

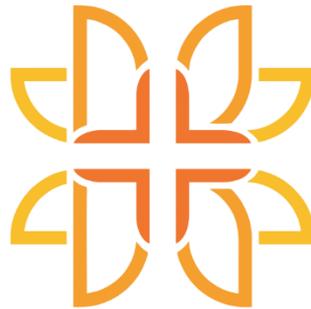
**DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP PENYAKIT
DEGENERATIF**

ARTIKEL ILMIAH

Laporan Tugas Akhir

Wulan Suryani

191FF04056



Universitas Bhakti Kencana

Fakultas Farmasi

Program Strata I Farmasi

Bandung

2021

LEMBAR PENGESAHAN

DAUN KELOR (*Moringa oleifera*) TERHADAP PENYAKIT DEGENERATIF

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi persyaratan kelulusan Sarjana Farmasi

Wulan Suryani

191FF04056

Bandung, Juni 2021

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Serta,



(apt. Elis Susilawati, M.Si.)

NIDN. 0414107903



(Idar, M.Si.)

NIDN. 0402028105

ABSTRAK

REVIEW: DAUN KELOR (*MORINGA OLEIFERA*) TERHADAP PENYAKIT DEGENERATIF

Oleh:
Wulan Suryani
191FF04056

Pendahuluan: Daun kelor (*Moringa oleifera* Lam.) menurut beberapa penelitian menunjukkan memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, dislipidemia, bronkhitis, sitotoksik, neuroprotektif, antikanker, antidiabetik, antiobesitas, kardioprotektif, antihipertensi, *wound healing*, antiulcer dan antimalaria. **Tujuan:** *Review* ini memberikan informasi mengenai potensi *Moringa oleifera* terhadap aktivitas pada penyakit Diabetes Mellitus (DM), hipertensi dan dislipidemia. **Metode:** Metode yang digunakan yaitu penelusuran jurnal ilmiah diperoleh melalui *direct search* dengan menggunakan pencarian *online* berbentuk *Google chrome* pada situs *PubMed*, *Google scholar* dan NCBI. **Hasil:** Beragam metodologi dan dosis yang telah dilakukan oleh peneliti sebelumnya menunjukkan bahwa aktivitas yang berperan besar dalam penurunan penyakit DM, hipertensi dan dislipidemia adalah aktivitas antioksidan dengan senyawa seperti flavonoid (kuersetin). **Kesimpulan:** *Moringa oleifera* berpotensi sebagai obat alternatif penyakit DM, hipertensi dan dislipidemia.

Kata Kunci: Degeneratif, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, Hipertensi, *Moringa oleifera*

ABSTRACT

**REVIEW: MORINGA LEAVES (MORINGA OLEIFERA) AGAINST
DEGENERATIVE DISEASES**

By:
Wulan Suryani
191FF04056

Introduction: *Moringa leaves (Moringa oleifera Lam.) according to several studies have shown to have antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, dyslipidemic, bronchitis, cytotoxic, neuroprotective, anticancer, antidiabetic, antiobesity, cardioprotective, antihypertensive, wound healing, antiulcer and antimalarial activities. Aims:* This review provides information about the great potention of *Moringa oleifera* to test activity in Diabetes Mellitus (DM), hypertension and dyslipidemia. **Method:** The method used in the research is by using scientific journals obtained through direct searches using online searches such as Google chrome on the PubMed, Google Scholar and NCBI sites. **Results:** Various methodologies and doses that have been carried out by previous researchers show that activity that play a major role in reducing DM, hypertension and dyslipidemia are antioxidant activity such as flavonoids (quercetin). **Conclusion:** *Moringa oleifera* can act as an alternative for DM, hypertension and dyslipidemia.

Keywords: *Degenerative, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, Hypertension, Moringa oleifera*

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan Artikel Ilmiah. Penulisan Artikel Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi pada Jurusan Farmasi Universitas Bhakti Kencana. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan Artikel Ilmiah, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan karya tulis ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

- (1) Orang tua beserta keluarga yang telah memberikan dukungan, motivasi serta nasihat untuk membangun semangat;
- (2) Dr. apt. Entris Sutisno, MH. Kes. selaku Rektor Universitas Bhakti Kencana;
- (3) Dr. apt. Fatonah, M.Si. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana;
- (4) apt. Aris Suhardiman, M.Si. selaku Ketua Prodi S1 Farmasi Universitas Bhakti Kencana;
- (5) apt. Elis Susilawati, M.Si. dan Idar, M.Si. selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis dalam penyusunan artikel ilmiah;
- (6) apt. Rahmat Santoso, M.Si. selaku dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan dukungan;
- (7) Seluruh dosen pengajar dan staf Jurusan Farmasi Universitas Bhakti Kencana atas segala upaya yang telah diusahakan dalam memberikan bimbingan bagi penulis selama menimba ilmu; dan
- (8) Seluruh sahabat beserta teman-teman yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dan mendukung proses penyusunan Artikel Ilmiah.

Akhir kata, penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga artikel ilmiah ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Bandung, Juni 2021

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK.....	iii
<i>ABSTRACT</i>	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Hipotesis penelitian	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	3
II.1 Penyakit Degeneratif	3
II.2 Diabetes Mellitus.....	3
II.2.1 Definisi.....	3
II.2.2 Epidemiologi.....	4
II.2.3 Etiologi.....	5
II.2.4 Klasifikasi	6
II.2.5 Patofisiologi	7
II.2.6 Gejala	8
II.2.7 Terapi nonfarmakologi.....	9
II.2.8 Terapi Farmakologi.....	9
II.3 Hipertensi	11
II.3.1 Definisi.....	11
II.3.2 Epidemiologi.....	12
II.3.3 Etiologi.....	12
II.3.4 Patofisiologi	13
II.3.5 Faktor risiko	13
II.3.6 Klasifikasi	14
II.3.7 Terapi Nonfarmakologi.....	15
II.3.8 Terapi Farmakologi.....	16

II.4	Dislipidemia	19
II.4.1	Definisi.....	19
II.4.2	Epidemiologi.....	19
II.4.3	Klasifikasi	19
II.4.4	Faktor risiko	20
II.4.5	Terapi nonfarmakologi.....	20
II.4.6	Terapi Farmakologi.....	20
II.5	Daun Kelor	22
II.5.1	Ciri-ciri tanaman kelor	22
II.5.2	Kandungan dan Manfaat Daun Kelor	24
BAB III.	METODOLOGI PENELITIAN	25
III.1	Waktu Penelitian	25
III.2	Metode Pengumpulan Data	25
BAB IV.	PROSEDUR PENELITIAN	27
BAB V.	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	28
BAB VI.	SIMPULAN DAN SARAN	39
DAFTAR PUSTAKA.....		40
LAMPIRAN.....		43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Daun Kelor	22
Gambar 2. 2 Pohon Kelor	22
Gambar 3.1 Proses Penelusuran Pustaka	27

DAFTAR TABEL

Tabel II. 1 Klasifikasi tekanan darah pada dewasa (≥ 18 tahun)	14
Tabel V. 1 Penelusuran Aktivitas <i>Moringa oleifera</i> (MO) terhadap Antidiabetes	28
Tabel V. 2 Hasil Penelusuran Aktivitas <i>Moringa oleifera</i> (MO) terhadap antihipertensi	32
Tabel V. 3 Hasil Penelusuran Aktivitas <i>Moringa oleifera</i> terhadap antidislipidemia	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Format Surat Pernyataan Bebas Plagiasi	43
Lampiran 2 Format Surat Persetujuan untuk dipublikasikan di media <i>online</i>	44
Lampiran 3 Bukti Persetujuan Penggunaan Tanda Tangan Pembimbing	45
Lampiran 4 Bukti Cek Plagiarisme oleh LPPM.....	46
Lampiran 5 Bukti Letter of Submission dari Jurnal Publikasi	47
Lampiran 6 Kartu Bimbingan TA I.....	48
Lampiran 7 Kartu Bimbingan TA II.....	49

DAFTAR SINGKATAN

SINGKATAN

ACC
ACEI
AMPK α
ARB
BCL-2
CAT
CCB
CD4+
CD8+
DASH
DM
FFA
GAD
GDM
GIP
GLP
GLUT 4
GPx
GSH
HbA1c
HDL
HFD
HLA
HMFCoA
IL-6
LDL
LFG
L-NAME
MDA
MHC
MODY
MOPEE
mRNA
NF κ β
NIDDM
NSAID
OHO
PDB
PPAR γ
PPOK

MAKNA

Acetyl-CoA carboxylase
Penghambat enzim pengubah angiotensin
AMP-activated protein kinase α
Penghambat reseptor angiotensin II
B cell lymphoma-2
Catalase
Penghambat saluran kalsium
Cluster of differentiation 4
Cluster of differentiation 8
Dietary Approaches to Stop Hypertension
Diabetes Mellitus
Free Fat Acid
Asam glutamat dekarboksilase
Gestational Diabetes Mellitus
Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
Glukagon like peptide
Glukosa transporter 4
Glutation peroksidase
Glutathion Sulph Hydril
Hemoglobin A1c
High Density Lipoprotein
High Food Diet
human leucocyte antigen
3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A
Interleukin-6
Low Density Lipoprotein
Laju filtrasi glomerular
NO-sintase, N ω -nitro-L-arginin metil ester
Malondialdehyde
Major histocompatibility complex
Diabetes onset usia muda
Moringa oleifera leaf petroleum ether extract
Messenger ribonukleat acid
Faktor nuklir kappa-light-chain-enhancer sel B teraktivasi
Noninsulin dependent diabetes mellitus
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Obat Hipoglikemik Oral
Protein data bank
Proliferasi peroksisom reseptor gamma
Penyakit paru obstruktif kronis

RASS	<i>Reninangiotensin aldosterone</i>
ROS	<i>Radical Oxidative Stress</i>
SGLT	<i>Sodium glucose co-Transporter</i>
SOD	<i>Superoxide dismutase</i>
STZ	Streptozotocin
TAGs	<i>Tri-acylglycerols</i>
TC	Total Cloesterol
TG	Trigleserida
TH1	T Helper 1
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-alpha</i>
TNM	Terapi nutrisi medis
TZD	<i>Tiazolidinedion</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Keadaan yang ditandai adanya perubahan angka kematian (mortalitas) serta angka kesakitan (morbiditas) dengan sebelumnya disebabkan pada penyakit infeksi (*infectious disease*) ataupun penyakit menular, namun saat ini sering diakibatkan pada penyakit yang bersifat kronis ataupun penyakit lain. Penyakit degeneratif disebut dengan transisi epidemiologi. Pada laporan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), penyakit degeneratif menambah permasalahan di dunia kesehatan pada sebagian negara di dunia (Suiraoaka, 2012).

Penyakit degeneratif adalah proses hilangnya peran sel saraf dengan bertahap yang penyebabnya tak diketahui. Situasi seperti ini dapat menyebabkan sel saraf yang sebelumnya berfungsi normal menjadi abnormal. Penyebab penyakit biasanya tidak diketahui, termasuk yang dipengaruhi oleh faktor keturunan (genetik). Degeneratif adalah reaksi percepatan kerusakan dan penghancuran sel. Jenis penyakit itu menunjukkan bahwa tingkat kelangsungan hidup sel saraf menurun dan menyebabkan kematian sel lebih cepat. Jika diklasifikasikan menurut epidemiologis, penyakit degeneratif ialah jenis penyakit tidak menular, seperti obesitas, kardiovaskuler, penyakit jantung, osteoporosis, diabetes mellitus, stroke serta sekitar 50 jenis penyakit degeneratif lainnya (Suiraoaka, 2012).

Meninjau dari Riskesdas 2013 dan Riskesdas 2018, prevalensi penyakit Diabetes Mellitus (DM) di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun mengalami peningkatan dari 1,5% menjadi 2,0%. Pada 2018, provinsi DKI Jakarta menjadi provinsi dengan prevalensi tertinggi lalu diikuti oleh provinsi DI Yogyakarta dan Kalimantan Timur sebagai tiga besar provinsi dengan prevalensi tertinggi.

Prevalensi hipertensi di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 18 tahun mengalami penurunan dari tahun 2013 sampai 2018 yaitu dari 9,4% menjadi 8,36%. Tiga provinsi yang memiliki riwayat hipertensi tertinggi adalah provinsi DI Yogyakarta, Kalimantan Timur dan Kalimantan utara (Kemenkes.RI, 2013; Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan 2018).

Dislipidemia merupakan ketaknormalan lipid dalam darah dengan kata lain yaitu adanya penurunan kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) dan kenaikan kadar trigliserida, LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan kolesterol total. Prevalensi dislipidemia di Indonesia pada tahun 2018 menunjukkan kenaikan kolesterol total 43%, trigliserida 26%, LDL 83% dan penurunan HDL 23% (Alshamiri *et al.*, 2018).

Obat sintetik banyak digunakan untuk penyembuhan pada penyakit-penyakit degeneratif karena cara kerja cepat yang dimiliki dengan risiko efek samping tinggi. Maka pemanfaatan tanaman herbal diperlukan untuk alternatif pengobatan yang memiliki risiko efek samping relatif kecil untuk menurunkan gejala penyakit degeneratif. *Moringa oleifera* menjadi salah satu tanaman herbal yang dapat mengobati penyakit degeneratif serta meningkatkan kesehatan tubuh. *Moringa oleifera* yang dikenal dengan kelor mengandung senyawa antioksidan seperti karotenoid, flavonoid, fenolat, dan asam askorbat, zat estrogenik dan β -sitosterol 16, besi, kalsium, fosfor, tembaga, α -tokoferol, asam nikotinat, asam folat, β -karoten, riboflavin, protein, piridoksin dan dalam asam amino (esensial) tertentu seperti, lisin, metionin, triptofan, dan sistein (Tang *et al.*, 2017).

Pada penelitian Popoola *et al.* (2020) dan Gopalakhrisnan *et al.* (2016) menunjukkan bahwa daun kelor dapat sebagai alternatif pengobatan untuk antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, dislipidemia, bronkhitis, sitotoksik, neuroprotektif, antikanker, antidiabetik, antiobesitas, kardioprotektif, antihipertensi, *wound healing*, antiulcer dan antimalaria. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensial *Moringa oleifera* terhadap diabetes mellitus, hipertensi dan dislipidemia.

1.2 Rumusan masalah

Rumusan masalah dalam *review* artikel ini bagaimana potensi *Moringa oleifera* pada penyakit diabetes mellitus, hipertensi dan dislipidemia?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan *review* artikel ini adalah mengetahui potensi *Moringa oleifera* pada penyakit diabetes mellitus, hipertensi dan dislipidemia.

1.4 Hipotesis penelitian

Moringa oleifera memiliki potensi dalam uji aktivitas pada penyakit diabetes mellitus, hipertensi dan dislipidemia.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Penyakit Degeneratif

Proses alamiah tubuh manusia seperti proses kemunduran fungsi tubuh atau degenerat harus diperhatikan setiap orang. Pada proses ini, seseorang akan rentan terhadap beberapa jenis penyakit kronis, seperti penyakit obesitas, diabetes dan kardiovaskuler. Pencegahan yang dilakukan untuk menurunkan risiko penyakit dengan mengatur gaya hidup dan pola makan yang sehat (Hardisman, 2015).

Penyakit degeneratif akan mengiringi penuaan dengan penyebab utama di Indonesia yaitu pola makan serta pola hidup yang tidak sehat, berbanding lurus dengan perubahan pola hidup modern. Seiring perkembangan zaman, berbagai aspek kehidupan mengalami perubahan terutama perkembangan industri makanan dan minuman meningkat. Kebiasaan mengonsumsi *Fast food* (makanan cepat saji), makanan dengan tinggi gula serta lemak mengakibatkan ketidakseimbangan gizi dalam tubuh. Faktor kemajuan teknologi komunikasi dan transportasi ikut andil dalam aktivitas fisik. Kemudahan dalam bertransportasi membuat badan kurang dalam bergerak, disamping itu kegiatan rutin untuk berolahraga tidak ada sehingga lemak dalam tubuh semakin menumpuk. Faktor pencemaran lingkungan yang sulit terkendali mempermudah dalam ketidakstabilan dalam mengatur emosi, sehingga keadaan tubuh mudah stres. Waktu istirahat yang kurang menjadi pelengkap pola hidup tidak sehat. Pola hidup seperti ini tidak berubah terakumulasi bertahun-tahun mengakibatkan adanya perubahan dan penurunan pada struktur atau fungsi organ, bahkan dapat terjadi mutasi gen. Faktor pendukung lainnya yaitu faktor keturunan dan faktor usia akan semakin berkembang munculnya penyakit lain (Anies, 2018).

II.2 Diabetes Mellitus

II.2.1 Definisi

Diabetes mellitus (DM) ialah kelompok penyakit yang mengganggu metabolisme dengan ciri khas peningkatan glukosa darah, atau dikaitkan dengan metabolisme lemak serta protein yang tidak normal. Diabetes mellitus menjadi salah satu penyebab komplikasi akut diantaranya ketoasidosis diabetik serta sindrom hiperglikemik hiperosmolar. Hiperglikemia kronis adalah penyebab kerusakan pembuluh darah dan saraf yang mempengaruhi komplikasi mikrovaskuler, makrovaskuler dan neuropatik (DiPiro *et al.*, 2020). DM ialah penyakit menahun atau kronis terjadi saat kelenjar ludah pada pankreas ataupun pada lambung tak cukup untuk memproduksi

insulin ataupun tak dapat secara efektif dipergunakan oleh tubuh. Diabetes tipe 2 ialah diabetes dengan penggunaan insulin yang tidak efektif oleh tubuh atau kekurangan insulin relatif terhadap kadar gula darah. Diabetes tipe 2 atau NIDDM (*noninsulin dependent diabetes mellitus*) ataupun diabetes onset dewasa ialah kenaikan gula darah akibat adanya gangguan metabolisme dan relatif kurangnya insulin yang diproduksi oleh sel beta pankreas dalam konteks resistensi insulin. Kondisi ini dapat menyebabkan kenaikan kadar glukosa darah yang tidak terkontrol (Anies, 2018).

Pankreas berfungsi untuk memproduksi hormon insulin dengan kadar insulin dalam darah berfluktuasi sesuai dengan kadar gula darah. Kadar insulin dapat meningkat segera setelah makan serta akan menurun saat tidak memakan segala sesuatu. Fungsi utama insulin untuk mendistribusikan glukosa dalam darah ke seluruh tubuh agar menghasilkan energi. Kadar glukosa yang melebihi kebutuhan makanan akan disimpan di hati. Glukosa yang tersimpan dilepaskan saat dibutuhkan, misalnya saat tubuh kita lapar. Kemungkinan Diabetes Mellitus tipe 2 adalah sel beta di pankreas tidak dapat memproduksi cukup insulin, atau cukup memproduksi tetapi tubuh resisten terhadap insulin. Kedua kondisi tersebut dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Anies, 2018).

II.2.2 Epidemiologi

Diabetes mellitus mempunyai dua kategori besar untuk sebagian pasien, yaitu DM tipe 1 serta DM tipe 2. Pasien DM tipe 1 mengalami kekurangan insulin sepenuhnya padahal pasien DM tipe 2 memiliki berbagai derajat disfungsi sel β dengan resistensi insulin. Wanita pada saat kehamilan mengidap diabetes diklasifikasikan dengan diabetes gestasional. Jenis diabetes lain yang disebabkan karena cacat genetik, kerusakan pankreas, gangguan endoktrin dan disebabkan karena obat-obatan (DiPiro *et al.*, 2020).

Kerusakan autoimun sel β pankreas penyebab DM tipe 1 dengan 5-10% pada semua kasus DM. DM tipe 1 atau diabetes autoimun laten orang dewasa memiliki respon yang kurang baik terhadap obat-obatan oral dan membutuhkan terapi insulin lebih cepat dibandingkan dengan DM tipe 2. DM tipe 1 idiopatik ialah diabetes nonautoimun pada pasien keturunan Afrika dan Asia. Pasien ini mengalami masa hiperglikemia berat walau sebentar harus menggunakan terapi insulin (DiPiro *et al.*, 2020).

Meningkatnya kejadian obesitas dan kurangnya aktivitas fisik dengan bertambahnya usia menjadi pemicu meningkatnya DM tipe 2. Selain itu, yang mempunyai peran penting adalah genetika (poligenik). DM tipe lain yang kasusnya 1-2% terjadi oleh penyebab lain diantaranya

diabetes onset maturitas pada usia muda dan diabetes neonatal adalah bentuk DM karena adanya mutasi gen tunggal. Hiperglikemia disebabkan pula oleh gangguan endoktrin yang terjadi pada akromegali dan sindrom *cushing*. Adanya fibrosis kistik, pankreatitis, dan kanker pankreas yang merusak sel β dapat mengganggu sekresi insulin, meningkatkan resistensi insulin atau bisa terjadi keduanya (DiPiro *et al.*, 2020).

II.2.3 Etiologi

Gangguan sekresi insulin, glukagon dan hormon lain dapat mengakibatkan adanya ketidaknormalan dalam metabolisme karbohidrat dan lemak pada penderita diabetes terutama pada penderita DM tipe 2 disertai resistensi insulin. Saat selesai makan, konsumsi karbohidrat meningkatkan konsentrasi glukosa plasma dan membangkitkan pelepasan hormon inkretin dari usus dan sel β pancreas untuk melepaskan insulin. Peningkatan insulin didapatkan dari menekan produksi glukosa hati, menekan pelepasan glukagon dan memicu pengambilan glukosa oleh jaringan perifer. Total glukosa tubuh yang terbuang lebih dari 75% terjadi di jaringan (termasuk otak dan saraf tepi) yang tidak memerlukan insulin. Sisa metabolisme sekitar 25% terjadi pada otot dan hati yang membutuhkan insulin untuk pengambilan glukosa ke dalam sel. Pengambilan glukosa otak terjadi pada tingkat yang sama selama makan dan puasa. Saat puasa glukosa di produksi oleh hati sekitar 85% dan sisanya diproduksi oleh ginjal (DiPiro *et al.*, 2020).

Jaringan lemak mempunyai peranan penting dalam homeostatis glukosa walaupun dalam total pembuangan glukosa tubuh mempunyai sebagian kecil tanggung jawab. Efek antilipolitik yang kuat diberikan oleh insulin dalam mengurangi kadar asam lemak bebas (*free fat acid* atau *FFA*). Kadar asam lemak bebas plasma yang tinggi berhasil menghambat penyerapan glukosa oleh otot dan merangsang *gluconeogenesis* hati, dan saat kadar asam lemak bebas plasma rendah menghasilkan peningkatan pengambilan glukosa di otot dan secara tidak langsung mengurangi produksi glukosa hati. Sel α pankreas menghasilkan glukagon yang disekresikan dalam keadaan puasa. Glukagon mempunyai peran dalam merangsang produksi glukosa hati dan glikogenolisis. Sekresi yang tepat dari hormon glukagon dan insulin sangat diperlukan dalam homeostatis glukosa plasma dalam kisaran normal sehingga kedua hormon ini sangat terikat kuat (DiPiro *et al.*, 2020).

II.2.4 Klasifikasi

a. Diabetes mellitus tipe 1 (DM tipe 1)

DM tipe 1 ditandai dengan kerusakan sel beta karena proses autoimun, umumnya menimbulkan defisiensi insulin absolut yang ditandai dengan adanya *anti-glutamic acid dekarboksilase*, antibodi insulin yang mengenali proses autoimun dengan membuat seluruh pasien diabetes tipe 1 akan memerlukan pengobatan insulin untuk mempertahankan normal glikemia (Baynest, 2015).

b. Diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2)

DM 2 dapat terjadi karena adanya kepentingan relatif dari efek pada sekresi insulin atau pada aksi perifer dari hormon. Semua kasus diabetes mellitus sebagian besar 80-90% adalah DM 2. Penyebab DM 2 pada sebagian pasien karena adanya obesitas intraabdominal (viskeral), yang terkait erat dengan adanya resistensi insulin. Selain itu, penyebab lain karena dipengaruhi penyakit lain seperti dislipidemia serta hipertensi. DM 2 yang paling umum karena ada riwayat diabetes dalam keluarga, usia lebih tua, obesitas, dan kurang olahraga dan lebih sering terjadi pada wanita dengan riwayat diabetes gestasional, pada orang kulit hitam dan hispanik (Baynest, 2015).

c. Gestational Diabetes Mellitus (GDM)

GDM ialah penggolongan operasional dengan mengenali wanita yang terkena diabetes selama kehamilan. Wanita yang mengidap DM tipe 1 saat hamil serta wanita dengan DM tipe 2 asimtomatik tak terdiagnosis yang ditemukan selama kehamilan dapat terlihat pada trimester ketiga kehamilan (Baynest, 2015).

d. Jenis spesifik lainnya (Diabetes monogenik)

Tipe diabetes mellitus dari bermacam etiologi yang dikenal dikelompokkan bersama untuk membentuk klasifikasi yang disebut "Jenis Spesifik Lainnya". Kelompok ini termasuk pasien dengan cacat genetik dari fungsi sel beta (tipe diabetes ini sebelumnya disebut MODY atau diabetes onset kematangan pada masa muda) atau dengan cacat kerja insulin, orang dengan penyakit pankreas eksokrin seperti pankreatitis ataupun fibrosis kistik, orang dengan disfungsi yang terpaut dengan endokrinopati lain (misalnya akromegali) serta orang-orang dengan disfungsi pankreas yang diakibatkan oleh obat-obatan, bahan kimia ataupun infeksi masuk dalam 10% dari kasus DM (Baynest, 2015).

II.2.5 Patofisiologi

a. Diabetes mellitus tipe 1

DM tipe 1 diisyaratkan dengan kerusakan autoimun sel yang memproduksi insulin di pankreas oleh sel T, CD4+, CD8+ serta makrofag menyusup ke pulau-pulau pankreas.

Beberapa ciri-ciri diabetes mellitus tipe 1 sebagai penyakit autoimun:

1. Terdapat sel imunokompeten dan sel aksesori di infiltrasi pulau pankreas;
2. Perkumpulan kerentanan penyakit dengan gen kelas II (respon imun) dari MHC (*major histocompatibility complex*), HLA (*human leucocyte antigen*);
3. Terdapat autoantibodi spesifik sel pulau;
4. Imunoregulasi yang dimediasi sel T mengalami perubahan spesifik di kompartemen sel CD4 +;
5. Terdapat sel TH1 serta sel monokin yang memproduksi interleukin dalam proses penyakit;
6. Reaksi terhadap imunoterapi serta;
7. Terbentuknya penyakit autoimun spesifik organ lainnya pada orang yang terserang ataupun dalam anggota keluarga lainnya (Baynest, 2015).

Sebagian besar antibodi sel pulau diarahkan terhadap GAD (*asam glutamat dekarboksilase*) pada sel β pankreas dengan antibodi sel pulau yang bersirkulasi dimiliki pasien sekitar 85%, serta mayoritas dapat mendeteksi antibodi antiinsulin sebelum menerima pengobatan insulin. Penghancuran autoimun sel β pankreas, menimbulkan kekurangan pengeluaran insulin disebabkan oleh kendala metabolik terkait dengan DM 1 dan membuat sel α pankreas abnormal serta terjalin sekresi glukagon yang berlebihan. Hiperglikemia menyebabkan penyusutan sekresi glukagon, tetapi sekresi glukagon pada pasien DM 1 tidak dihambat oleh hiperglikemia. Peningkatan kadar glukagon yang tidak tepat dapat memperburuk defisiensi metabolik insulin. Defisiensi insulin menimbulkan lipolisis tak terkendali serta kenaikan FFA dalam plasma, yang menghambat metabolisme glukosa di jaringan perifer seperti otot rangka. Hal ini dapat mengganggu penggunaan glukosa. Defisiensi insulin juga dapat mengurangi ekspresi berbagai gen yang diperlukan untuk jaringan target agar merespon insulin secara normal, seperti glukokinase di hati serta transporter glukosa GLUT 4 di jaringan adipose, yang menjelaskan kurangnya insulin. Gangguan metabolisme yang disebabkan oleh DM 1 ialah gangguan metabolisme glukosa, lipid serta protein (Baynest, 2015).

b. Diabetes mellitus tipe 2

DM tipe 2 dapat disebabkan oleh gangguan sekresi insulin terhadap disfungsi sel β pankreas, serta terjadi resistensi karena terganggunya kerja insulin. Terjadinya permintaan yang berlebihan dan adanya anomali pada insulin sehingga mengalami transformasi pada massa sel β yang menyebabkan resistensi insulin. Meningkatnya konsentrasi insulin plasma (baik puasa dan stimulasi makan) tidak dapat mempertahankan homeostasis glukosa normal pada penderita resistensi insulin yang mengganggu toleransi glukosa kecuali untuk diabetes onset usia muda (MODY) karena cara pewarisan untuk DM tipe 2 tidak jelas. Sifat dominan autosomal disebabkan oleh mutase gen glukokinase pada kromosom 7p. Pada kasus di mana antibody sel pulau (ICA) negative, MODY atau hiperglikemia yang didiagnosis sebelum usia 25 tahun dapat diobati tanpa insulin selama lebih dari 5 tahun (Baynest, 2015).

c. Resistensi insulin

Resistensi terhadap kerja insulin menyebabkan gangguan ambilan glukosa yang dimediasi insulin perifer (otot dan lemak), supresi yang tidak sempurna dari keluaran glukosa hepatic, dan gangguan ambilan trigliserida oleh lemak. Mengatasi resistensi insulin pada sel pulau pankreas akan meningkatkan sekresi insulin, dan pasien diabetes tipe 2 atau gangguan gula darah puasa akan mempercepat produksi gulkosa endogen. Peningkatan terjadi pada kasus hiperinsulinemia, setidaknya pada tahap awal dan pertengahan penyakit, resistensi insulin hati merupakan pendorong hiperglikemia diabetes tipe 2 (Baynest, 2015).

II.2.6 Gejala

Gejala umum pada 2 jenis diabetes dengan derajatnya bervariasi dan percepatan berkembang pada DM tipe 1 yang lebih khas. Gejala yang lebih sering ditemukan pada diabetes tipe 1 yaitu termasuk penurunan berat badan, poliurea, polidipsia, penglihatan kabur, polifagia, kandidiasis, kelelahan sembelit dan kram. Pasien DM tipe 1 tahan lama mungkin rentan terhadap komplikasi mikrovaskuler dan penyakit makrovaskular (jantung, penyakit arteri koroner dan pembuluh darah perifer). Gejala dari diabetes tipe 2 yaitu kasus terdiagnosis karena komplikasi atau kebetulan. Membawa risiko tinggi aterosklerosis pembuluh besar yang umumnya terkait dengan hipertensi, hiperlipidemia, dan obesitas. Komplikasi pada penyakit kardiovaskular serta penyakit ginjal stadium akhir menjadi potensi tinggi atas meninggalnya

pasien DM tipe 2. Variasi geografis dapat berkontribusi dalam besarnya masalah morbiditas dan mortalitas secara keseluruhan (Baynest, 2015).

II.2.7 Terapi nonfarmakologi

Penatalaksanaan nonfarmakologi pasien diabetes dengan menerapkan pola hidup sehat termasuk terapi nutrisi medis (TNM) dan meningkatkan aktivitas melalui oral atau injeksi obat antihiperqlikemik. TNM penting dalam pengobatan nonfarmakologi diabetes. Sesuai dengan kebutuhan kalori dan nutrisi, prinsip pengaturan pola makan penderita DM melalui pola makan seimbang. Pasien harus mengikuti rencana diet, jenis dan jumlah kalori, terutama yang menggunakan obat peningkat sekresi insulin atau terapi insulin. Lakukan aktivitas fisik 3-5 kali dalam seminggu, dengan durasi 30-45 menit. Aktivitas fisik tidak hanya untuk menurunkan berat badan dan sensitivitas insulin untuk meningkatkan gula darah. Aktivitas fisik yang disarankan, seperti jalan cepat, *jogging*, bersepeda santai, berenang dan latihan aerobik intensitas sedang lainnya (PERKENI, 2019).

II.2.8 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi diberikan bersamaan dengan terapi nonfarmakologi. Obat-obat untuk terapi farmakologi diantaranya yaitu:

- a. Obat antihiperqlikemia oral: menurut cara kerjanya, obat hipoglikemia oral dibagi ke dalam kategori berikut:
 - 1) Pemacu sekresi insulin (*insulin secretagogue*)
 - Sulfonilurea: fungsi utamanya ialah meningkatkan sekresi insulin sel pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan penambahan berat badan.
 - Glinid: mekanisme kerja seperti sulfonilurea dengan situs reseptor yang berbeda dapat menghambat peningkatan tahap utama sekresi insulin. Golongan ini terdiri dari dua obat yaitu turunan asam benzoat (repaglinid) serta turunan fenilalanin (nateglinid). Produk ini cepat diserap setelah pemberian oral, dan dengan cepat dikeluarkan dari tubuh melalui hati. Kelompok ini dapat mengatasi hiperglikemia postprandial dengan kemungkinan efek sampingnya adalah hipoglikemia (PERKENI, 2019).

2) Peningkat sensitivitas terhadap Insulin

- Metformin: Fungsi utamanya yaitu inhibisi produksi glukosa hati (gluconeogenesis) dan meningkatkan ambilan glukosa dari jaringan perifer. Obat ini menjadi pilihan pertama bagi pasien diabetes mellitus tipe 2, dengan dosisnya dikurangi untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal (LFG 30-60ml/menit/1,73m²). Pada kasus GFR <30mL/menit/1,73m², penggunaan metformin tidak dianjurkan untuk pasien dengan kerusakan hati dan hipoksemia (penyakit serebrovaskuler, sepsis, PPOK, gagal jantung). Efek samping yang mungkin terjadi berupa penyakit saluran cerna seperti gangguan pencernaan, diare, dan lain-lain (PERKENI, 2019).
- Tiazolidinedion (TZD): Mengurangi efek resistensi insulin dengan meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. TZD meningkatkan retensi cairan dan dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung karena dapat memperburuk edema atau retensi cairan. Obat yang termasuk dalam kelompok ini adalah pioglitazone. Pasien dengan fungsi hati membutuhkan perhatian dan pemantauan secara teratur (PERKENI, 2019).

3) Penghambat alfa glukosidase

Mekanisme kerja penghambat alfa glukosidase yaitu dengan menghambat kerja alfa glukosidase di saluran pencernaan, sehingga menghambat penyerapan glukosa oleh usus halus. GFR ≤ 30 ml/min/1,73m² tak dapat menyebabkan disfungsi hati yang parah dan sindrom iritasi usus besar. Efek samping yang terjadi adalah *bloating* (penumpukan gas dalam usus) yang menyebabkan perut kembung. Efek samping dapat dikurangi melalui dosis kecil. Contoh obat jenis ini ialah acarbose (PERKENI, 2019).

4) Penghambat enzim *sodium glucose co-transporter 2* (SGLT-2 inhibitor)

Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) merupakan serin protease yang didistribusikan keseluruh tubuh. Enzim yang memotong dua asam amino dari posisi kedua peptida terminal-N dari peptida yang mengandung alanine atau prolin. Penghambatan DPP-4 dan mencegah inaktivasi *Glukagon Like Peptide* (GLP)-1. Tingkat GLP-1 akan dipertahankan selama penghambatan, dan polipeptida insulinotropik yang bergantung pada *glucose dependent insulinotropic polipeptide* (GIP) hadir dalam bentuk aktif dalam sirkulasi darah, sehingga meningkatkan toleransi glukosa, meningkatkan insulin dan mengurangi sekresi glukagon. Obat jenis ini adalah vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin (PERKENI, 2019).

5) Penghambat enzim *sodium glucose co-Transporter 2* (SGLT-2 inhibitor)

Mekanisme kerja yaitu dengan menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal serta meningkatkan ekskresi glukosa melalui urin. Obat yang dapat menurunkan tekanan darah dan berat badan. Efek samping yang dirasakan yaitu genital dan infeksi saluran kencing. Penderita yang mengalami gangguan ginjal harus disesuaikan dosis dan tidak diperkenankan bila LFG kurang dari 45ml/menit, obat ini menimbulkan keotacidosis (PERKENI, 2019).

b. Obat antihiperglikemia suntik

Obat yang termasuk antihiperglikemia suntik yaitu insulin, agonis GLP-1 dan kombinasi insulin dan agonis GLP-1.

1) Insulin

Ketika HbA1c terdeteksi pada $\geq 7,5\%$ dan memakai satu atau dua obat antidiabetes, HbA1c yang terdeteksi $>9\%$, mempercepat berkurangnya berat badan serta hiperglikemia berat yang diiringi gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal, ketosis, krisis hiperglikemia, stres berat (stroke, infeksi sistemik, infark miokard akut, operasi besar), kehamilan dengan DMG yang tak terkontrol dengan jadwal makan, disfungsi hati atau memperparah ginjal, adanya alergi terhadap OHO, kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi (PERKENI, 2019).

2) Agonis GLP-1 atau *incretin mimetic*

Inkretin ialah hormon peptida yang disekresikan oleh saluran pencernaan setelah menelan makanan, yang kadar sekresi insulin naik melalui stimulasi glukosa. Dua jenis inkretin utama yaitu GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) dan GLP-1 (*glukagon like peptide*). Agonis GLP-1 mempengaruhi dalam penurunan berat badan, inhibisi pelepasan glukagon, menekan nafsu makan, serta memperlambat pengosongan lambung untuk mengurangi kadar glukosa darah postprandial. Rasa kelat mengakibatkan muntah menjadi efek samping dari obat golongan Agonis GLP-1. Golongan obat ini diantaranya lixisenatide, albiglutide, liraglutide dan dulaglutide (PERKENI, 2019).

II.3 Hipertensi

II.3.1 Definisi

Hipertensi yaitu kondisi tekanan darah sistolik lebih besar dari 140 mmHg serta tekanan darah diastolik lebih besar dari 90 mmHg dengan pengukuran lebih dari dua kali selang waktu 5 menit dalam keadaan rileks. Peningkatan tekanan darah tinggi harus terdeteksi lebih cepat

karena dapat menimbulkan kerusakan di jantung, otak dan ginjal (Kemenkes.RI, 2014). Prevalensi hipertensi di Indonesia menurut Riskesdas 2018 mengalami peningkatan dibandingkan dengan hasil Riskesdas 2013 pada diagnosis dokter ≥ 18 tahun yaitu dari 25,8% menjadi 34,61%. Peningkatan ini dikarenakan karena tidak terkontrolnya pasien hipertensi.

II.3.2 Epidemiologi

Menurut pedoman AHA 2017, pengertian hipertensi mengalami perubahan pada batas tekanan darah, berawal dari $\geq 140/90$ mmHg menjadi $\geq 130/80$ mmHg. Perubahan batas tekanan darah ini membuat prevalensi hipertensi meningkat. Mengacu pada pedoman AHA 2017, orang dewasa Amerika yang berusia 20 tahun keatas sebanyak 46% menderita hipertensi. Tetapi hanya 1,9% yang memerlukan terapi obat tambahan atau terapi farmakologi karena pasien yang baru mendapatkan diagnosis hanya memerlukan terapi nonfarmakologi. Nilai tekanan darah akan meningkat seiring bertambahnya usia dan sering muncul kepada pasien yang lebih tua. Prevalensi hipertensi pada usia sebelum 65 tahun atau usia 65-74 tahun lebih banyak diderita oleh pria dan setelah usia 74 tahun penderita hipertensi adalah wanita (DiPiro *et al.*, 2020).

II.3.3 Etiologi

Hipertensi pada sebagian besar penderita tak mengetahui penyebabnya dikelompokkan dalam hipertensi primer atau esensial dan penyebab hipertensi secara spesifik dapat diketahui hanya sebagian kecil yang termasuk dalam hipertensi sekunder. Hipertensi primer tidak dapat disembuhkan karena faktor lain adalah faktor genetika yang tidak tersadar berkembang secara bertahap pada setiap tahunnya tetapi dapat terkontrol dengan terapi yang sesuai atau pengobatan yang tepat dengan disertai perubahan gaya hidup. Hipertensi sekunder yang sudah diketahui penyebabnya ini dipengaruhi oleh kondisi medis atau pengaruh dari pengobatan penyakit lain seperti ginjal, kelenjar tumor adrenal, tiroid, gangguan pada pembuluh darah bawaan, penyalahgunaan alkohol dan *obstructive sleep apnea*. Selain itu dipengaruhi oleh konsumsi obat lain seperti obat NSAID (contohnya ibuprofen, naproxen), obat dekongestan (pseudoefedrin, fenilefrin), pil KB, kokain, amfetamin, kortikosteroid (prednisolone, metilprednisolon), makanan tinggi natrium dan alkohol. Hipertensi dalam kelompok ini cenderung akan muncul tiba-tiba dengan hasil tekanan darah yang lebih tinggi dari hipertensi primer. Hipertensi sekunder lebih sering ditemui pada penderita gangguan ginjal kronis atau

penyakit renovaskular. Hal ini dapat di kontrol dengan menghilangkan atau menurunkan penyebab peningkatan tekanan darah tinggi (Kayce Bell *et al.*, 2015).

II.3.4 Patofisiologi

Hipertensi primer mempunyai dua faktor utama yaitu mekanisme hormonal dan gangguan elektrolit. Mekanisme hormonal diantaranya hormon natriuretik, sistem *reninangiotensin aldosterone* (RASS) dan yang termasuk dalam gangguan elektrolit yaitu natrium, klorida dan kalium. Mekanisme hormon natriuretik dalam meningkatkan tekanan darah dengan cara meningkatkan konsentrasi natrium dalam sel sedangkan RASS akan mengatur kalium, natrium dan volume darah akan mengatur pada daerah arteri. Sistem RASS ini dipengaruhi oleh hormon angiotensin II dan aldosteron. Angiotensin II yaitu hormon yang mengakibatkan penyempitan pembuluh darah sehingga membuat kenaikan tekanan darah dengan disertai peningkatan pelepasan bahan kimia dan meningkatkan produksi hormon aldosteron (Kayce Bell *et al.*, 2015).

Penyempitan pembuluh darah ini dapat meningkatkan tekanan darah karena pada saat jumlah darah yang sama dengan ruang yang digunakan lebih sedikit sehingga memberikan tekanan pada jantung, sedangkan aldosteron dapat meningkatkan tekanan dalam darah karena aldosteron membuat natrium dan air berada didalam darah. Tingginya natrium dan air dalam darah menyebabkan volume darah menjadi lebih besar sehingga tekanan pada jantung meningkat. Tekanan yang berada di dinding arteri disebut pula tekanan darah arteri dengan satuan pengukuran dalam mmHg (millimeter merkuri). Tekanan darah arteri ini dibagi dua yaitu sistolik atau tekanan darah pada pencapaian nilai tertinggi jantung mulai berkontraksi dan diastolik ialah nilai tekanan darah didapatkan saat jantung dalam keadaan istirahat atau terendah dengan ruang jantung sudah terisi dengan darah (Kayce Bell *et al.*, 2015).

II.3.5 Faktor risiko

Hipertensi tidak memiliki gejala atau peringatan sehingga penderita tidak menyadari terkena hipertensi walau pada tingkat tekanan darah sangat tinggi. Pada tekanan darah sangat tinggi hanya sebagian kecil tanda yang diberikan seperti sakit kepala, muntah, pusing dan mimisan bahkan pada tingkat tekanan darah yang tinggi atau mengancam jiwa tidak ada gejala diatas. Maka dari itu diperlukan pemeriksaan secara rutin untuk mengukur tekanan darah (Kayce Bell *et al.*, 2015).

Hipertensi dapat mudah berkembang dengan didukung oleh beberapa faktor yaitu factor risiko yang dapat dicegah dengan menghindari faktor berikut ini seperti kegemukan atau obesitas, merokok, kurangnya aktivitas fisik, diet tidak sehat, konsumsi garam berlebih, dislipidemia, stres, gangguan tidur, konsumsi alkohol dan diabetes serta faktor risiko tak terkontrol menyangkut usia, jenis kelamin serta riwayat keluarga atau genetika (Kayce Bell *et al.*, 2015; Kemenkes RI, 2013).

II.3.6 Klasifikasi

Klasifikasi tekanan darah untuk usia 18 tahun ataupun lebih tua (dewasa) berdasarkan pada rata-rata dari dua atau lebih tekanan darah yang diukur dengan benar dari dua atau lebih saat pemeriksaan (lihat Tabel II.1). Apabila sistolik dan diastolik termasuk pada kategori yang berbeda, klasifikasi ditentukan pada dua tekanan darah yang lebih tinggi. Tekanan darah diklasifikasikan menjadi salah satu dari empat kategori: normal, prehipertensi, Hipertensi stadium 1, serta Hipertensi stadium 2. Prehipertensi tidak dianggap sebagai penyakit, tetapi mengidentifikasi mereka yang cenderung berkembang ke hipertensi stadium 1 ataupun 2 di masa mendatang (Kayce Bell *et al.*, 2015).

Tabel II. 1 Klasifikasi tekanan darah pada dewasa (≥ 18 tahun)

Klasifikasi	Tekanan darah sistolik (mmHg)		Tekanan darah diastolik (mmHg)
Normal	<120	dan	<80
Prehipertensi	120-139	atau	80-89
Hipertensi stadium 1	140-159	atau	90-99
Hipertensi stadium 2	≥ 160	atau	≥ 100

Sumber: (Kayce Bell *et al.*, 2015)

Ada pun klasifikasi hipertensi menurut infodatin terbagi menjadi:

1. Berdasarkan penyebab

- a. Hipertensi Primer atau esensial dengan alasan tidak diketahui (idiopatik) terjadi sekitar 90% pada penderita hipertensi selalu dikaitkan dengan gabungan faktor gaya hidup, kurangnya aktivitas dan pola makan.
- b. Hipertensi Sekunder atau nonesensial menjadi faktor utama pada penderita hipertensi sekitar 5-10%, serta penyakit ginjal kira-kira 1-2% yang diakibatkan oleh abhormonal ataupun pemakaian obat tertentu (misalnya pil KB).

2. Berdasarkan bentuk Hipertensi dikelompokkan menjadi Hipertensi diastolik (*diastolik hypertension*), Hipertensi gabungan antara sistolik dan diastolik yang tinggi, Hipertensi sistolik (*isolated systolic hypertension*).
3. Terdapat jenis hipertensi yang lain
 - a. Hipertensi Pulmonal: penyakit yang dapat diisyaratkan dengan peningkatan tekanan darah pada pembuluh nadi paru-paru yang mengakibatkan sesak napas, pusing hingga pingsan saat beraktivitas. Berdasarkan pemicunya dapat menjadi penyakit serius yang ditandai dengan degradasi toleransi aktivitas serta gagal jantung kanan. Hipertensi pulmonal primer terjadi saat usia muda dan usia setengah baya dengan rasio perempuan lebih besar yaitu 2:1. Ukuran diagnosis hipertensi pulmonal menurut *National Institute of Health*, yaitu tekanan sistolik pulmonalis lebih besar dari 35 mmHg atau rata-rata tekanan arteri pulmonalis lebih besar dari 25 mmHg saat keadaan rileks atau lebih besar dari 30 mmHg saat beraktivitas serta tidak ada kelainan pada katup jantung kiri, penyakit miokard, tidak adanya kelainan paru serta penyakit jantung bawaan.
 - b. Hipertensi Pada Kehamilan Pada dasarnya terdapat 4 jenis hipertensi yang umumnya terdapat pada saat kehamilan, yaitu:
 - Preeklampsia-eklampsia atau hipertensi yang disebabkan oleh kehamilan atau keracunan kehamilan (selain peningkatan tekanan darah, juga ditemukan urin yang tidak normal). Preeklampsia adalah penyakit yang berakibat pada gejala hipertensi, edema, dan proteinuria yang disebabkan oleh kehamilan.
 - Hipertensi kronik mengacu pada tekanan darah tinggi yang ada sebelum ibu hamil dengan janin.
 - Hipertensi kronik preemklasia, yang merupakan kombinasi preeklampsia dengan hipertensi kronik.
 - Hipertensi kehamilan atau hipertensi transien.Hipertensi selama kehamilan tidak jelas penyebabnya sebagian mengatakan karena kelainan pembuluh darah, pola makan, dan genetik (Kemenkes.RI, 2014).

II.3.7 Terapi Nonfarmakologi

Penderita hipertensi dalam masa pemeliharaan dan penurunan tekanan darah tinggi dapat dilakukan dengan merubah pola hidup yang lebih sehat. Tetapi penderita hipertensi yang tidak mencapai target penurunan tekanan darah harus dibarengi dengan terapi farmakologi. Perubahan gaya hidup dapat menurunkan secara signifikan apabila dilakukan secara rutin.

Perubahan gaya hidup yang dapat dilakukan diantaranya diet natrium dan kalium, berolahraga dan berhenti merokok (DiPiro *et al.*, 2020).

Program diet yang dapat dilakukan dengan mengurangi berat badan dan membatasi asupan natrium. Penderita yang kelebihan berat badan atau obesitas harus menurunkan berat badan hingga 5% dapat menurunkan tekanan darah. Pola makan *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) merupakan pola makan yang memperbanyak dalam mengonsumsi produk susu rendah lemak, buah-buahan, sayuran serta dengan pengurangan kandungan lemak jenuh total terbukti dalam menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi. Asupan natrium yang disarankan adalah 1,5g/hari dan asupan kalium yang disarankan 3,5-5g/hari untuk pasien yang memiliki fungsi ginjal normal atau tanpa ada gangguan ekskresi kalium (DiPiro *et al.*, 2020).

Aktivitas fisik berupa latihan ketahanan aerobik atau dinamis selama 90-150 menit perminggu secara rutin dapat mengurangi tekanan darah tinggi tanpa harus penurunan berat badan. Tetapi, pasien yang mempunyai penyakit komplikasi harus berkonsultasi kepada dokter agar menghindari olahraga yang berisiko. Merokok bukan penyebab sekunder hipertensi esensial dan tidak terlalu disarankan dalam strategi untuk mengontrol tekanan darah tetapi merokok menjadi faktor risiko utama, independen dalam penyakit kardiovaskuler. Pasien hipertensi yang memiliki kebiasaan merokok tetap diberikan konseling mengenai risiko tambahan yang diakibatkan oleh merokok dan manfaat lain yang didapatkan ketika berhenti merokok (DiPiro *et al.*, 2020).

II.3.8 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi dilakukan apabila terapi nonfarmakologi tidak efektif dalam penurunan tekanan darah tinggi. Menurut JNC-8 pengobatan lini pertama untuk terapi populasi selain kulit hitam umumnya menggunakan golongan diuretik tipe tiazid, CCB (penghambat saluran kalsium), ACEI (penghambat enzim pengubah angiotensin), dan penghambat reseptor angiotensin II (ARB). Terapi yang diberikan pada populasi kulit hitam umumnya menggunakan golongan diuretik tiazidetipe atau penghambat saluran kalsium (CCB). Perbedaan dalam terapi untuk kulit hitam dan selain kulit hitam karena berdasarkan hasil penelitian sebelumnya bahwa pasien kulit hitam memiliki penurunan tekanan darah yang lebih kecil saat diberikan terapi pengobatan ACEI atau ARB (Kayce Bell *et al.*, 2015).

Tujuan dalam terapi farmakologi dengan mencapai target dan mempertahankan tekanan darah. Target tekanan darah setelah terapi selama satu bulan tak tercapai maka dosis obat awal

dapat ditingkatkan atau ditambahkan obat kedua dari salah satu golongan yang direkomendasikan. Terapi kombinasi dapat menjadi terapi awal jika hasil dari tekanan darah sistolik > 160 mmHg dan atau tekanan darah diastolik > 100 mmHg atau tekanan darah sistolik > 20 mmHg di atas target dan atau tekanan darah diastolik > 10 mmHg di atas target. Apabila 2 kombinasi obat tak memenuhi target maka dapat ditambahkan dengan kombinasi tiga obat yang direkomendasikan pada lini pertama (Kayce Bell *et al.*, 2015).

a. Diuretik

Diuretik memiliki empat golongan obat yaitu tiazid, diuretik loop, diuretik hemat kalium dan antagonis reseptor mineralokortikoid. Penatalaksanaan hipertensi untuk jangka waktu yang lebih lama golongan tiazid paling sering digunakan dibandingkan golongan agen hipertensi lainnya. Risiko penyakit jantung, stroke, serangan jantung hingga kematian dapat dikurangi dengan penggunaan Tiazid. Golongan tiazid diantaranya yaitu metolazone, klortalidon, hidroklorotiazid serta indapamid dengan yang paling umum digunakan adalah hidroklorotiazid ataupun klortalidon. Obat metolazon efektif pada pasien dengan fungsi ginjal yang buruk ketika tiazid tak efektif menghambat penyerapan natrium dan klorida di ginjal sehingga natrium ataupun klorida tetap berada di ginjal tetapi kehilangan air dan elektrolit membuat volume darah berkurang serta tekanan jantung menurun. Klortalidon 2 kali lebih kuat dibandingkan hidroklorotiazid dengan lama kerja klortalidon 24-72 jam dan hidroklorotiazid 6-12 jam. Dosis awal yang digunakan untuk klortalidon dimulai dari 12,5mg dengan dosis target 12,5-25 mg dan dosis awal hidroklorotiazid dimulai dari 12,5-25 mg per hari dengan 25-50 mg sebagai dosis target. Efek samping dirasakan biasanya peningkatan rasa haus, peningkatan buang air kecil, pusing dan tekanan darah rendah. Saat terapi golongan diuretik disarankan untuk diminum pada pagi hari karena untuk mencegah buang air kecil pada malam hari (Kayce Bell *et al.*, 2015).

b. Penghambat saluran kalsium atau *Calcium Channel Blockers* (CCBs)

Calcium channel blockers (CCBs) yang digunakan untuk pengobatan hipertensi diantaranya amlodipin, felodipin, isradipin, nikardipin lepas-lambat, nifedipin *long-acting*, nisoldipin. Mekanisme kerja dari penghambatan saluran kalsium mengikat saluran kalsium yang ditemukan di pembuluh darah menyebabkan pelebaran pembuluh darah (vasodilatasi). Hal ini mengurangi tekanan pada jantung dan menurunkan tekanan darah. Sakit kepala, pusing, kemerahan, dan bengkak di kaki serta lengan termasuk pada efek samping ringan,

sedangkan efek samping yang serius terjadi saat konsumsi CCB dimulai yaitu nyeri dada (Kayce Bell *et al.*, 2015).

c. Penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE)

Penghambat ACE yang digunakan untuk hipertensi diantaranya benazepril, kaptopril, enalapril, perindopril, fosinopril, quinapril, lisinopril, trandolapril, moexipril serta Ramipril. Pembentukan angiotensin II dapat dicegah dengan memblokir enzim yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Mekanisme kerja ini dapat terjadi karena peran dari Inhibitor ACE. Angiotensin II merangsang pengeluaran hormon lain yang disebut aldosteron, yang menahan natrium serta air di dalam tubuh maka tekanan darah dapat diturunkan karena menghambat pembentukan angiotensin II. Penghambat ACE telah terbukti dapat mencegah kematian pada pasien dengan gagal jantung setelah serangan jantung dan pada semua pasien yang berisiko tinggi mengalami komplikasi jantung. ACE dapat mengurangi proteinuria (kelebihan protein dalam urin) pada pasien diabetes. Efek samping penghambat ACE yang diresepkan pasien dapat menyebabkan batuk, yang terasa pada dua minggu pertama terapi. Batuk akan sembuh ketika terapi dihentikan. Efek samping yang umum termasuk sakit kepala, tekanan darah rendah serta penurunan laju filtrasi glomerulus. Efek samping yang serius dari penghambat ACE termasuk risiko angioedema (pembengkakan yang terjadi di bawah kulit yang mirip dengan gatal-gatal) dan kadar kalium yang tinggi. Terapi inhibitor ACE tidak boleh digunakan pada wanita hamil karena agen ini memiliki peningkatan risiko komplikasi pada janin (Kayce Bell *et al.*, 2015).

d. Penghambat reseptor angiotensin II (ARB)

Penghambat reseptor angiotensin II (ARB) adalah obat yang mempunyai mekanisme kerja sama dengan penghambat ACE. ARB yang digunakan untuk hipertensi yaitu azilsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, valsartan, olmesartan, serta telmisartan. Mekanisme kerja ARB yaitu mencegah aksi angiotensin pada tekanan darah dengan memblokir pengikatan angiotensin II ke reseptor angiotensin II, karena ARB mencegah angiotensin II untuk mengikat reseptor maka angiotensin II tidak dapat memancarkan efek peningkatan tekanan darahnya. Mekanisme kerja ARB dan ACE inhibitor sama sehingga kedua obat tidak boleh digunakan bersama untuk pengobatan hipertensi. Efek samping yang biasanya muncul diantaranya batuk, sakit kepala, tekanan darah rendah serta penurunan laju filtrasi glomerulus. Efek samping yang serius termasuk risiko angioedema dan kadar kalium yang tinggi. Risiko batuk dan angioedema secara signifikan lebih rendah dengan terapi ARB

dibandingkan dengan penghambat ACE. Selama kehamilan dihindarkan penggunaan ARB yang dapat berisiko pada janin (Kayce Bell *et al.*, 2015).

II.4 Dislipidemia

II.4.1 Definisi

Penyakit dislipidemia ialah gangguan yang terjadi ketika darah mengalami lemak berlebih. Hal ini dapat terjadi karena tingkat kolesterol plasma atau HDL pada darah menurun sehingga peradangan pada darah dan gangguan pada jantung memburuk. Kolesterol yang berada pada sirkulasi darah manusia serta trigliserida merupakan hasil dari pemecahan lemak makanan adalah komponen utama lipid dalam tubuh. Kolesterol dalam tubuh terdiri dari LDL (*Low Density Lipoprotein*) masuk dalam kategori kolesterol jahat dan HDL (*High Density Lipoprotein*) masuk dalam kategori kolesterol baik. LDL dikatakan kolesterol jahat karena mudah melekat pada pembuluh darah sehingga terjadi sumbatan pada penyakit jantung koroner sedangkan HDL dikatakan kolesterol baik karena membawa lemak tubuh untuk dipecah dalam hati (Anies, 2018).

II.4.2 Epidemiologi

Prevalensi peningkatan kolesterol total pada orang dewasa tetap sama selama dekade terakhir tetapi meningkat pada anak-anak. Dislipidemia adalah salah satu penyakit yang memicu penyakit kardiovaskular. Pasien yang berisiko tetapi belum mengalami kejadian kardiovaskular awal seperti Infark miokard atau kejadian serebrovaskular seperti stroke iskemik disebut pencegahan primer (DiPiro *et al.*, 2020).

II.4.3 Klasifikasi

Terdapat dua kategori sebagai penyebab timbulnya penyakit dislipidemia, yaitu kategori primer dan sekunder. Kategori primer karena adanya faktor genetik atau keturunan. Misalnya ada sepasang orang tua mempunyai riwayat penyakit ini maka akan lebih berisiko untuk menderita penyakit yang sama kepada anaknya. Pola hidup tidak sehat, termasuk pola makanan, aktivitas fisik, penderita penyakit lain seperti diabetes mellitus, sindrom nefritik, hipotiroidisme, dan penggunaan obat-obatan lain seperti kortikosteroid, beta blocker, kontrasepsi oral adalah penyebab kategori sekunder (Anies, 2018; Shattat, 2014).

II.4.4 Faktor risiko

Penyebab utama dislipidemia meliputi perubahan kebiasaan gaya hidup dimana faktor risiko utamanya adalah pola makan yang buruk dimana asupan lemak berupa lemak jenuh dan kolesterol melebihi 40% dari total serapan kalori. Umumnya dislipidemia tidak memiliki gejala yang jelas tetapi biasanya ditemukan selama pemeriksaan rutin atau sampai pada tahap mengidap stroke atau serangan jantung (Shattat, 2014).

II.4.5 Terapi nonfarmakologi

Terapi nonfarmakologi pada pasien dislipidemia dapat dengan menjaga pola hidup sehat dengan menjaga gizi atau makanan yang seimbang yaitu mengonsumsi buah serta sayur-sayuran untuk meningkatkan sistem metabolisme untuk tetap sehat. Aktivitas fisik atau olahraga yang tidak terlalu berat seperti aerobik seminggu 2 sampai 3 kali dengan durasi 30-45 menit secara teratur. Penderita yang mempunyai kebiasaan merokok harus berhenti dan hindari untuk mengonsumsi minuman beralkohol (Anies, 2018; PERKENI, 2017).

II.4.6 Terapi Farmakologi

- a. HMGCoA (*3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*) reduktase inhibitor (statin)

Golongan Statin yaitu Lovastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin, Fluvastatin dan Rosuvastatin. Statin digunakan untuk pengobatan hiperkolesterolemia, dapat mencapai 20%-50% penurunan kadar kolesterol dengan penurunan insiden morbiditas dan mortalitas koroner pada orang dewasa yang berisiko tinggi. Gejala gastrointestinal sementara, sakit kepala, mialgia serta pusing menjadi efek samping yang sering terjadi secara umum. Gejala terjadi dengan dosis tinggi serta dapat mengatasi jika menggunakan statin yang berbeda. Statin juga menyebabkan miopati, *rhabdomyolysis* dan peningkatan transaminase serum. Zat tersebut berbahaya bagi ginjal dan seringkali menyebabkan kerusakan ginjal. Selain itu statin dapat menyebabkan kardiomiopati (Shattat, 2014).

- b. Penangkap asam empedu

Sintesis asam empedu adalah jalur utama katabolisme kolesterol di hati dengan memperkirakan sekitar 500 mg kolesterolis diubah setiap hari menjadi asam empedu pada hati. Asam empedu disekresikan ke dalam usus dan memiliki peran penting dalam memfasilitasi penyerapan lemak dari makanan. Golongan Penangkap asam empedu yaitu *cholestyramine*, colestipol, colestimid, dan kolesevelam. *Cholestyramine* adalah amina kuaterner yang terdiri dari stirena dan polimer divinilbenzen. Kolestipolis merupakan

kopolimer dietilenetriamin dan *1-kloro-2,3-epoxypropane*. Penawar asam empedu jarang digunakan sebagai terapi awal karena toleransi pasien yang buruk. Gangguan saluran cerna yang paling sering dijumpai dari sekuestran asam empedu antara lain sembelit, mual, gangguan pencernaan dan kembung. Pada terapi jangka panjang, agen penyerap asam empedu dapat menyebabkan osteoporosis karena kehilangan kalsium karena dapat memperburuk hipertrigliseridemia dengan mekanisme yang tidak diketahui (Shattat, 2014).

c. Turunan asam fibrat (Fibrat)

Golongan Fibrat yaitu klofibrat, gemfibrozil, fenofibrat dan bezafibrat merupakan golongan antihiperlipidemik yang sering digunakan karena menghasilkan penurunan signifikan dalam plasmatrigliserida dan sedikit penurunan kolesterol LDL. Kadar kolesterol HDL meningkat secara moderat. Hasil angiografi menunjukkan bahwa fibrat berperan penting dalam memperlambat perkembangan koronerosklerosis dan menurunkan kejadian penyakit arteri koroner. Efek samping yang dapat terjadi yaitu gejala gastrointestinal, miopati, aritmia, ruam kulit dan batu empedu. Penggunaan fibrat harus dihindari pada pasien dengan disfungsi hati dan ginjal (Shattat, 2014).

d. Turunan asam nikotinat (Niacin)

Niacin, vitamin tipe B yang larut dalam air, adalah agen penurun lemak yang digunakan untuk mengobati hiperlipidemia dan terbukti menurunkan morbiditas kardiovaskular dan mortalitas total. Niacin menurunkan kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida dan terapi paling efektif yang tersedia untuk pengobatan kadar HDL rendah bila digunakan dalam dosis (H-1 gm per hari). Efek samping yang paling umum adalah kemerahan pada kulit yang intens yang mempengaruhi lebih dari tiga perempat pasien, gatal, sakit kepala dan beberapa pasien mengalami mual dan ketidaknyamanan pada perut. Niasin juga meningkatkan enzim hati. Pemberian statin dalam kombinasi dengan niacin meningkatkan kejadian rhabdomyolisis. Niacin juga meningkatkan toleransi glukosa dan hiperurisemia yang memicu serangan gout (Shattat, 2014).

e. Penghambat penyerapan kolesterol selektif (Ezetimibe)

Ezetimibe adalah kelompok obat yang menghambat absorpsi pitosterol dan kolesterol dengan meningkatkan pengobatan hiperkolesterolemia. Ezetimibe menghambat penyerapan kolesterol dari usus kecil tanpa efek apapun pada konsentrasi plasma dari vitamin yang larut dalam lemak. Kombinasi statin dan ezetimibe dapat menurunkan kadar kolesterol LDL sebesar 25%, dibandingkan dengan 6% yang dicapai dengan

mengandakan dosis statin. Sakit kepala dan diare ialah efek samping yang paling umum. Ezetimibe menyebabkan peningkatan pada tes fungsi hati termasuk peningkatan transaminase alanin dan transaminase aspartat (Shattat, 2014).

II.5 Daun Kelor

II.5.1 Ciri-ciri tanaman kelor

Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) mempunyai habitat daerah tropis dan subtropis yang tersebar di wilayah sekitar Himalaya yaitu India, Pakistan, Banglades dan Afghanistan yang terbagi pada kawasan disekitarnya hingga benua Afrika serta Asia barat. Tanaman kelor paling banyak dibudidayakan yaitu famili moringaceae yang tumbuh baik pada tanah berpasir dan memiliki tingkat toleransi yang tinggi terhadap tanah kering termasuk wilayah pesisir. Tanaman kelor sangat cocok tumbuh di daerah kering karena dapat ditumbuhkan dengan air hujan tanpa teknik irigasi yang mahal. Mulai dari daratan rendah sampai ketinggian 700 m diatas permukaan laut tanaman kelor dapat tumbuh dengan subur (Aini, 2019).



Gambar 2. 1 Daun Kelor



Gambar 2. 2 Pohon Kelor

Sumber: Dokumen Pribadi

Klasifikasi tanaman kelor adalah sebagai berikut (Aini, 2019):

Kingdom : Plantae
Divison : Spermatophyta
Sub divison : Angiospermae
Class : Dicotyledonae
Ordo : Brassicales
Family : Moringaceae
Genus : Moringa
Spesies : *Moringa oleifera*

Tanaman kelor dengan nama ilmiah *Moringa oleifera* dan nama daerah murong, parongge, kawona, kirol, dan kelo. Kelor adalah tanaman berbentuk pohon tinggi yang dapat mencapai 8 meter. Batang pohon berkayu, berbentuk bulat dengan bercabang yang berbintik hitam atau warna putih kotor. Daun berwarna hijau dengan bentuk majemuk bulat telur yang ujungnya berlekuk tepi rata serta pertulangan daun menyirip ganjil dengan panjang 20-60 cm. Bunga majemuk berbentuk malai dengan tumbuh di ketiak daun mempunyai panjang 10-30 cm. Mahkota bunga berwarna putih dengan buah berbentuk polon yang mempunyai panjang 20-45 cm, berisi 15-25 biji, warna coklat kehitaman. Biji berbentuk bulat, bersayap tiga, warna hitam, akar tunggang, warna putih kotor (Aini, 2019).

Morfologi tanaman kelor pada bagian pohon mempunyai 2-3 daun majemuk dengan menyirip ganda yang tersebar tanpa adanya daun penumpu ataupun adanya daun penumpu tetapi telah mengalami metamorphosis menjadi zigomorf, tersusun malai dalam ketiak daun. Terdapat 5 daun mahkota pada bagian dasar bunga bangun mangkuk, benangsari 5 ditambah dengan yang telah mandul (staminodium) berjumlah 5. Bakal buah menumpang diatas ginofor pendek, beruang 1 dengan 3 tembuni pada dinding bakal buah, bakal biji banyak. Buahnya buah kendaga yang membuka dengan 3 katup, biji besar, bersayap, tanpa endosperm, lembaga lurus. Segi anotomi terdapat sel mirosin serta buluh-buluh gom pada kulit batang dan cabang. Selain itu, dapat menggugurkan daun-daunnya (meranggas) pada musim-musim tertentu. Suku moringaceae hanya terdiri dari atas 1 marga yaitu *Moringa* dengan beberapa jenis saja, diantaranya yaitu: *M. Oleifera*, *M. Arabica*, *M. Pterygosperma*, *M. Peregrina* (Aini, 2019).

II.5.2 Kandungan dan Manfaat Daun Kelor

Daun kelor mempunyai rasa sedikit pahit cenderung netral dan tidak beracun yang berkhasiat sebagai antihipertensi, antiinflamasi, antipiretik, obat penenang, epilepsi, konstipasi, sakit kuning, rabun ayam, biduren dan obat gusi berdarah. Kandungan gizi asam amino essensial seperti isoleucine, argine, histidine, lisine, phenilalanine, leusine, threonine, triptophane, valine, methionine, protein, Vitamin A, Vitamin B1, vitamin B2, vitamin B3, vitamin C, lemak, kalsium, karbohidrat, serat, kalori, tembaga, fofor, magnesium, serta zat besi dapat membantu menghindari dari macam-macam penyakit. Daun kelor yang telah dikeringkan lalu dihaluskan bentuk serbuk akan mengalami kenaikan konsentrasi. Biji kelor pun mengandung minyak “behen” dan kulit akar mengandung minyak (Aini, 2019).

BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

III.1 Waktu Penelitian : November 2020-April 2021

III.2 Metode Pengumpulan Data:

1. Rancangan Strategi Pencarian Literatur *Review*

Penelitian ini menggunakan pendekatan literatur *review* yang berfokus pada evaluasi dari beberapa hasil penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan peranan daun kelor atau *Moringa oleifera* terhadap penyakit degeneratif yang lebih difokuskan terhadap diabetes mellitus, hipertensi dan dislipidemia. *Review* jurnal ini menggunakan metode studi literatur dengan cara penelusuran jurnal ilmiah terpublikasi yang bertaraf internasional melalui mesin pencarian berupa google chrome, google scholar, scopus, *science direct*, *elsivier*, portal garuda dan pubmed dengan menggunakan kata kunci berupa “*Moringa oleifera, activity of pharmacology, pdf*”, “*Moringa oleifera of blood pressure, pdf*”, “*Moringa oleifera of diabetes mellitus, pdf*”, “*Moringa oleifera of dyslipidemia, pdf*”.

2. Kriteria Literatur *Review*

Kriteria literatur yang digunakan pada *review* jurnal yaitu *ebook*, *web*, untuk mencari prevalensi (WHO, Riskesdas) dengan jurnal-jurnal yang berkaitan dengan *review*. Jurnal yang digunakan diambil dari tahun 2014-2020. Jurnal yang telah didapatkan selanjutnya disaring dan dipisahkan menjadi jurnal utama dan jurnal pendukung.

3. Tahapan Artikel Ilmiah



Gambar 3. 1 Proses Penelusuran Pustaka