal. Tidak ada yang haram kecuali jika ada nash (dalil) yang shahih (tidak cacat periwayatannya) dan sharih (jelas maknanya) dari pemilik syari'at (Allah SWT) yang mengharamkannya. Jika tidak ada nash shahih dan tidak ada nash sharih yang menunjuk keharamannya, maka sesuatu itu dikembalikan pada hukum asalnya yaitu halal.

Para ulama dalam menetapkan sesuatu asalnya boleh merujuk pada Q.S Al-Baqarah (2) : 29

هُوَ الَّذِي خَلَقَ لَكُمْ مَّا فِي الْأَرْضِ جَمِيعًا

Artinya : "Dia-lah Allah, yang menjadikan segala yang ada di bumi untuk kamu."

Juga dalam Q.S Luqman (31) : 20

أَلَمْ تَرَوْا أَنَّ اللَّهَ سَخَّرَ لَكُمْ مَّا فِي السَّمَوَاتِ وَمَا فِي الْأَرْضِ وَأَسْبَغَ عَلَيْكُمْ نِعْمَهُ
ظَهْرَةً وَبَاطِنَةً

Artinya : "Tidakkah kamu perhatikan Sesungguhnya Allah Telah menundukkan untuk (kepentingan)mu apa yang di langit dan apa yang di bumi dan menyempurnakan untukmu nikmat-Nya lahir dan batin."

2. Penghalalan dan pengharaman hanyalah wewenang Allah SWT.

Al Qur'an mengecam keras kaum musyrikin yang menghalalkan dan mengharamkan sesuatu tanpa izin dari Allah SWT seperti dalam QS. Yunus

(10) : 59

قُلْ أَرَأَيْتُمْ مَا أَنْزَلَ اللَّهُ لَكُمْ مِّنْ رِّزْقٍ فَجَعَلْتُمْ مِّنْهُ حَرَامًا وَحَلَالًا
قُلْ إِنَّ اللَّهَ أَذِنَ لَكُمْ أَنْ تَقْتُلُوا

Artinya : "Katakanlah: "Terangkanlah kepadaku tentang rezki yang diturunkan Allah kepadamu, lalu kamu jadikan sebagiannya Haram dan (sebagiannya) halal". Katakanlah: "Apakah Allah Telah memberikan izin kepadamu (tentang ini) atau kamu mengada-adakan saja terhadap Allah ?"

3. Mengharamkan yang halal dan menghalalkan yang haram itu termasuk perilaku syirik kepada Allah SWT.

Seperti yang terdapat dalam QS.Al Maidah (5) : 87

يَتَأْتِيهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا لَا تُحَرِّمُوا طَيِّبَاتِ مَا أَحَلَّ اللَّهُ لَكُمْ وَلَا تَعْتَدُوا
إِنَّ اللَّهَ لَا يُحِبُّ الْمُعْتَدِينَ

Artinya : "Hai orang-orang yang beriman, janganlah kamu haramkan apa-apa yang baik yang Telah Allah halalkan bagi kamu, dan janganlah kamu melampaui batas. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang melampaui batas."

4. Sesuatu diharamkan karena ia buruk dan berbahaya.

Allah SWT tidak menghalalkan kecuali yang baik-baik dan tidak mengharamkan kecuali yang buruk. Sesuatu yang kemudharatannya lebih besar dibanding manfaatnya adalah haram, yang manfaatnya lebih besar adalah halal.

Seperti pada QS. Al-Baqarah (2) : 219

يَسْأَلُونَكَ عَنِ الْخَمْرِ وَالْمَيْسِرِ قُلْ فِيهِمَا إِثْمٌ كَبِيرٌ وَمَنْفَعٌ
لِلنَّاسِ وَإِثْمُهُمَا أَكْبَرُ مِنْ نَفْعِهِمَا

Artinya : "Mereka bertanya kepadamu tentang khamar dan judi. Katakanlah: "Pada keduanya terdapat dosa yang besar dan beberapa manfaat bagi manusia, tetapi dosa keduanya lebih besar dari manfaatnya."

5. Pada sesuatu yang halal terdapat sesuatu yang dengannya tidak lagi membutuhkan yang haram.

Allah SWT mengharamkan makanan yang buruk-buruk dan menggantikannya dengan berbagai makanan yang baik-baik.

6. Sesuatu yang mengantarkan kepada yang haram maka haram pula hukumnya.
7. Menyiasati yang haram, haram hukumnya.
8. Niat baik tidak menghapuskan hukum haram.

Dengan niat yang baik berbagai hal yang mubah dan adat kebiasaan berubah menjadi ketaatan dan ibadah kepada Allah. Barangsiapa menyantap makanannya dengan niat mempertahankan hidup dan menguatkan fisik supaya bisa menunaikan kewajiban terhadap Tuhan dan umatnya maka makan dan minumannya adalah ibadah dan *taqqarub* kepada Allah. Adapun yang haram, tetap saja haram betapapun dibarengi dengan niat, maksud dan tujuan yang baik dari pelakunya.

9. Hati-hati terhadap yang syubhat agar tidak jatuh ke dalam yang haram

Ada wilayah di antara yang jelas-jelas halal dan jelas-jelas haram yaitu wilayah syubhat. Hal ini mungkin ketidakjelasan dalil-dalil baginya, karena

kebimbangannya dalam menerapkan nash dalam realita, atau mungkin karena hal itu sendiri masih membingungkan. Islam menekankan sikap *wara'* yakni bahwa seorang mukmin hendaknya menghindar dari hal-hal yang syubhat supaya tidak terjerumus ke dalam yang haram seperti terdapat dalam sabda Rasulullah SAW

“Yang halal itu jelas, yang haram itu jelas. Dan diantara keduanya adalah masalah syubhat, kebanyakan orang tidak mengenalinya; termasuk halalkah ia atau haram? Karena itu maka barang siapa yang meninggalkannya berarti dia telah membersihkan agama dan kehormatannya, ia selamat. Dan barang siapa yang terjerumus pada sesuatu diantaranya, berarti hampir terjerumus ke dalam yang haram.” (HR. Turmuzi)

10. Yang haram adalah haram untuk semua.

Maksudnya adalah haram dalam Islam bersifat universal.

11. Darurat mengakibatkan yang terlarang menjadi boleh.

Seperti firman Allah dalam QS. Al-Baqarah (2) : 173

إِنَّمَا حَرَّمَ عَلَيْكُمُ الْمَيْتَةَ وَالدَّمَ وَلَحْمَ الْخِنْزِيرِ وَمَا أُهِلَّ بِهِ لِغَيْرِ اللَّهِ
فَمَنْ أَضْطُرَّ غَيْرَ بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَلَا إِثْمَ عَلَيْهِ إِنَّ اللَّهَ غَفُورٌ رَحِيمٌ

Artinya : “Sesungguhnya Allah Hanya mengharamkan bagimu bangkai, darah, daging babi, dan binatang yang (ketika disembelih) disebut (nama) selain Allah. tetapi barangsiapa dalam keadaan terpaksa (memakannya) sedang dia tidak menginginkannya dan tidak (pula) melampaui batas, Maka tidak ada dosa baginya. Sesungguhnya Allah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang.”

Menurut ilmu fiqh, hukum memakan makanan dan minuman dibagi menjadi (Sabiq, 1987) :

1. Halal : memakan makanan yang diizinkan (tidak dilarang oleh syara’), yaitu semua makanan yang boleh dimakan menurut Islam sesuai dengan firman Allah S.W.T dalam Q.S Al-Baqarah (2) : 168.

يَتَأْتِيهَا النَّاسُ كُلُوا مِمَّا فِي الْأَرْضِ حَلَالًا طَيِّبًا وَلَا تَتَّبِعُوا خُطُوَاتِ الشَّيْطَانِ
 إِنَّهُ لَكُمْ عَدُوٌّ مُبِينٌ

Artinya : “Hai sekalian manusia, makanlah yang halal lagi baik dari apa yang terdapat di bumi, dan janganlah kamu mengikuti langkah-langkah syaitan; Karena Sesungguhnya syaitan itu adalah musuh yang nyata bagimu.”

2. Haram : memakan makanan yang dilarang dimakan (oleh agama Islam), seperti yang terdapat dalam Q.S Al-Maidah (5) : 3.

حُرِّمَتْ عَلَيْكُمُ الْمَيْتَةُ وَالْدَّمُ وَلَحْمُ الْخِنزِيرِ وَمَا أُهِلَّ لِغَيْرِ اللَّهِ بِهِ وَالْمُنْخَنِقَةُ
 وَالْمَوْقُوذَةُ وَالْمُتَرَدِّيَةُ وَالنَّطِيحَةُ وَمَا أَكَلَ السَّبُعُ إِلَّا مَا ذَكَّيْتُمْ وَمَا ذُبِحَ عَلَى
 النُّصُبِ وَأَنْ تَسْتَقْسِمُوا بِالْأَزْلَمِ ذَٰلِكُمْ فِسْقٌ الْيَوْمَ يَئِسَ الَّذِينَ كَفَرُوا مِنْ
 دِينِكُمْ فَلَا تَخْشَوْهُمْ وَاخْشَوْنِ الْيَوْمَ أَكْمَلْتُ لَكُمْ دِينَكُمْ وَأَتَمَمْتُ عَلَيْكُمْ
 نِعْمَتِي وَرَضِيتُ لَكُمُ الْإِسْلَامَ دِينًا فَمَنِ اضْطُرَّ فِي مَخْمَصَةٍ غَيْرِ مُتَجَانِفٍ
 لِإِثْمٍ فَإِنَّ اللَّهَ غَفُورٌ رَحِيمٌ

Artinya : “ Diharamkan bagimu (memakan) bangkai, darah, daging babi, (daging hewan) yang disembelih atas nama selain Allah, yang tercekik, yang terpukul, yang jatuh, yang ditanduk, dan diterkam binatang buas, kecuali yang sempat kamu menyembelihnya, dan (diharamkan bagimu) yang disembelih untuk berhala. dan (diharamkan juga) mengundi nasib dengan anak panah, (mengundi nasib dengan anak panah itu) adalah kefasikan. pada hari ini orang-orang kafir Telah putus asa untuk (mengalahkan) agamamu, sebab itu janganlah kamu takut kepada mereka dan takutlah kepada-Ku. pada hari Ini Telah Kusempurnakan untuk kamu agamamu, dan Telah Kucukupkan kepadamu nikmat-Ku, dan Telah Ku-ridhai Islam itu jadi agama bagimu. Maka barang siapa terpaksa karena kelaparan tanpa sengaja berbuat dosa, Sesungguhnya Allah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang.”

3. Mubah : memakan makanan yang tidak berdosa dan tidak pula berpahala apabila dimakan, yaitu semua makanan yang halal, seperti yang terdapat dalam Q.S Al-Baqarah (2) : 29.

هُوَ الَّذِي خَلَقَ لَكُمْ مَا فِي الْأَرْضِ جَمِيعًا ثُمَّ أَسْتَوَىٰ إِلَى السَّمَاءِ
فَسَوَّاهُنَّ سَبْعَ سَمَوَاتٍ وَهُوَ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ

Artinya : “ Dia-lah Allah, yang menjadikan segala yang ada di bumi untuk kamu dan dia berkehendak (menciptakan) langit, lalu dijadikan-Nya tujuh langit. dan dia Maha mengetahui segala sesuatu.”

4. Makruh : memakan makanan yang dianjurkan untuk ditinggalkan tetapi tidak berdosa apabila dikerjakan disebabkan makanan tersebut mengeluarkan bau yang tidak sedap sehingga mengganggu orang lain, seperti bawang, jengkol, dan pete (Qardhawi, 2003). Hadits nabi yang diriwayatkan oleh Al-Bukhari :

١٠- مَنْ أَكَلَ ثُومًا أَوْ بَصَلًا، فَلْيَعْتَزِلْنَا أَوْ لِيَعْتَزِلْ مَسْجِدَنَا
وَلْيَقْعُدْ فِي بَيْتِهِ. (البخاري)

Artinya : “Barang siapa makan bawang putih atau bawang merah hendaklah menjauhi kita atau menjauhkan diri dari masjid kita dan sebaiknya tinggal di rumahnya.”

5. Sunnah : banyak contoh dari Rasulullah S.A.W mengenai adab atau tata cara makan yang Islami, yang mana bila hal ini dilaksanakan mendapatkan pahala dan bila ditinggalkan tidak berdosa. Seperti yang terdapat dalam H.R Ahmad:

“Jika makanan telah menghimpun empat perkara, maka benar-benar sempurna, yaitu jika dibacakan Basmalah pada awalnya, dibacakan Hamdallah pada akhirnya, banyak tangan mendapat bagiannya, dan makanannya halal.” (Almath, 1995).

Dalam hadits lain yang diriwayatkan oleh Al-Bukhari, nabi Muhammad SAW bersabda :

٥ - قَالَ رَسُولُ اللَّهِ (ص) لِعُمَرَ بْنِ أَبِي سَلَمَةَ : يَا غُلَامُ سَمِّ اللَّهَ
وَ كُلْ بِيَمِينِكَ وَ كُلْ مِمَّا يَلِيكَ . (البخاري)

Artinya : "Rasullah berkata kepada Umar bin Abi Salamah, "Wahai anak, ucapkanlah Bismillah dan makanlah dengan tangan kananmu, dan makanlah dari apa yang ada dihadapanmu."

Makanan yang boleh dimakan menurut Islam adalah makanan yang memiliki

2 kriteria yaitu (Sabiq S, 1987):

1. Halal
2. Thayyibah yang berarti baik, menyenangkan, enak, nikmat, sehat, bersih, dan bergizi.

Makanan yang memenuhi syarat sesuai syariat Islam yaitu :

1. Halal, tercakup dalam pengertian halal ini adalah :
 - a. Halal dalam pilihan jenisnya
 - b. Halal dalam hal mendapatkannya
 - c. Halal dalam hal menyediakan dan menyajikan makanan tersebut
2. Sehat (bergizi) yaitu : mengandung zat-zat yang diperlukan oleh tubuh manusia seperti :
 - a. Karbohidrat yang banyak terdapat dalam makanan pokok seperti jagung, gandum, sagu, beras, dan lain-lain.
 - b. Protein yang banyak terdapat dalam lauk pauk seperti tempe, ikan, daging, dan lain-lain.
 - c. Vitamin dan mineral yang banyak terdapat dalam sayur atau buah.
3. Dimakan dalam takaran yang cukup.

Takaran yang cukup itu berbeda pada masing-masing orang tergantung usia, jenis kelamin, serta keadaan atau kebiasaan masing-masing (Departemen Agama RI, 1992).

Karena begitu pentingnya masalah makanan dan minuman dalam kehidupan umat manusia Allah mengharuskan umat manusia agar memperhatikan makanan dan minumannya. Sebagaimana firman Allah dalam Q.S 'Abasa (80) : 24

فَلْيَنْظُرِ الْإِنْسَانُ إِلَى طَعَامِهِ

Artinya : "Maka hendaklah manusia itu memperhatikan makanannya."

3.2 Asupan Fruktosa dan Hubungannya dengan Diabetes Melitus Tipe 2 dan Asam Urat dalam Pandangan Islam

Fruktosa merupakan salah satu senyawa monosakarida (karbohidrat) yang berfungsi sebagai sumber energi bagi tubuh. Fruktosa banyak terdapat pada pemanis buatan (seperti yang terdapat dalam sirup), minuman soda (*soft drink*) dan *junk food*. Seperti yang telah dijelaskan pada bab-bab terdahulu, meskipun fruktosa sangat berguna untuk tubuh, tetapi apabila dikonsumsi dalam jumlah berlebihan dan dalam jangka waktu yang lama akan menimbulkan penyakit. Hasil penelitian Shapiro dan kawan-kawan (2008) melaporkan bahwa peningkatan konsumsi fruktosa menyebabkan resistensi leptin yang memudahkan terjadinya obesitas dan resistensi insulin sebagai dua faktor utama terjadinya diabetes tipe 2. Konsumsi fruktosa yang berlebihan juga dapat meningkatkan kadar asam urat. Fruktosa dapat menjadi senyawa induk metabolisme purin di mana hasil akhir dari metabolisme purin ini adalah asam urat. (Murray *et al*, 2003). Kadar asam urat yang tinggi dapat memicu terjadinya hipertensi, hiperinsulinemia, obesitas, penyakit ginjal, dan sindrom metabolik lainnya (Johnson *et al*, 2007).

Dari penjelasan di atas dapat dikatakan konsumsi fruktosa yang berlebihan menyebabkan timbulnya penyakit. Allah SWT dengan tegas menjelaskan dalam Q.S Al-A'raf (17) : 31

يَبْنِيْٓءَ اٰدَمَ خُذُوْا زِيْنَتَكُمْ عِنْدَ كُلِّ مَسْجِدٍ وَكُلُوْا وَاشْرَبُوْا وَلَا تُسْرِفُوْا اِنَّهٗ لَا يُحِبُّ
الْمُسْرِفِيْنَ

Artinya : “ Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) mesjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan.”

Dan Rasulullah SAW juga bersabda dalam hadits-haditsnya :

“Hendaknya kamu memelihara dirimu dari makanan dan minuman yang berlebihan, karena akan merusak badan, menimbulkan penyakit, dan menyebabkan malas sembahyang. Hendaknya kamu makan dan minum secukupnya. Karena yang demikian itu lebih baik bagi kesehatan badan dan jauh dari boros.” (HR. Bukhari)

“Nabi Muhammad bersabda: Makan, minum, berpakaian, dan bersedahlah kalian dengan tidak berlebihan dan membanggakan diri...” (HR Bukhari, Ibnu Majah, Ahmad, al-Nasai dan al-Hakim)

Islam juga menegaskan agar mengatur pola hidup sederhana yang merupakan letak rahasia kesehatan dan kebugaran. Resep sehat menyangkut kualitas dan kuantitas makanan yang disampaikan Nabi adalah tengah-tengah, tidak berlebihan, tidak terlalu kenyang sehingga tidak ada rongga kosong dalam ususnya. Porsinya sepertiga untuk makanan, sepertiga untuk minuman dan sepertiga untuk nafas (Zuhroni *et al*, 2003). Disebutkan dalam hadist Nabi :

﴿مَا مَلَأَ آدَمِيٌّ وَعَاءَ شَرًّا مِنْ بَطْنِهِ ، بِحَسْبِ ابْنِ آدَمَ أَكْلَاتٌ يُقْمَنَ صُلْبُهُ ، فَإِنْ كَانَ لِأَمْحَالَةَ فَتُلْتُ لِعِطَامِهِ وَتُلْتُ لِشِرَابِهِ وَتُلْتُ لِنَفْسِهِ﴾ رواه الترمذی وأحمد وابن ماجه والحاكم

Artinya : “Seorang anak Adam (manusia) tidak memenuhi suatu tempat yang lebih jelek daripada perut (lambung). Cukuplah bagi anak Adam itu beberapa suap makanan yang sekadar bisa menegakkan tulang punggungnya. Jika menuntut harus dipenuhi, maka sepertiga untuk makanannya, sepertiga untuk minumannya, dan sepertiga untuk pernapasannya.” (HR. Tirmidzi, Ahmad, Ibnu Majah, dan Hakim)

Dianjurkan pula agar makanan tidak terlalu kenyang dan tidak terlalu dekat jaraknya. Menurut pakar kesehatan, makan terlalu banyak yang memenuhi kebutuhan tubuh akan membahayakan, bahkan dapat menyebabkan munculnya penyakit. Tubuh akan merubah makanan yang berlebihan itu ke dalam lemak. Badan yang berat akan membebani jantung sehingga menghalangi peredaran darah, akibatnya terganggunya fungsi alat-alat tubuh sehingga dapat menimbulkan penyakit ginjal, darah tinggi, penyakit gula, gangguan peredaran darah di otak, dan lain-lain. (Zuhroni *et al*, 2003).

Mencegah tentu lebih baik daripada mengobati. Dengan demikian di dalam Islam seharusnya menghindari fruktosa yang berlebihan karena efek sampingnya yang akan merugikan kesehatan, sedangkan hukum yang berlaku adalah syubhat yakni makanan yang tidak ada ketetapan syara' atau meragukan status hukumnya. Allah SWT menjadikan patokan mengenai hal-hal yang baik dan buruk melalui firmanNya dalam surat Al-A'raaf (7) : 157

وَمُحِلُّ لَهُمُ الطَّيِّبَاتِ وَمُحْرَمٌ عَلَيْهِمُ الْخَبَائِثُ

Artinya: “ ...menghalalkan bagi mereka segala yang baik dan mengharamkan bagi mereka segala yang buruk...”

BAB IV

KAITAN PANDANGAN ILMU KEDOKTERAN DAN ISLAM MENGENAI ASUPAN FRUKTOSA TERHADAP TIMBULNYA DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN PENINGKATAN ASAM URAT

Setelah melihat penjelasan pada bab-bab terdahulu, maka kedokteran dan Islam tidak bertentangan dengan asupan fruktosa yang berlebihan (dikonsumsi dalam jumlah yang besar dan dalam waktu yang lama) terhadap timbulnya diabetes melitus dan peningkatan asam urat.

Dilihat dari ilmu kedokteran bahwa konsumsi fruktosa yang berlebihan dapat mengakibatkan diabetes melitus dan peningkatan asam urat (penyakit gout) melalui beberapa mekanisme. Pertama, bahwa enzim fosfofruktokinase yang mengkatalisis reaksi fosforilasi fruktosa 6-fosfat menjadi fruktosa 1,6-difosfat, dapat bersifat negatif terhadap glukosa 6-fosfat. Pada konsentrasi fruktosa yang tinggi, senyawa ini dapat menjadi sumber pembentukan asetilCoA tanpa kendali. Kedua, fruktosa dapat mengakibatkan resistensi leptin dan resistensi insulin yang merupakan faktor penyebab diabetes melitus tipe 2. Ketiga, terjadi penurunan produksi protein adiposit yaitu adiponektin yang berakibat terjadinya resistensi insulin. Adiponektin ini berperan dalam sensitisasi insulin, anti-diabetogenik, anti-inflamasi proliferasi, dan anti-aterogenik. Keempat, fruktosa 1-fosfat mengalami saturasi/ kejenuhan sehingga dapat memasuki jalur metabolisme purin melalui senyawa α -D-ribosa 5-fosfat. Meningkatnya senyawa PRPP (5-fosforibosil-1-pirofosfat) ini dapat mempercepat pembentukan asam urat.

Dilihat dari pandangan Islam bahwa setiap makanan yang ada di bumi boleh dimakan kecuali yang diharamkan dalam Al-Qur'an dan Al-Hadits. Namun dalam

pemilihan makanan hendaknya diperhatikan bahwa yang sebaiknya dikonsumsi adalah makanan yang halal dan thoyyibah. Halal diartikan halal dalam pilihan jenisnya, halal dalam hal mendapatkannya, serta halal dalam hal menyediakan dan menyajikan makanan tersebut. Thoyyibah yang berarti bersih, baik, menyenangkan, sehat dan bergizi. Tidak dibenarkan dalam Islam apabila mengonsumsi makanan dan minuman secara berlebihan karena hal tersebut dapat menyebabkan datangnya penyakit. Demikian juga dalam mengonsumsi makanan yang banyak mengandung fruktosa seperti pemanis buatan (banyak terdapat dalam sirup), minuman soda (*soft drink*) dan *junk food*, tidak dibenarkan dikonsumsi dalam jumlah besar maupun secara terus menerus karena dapat menimbulkan penyakit diabetes melitus dan asam urat. Islam juga menegaskan agar mengatur pola hidup sederhana yang merupakan letak rahasia kesehatan dan kebugaran. Resep sehat yang disampaikan Nabi menyangkut kualitas dan kuantitas makanan adalah tengah-tengah yakni tidak berlebihan dan tidak terlalu kenyang.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Dari uraian sebelumnya yang menjelaskan fruktosa, diabetes melitus tipe 2, dan peningkatan asam urat dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut :

1. Terdapat hubungan antara asupan fruktosa yang berlebihan (dikonsumsi dalam jumlah yang besar dan dalam waktu yang lama) terhadap timbulnya penyakit diabetes melitus tipe 2. Metabolisme fruktosa berhubungan erat dalam meningkatkan kadar gula darah melalui resistensi insulin dan resistensi leptin. Pada keadaan resistensi leptin, peran hormon dalam menurunkan nafsu makan dan memicu tubuh menggunakan energi lebih banyak, tidak berfungsi optimal. Leptin juga berpengaruh pada sensitisasi insulin. Resistensi insulin mencetuskan keadaan hiperinsulinemia di mana insulin dalam sirkulasi gagal untuk memproduksi efek fisiologik yaitu homeostasis karbohidrat berupa pengaturan ambilan glukosa atau produksi glukosa. Selain itu, hasil akhir dari metabolisme fruktosa dapat berupa penumpukan asam lemak bebas yang merupakan penyebab diabetes melitus tipe 2.
2. Terdapat hubungan antara asupan fruktosa yang berlebihan terhadap timbulnya peningkatan asam urat. Konsumsi fruktosa yang melimpah mengakibatkan fruktosa mengalami kejenuhan sehingga dapat menyawa induk metabolisme purin yang berujung pada keadaan hiperurisemia (penyakit gout).
3. Di dalam Islam, pedoman tentang makanan dan minuman terdapat dalam Al-Qur'an dan Al-Hadits. Pada dasarnya segala sesuatu yang diciptakan Allah SWT itu halal kecuali jika ada nash yang mengharamkannya. Islam

mengajarkan manusia untuk memilih makanan dan minuman yang halal dan thoyyibah. Halal dalam hal pilihan jenisnya dan cara mendapatkannya, sedangkan thoyyibah berarti sehat, bersih dan bergizi. Sekali lagi, Islam melarang sesuatu yang dikonsumsi secara berlebihan karena akan mendatangkan kerusakan, membawa penyakit, dan menyebabkan malis sembahyang. Dengan demikian konsumsi fruktosa dalam jumlah berlebihan dan waktu yang berkepanjangan sebaiknya dihindari agar manusia terhindar dari kerusakan jasmani dan rohani.

5.2 Saran

1. Bagi masyarakat

Hendaknya setiap masyarakat Indonesia selalu memperhatikan makanan dan minumannya. Sebaiknya menghindari mengkonsumsi sesuatu secara berlebihan karena akan mendatangkan penyakit. Bagi penderita diabetes melitus dan penyakit gout supaya patuh dalam pengobatan baik pengobatan dengan meminum obat maupun dengan pengaturan diet/ makanan.

2. Bagi para tenaga medis dan unit pelayanan kesehatan

Diharapkan para tenaga medis dan unit pelayanan kesehatan memberikan pengarahan/ penyuluhan dalam pencegahan penyakit diabetes melitus dan penyakit gout. Serta dapat memberikan pelayanan kesehatan secara terpadu dan berkualitas dalam usaha menangani penderita diabetes dan penyakit gout.

3. Bagi pemerintah

Diharapkan pemerintah dan departemen terkait dapat memberikan regulasi yang jelas mengenai sumber makanan dan minuman serta komposisi yang terkandung di dalamnya.

4. Bagi para peneliti

Agar meningkatkan pengetahuan serta melakukan penelitian lainnya dalam rangka melanjutkan hasil penelitian yang terkait dengan fruktosa, diabetes melitus dan asam urat sebelumnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Quran dan Terjemahnya (2004). Departemen Agama Republik Indonesia, Jakarta.
- Almath MS (1995). 1100 Hadits Terpilih SinarAjaran Muhammad. Gema Insani Press, Jakarta.
- Anderson J, Story L, Zettwoch N (1989). Metabolic effects of fructose supplementation in diabetic individuals. Diabetes Care. 12: 337-344.
- Astrup A, Raben A, Vasilaras T, Moller A (2002). Sucrose In Soft Drinks Is Fattening: A Randomized 10 Week Study In Overweight Subjects. Am. J. Clin. Nutr. 75: 405S.
- Bantle JP (2009). Dietary Fructose and Metabolic Syndrome and Diabetes. Journal of Nutrition. 139: 1263S-1268S.
- Blüher S, Mantzoros C (2009). Insulin Resistance in States of Energy Excess: Underlying Pathophysiological Concepts. Humana Press, LLC.
- Brüning JC Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban P, Klein R, Krone W, Müller-Wieland D, Kahn C (2000). Role of Brain Insulin Receptor In Control Of Body Weight And Reproduction. Science. 289: 2122-2125.
- Buchanan, Xiang (2005). Gestational Diabetes Mellitus. J. Clin. Invest. 115: 485–491.
- Choi H, Curhan G (2008). Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. BMJ. 7639: 309-312.
- Elliott S, Keim N, Stern J, Teff K, Havel P (2002). Fructose, Weight gain, and The Insulin Resistance Syndrome. Am. J. Clin. Nutr. 76: 911-922.
- Feig D, Kang D, Johnson R (2008). Uric acid and cardiovascular risk. N. Engl. J. Med. 359: 1811–1821.
- Goutham (2001). Insulin Resistance Syndrome. American Family Physician. Diunduh tanggal 9 Maret 2010
- Harjasasmita P (2002). Metabolisme Fruktosa dalam Ikhtisar Biokimia Dasar. Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Hawari D (2003). Puasa Sehat Menuju Fisik dan Psikis. Gema Insani, Jakarta.
- Havel PJ (2002). Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. Curr Opin Lipidol. 13: 51–59.

- Johnson R, Perez-Pozo S, Sautin Y, Manitius J, Sanches-Lozada, Feig D, Shafiu M, Segal M, Glasscock R, Shimada M, Ronchal C, Nakagawa T (2008). Hypothesis: Could excessive Fructose Intake dan Uric Acid cause Type 2 Diabetes?. Edrv.endojournals.org. Wonju College of Medical Library: 96-116.
- Johnson R, Segal M, Sautin Y, Nakagawa T, Feig D, Kang D, Gersch M, Benner S, Sanches-Lozada (2007). Potensial Role of Sugar (Fructose) in The Epidemic of Hypertension, Obesity, and The Metabolic Syndrome, Diabetes, Kidney disease, Cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 86: 899-906.
- Lewis, R (2005). Do Proteins Teleport in an RNA World. New York: International Conference on the Unity of the Sciences.
- Ligaray, Isley (2010). Diabetes Mellitus, Type 2. Diunduh dari emedicine.medscape.com tanggal 12 Maret 2010.
- Mansjoer A, Teiyanti K, Savitri R, Wardhani W, Setiowulan W (2001). Arthritis Gout (Pirai) dalam Kapita Selekta Kedokteran Edisi III. Media Aesculapius, Jakarta.
- Mayes PA (1993). Intermediary Metabolism of Fructose. *Am. J. Clin. Nutr.* 58: 754S-765S.
- Mazzali M, Hughes J, Kim Y, Jefferson A, Kang D, Gordon K, Lan H, Kivlighn S, Johnson R (2001). Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 38: 1101-1106.
- Miller A, Ranatunga S, Francis M (2009). Gout. Diunduh dari www.medscape.com tanggal 6 Maret 2010.
- Murray R, Granner Daryl, Mayes P, Rodwell V (2003). Biokimia Harper, Edisi 25, Cetakan I. Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Qardhawi Y (2003). Halal dan Haram dalam Islam. PT Era Intermedia, Solo.
- Sabiq (1987). Fiqh Sunnah. PT Al-Ma'arif, Bandung.
- Shapiro A, Mu W, Roncal C, Kit-Yan C, Richard J, Johnson, Philip J, Scarpace (2008) Fructose-Induced Leptin Resistance Exacerbates Weight Gain in Response to Subsequent High Fat Feeding. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 10: 1152-1176.
- Soegondo S, Soewondo P, Subekti I (2007). Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu, Cetakan VI. Balai Penerbit FKUI, Jakarta.
- Sustrani L, Alam S, Hadibroto I (2004). Asam Urat. Cetakan V. PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Sudoyo A, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S (2006). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Cetakan I. Balai Penerbit FKUI, Jakarta.

Tordoff M, Alleva A (1990). Effect of drinking soda sweetened with aspartame or high-fructose corn syrup on food intake and body weight. Am. J. Clin. Nutr. 51: 963–969.

Zuhroni, Riani N, Nazaruddin N (2003). Mengatur Pola Makan dan Minum, dalam Islam Untuk Disiplin Ilmu Kesehatan dan Kedokteran 2. Bagian Agama Islam UPT MKU dan Bahasa Universitas YARSI, Jakarta.