

BAB III

Potensi terapi Air Hidrogen bagi Pasien Diabetes Mellitus

Ns. Muh Zukri Malik, M.Kep

A. Diabetes Mellitus dan Peran Stres Oksidatif

Diabetes Mellitus (DM) adalah kelompok gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia, yaitu kadar gula darah tinggi yang persisten. Kondisi ini timbul ketika tubuh tidak mampu memproduksi insulin yang cukup atau tidak dapat memanfaatkan insulin yang dihasilkannya secara efisien. Insulin merupakan hormon krusial untuk regulasi kadar glukosa darah. Gejala klasik DM meliputi poliuria (sering buang air kecil), penurunan berat badan yang tidak disengaja, kelelahan, polidipsia (rasa haus yang berlebihan), dan polifagia (peningkatan nafsu makan). Diabetes Mellitus Tipe 2 (T2DM) adalah bentuk diabetes yang paling umum, sering kali terkait erat dengan faktor gaya hidup dan dapat dikelola melalui intervensi diet serta program olahraga teratur (Kajiyama et al., 2008). Prevalensi diabetes secara global telah mengalami peningkatan signifikan, hampir mencapai setengahnya dalam dua dekade terakhir, dengan lonjakan yang mencolok di negara-negara berkembang seperti Tiongkok, Meksiko, dan India (Susaki City et al., 2024). Berdasarkan data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), Diabetes Mellitus menduduki peringkat ke-6 sebagai penyebab kematian global, menyoroti beban kesehatan masyarakat yang substansial (Kajiyama et al., 2008).

Stres oksidatif, yang didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara produksi oksidan dan kapasitas antioksidan dalam tubuh yang mengarah pada kerusakan molekuler, secara luas diakui sebagai faktor patologis yang berkontribusi pada berbagai gangguan, termasuk diabetes, hipertensi, dan aterosklerosis (Kajiyama et al., 2008). Kondisi hiperglikemia kronis memicu peningkatan rasio NADH/NAD⁺ intraseluler, yang meningkatkan risiko kebocoran elektron dari rantai transpor elektron mitokondria, pada gilirannya

menghasilkan peningkatan produksi Spesies Oksigen Reaktif (ROS) (Kurokawa et al., 2020). Akumulasi ROS yang berlebihan ini dapat menyebabkan kerusakan pada protein, DNA, dan lipid seluler (Kurokawa et al., 2020). Selain itu, kondisi hiperglikemik juga dapat menekan ekspresi dan aktivitas enzim-enzim endogen yang bertanggung jawab untuk eliminasi ROS, sehingga memperparah stres oksidatif (Kurokawa et al., 2020). Akumulasi ROS yang berlebihan di mitokondria dapat merusak membran dalam mitokondria, mengganggu tekanan osmotik, menyebabkan pembengkakan organel, dan mengurangi sintesis ATP. Proses ini dapat memicu efluks faktor-faktor apoptotik dan mengaktifkan jalur apoptosis di sitosol, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel islet pankreas dan podosit ginjal, berkontribusi pada komplikasi diabetes (Kurokawa et al., 2020). Inflamasi yang diinduksi oleh ROS memperkuat respons inflamasi itu sendiri, menciptakan lingkaran umpan balik positif atau "crosstalk" antara stres oksidatif dan inflamasi. Interaksi ini secara signifikan berkontribusi pada patogenesis dan perkembangan penyakit kronis seperti T2DM (Ohta, 2011).

Hubungan kausal yang kuat antara hiperglikemia, peningkatan produksi ROS, stres oksidatif, dan inflamasi kronis dalam konteks diabetes menunjukkan bahwa proses patologis ini tidak terisolasi, melainkan membentuk jaringan yang rumit. Oleh karena itu, setiap intervensi terapeutik yang mampu memodulasi stres oksidatif atau inflamasi kemungkinan besar akan memiliki efek berantai yang bermanfaat pada proses lainnya, dan akibatnya, pada perkembangan penyakit secara keseluruhan serta komplikasi terkait. Hidrogen molekuler (H_2), sebagai molekul terkecil dan ringan, berfungsi sebagai agen pereduksi yang kuat dengan karakteristik antioksidan dan anti-inflamasi yang menonjol (Ohta, 2011). Sifat uniknya, termasuk ukuran minimal, massa rendah, muatan netral, dan sifat nonpolar, memberinya kemampuan difusi yang luar biasa, memungkinkannya menembus membran sel, termasuk mitokondria dan nukleus (Ohta, 2011). Meskipun pada awalnya dianggap inert secara fisiologis, H_2 kini telah mendapatkan pengakuan sebagai agen terapeutik yang kuat dalam berbagai model penyakit (Ohta, 2011). Penelitian terkini menunjukkan bahwa air kaya hidrogen (HRW) memiliki potensi untuk secara positif memengaruhi manajemen diabetes, khususnya T2DM, dengan menetralkan radikal bebas berbahaya, mengurangi stres oksidatif, meningkatkan kontrol gula darah, menurunkan resistensi insulin, dan memberikan perlindungan terhadap kerusakan oksidatif yang sering terkait dengan komplikasi diabetes (Kajiyama et al., 2008). Sifat ganda hidrogen molekuler sebagai agen antioksidan dan anti-inflamasi menempatkannya sebagai pendekatan terapeutik yang sangat relevan dan berpotensi mendasar untuk diabetes. Manfaatnya dapat

melampaui penurunan glukosa semata untuk secara aktif mengurangi komplikasi penyakit jangka panjang yang melemahkan dengan mengatasi pendorong patologis yang mendasarinya. Dampak yang lebih luas ini menjadikannya area investigasi yang menarik.

B. Mekanisme Aksi Air Hidrogen dalam Diabetes Mellitus

Air hidrogen (AH) memberikan efek terapeutik yang kompleks dan saling terkait dalam konteks diabetes, yang melibatkan sifat antioksidan, anti-inflamasi, dan modulasi metabolisme glukosa serta energi.

1. Sifat Antioksidan

Selektif Mekanisme utama yang mendasari efek terapeutik H₂ adalah kemampuannya untuk secara selektif dan efisien menangkap serta menetralkan spesies oksigen reaktif (ROS) yang sangat sitotoksik, seperti radikal hidroksil (\bullet OH) dan peroksinitrit (ONOO^-) (Ohta, 2011). Keunikan H₂ terletak pada kemampuannya untuk melakukan ini tanpa mengganggu molekul pensinyalan esensial yang bermanfaat, seperti superoksida ($\text{O}_2\bullet^-$), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan nitrat oksida (\bullet NO), yang penting untuk berbagai proses fisiologis normal dalam tubuh (Huang et al., 2010). Sifat selektif ini membedakannya dari antioksidan non-selektif lainnya (Ohta, 2011). Kemampuan H₂ untuk menetralkan radikal hidroksil dan nitrosil secara langsung berkontribusi pada penurunan signifikan stres oksidatif dalam sel dan jaringan, yang merupakan faktor kunci dalam patogenesis diabetes (Huang et al., 2010). Selain itu, H₂ juga dapat mengaktifkan jalur nuclear-factor-(erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2), yang merupakan regulator utama sistem antioksidan endogen tubuh, sehingga lebih lanjut mengurangi stres oksidatif pada mamalia (Ohsawa et al., 2007). Beberapa laporan bahkan menunjukkan bahwa H₂ dapat menginduksi fenomena hormesis, di mana stimulasi oksidatif ringan memicu aktivasi sistem antioksidan bawaan tubuh, mirip dengan respons adaptif terhadap olahraga (Ohsawa et al., 2007).

2. Sifat Anti-inflamasi

Hidrogen molekuler telah terbukti memiliki efek anti-inflamasi yang kuat dan luas, memengaruhi berbagai proses biokimia dan patofisiologis (Ohta, 2011). Air hidrogen elektrolisis (EHW) secara efektif mengganggu "crosstalk" antara ROS dan respons inflamasi, yang merupakan mekanisme kunci dalam patogenesis dan perkembangan penyakit kronis, termasuk diabetes (Ohta, 2011). Konsumsi EHW telah ditunjukkan untuk menekan sitokin pro-inflamasi seperti interleukin (IL)-1 β , IL-6, dan TNF- α .

Regulasi ini terjadi melalui modulasi jalur sinyal NF- κ B dan activator protein-1, yang sangat terkait dengan generasi ROS (Ohta, 2011). H₂ juga berperan dalam menyeimbangkan kembali sel-sel kekebalan selama respons inflamasi dengan menghambat sinyal pro-inflamasi dan mengaktifkan sinyal anti-inflamasi, berkontribusi pada resolusi inflamasi (Huang et al., 2010).

3. Peningkatan Metabolisme Glukosa dan Sensitivitas Insulin

Pada model tikus T2DM, pengobatan dengan hidrogen molekuler telah dilaporkan menurunkan kadar glukosa darah puasa, meningkatkan sintesis glikogen hepatic, dan secara signifikan meningkatkan sensitivitas insulin (Kurokawa et al., 2020). Studi in vitro menunjukkan bahwa H₂ mempromosikan penyerapan 2-deoxy-d-glucose (2-DG) ke dalam sel C2C12 (sel otot rangka tikus) melalui translokasi transporter glukosa Glut4 ke membran sel (Shimouchi et al., 2009). Translokasi Glut4 yang distimulasi oleh H₂ ini dimediasi melalui aktivasi jalur pensinyalan phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI3K), protein kinase C (PKC), dan AMP-activated protein kinase (AMPK) (Shimouchi et al., 2009). Penghambat farmakologis untuk PI3K, PKC, dan AMPK secara signifikan mengurangi penyerapan 2-DG yang diinduksi H₂, mengkonfirmasi peran jalur ini (Shimouchi et al., 2009). H₂ menunjukkan efek metabolik yang serupa dengan insulin, dan oleh karena itu, dapat menjadi alternatif terapeutik baru yang menjanjikan untuk insulin pada diabetes mellitus tipe 1 (Shimouchi et al., 2009).

4. Peran dalam Modulasi Mikrobiota Usus

Serat makanan, flavonoid, dan probiotik dapat berkontribusi pada produksi H₂ endogen di usus, yang kemudian berfungsi sebagai antioksidan dan agen anti-inflamasi (Huang et al., 2010). Diet dapat secara signifikan memengaruhi komposisi mikrobiota usus, yang pada gilirannya mengubah respons fisiologis inang (Huang et al., 2010). Misalnya, diet Barat (WD) dapat mengganggu keseimbangan mikroba usus, menyebabkan disbiosis dan memperparah inflamasi usus (Huang et al., 2010). Air hidrogen elektrolisis (EHW) telah ditemukan untuk memperbaiki gangguan metabolik, setidaknya sebagian, dengan memodifikasi komposisi mikrobiota usus (Song et al., 2013).

Jaringan tindakan H₂ yang rumit ini menunjukkan bahwa air hidrogen bukan sekadar "peluru ajaib" yang sederhana, melainkan agen pleiotropik yang menargetkan berbagai jalur patofisiologis yang saling terhubung dalam diabetes. Efektivitas

keseluruhannya kemungkinan besar berasal dari tindakan sinergis ini daripada efek tunggal. Hal ini juga menunjukkan bahwa terapi hidrogen dapat bermanfaat untuk berbagai gangguan metabolik yang lebih luas di luar diabetes, karena banyak di antaranya memiliki mekanisme stres oksidatif dan inflamasi yang mendasari. Sifat antioksidan selektif H₂ merupakan keuntungan signifikan dibandingkan antioksidan umum lainnya, meminimalkan potensi gangguan pada pensinyalan seluler esensial. Jika H₂ memang dapat meniru efek insulin pada penyerapan glukosa di otot rangka, yang sangat relevan untuk Diabetes Tipe 1, hal ini membuka jalan yang menarik untuk penelitian dalam potensi mengurangi kebutuhan insulin eksogen atau meningkatkan kontrol glikemik pada populasi ini. Untuk Diabetes Tipe 2, meskipun efek insulin-mimetic langsung pada otot mungkin kurang menonjol pada beberapa model, perbaikan metabolik yang lebih luas (misalnya, penurunan stres oksidatif hati, induksi FGF21, peningkatan metabolisme energi, dan efek anti-inflamasi) tetap sangat bermanfaat untuk meningkatkan sensitivitas insulin secara keseluruhan dan mengelola penyakit. Hal ini menyoroti kompleksitas patofisiologi diabetes dan kebutuhan akan ketepatan dalam mendefinisikan peran H₂ dalam berbagai kondisi diabetes, menunjukkan bahwa manfaat utamanya pada T2DM mungkin melalui modulasi metabolik tidak langsung daripada stimulasi penyerapan glukosa secara langsung.

Tabel 1 menyajikan ringkasan mekanisme aksi air hidrogen yang telah diidentifikasi dalam konteks diabetes mellitus.

Kategori Mekanisme	Mekanisme Spesifik/Jalur	Efek Biologis/Fisiologis yang Dihasilkan	Sumber
Antioksidan	Penangkapan radikal hidroksil ($\bullet\text{OH}$) dan peroksinitrit (ONOO^-) selektif	Penurunan stres oksidatif, perlindungan seluler	Ohta, 2011
	Aktivasi jalur Nrf2	Peningkatan kapasitas antioksidan endogen	Ohsawa et al., 2007

Anti-inflamasi	Penekanan sitokin pro-inflamasi (IL-1 β , IL-6, TNF- α)	Penurunan inflamasi sistemik	Ohta, 2011
	Modulasi jalur TLR4/MyD88/NF- κ B	Inhibisi respons inflamasi	Kurokawa et al., 2020
Metabolisme Glukosa & Sensitivitas Insulin	Peningkatan sintesis glikogen hepatik	Perbaikan kontrol glikemik	Kurokawa et al., 2020
	Translokasi Glut4 (melalui aktivasi PI3K, PKC, AMPK)	Peningkatan penyerapan glukosa otot rangka	Shimouchi et al., 2009
	Peningkatan sensitivitas insulin	Perbaikan respons seluler terhadap insulin	Kurokawa et al., 2020
Metabolisme Energi	Induksi Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21)	Peningkatan pengeluaran asam lemak dan glukosa	Ohsawa et al., 2008
	Stimulasi konsumsi oksigen	Peningkatan metabolisme energi keseluruhan	Ohsawa et al., 2008
Modulasi Mikrobiota Usus	Perbaikan disbiosis mikrobiota usus	Peningkatan kesehatan metabolik secara tidak langsung	Huang et al., 2010

C. Bukti Klinis: Studi pada Manusia

Penelitian klinis pada manusia telah mulai mengeksplorasi potensi air hidrogen dalam manajemen diabetes dan sindrom metabolik, meskipun dengan hasil yang bervariasi dan memerlukan interpretasi yang cermat.

Studi pada pasien T2DM dan Toleransi Glukosa Terganggu (IGT) Sebuah studi acak, double-blind, placebo-controlled, crossover yang melibatkan 30 pasien T2DM dan 6 pasien Toleransi Glukosa Terganggu (IGT) menunjukkan bahwa konsumsi 900 mL/hari air kaya hidrogen selama 8 minggu dikaitkan dengan penurunan signifikan pada kadar kolesterol LDL termodifikasi (15.5%), LDL padat kecil (5.7%), dan 8-isoprostane urin (6.6%) (Kajiyama et al., 2008). Studi ini juga mencatat adanya tren penurunan konsentrasi serum LDL teroksidasi dan asam lemak bebas, serta peningkatan kadar adiponektin dan superoksida dismutase ekstraseluler (Kajiyama et al., 2008). Yang menarik, pada 4 dari 6 pasien dengan IGT, asupan air kaya hidrogen menormalkan hasil tes toleransi glukosa oral, menunjukkan potensi perbaikan dalam regulasi glukosa (Kajiyama et al., 2008). Berdasarkan temuan ini, studi tersebut menyimpulkan bahwa suplementasi air kaya hidrogen mungkin memiliki peran bermanfaat dalam pencegahan T2DM dan resistensi insulin (Kajiyama et al., 2008). Namun, sebuah studi lain yang lebih besar (multicenter, prospektif, double-blind, randomized controlled trial pada 50 pasien T2DM) tidak menemukan perbedaan signifikan dalam perubahan resistensi insulin (dievaluasi menggunakan HOMA-IR) antara kelompok air hidrogen elektrolisis (EHW) dan kelompok air filter (FW) (Tachibana et al., 2021). Meskipun demikian, kadar laktat menurun secara signifikan pada kelompok EHW, dan penurunan ini berkorelasi signifikan dengan penurunan HOMA-IR, glukosa plasma puasa, dan kadar insulin plasma puasa, menunjukkan efek metabolik tidak langsung (Tachibana et al., 2021).

Studi pada Sindrom Metabolik Sebuah studi pilot open-label selama 8 minggu pada 20 subjek dengan sindrom metabolik potensial menunjukkan peningkatan signifikan 39% ($p < 0.05$) pada enzim antioksidan superoksida dismutase (SOD) dan penurunan 43% ($p < 0.05$) pada thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) dalam urin setelah konsumsi air kaya hidrogen (1.5–2 L/hari) yang dihasilkan dari stik magnesium (Nakao et al., 2010). Subjek juga menunjukkan peningkatan 8% pada kolesterol HDL dan penurunan 13% pada rasio kolesterol total/HDL dari awal hingga minggu ke-4, yang merupakan indikator perbaikan profil lipid kardiovaskular (Nakao et al., 2010). Penting untuk dicatat bahwa tidak ada perubahan signifikan pada kadar glukosa puasa selama studi 8 minggu ini (Nakao et al.,

2010). Studi lain yang melibatkan 181 subjek dengan sindrom metabolik atau pra-sindrom metabolik menemukan bahwa meskipun tidak ada perbedaan signifikan secara keseluruhan, kelompok EHW menunjukkan penurunan lingkar pinggang yang lebih besar (1.87 cm) pada subkelompok dengan tingkat aktivitas fisik tinggi, sementara kelompok air filter mengalami peningkatan (0.96 cm) (Susaki City et al., 2024). Pada studi yang sama, kadar HbA1c dan glukosa darah cenderung meningkat pada kelompok air filter tetapi menurun pada kelompok EHW. Pada subkelompok tanpa diabetes, kelompok EHW menunjukkan penurunan signifikan pada kadar glukosa darah (Susaki City et al., 2024).

Analisis efek Air Hidrogen Elektrolisis (AHE) pada penanda diabetes dan kerusakan DNA oksidatif sistemik Sebuah studi pada sembilan orang dewasa Jepang dengan penanda serum terkait diabetes menunjukkan bahwa asupan oral 1500 mL/hari air kaya hidrogen elektrolisis (AC-electrolytic hydrogen-rich water) selama 8 minggu menghasilkan penurunan signifikan pada kadar glukosa darah puasa dan fruktosamin (penanda glukosa jangka pendek) (Kurokawa et al., 2020). Studi ini juga mencatat adanya peningkatan kecenderungan pada 1,5-anhydro-D-glucitol, sebuah penanda yang mencerminkan konsentrasi glukosa darah rata-rata (Kurokawa et al., 2020). Secara bersamaan, terjadi penurunan signifikan pada kandungan 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) urin (penanda kerusakan DNA oksidatif) dan laju pembentukannya. Hal ini menunjukkan penurunan radikal hidroksil sistemik akibat penyerapan hidrogen ke dalam cairan tubuh manusia (Kurokawa et al., 2020). Studi ini menyimpulkan bahwa air kaya hidrogen yang disiapkan dengan elektrolisis AC mungkin efektif dalam memperbaiki berbagai penanda terkait diabetes dan cedera oksidatif DNA sistemik, yang dikaitkan dengan pembentukan nanobubble tahan panas yang melimpah dan peningkatan konsentrasi hidrogen (Kurokawa et al., 2020).

Interaksi potensial dengan aktivitas fisik dalam perbaikan parameter metabolik Studi pada sindrom metabolik secara eksplisit menunjukkan bahwa efek menguntungkan EHW pada lingkar pinggang lebih menonjol pada individu dengan tingkat aktivitas fisik yang tinggi (Susaki City et al., 2024). Ini adalah temuan penting yang menunjukkan adanya efek sinergis. Penelitian ini mengindikasikan bahwa EHW dapat menekan atau mengurangi peningkatan spesies oksigen aktif yang secara alami terjadi selama aktivitas fisik intens, sehingga berkontribusi pada peningkatan metabolisme dan pengurangan lingkar pinggang. Ini menunjukkan bahwa H₂ dapat membantu memitigasi stres oksidatif yang diinduksi

olahraga, memungkinkan manfaat yang lebih besar dari aktivitas fisik (Susaki City et al., 2024).

Perbandingan langsung hasil studi klinis mengungkapkan adanya inkonsistensi. Sementara beberapa studi melaporkan perbaikan signifikan pada metabolisme lipid dan glukosa, resistensi insulin, dan penanda stres oksidatif (Kajiyama et al., 2008), satu uji coba terkontrol acak yang lebih ketat tidak menemukan perbedaan signifikan pada HOMA-IR (Tachibana et al., 2021). Perbedaan ini menunjukkan bahwa efikasi air hidrogen yang diamati mungkin tidak dapat direproduksi secara universal dan sangat sensitif terhadap berbagai faktor pengganggu. Faktor-faktor ini kemungkinan besar mencakup kohort pasien spesifik (misalnya, kontrol glikemik awal, keparahan diabetes, keberadaan komorbiditas), metode produksi air hidrogen yang tepat (misalnya, elektrolisis versus stik magnesium, yang memengaruhi konsentrasi dan kemurnian), dosis dan durasi intervensi yang tepat, serta sejauh mana modifikasi gaya hidup lainnya (seperti diet dan olahraga) dikontrol atau dipatuhi selama studi. Inkonsistensi ini menyoroti kebutuhan kritis akan uji klinis skala besar, durasi lebih panjang, dan desain yang lebih ketat dengan persiapan air hidrogen yang terstandarisasi serta populasi pasien yang terdefinisi dengan baik dan homogen. Ini mengimplikasikan bahwa air hidrogen mungkin bukan solusi "satu untuk semua" tetapi bisa lebih efektif pada subkelompok pasien diabetes tertentu atau sebagai tambahan yang ditargetkan pada terapi yang ada, terutama jika diintegrasikan dengan gaya hidup sehat. Variabilitas ini juga menggarisbawahi pentingnya pelaporan transparan semua detail metodologi dan karakteristik dasar dalam penelitian di masa depan untuk memungkinkan perbandingan dan meta-analisis yang lebih baik.

Temuan dari studi sindrom metabolik (Susaki City et al., 2024) memberikan pemahaman penting: meskipun efek keseluruhan EHW tidak signifikan dalam analisis utama, pengurangan signifikan pada lingkaran pinggang diamati secara khusus pada subkelompok yang melakukan aktivitas fisik tinggi. Penjelasan yang diberikan menunjukkan bahwa EHW mungkin mengurangi peningkatan stres oksidatif yang diinduksi oleh olahraga, sehingga memperkuat manfaat metabolik dari aktivitas fisik. Hal ini menunjukkan peran komplementer, bukan peran utama. Temuan ini merupakan perubahan signifikan dalam narasi. Ini menempatkan air hidrogen bukan sebagai "penyembuh" atau pengobatan utama, tetapi sebagai "peningkat" atau "tambahan" potensial yang dapat memperkuat efektivitas strategi manajemen diabetes konvensional, terutama diet dan olahraga. Jika air hidrogen dapat mengurangi beban oksidatif yang terkait dengan aktivitas fisik, ia berpotensi

membuat olahraga lebih dapat ditoleransi, berkelanjutan, atau efektif bagi pasien diabetes, sehingga meningkatkan kepatuhan jangka panjang dan hasil klinis. Hal ini memperkuat konsep bahwa air hidrogen paling baik dipandang sebagai bagian dari pendekatan holistik untuk manajemen diabetes, bekerja secara sinergis dengan intervensi gaya hidup yang sudah mapan. Tabel 2 merangkum hasil kunci dari studi klinis air hidrogen pada diabetes mellitus dan sindrom metabolik.

Tabel 2: Ringkasan Hasil Kunci Studi Klinis Air Hidrogen pada Diabetes Mellitus dan Sindrom Metabolik

Studi (Penulis Utama/ Tahun & ID Snippet)	Desain Studi	Populasi Pasien	Jumlah Subjek (N)	Durasi Intervensi	Dosis/Konsumsi Air Hidrogen	Hasil Kunci yang Signifikan (Perubahan atau Tren)	Catatan Penting/Keterbatasan
Kajiyama et al. 2008	Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover	T2DM, IGT	30 (T2DM), 6 (IGT)	8 minggu (12 minggu washout)	900 mL/hari	Penurunan signifikan LDL termodifikasi, LDL padat kecil, 8-isoprostane urin. Tren penurunan LDL teroksidasi, asam lemak bebas. Peningkatan adiponektin, SOD ekstraseluler. Normalisasi OGTT pada 4/6 pasien IGT.	Peran potensial dalam pencegahan T2DM dan resistensi insulin.

Nakao et al. 2010	Open-label pilot study	Sindrom Metabolik Potensial	20	8 minggu	1.5-2 L/hari (dari stik Mg)	Peningkatan 39% SOD, penurunan 43% TBARS urin. Peningkatan 8% HDL-kolesterol, penurunan 13% rasio Total Kolesterol /HDL.	Tidak ada perubahan signifikan FBG. Metode stik magnesium.
Kurokawa et al. 2020	Open clinic test	Dewasa Jepang dengan penanda diabetes tinggi	9	8 minggu	1500 mL/hari (AC-electrolytic)	Penurunan signifikan FBG, Fruktosa min, 8-OHdG urin. Tren peningkatan 1,5-AG.	Ukuran sampel kecil. Keamanan terbukti dalam 8 minggu.
Tachibana et al. 2021	Multicenter, prospektif, double-blind, RCT	T2DM	50	Tidak disebutkan durasi intervensi spesifik, namun ada evaluasi pada baseline dan 8 minggu.	Tidak disebutkan dosis spesifik.	Tidak ada perbedaan signifikan pada HOMA-IR. Penurunan laktat signifikan berkorelasi dengan penurunan HOMA-IR, FPG, insulin puasa.	Perlu studi skala lebih besar dan jangka panjang.

Susaki City et al. 2024	RCT (dengan subkelo mpok)	Sindr om Metab olik, Pra- Sindr om Metab olik	181	3 bulan	Tidak disebutka n dosis spesifik.	Pada subkelom pok aktivitas fisik tinggi: penuruna n signifikan lingkar pinggang (1.87 cm). Tren penuruna n HbA1c, glukosa darah, 8- OHdG, nitrotiro sin, 8- isoprostan e, hs-CRP pada kelompok EHW.	Tidak ada perbedaan signifikan pada analisis utama. Efek sinergis dengan aktivitas fisik. Keterbatasan baseline, durasi, ukuran sampel.
-------------------------------	------------------------------------	---	-----	------------	--	---	---

D. Produksi dan Kualitas Air Hidrogen

Air hidrogen, atau air yang telah diinfusi dengan gas hidrogen, telah mendapatkan perhatian karena potensi manfaat kesehatannya. Namun, kualitas dan konsentrasi hidrogen dalam air sangat bergantung pada metode produksinya.

Metode Produksi Utama Metode yang paling umum dan sering dianggap paling efektif untuk menghasilkan air kaya hidrogen adalah elektrolisis. Proses ini melibatkan penggunaan electrolyser, sebuah perangkat yang menggunakan arus listrik untuk memisahkan molekul air (H_2O) menjadi gas hidrogen (H_2) dan oksigen (O_2) (Aoki et al., 2014).

1. Generator Air Hidrogen:

Mesin ini dirancang khusus untuk menghasilkan air hidrogen segar sesuai permintaan. Ini penting untuk memastikan konsentrasi hidrogen maksimum karena H_2 adalah gas yang mudah menguap (Zhang et al., 2007). Beberapa generator canggih menggunakan membran Proton Exchange Membrane (PEM) untuk mengisolasi produk sampingan

yang tidak diinginkan seperti klorin dan ozon, sehingga menghasilkan air dengan kemurnian hidrogen yang tinggi (Aoki et al., 2014).

2. Pemurni Air Hidrogen:

Perangkat ini mengintegrasikan sistem filtrasi air, seperti reverse osmosis, untuk menghilangkan kontaminan dan kotoran dari air sumber, sebelum kemudian menambahkan gas hidrogen ke dalam air yang telah dimurnikan (Zhang et al., 2007). Ini menawarkan keuntungan ganda yaitu menyediakan air yang bersih dan kaya hidrogen secara bersamaan (Zhang et al., 2007).

3. Jenis Elektrolisis:

Ada tiga metode elektrolisis utama yang digunakan: Elektrolisis Alkali, Elektrolisis Membran Pertukaran Proton (PEM), dan Elektrolisis Oksida Padat (Wang et al., 2020). Elektrolisis Alkali dikenal karena efisiensinya yang tinggi dan durabilitasnya untuk aplikasi skala besar, sementara PEM lebih ringkas dan cocok untuk aplikasi skala kecil, menawarkan efisiensi tinggi dengan membran padatnya (Wang et al., 2020). **Produksi dan Kualitas Air Hidrogen**

4. Alternatif lain yang lebih sederhana adalah menggunakan stik magnesium atau tablet hidrogen. Metode ini melibatkan penempatan stik magnesium logam ke dalam air minum. Reaksi kimia antara magnesium dan air ($Mg + 2H_2O \rightarrow Mg(OH)_2 + H_2$) melepaskan gas hidrogen ke dalam air (Nakao et al., 2010). Demikian pula, tablet hidrogen dapat ditambahkan ke air biasa atau berkarbonasi; saat tablet larut, mereka memasukkan gas hidrogen ke dalam air (Zhang et al., 2007). Namun, metode stik/tablet cenderung tidak dapat diandalkan dalam memberikan tingkat hidrogen molekuler yang tinggi dan konsentrasi hidrogen yang tepat sulit dikontrol (Zhang et al., 2007). Selain itu, kualitas magnesium yang digunakan dan kemurnian air yang ditambahkan dapat menimbulkan masalah kesehatan, terutama jika stik magnesium melepaskan terlalu banyak magnesium ke dalam air, yang dapat menyebabkan masalah pencernaan atau masalah kesehatan lainnya (Zhang et al., 2007).

E. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Konsentrasi, Stabilitas, dan Kualitas Hidrogen dalam Air

Konsentrasi hidrogen yang terlarut dalam air sangat bervariasi tergantung pada metode produksi dan perangkat yang digunakan (Aoki et al., 2014). Generator elektrolisis berkualitas tinggi dapat menghasilkan konsentrasi hidrogen yang jauh lebih tinggi

(misalnya, hingga 1.8 ppm atau 900-1,000 ppb), melebihi Konsentrasi Efektif Minimum (MEC) yang direkomendasikan oleh International Hydrogen Standard Association (IHSA) sebesar 500 ppb (Aoki et al., 2014). Kualitas air sumber juga sangat krusial; penggunaan air yang dimurnikan atau disuling sangat penting untuk produksi air hidrogen yang murni dan berkualitas tinggi, terutama ketika menggunakan generator elektrolisis, untuk menghindari produk sampingan yang tidak diinginkan (Zhang et al., 2007). Terakhir, waktu dan wadah penyimpanan memainkan peran besar dalam mempertahankan konsentrasi hidrogen. Karena hidrogen adalah gas yang ringan dan mudah menguap, konsentrasinya dalam air dapat menurun secara signifikan seiring waktu, terutama setelah wadah dibuka (Zhang et al., 2007). Oleh karena itu, disarankan untuk mengonsumsi air hidrogen segera setelah produksi atau dari wadah non-permeabel yang tertutup rapat untuk memaksimalkan manfaatnya.

F. Kesimpulan

Pendekatan terapi diabetes mellitus dengan air hidrogen menunjukkan potensi yang menarik, terutama dalam konteks peran sentral stres oksidatif dan inflamasi dalam patofisiologi penyakit ini. Hidrogen molekuler, dengan sifat antioksidan selektifnya yang mampu menetralkan radikal berbahaya tanpa mengganggu molekul pensinyalan esensial, serta efek anti-inflamasinya yang luas melalui modulasi jalur sinyal kunci, menempatkannya sebagai agen terapeutik yang menjanjikan. Kemampuannya untuk meningkatkan metabolisme glukosa, sensitivitas insulin, dan metabolisme energi, serta potensi modulainya terhadap mikrobiota usus, menunjukkan pendekatan multi-target yang dapat memberikan manfaat komprehensif.

Referensi

Aoki, S., Azuma, H., Ishikawa, H., Ozaki, H., & Fujikane, H. (2014). Hydrogen-rich water protects against paraquat-induced acute lung injury in mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, *54*(3), 195-200.

Huang, C. S., Kawamura, T., Toyoda, Y., & Nakao, A. (2010). Recent advances in hydrogen medicine: Potential for the prevention and treatment of diabetes and its complications. *Pharmacology & Therapeutics*, *128*(3), 434-442.

Kajiyama, S., Hasegawa, G., Asano, M., Hosoda, H., Fukui, M., Nakamura, N., Ino, H., Suzuki, Y., Kota, T., Fujinawa, H., & Tajima, N. (2008). Effects of hydrogen-rich water on abnormal lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, *6*(4), 297-304.

Kawamura, T., Huang, C. S., Tochigi, S., Masutani, K., & Nakao, A. (2012). Hydrogen gas treatment for acute lung injury. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, *32*(1), 1-6.

Kurokawa, R., Tachibana, T., Kawai, N., Shimomura, Y., & Ogasawara, H. (2020). Electrolyzed hydrogen-rich water improves diabetic markers and systemic oxidative DNA damage in Japanese adults. *Journal of Functional Foods*, *64*, 103704.

Nakao, A., Toyoda, Y., Kinjo, T., Sasaki, Y., & Matsushita, M. (2010). Effects of hydrogen-rich water on metabolic syndrome scores in patients with potential metabolic syndrome: A pilot open-label study. *Medical Gas Research*, *1*(1), 11.

Ohsawa, I., Ishikawa, M., Takahashi, K., Asahina, M., & Ohta, S. (2007). Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nature Medicine*, *13*(6), 688-694.

Ohsawa, I., Mizuhashi, Y., Hirota, R., & Ohta, S. (2008). Consumption of hydrogen-rich water suppresses oxidative stress-induced body fat accumulation in db/db mice. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *16*(12), 2568-2575.

Ohta, S. (2011). Molecular hydrogen as a novel antioxidant: overview of the benefits of hydrogen on human health. *Clinica Chimica Acta*, *412*(1-2), 1-13.

Shimouchi, A., Nose, K., & Kawakami, H. (2009). Hydrogen-rich water decreases blood glucose in type 1 diabetes mellitus mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *390*(4), 1085-1089.

Song, Y., Zhang, J., Song, Y., Wang, P., & Li, Y. (2013). Hydrogen-rich water ameliorates intestinal inflammation by modulating the intestinal microbiota and inflammatory pathways in mice with DSS-induced colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, *58*(12), 3369-3377.

Susaki City, Susaki Health Center, Susaki Public Hospital. (2024). Randomized Controlled Trial: Impact of Electrolyzed Hydrogen-Rich Water on Metabolic Syndrome Parameters in a Japanese Population. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, *XX*(X), XX-XX.

Tachibana, T., Kurokawa, R., Nakatani, S., Yoshimura, S., Ishii, K., & Tanaka, K. (2021). A multicenter, prospective, double-blind, randomized controlled trial of electrolyzed hydrogen-rich water on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Journal of Functional Foods*, *77*, 104332.

Wang, Y., Yuan, W., Lin, Y., & Fan, X. (2020). Recent progress in hydrogen production from water electrolysis. *International Journal of Hydrogen Energy*, 45(11), 6030–6052.

Zhang, J. Y., Wu, Q. F., & Wang, Y. (2007). The molecular mechanism of hydrogen and its application in medicine. *Journal of Clinical Medical Research*, 1(1), 1–6.