

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Diabetes Melitus

II.1.1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus merupakan penyakit yang umumnya dikenali dengan tingginya gula darah. Adanya gangguan pada sel β pankreas antara lain produksi insulin yang sedikit atau menurun dan fungsi insulin yang terganggu juga merupakan penyebab tingginya glukosa darah. Kekurangan insulin pada penyakit diabetes melitus dapat secara absolut maupun relative. Ada berbagai hal yang dapat menyebabkan terjadinya defisiensi insulin diantaranya sel β pankreas dan reseptor yang mengalami kerusakan serta adanya penurunan pada reseptor glukosa di pankreas. Kerusakan-kerusakan tersebut dapat disebabkan karena adanya pengaruh baik dari dalam maupun luar seperti zat kimia dan virus (Febriyan, 2020).

Penyakit diabetes melitus dapat menyerang berbagai organ pada tubuh. Penyerangan tersebut yang menyebabkan timbulnya berbagai keluhan yang dirasakan sehingga penyakit tersebut dijuluki *the silent killer*. Beberapa penyakit yang ditimbulkan antara lain infeksi pada paru-paru, luka membusuk, penyakit jantung, gangguan penglihatan, penyakit ginjal, dan stroke. Urin pada penderita diabetes melitus seringkali dikerubungi semut, hal itu disebabkan karena banyaknya kandungan gula pada penderita diabetes yang dibuang melalui urin (Febriyan, 2020; Inayati & Qoriana, 2016).

II.1.2. Etiologi Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) digolongkan sesuai *American Diabetes Association* (ADA) 2021 ke dalam kategori berdasarkan etiologi (Gilor *et al*, 2016; Inayati & Qoriana, 2016; Sreenivasamurthy, 2021) :

1. Diabetes melitus tipe 1 (DMT1), disebabkan karena sel β autoimun yang rusak, biasanya menyebabkan defisiensi insulin yang absolut, termasuk diabetes autoimun laten pada masa dewasa.
2. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2), disebabkan karena adanya resistensi insulin. Resistensi tersebut terjadi karena hilangnya progresif sekresi insulin sel β . Biasanya menyebabkan defisiensi insulin secara relatif.
3. Diabetes melitus tipe lain, disebabkan karena penyebab lain, beberapa penyebab lain seperti sindrom diabetes monogenik (diabetes neonatal dan diabetes onset maturitas pada anak muda), penyakit pankreas eksokrin (seperti fibrosis kistik, pankreasitik,

hemakromatosis), penggunaan obat-obatan atau zat kimia (seperti hormon tiroid, vactor, tiazid, dan interferon), dan diabetes karena adanya infeksi.

4. Diabetes melitus gestasional, pada umumnya hanya bersifat sementara yang muncul pada masa kehamilan saja.
5. Pra-diabetes, karena adanya gangguan pada glukosa puasa dan toleransi glukosa.

II.1.3. Gejala Diabetes Melitus

Mengingat sifat DMT2 yang asimtomatik pada tahap awal, penting bagi masyarakat untuk mengerti dan memahami akan tanda gejala dari penyakit DM ini. Gejala klasik diabetes melitus seperti poliuria, polidipsia, dan polifagia umumnya terjadi pada DMT1 yang memiliki perkembangan pesat menjadi hiperglikemia berat dan juga pada DMT2 dengan kadar hiperglikemia yang sangat tinggi. Pada penderita DMT1, penyakit ini dapat menurunkan berat badan penderita lebih drastis jika dibandingkan dengan penderita DMT2. Ada berbagai tanda gejala yang umumnya tidak terasa oleh penderita DM seperti mudah lelah dan perasaan yang gelisah. Berikut merupakan gejala klasik dari penyakit Diabetes Melitus yaitu antara lain (Lestari *et al.*, 2021; Rahmasari & Wahyuni, 2019; Ramachandran, 2014) :

1. Poliuri (buang air kecil yang sering)

Merupakan suatu kondisi dimana tubuh menghasilkan urin secara berlebihan. Pengeluaran urin secara berlebihan tersebut disebabkan karena kadar glukosa darah yang melebihi ambang ginjal sehingga dikeluarkannya melalui urin. Semakin tinggi kadar glukosa dalam darah maka ginjal akan menghasilkan air kemih dalam jumlah yang cukup banyak. Buang air kecil pada penderita diabetes terutama di malam hari. Pengeluaran urin tersebut guna untuk menurunkan konsentrasi urin yang dikeluarkan. Tubuh akan menyerap air sebanyak mungkin guna untuk menurunkan konsentrasi urin yang dikeluarkan. Pada keadaan normal, urin dapat dikeluarkan sebanyak 1,5 liter tetapi pada penderita diabetes, pengeluaran urin tersebut bisa lebih banyak 5 kali lipat dari jumlah tersebut (Lestari *et al.*, 2021).

2. Polifagi (cepat merasa lapar)

Merupakan keadaan dimana insulin sendiri kurang atau tidak mampu dalam memproses glukosa dalam tubuh. Karena ketidakmampuan itu, membuat penderita DM akan lebih sering merasakan lapar. Insulin tidak mampu memasukkan gula yang beredar dalam darah ke sel-sel dalam tubuh sehingga energi yang dibentuk pun menjadi kurang yang

menyebabkan penderita diabetes sering merasakan lelah, letih, dan lesu. Karbohidrat yang dihasilkan dari makanan yang masuk kedalam tubuh tidak bisa digunakan sebagai energi karena ketidakmampuan dari insulin tubuh dalam memetabolisme glukosa. Kurangnya glukosa akan membuat otak akan selalu berfikir bahwa kurangnya energi tersebut diakibatkan karena seseorang tersebut belum makan, sehingga otak pun akan memerintahkan tubuh untuk memberikan alarm rasa lapar untuk meningkatkan asupan makanan (Lestari *et al.*, 2021).

3. Polidipsi (cepat merasa haus)

Merupakan keadaan dimana tubuh membutuhkan banyak cairan akibat adanya poliuri sehingga penderita DM merasa haus yang berlebihan. Glukosa yang berlebih dalam darah menyebabkan sel yang ada didalam tubuh akan mengalami dehidrasi. Dehidrasi tersebut terjadi karena glukosa sendiri tidak bisa berdifusi menembus pori-pori. Katabolisme protein di otot dan adanya aliran darah yang buruk pada penderita DM menyebabkan timbulnya rasa lelah dan lemas (Rahmasari & Wahyuni, 2019).

4. Berat badan menurun

Merupakan keadaan dimana tubuh tidak lagi mendapatkan energi yang cukup. Tubuh memiliki energi lain, yaitu protein dan lemak. Energi lain tersebut yang nantinya akan dipecah oleh tubuh untuk membentuk energi baru pada saat tubuh tidak lagi cukup energi. Penderita DM dapat kehilangan 500 gram glukosa (setara dengan 2000 kalori perhari) dalam urin dalam waktu 24 jam yang menyebabkan penderita DM mengalami penurunan berat badan. Penderita DM juga sering merasakan kesemutan pada kaki, gatal-gatal, luka yang sulit sembuh, ujung penis terasa sakit pada pria, dan gatal di area selangkangan pada wanita (Lestari *et al.*, 2021).

II.1.4. Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus sendiri dapat dikategorikan sebagai berikut (PERKENI 2021, Simatupang, 2019) :

1. Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) yang disebabkan karena adanya penghancuran autoimun sel β pankreas yang mengakibatkan insulin mengalami defisiensi secara absolut.
2. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yang dilatarbelakangi dengan adanya keadaan resistensi insulin dan disebabkan karena berkurangnya sel β pankreas secara progresif.

Diabetes melitus gestasional merupakan DM yang berlangsung selama masa kehamilan. Pada keadaan ini terjadi kondisi intoleransi karbohidrat dalam berbagai tingkatan kehamilan. Pada trimester kedua atau ketiga kehamilan, waktu yang paling umum untuk glukosa meningkat.

3. Diabetes spesifik merupakan diabetes yang penyebabnya di luar ketiga klasifikasi di atas. Diabetes spesifik ini dapat disebabkan karena penyebab lain diantaranya sindrom diabetes monogenik, penyakit pankreas eksokrin, dan diabetes yang diinduksi bahan kimia (terapi HIV atau AIDS, obat-obatan glukokortikoid).

II.1.5. Patofisiologi Diabetes Melitus

Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) ditandai dengan sel β pankreas tidak berfungsi dengan baik (rusak). Kerusakan tersebut disebabkan karena autoimun, dimana sel T (CD8+ dan CD4+) dan makrofag berperan dalam merusak sel β pankreas tersebut. DMT1 disebut sebagai penyakit “autoimun” yang memiliki karakteristik yaitu sel T yang memperantai adanya perubahan pada sel β pankreas dan autoantibodi yang khusus pada sel pankreas (Hardianto, 2020).

Jika dilihat secara umum, penyakit DMT1 lebih sering terjadi pada anak-anak jika dibandingkan dengan orang dewasa maupun lanjut usia. Penderita DMT1 pada anak-anak hingga remaja dapat menimbulkan gejala ketoasidosis, sedangkan pada orang dewasa dapat mencegah ketoasidosis dengan cara mempertahankan fungsi sel β pankreas. Pada penderita DMT1 terjadi ketidaknormalan sel α pada pankreas dan produksi glukagon yang melimpah. Pada penderita DMT2 akan mengalami keadaan hiperglikemia, keadaan tersebut yang menyebabkan produksi dari glukagon di pankreas akan mengalami peningkatan. Dimana tingginya kadar glukosa dalam tubuh tidak bisa menekan produksi dari glukagon. Glukagon sendiri adalah hormon yang akan meningkatkan kadar glukosa darah sehingga ketika hormon glukagon tersebut meningkat secara terus-menerus maka akan menyebabkan insulin mengalami defisiensi. Adanya faktor lingkungan seperti racun, makanan, dan infeksi virus serta gangguan genetik dapat mempengaruhi perkembangan pada sel β pankreas (Hardianto, 2020).

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dapat terjadi karena insulin dalam tubuh mengalami resistensi. Resistensi merupakan keadaan dimana sel-sel yang ada dalam tubuh tidak dapat

merespon insulin dengan baik, sehingga pada saat tubuh tidak dapat merespon insulin maka insulin tidak dapat mengangkut glukosa darah sehingga insulin maupun glukosa akan beredar dalam darah yang menyebabkan tingginya kadar glukosa darah. Insulin yang berlebihan disebut dengan keadaan hiperinsulinemia. Jika kedua keadaan tersebut (hiperinsulinemia dan resistensi insulin) terjadi, maka toleransi glukosa tubuh pun ikut terganggu, sehingga keadaan tersebut mendorong seseorang mengalami penyakit DMT2. Jika sebelumnya sudah dijelaskan bahwasanya penurunan berat badan akan cenderung terjadi pada penderita DMT1, maka pada penderita DMT2 ini akan cenderung memiliki berat badan yang berlebih. Berat badan yang berlebih tersebut umumnya terjadi karena banyaknya karbohidrat dan lemak yang masuk kedalam tubuh sehingga membuat seseorang mengalami obesitas. Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko DMT2 diantaranya yaitu gaya hidup, usia, ras, obesitas, racun atau toksin, dan penderita diabetes gestasional (Hardianto, 2020).

II.1.6. Faktor Resiko Diabetes Melitus

Angka harapan hidup manusia menjadi lebih buruk, hal tersebut diakibatkan karena meningkatnya angka kejadian diabetes melitus. Banyak kejadian diabetes melitus dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko antara lain (Rahmasari & Wahyuni, 2019) :

1. Faktor genetik

Faktor genetik merupakan faktor utama penyebab diabetes melitus, penyakit DM ini cenderung diturunkan atau diwariskan dari kedua orang tua atau anggota keluarga, dimana jika orang tua atau anggota keluarga mengidap penyakit DM maka terdapat kemungkinan anak mereka juga menderita DM nya lebih besar jika dibandingkan dengan anggota keluarga atau orang tua yang tidak menderita penyakit DM. Hampir 100% pada anak kembar identik jika salah satu dari mereka menderita DM maka untuk kembar yang lain juga mengidap DM (Rahmasari & Wahyuni, 2019).

2. Obesitas

Obesitas merupakan kondisi tubuh yang umum terjadi. Obesitas ini dapat terjadi karena adanya faktor dari dalam maupun luar. Kondisi dimana lemak tubuh yang berlebihan hingga menyebabkan terserangnya beberapa penyakit salah satunya yaitu diabetes melitus. Lemak tersebut terjadi karena meningkatkan asupan makanan yang tinggi karbohidrat dan kurangnya aktivitas yang dapat mengakibatkan peningkatan berat badan seseorang. Pada seseorang yang sudah lanjut usia akan terjadi penurunan sel-sel dalam

tubuh. Adanya penurunan tersebut membuat kebutuhan tubuh seperti zat gizi pun ikut menurun. Tetapi pada masyarakat luas, dengan pola dan asupan makan tiap harinya tetap atau meningkat dengan kegiatan atau aktivitas yang menurun menyebabkan lemak dalam tubuh menjadi menumpuk. Keadaan tersebut yang akhirnya seseorang menjadi obesitas. Obesitas dapat merusak pengaturan energi metabolisme dengan menimbulkan resistensi leptin dan meningkatkan resistensi insulin. Leptin merupakan hormon yang berkaitan dengan gen obesitas dimana leptin tersebut berperan untuk mengatur tingkat lemak dalam tubuh dan mengubah lemak menjadi energi. Meningkatnya kadar leptin dalam tubuh diakibatkan oleh orang yang obesitas (Fanani, 2020; Rahmasari & Wahyuni, 2019).

3. Kurangnya aktivitas

Kurangnya aktivitas dapat menimbulkan obesitas pada seseorang dan menurunkan sensitivitas insulin dalam tubuh yang dapat menyebabkan timbulnya penyakit DM. Aktivitas fisik yang meningkat dapat menghambat perkembangan DM dengan mekanisme peningkatan toleransi glukosa, penurunan lemak adiposa dan resistensi insulin, perubahan jaringan otot, dan pengurangan lemak sentral (Rahmasari & Wahyuni, 2019).

4. Makanan

Mengonsumsi makanan yang terlalu banyak dapat menghambat pankreas dalam menjalankan fungsi mensekresi insulin yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah meningkat. Individu yang mengalami obesitas harus mengurangi kalori hingga berat badannya ideal dengan melakukan diet. Untuk menghasilkan penurunan berat badan secara perlahan tapi progresif (0,5-1kg/minggu), seseorang harus menurunkan kalori sebanyak 500 hingga 1000 Kkal/hari (Rahmasari & Wahyuni, 2019).

5. Usia

Usia adalah salah satu faktor yang menentukan tingkat kematangan seseorang. Diabetes melitus merupakan penyakit degeneratif, dimana seseorang yang berusia diatas 45 tahun akan lebih berpotensi atau rentan terkena diabetes melitus. Kadar glukosa darah seseorang yang memiliki usia lebih dari 45 tahun akan cenderung naik pertahunnya yaitu 1-2 mg% dalam keadaan puasa dan 5,5-13 mg% dalam keadaan 2 jam setelah makan. Hal ini dapat terjadi karena pada usia tersebut individu akan mulai tidak aktif, berat badan meningkat, dan massa otot akan berkurang sehingga dapat menyebabkan disfungsi pankreas. Disfungsi pankreas atau tidak berfungsinya pankreas dapat memicu

tingginya kadar glukosa darah karena insulin yang tidak diproduksi pada tubuh. (Fanani, 2020; Rahmasari & Wahyuni, 2019).

6. Stres

Stres dapat memicu terjadinya DM, dimana pada saat seseorang mengalami stres maka organ pankreas juga akan bekerja lebih keras untuk terus memenuhi sumber energi yang dibutuhkan tubuh. Jika pankreas bekerja keras secara terus-menerus, maka pankreas tersebut akan mengalami kerusakan sehingga ketika pankreas rusak insulin tubuh pun akan mengalami penurunan sehingga memicu terjadinya diabetes (Rahmasari & Wahyuni, 2019).

II.1.7. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Pengecekan Hemoglobin Glikosilasi (HbA1c) dan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) digunakan untuk menegakkan diagnosis prediabetes atau diabetes. Tes TTGO dilakukan untuk mengukur seberapa baik sel-sel pada tubuh dapat menyerap glukosa setelah mengonsumsi gula dalam jumlah tertentu. Jika seseorang memiliki kadar glukosa darah < 126 mg/dL maka seseorang tersebut dianggap memiliki kadar glukosa darah normal. Glukosuria atau keadaan dimana urin mengandung glukosa saja tidak spesifik untuk digunakan sebagai patokan untuk mendiagnosa penyakit DM. Sehingga, perlunya pemeriksaan kembali untuk lebih jelasnya (Alam *et al.*, 2021). Diagnosa diabetes dapat ditegakkan pada saat pemeriksaan, seseorang tersebut menyanggupi salah satu kriteria dibawah ini (IDAI, 2017) :

1. Gejala klasik diabetes atau hiperglikemi krisis dimana kadar plasma glukosa yaitu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) atau
2. Kadar plasma glukosa puasa ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), dimana pada 8 jam terakhir tubuh tidak ada asupan kalori atau
3. Kadar glukosa 2 jam setelah makan (keadaan post prandial) ≥ 200 mg/dL 11.1 mmol/L) dengan tes TTGO. Tes TTGO dilakukan dengan pemberian glukosa yang setara dengan 75g anhidrat glukosa yang dilarutkan dalam air 1.75g/kgBB atau
4. Nilai HbA1c $> 6.5\%$ Petanda ini harus dilakukan sesuai standar *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) pada laboratorium yang tersertifikasi dan terstandar dengan assay *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)

Tabel I. 1 Kadar tes laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes

Diagnosis	Hba1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7 – 6,4	100-125	140-199
Normal	$<5,7$	70 – 99	70 - 139

Sumber : PERKENI, 2021

II.1.8. Komplikasi Diabetes Melitus

Komplikasi Diabetes melitus dapat meningkatkan angka keadaan tidak sehat dan kematian. Komplikasi DM dapat disebabkan karena berkurangnya sekresi insulin dan adanya gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Beberapa faktor yang berpengaruh dalam perkembangan komplikasi penyakit DM antara lain usia, jenis kelamin, latar belakang individu, dan budaya. Komplikasi DM dapat menyebabkan beberapa penyakit diantaranya penyakit gangguan ginjal, peradangan, penyakit kardiovaskular, dan obesitas (Hardianto, 2020).

Komplikasi DM yang terjadi dapat menyebabkan terjadinya kematian. Orang tua yang menderita penyakit diabetes melitus yang mengalami komplikasi makrovaskular atau komplikasi yang menyerang pembuluh darah besar lebih berpotensi terhadap kematian jika dibandingkan dengan komplikasi mikrovaskular atau penyakit yang menyerang pembuluh darah kecil manusia. Umumnya komplikasi DM dapat dikelompokkan menjadi 2 yaitu (Hardianto, 2020):

1. Komplikasi akut metabolik, dimana komplikasi ini terjadi jika adanya gangguan metabolik dengan jangka yang pendek antara lain ketoasidosis, hiperosmolar, dan hipoglikemia.
2. Komplikasi jangka panjang yang dapat menimbulkan beberapa munculnya komplikasi makrovaskular seperti timbulnya berbagai penyakit yang menyerang pembuluh darah seperti penyakit jantung koroner. Beberapa contoh komplikasi mikrovaskular yang secara umum dapat terjadi antara lain : neuropati, retinopati, dan nefropati.

A. Hiperglikemia

Merupakan kondisi ketika kadar glukosa dalam darah mengalami pelonjakan secara mendadak. Penyebab dari keadaan hiperglikemia yaitu adanya infeksi, stres, dan mengkonsumsi beberapa obat-obatan tertentu. Hiperglikemia yang semakin parah dapat

menyebabkan impotensi, gastroparesis, dan vagina yang terkena infeksi jamur. Hiperglikemia jangka panjang juga dapat menyebabkan Ketoasidosis Diabetes (DKA) dan Hiperosmolar Hiperglikemik State (HHS) yang dapat berujung hingga kematian. Gejala klasik yang umumnya dialami oleh penderita hiperglikemia adalah ke kamar mandi untuk buang air kecil secara terus-menerus (poliuria), lapar terasa lebih sering (polifagia), cepat merasa haus (polidipsia), mudah merasa kelelahan, berat badan menurun, dan pandangan atau penglihatan kabur (Pudjibudojo *et al.*, 2013).

B. Hipoglikemia

Merupakan keadaan ketika kadar glukosa darah < 50 mg/dL. Angka tersebut menunjukkan kadar glukosa darah dalam keadaan yang normal. Seringkali penderita hipoglikemia merasakan pusing, gemetar, lemas, pandangan gelap, keluarnya keringat yang dingin, jantung berdetak semakin kencang. Penderita hipoglikemia dapat juga berujung kematian jika pada saat keadaan tersebut tidak segera ditangani oleh pihak yang berkewajiban. Jika terjadi hipoglikemia atau kadar glukosa darah itu rendah, maka sel yang didalam tubuh juga tidak akan mendapatkan energi yang cukup sehingga keadaan tersebut menyebabkan sel-sel dalam tubuh serta otak tidak berfungsi dengan baik atau bahkan mengalami kerusakan pada sel jaringan maupun otak. Pada penderita DMT1, keadaan ini terjadi sebanyak 1-2 kali dalam seminggu, hal tersebut menyebabkan adanya kematian hingga 2-4% dimana keadaan tersebut seringkali hanya terjadi pada penderita DMT1 dibandingkan dengan penderita DMT2 (Pudjibudojo *et al.*, 2013).

C. Komplikasi Makrovaskular

Pada penderita DM, berbagai komplikasi makrovaskular dapat terjadi, keadaan-keadaan seperti penyakit jantung koroner (PJK), penyakit arteri perifer (PAP), dan penyakit pembuluh darah otak. Ada beberapa faktor risiko yang memicu terjadinya komplikasi makrovaskular ini diantara lain yaitu penderita DMT2 yang biasanya menderita dislipidemia, hipertensi, atau obesitas. Komplikasi ini juga dapat menimbulkan beberapa kombinasi dari penyakit-penyakit yang ada seperti halnya penyakit Syndrome X, *Cardiac Dysmetabolic Syndrome*, *Hyperinsulinemic Syndrome*, atau *Insulin Resistance Syndrome*. Penderita DM sangat dianjurkan untuk mengendalikan penyakit-penyakit yang dialaminya agar tidak sampai terkena komplikasi, jika penderita DM juga menderita penyakit seperti hipertensi atau dislipidemia, maka yang harus dikendalikan adalah tekanan darah dan juga kadar kolesterol agar selalu dalam rentang yang normal. Selain mengendalikan penyakit-

penyakit tersebut secara farmakologi, maka dapat juga dilakukan terapi penunjang. Hal-hal atau kebiasaan yang harus diperhatikan seperti pola makan yang benar, diet dengan gizi yang cukup dan seimbang, melakukan aktivitas atau olahraga yang dapat mengeluarkan kalori, dan mengurangi beban pikiran (Pudjibudojo *et al.*, 2013).

D. Komplikasi Mikrovaskular

Penderita DMT1 lebih umum terkena komplikasi mikrovaskular. Glukosa yang tinggi dalam darah menyebabkan pembuluh darah menjadi rapuh, kerapuhan tersebut yang akan menyebabkan tersumbatnya pembuluh darah kecil. Jika pembuluh darah kecil tersumbat, maka akan muncul berbagai komplikasi mikrovaskular antara lain : retinopati, nefropati, dan neuropati. Faktor yang dapat memicu terjadinya komplikasi mikrovaskular yaitu adanya faktor genetik. Prediktor terkuat yang dapat menyebabkan terjadinya komplikasi mikrovaskular ini yaitu durasi dan tingkat keparahan dari DM. Seperti halnya komplikasi makrovaskular, komplikasi ini juga dapat dicegah dengan cara melakukan pengendalian kadar glukosa darah yang intensif. Adanya monitoring terhadap kadar glukosa darah secara rutin menyebabkan risiko timbulnya komplikasi mikrovaskular pun akan semakin kecil. Survey membuktikan adanya pengendalian tersebut dapat menurunkan potensi komplikasi mikrovaskular sebesar 60% (Pudjibudojo *et al.*, 2013).

II.2. Penatalaksanaan Antidiabetes

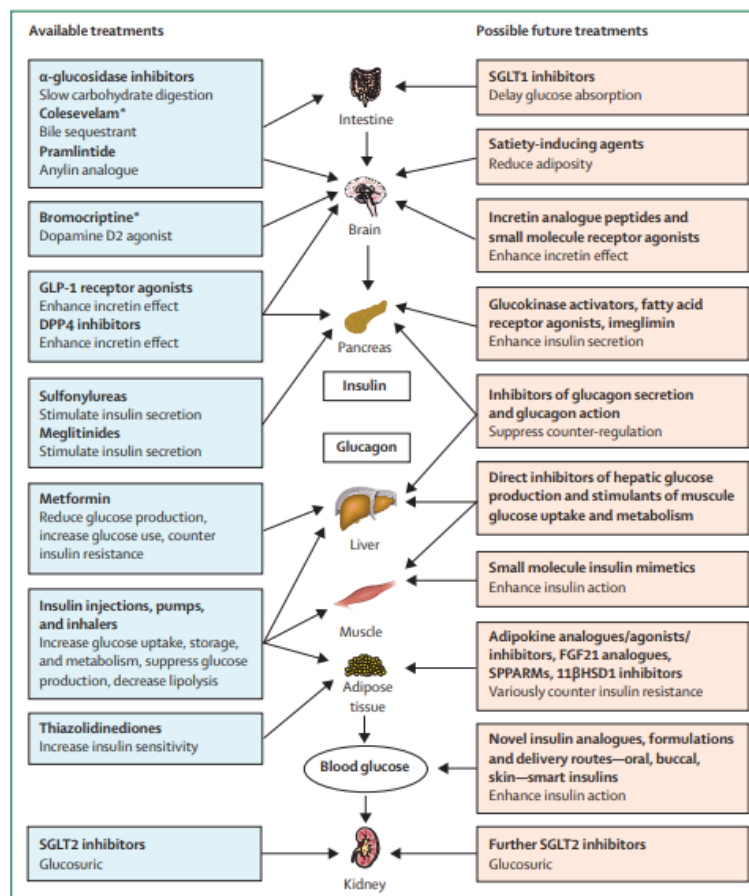
II.2.1. Terapi Farmakologi

Tujuan utama dari terapi DM ini adalah untuk mencegah atau menunda perkembangan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular jangka panjang termasuk retinopati, neuropati, penyakit ginjal, dan diabetik. Jika pemberian terapi farmakologi ini bersamaan dengan pola makan yang benar dan bergizi dan melakukan berbagai latihan jasmani yang menunjang gaya hidup yang sehat dapat menurunkan kadar dari glukosa darah. Terapi farmakologi untuk penyakit diabetes dapat diberikan dalam bentuk obat-obatan secara oral atau bentuk suntikan dengan rute subkutan (Dipiro *et al.*, 2020; PERKENI, 2021).

1. Obat Hipoglikemia Oral (OHO)

Obat hipoglikemia oral (OHO) adalah sekelompok obat yang digunakan untuk membantu mengurangi atau mengendalikan jumlah kadar glukosa yang ada dalam darah. OHO bukan insulin, tetapi OHO dapat merangsang pankreas untuk memproduksi insulin. Dalam

pengobatan DMT2 atau dapat juga disebut dengan *non insulin dependent* biasanya diberikan obat hipoglikemia oral ini. Obat hipoglikemia oral tidak akan menyembuhkan diabetes tetapi membantu dalam pengendalian diabetes. Pemberian obat hipoglikemia oral bersama dengan makan dan olahraga yang baik akan membantu mempercepat mencapai target glukosa normal. Kadar glukosa darah yang normal dapat membantu mengurangi terjadinya risiko penyakit jantung, ginjal, mata, dan pembuluh darah. OHO memiliki berbagai macam mekanisme kerja untuk mengobati penyakit DM. Jika berdasarkan cara kerja dari obat-obat antidiabetes, obat-obat tersebut dibagi menjadi 6 golongan obat yaitu : (Katzung, 2018; PERKENI, 2021).



Sumber : Bailey *et al.*, 2016

Gambar II. 1 Obat Hipoglikemia Oral

A. Sulfonilurea

Efek utama yang dihasilkan dari golongan obat sulfonilurea ini yaitu adanya peningkatan pada insulin tubuh, dimana insulin tersebut dihasilkan oleh sel β pankreas. Mereka berikatan dengan reseptor sulfoniurea yang berafinitas tinggi. Pengikatan sulfonilurea tersebut dapat menghambat penghabisan ion kalium melalui saluran dan menyebabkan terjadinya depolarisasi. Terjadinya depolarisasi tersebut dapat membuka saluran kalsium bergerbang

voltase dan menghasilkan influks kalsium dan pelepasan insulin yang telah dibentuk sebelumnya. Sulfonilurea dimetabolisme oleh hati dengan pengecualian acetohexamide yang metabolitnya diekskresikan oleh ginjal. Sulfonilurea memiliki 2 generasi yakni generasi 1 dan generasi 2. Jika dilihat berdasarkan afinitasnya, maka sulfonilurea generasi 2 memiliki afinitas yang lebih besar dibandingkan generasi 1. Efek samping yang dihasilkan golongan obat ini diantaranya hipoglikemia, ruam kulit, toksisitas hematologi (leukopenia, trombositopenia), dan peningkatan berat badan. Ada beberapa kriteria seseorang yang perlu diperhatikan ketika akan diberikan golongan obat ini diantara lain pasien yang memiliki risiko tinggi hipoglikemia seperti halnya orang tua, pasien yang memiliki penyakit hati atau ginjal. Berbagai contoh obat yang masuk golongan ini yaitu glibenklamid, glimepirid, glipizid, gliklazid, dan gliquidon (Katzung, 2018; PERKENI, 2021).

Glinid merupakan obat yang jika dilihat dari mekanisme kerjanya hampir menyerupai mekanisme kerja dari golongan sulfonilurea. Mekanisme kerja dari keduanya yaitu sama-sama meningkatkan produksi dari insulin. Jika dilihat dari reseptor nya, maka obat golongan sulfonilurea dan glinid ini sama-sama memiliki reseptor di SUR-1. Kedua golongan tersebut memiliki struktur yang berbeda. Obat golongan glinid ini sudah tidak ada lagi di Indonesia. Rute pemberian obat ini yaitu secara per oral, dimana ketika obat ini diberikan maka obat tersebut akan terabsorpsi dengan cepat di dalam tubuh yang kemudian di ekskresikan melalui hati. Berbagai obat yang termasuk ke dalam golongan ini yaitu nateglinid dan repaglinid (PERKENI, 2021).

B. Biguanid

Metformin adalah obat lini pertama pada sebagian besar penderita DM2. Mekanisme kerja dari obat metformin yaitu mengaktifkan enzim AMP activated Protein Kinase (AMPK). Ketika enzim tersebut diaktifkan, maka glukosa di hati pun akan dikurangi produksinya. Selain itu, ambilan glukosa yang ada di jaringan perifer akan di perbaiki oleh metformin. Metformin dapat memblokir proses glukoneogenesis, akibat dari proses yang diblokade maka akan mengakibatkan terganggunya metabolisme dari asam laktat yang ada di hati (Katzung, 2018; PERKENI, 2021).

Metformin tidak diberikan kepada semua pasien penderita diabetes, sehingga ada beberapa pasien yang perlu diperhatikan ketika melakukan pengobatan menggunakan metformin. Beberapa pasien yang harus diperhatikan antara lain pasien yang memiliki gangguan

terhadap ginjal nya, karena metformin dapat terakumulasi yang menyebabkan risiko asidosis laktat sehingga pada pasien dengan gangguan ginjal, pemberian metformin harus diperhatikan. Selain pasien dengan gangguan ginjal, beberapa pasien yang juga diperhatikan antara lain pasien yang memiliki gangguan pada hati dan terkena Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Pada terapi penggunaan biguanid ini sangat jarang menyebabkan hipoglikemia. Oleh karena itu, agen ini lebih tepat disebut agen "euglikemik". Adapun efek merugikan yang dihasilkan setelah mengkonsumsi obat-obat ini seperti buang air besar yang secara terus menerus, mual muntah, dan perut kembung (Katzung, 2018; PERKENI, 2021).

C. Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion merupakan agonis dari reseptor *Peroxisome proliferator Activated Receptor* Gamma (PPAR-gamma) dimana reseptor tersebut umumnya berada pada hati, lemak, atau sel otot. Reseptor PPAR- γ berperan sebagai modulator, dimana gen-gen yang berkaitan dengan proses metabolisme dari lipid dan glukosa akan dimodulasi oleh reseptor tersebut. Selain itu, insulin juga akan ditransduksi oleh reseptor tersebut. Golongan Tiazolidinedion ini memiliki mekanisme kerja yang dapat memberikan efek dalam penurunan resistensi insulin, penurunan tersebut terjadi karena jumlah dari protein yang mengangkut glukosa darah meningkat. Peningkatan tersebut yang membuat ambilan glukosa pada jaringan perifer juga ikut meningkat. Ketika mengkonsumsi obat golongan ini, beberapa efek yang dihasilkan antara lain GLUT-1 dan GLUT-4 yang akan mengalami peningkatan glukosa darah dan asam lemak bebas juga akan mengalami penurunan. Pasien yang memiliki penyakit gagal jantung dikontraindikasikan dengan pemberian obat tiazolidinedion. Jika kedua kondisi tersebut disatukan maka hal-hal yang dapat terjadi yaitu retensi cairan. Obat golongan ini yaitu pioglitazone (Katzung, 2018; PERKENI, 2021).

D. Penghambat Alfa Glukosidase

Merupakan golongan obat yang memiliki mekanisme kerja menghambat secara kompetitif enzim alfa glukosidase, penghambatan tersebut terjadi di saluran pencernaan. Adanya penghambatan tersebut, yang membuat absorbs glukosa pun terhambat dalam usus halus. Obat golongan ini tidak dapat diberikan pada pasien dengan keadaan LFG < 30 mL/min/1,73 m², pasien dengan gangguan hati berat, *irritable bowel syndrome* (IBS). Efek samping yang dihasilkan dari pemberian obat golongan ini yaitu penumpukan gas dalam usus yang dapat dicegah dengan dosis kecil pada awal pemberian. Contoh obat dari golongan ini yaitu akarbose dan mignitol. Akarbose adalah inhibitor α -glukosidase prototipikal yang

menghambat disakaridase usus. Akibatnya, disakarida memasuki usus besar, di usus mereka tidak dapat diserap, mereka berfungsi sebagai substrat untuk bakteri yang akan mengubah disakarida menjadi karbon dioksida, metana, dan asam lemak rantai pendek. Permulaan untuk penggunaan obat akarbose ini bisa dimulai dengan pemberian sebanyak 50 mg untuk sehari 2x, dimana dosis tersebut dapat juga ditingkatkan secara bertahap hingga 100 mg untuk penggunaan sehari 3x. Dengan pemberian akarbose ini, kadar glukosa darah dapat diturunkan dengan persentase 30-50%. Akarbose mengurangi puncak glukosa darah postprandial dan HbA1C, tetapi tidak menurunkan mortalitas maupun morbiditas (Katzung, 2018; PERKENI, 2021; Seifert, 2018).

Dosis miglitol sebagai pemeliharaan yaitu diberikan sebanyak 50 mg dengan aturan pakai sehari 3x, tetapi berbagai kondisi dan pasien maka pemberian tersebut dapat mengalami peningkatan sebanyak 100 mg sehari 3x. Efek samping merugikan yang menonjol dari penggunaan golongan inhibitor α -glukosidase ini yaitu perut kembung, BAB yang terus menerus, dan adanya sakit pada perut. Beberapa efek samping tersebut, terjadi karena tidak tercernanya karbohidrat sehingga jika dibiarkan maka karbohidrat tersebut akan berubah menjadi asam lemak rantai pendek. Untuk mengurangi berbagai efek merugikan disitu dapat diatasi dengan penggunaan berkelanjutan, dimana penggunaan berkelanjutan dapat meningkatkan penyerapan glukosa darah dan menginduksi ekspresi α -glukosidase (Katzung, 2018; PERKENI, 2021; Seifert, 2018).

E. Penghambat enzim Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4)

Enzim Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4) merupakan enzim yang letaknya ada di berbagai organ tubuh seperti usus, hepatosit, endothelium vaskuler. Enzim DPP-4 ini ada dalam bentuk yang larut terhadap plasma. Jika dilihat berdasarkan mekanisme kerjanya, maka alanin yang terkandung dalam peptide akan dipecah oleh enzim DPP-4 ini. Golongan obat ini dapat menyebabkan Glukagon-like Peptide (GLP)-1 menjadi tidak aktif, hal tersebut disebabkan karena golongan obat ini akan menghambat pengikatan enzim DPP-4. Hasil dari golongan obat ini yaitu toleransi dari glukosa dan sensitivitas dari insulin akan naik kembali, glukagon yang dalam tubuh pun akan berkurang. Efek tersebut dihasilkan karena pada golongan ini, ketika pengikatan enzim DPP-4 ini dihambat, maka kadar dari GLP-1 dan *Glucose-Dependent Insulinotropic polypeptide* (GIP) dapat dipertahankan ((PERKENI, 2021).

F. Agonis Reseptor *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1)

Golongan obat yang dapat memicu atau meningkatkan sekresi insulin. Berbagai obat yang termasuk contoh dari golongan ini ada eksenatid dan liraglutide. Eksenatid merupakan turunan dari peptida exendin-4 yang memiliki homologi 53% dengan GLP-1 asli dan substitusi glisin untuk mengurangi degradasi oleh DPP-4. Eksenatid ini dapat digunakan sebagai pengobatan tambahan, dimana obat ini sudah disetujui dengan penggunaan secara suntikan untuk penderita DM2. Pemberian obat ini dapat diberikan dengan metformin atau metformin sulfonilurea masih memiliki kontrol glikemik suboptimal. Eksenatid diberikan sebagai penjadwalan tetap yaitu dosis 5 mcg dan 10 mcg yang kemudian disuntikkan dalam tubuh. Umumnya penyuntikan tersebut secara subkutan atau daerah lapisan lemak diantara otot dan kulit. Penyuntikan eksenatid ini yaitu 60 menit sebelum makan di pagi dan malam hari. Eksenatid akan mencapai konsentrasi puncak dalam waktu sekitar 2 jam dengan durasi aksi atau lama kerja obat dalam tubuh hingga 10 jam (Katzung, 2018).

Liraglutid adalah analog GLP-1 asam lemak yang larut. Obat ini memiliki waktu paruh kira-kira 12 jam yang memungkinkan penggunaan dosisnya yaitu sekali dalam sehari. Penderita DM2 sudah disetujui dapat menggunakan obat ini jika memang kadar masih belum memadai dengan melakukan diet, olahraga jasmani dan menerima pengobatan bersamaan dengan metformin, sulfonilurea, atau thiazolidindion. Pengobatan ini dimulai dengan pemberian dosis sebanyak 0,6 mg dan meningkat setelah 1 minggu penggunaan menjadi 1,2 mg setiap hari. Jika dalam keadaan yang diperlukan, dosis tersebut dapat ditingkatkan menjadi 1,8 mg setiap hari. Dalam uji klinis, liraglutid dapat menghasilkan pengurangan nilai HbA1c sebesar 0,8–1,5%, penurunan berat badan berkisar dari nol hingga 3,2 kg. Adapun munculnya efek samping obat ini yaitu mual (28%) dan muntah (10%) (Katzung, 2018).

G. Penghambat enzim Sodium Glucose co-Transporter 2 (SGLT2)

Golongan obat ini bekerja di tubulus proksimal dengan cara menghambat penyerapan kembali glukosa, selain itu melalui urin obat ini juga memiliki mekanisme kerja meningkatkan ekskresi glukosa. Dengan persentase 90 % dari penyerapan kembali glukosa, SGLT-2 berperan terhadap penyerapan tersebut. Sehingga efek yang dihasilkan dari mekanisme tersebut yakni turunnya glukosa darah. Jika pasien tersebut memiliki gangguan yang terjadi pada ginjal, maka pemberian obat ini sangat diperhatikan. Efek samping memungkinkan untuk timbul dari pemberian obat ini adalah hipoglikemia, peningkatan

eliminasi kalsium meningkatkan risiko osteoporosis dan patah tulang, infeksi saluran kencing dan genital serta obat ini dapat menyebabkan ketoasidosis. Beberapa obat yang masuk golongan ini yaitu kanagliflozin, dapagliflozin, dan empagliflozin (Katzung, 2018; PERKENI, 2021; Seifert, 2018).

2. Obat Antihiperglikemia Suntik

yang termasuk obat antihiperglikemia suntik diantaranya insulin, agonis GLP-1, dan kombinasi insulin dan GLP-1

A. Insulin

Insulin merupakan obat antidiabetes yang penggunaannya dengan cara disuntikkan melalui lapisan lemak. Insulin ini dapat digunakan pada saat pasien penderita DM setelah dilakukan pengecekan HbA1c memiliki nilai persentase lebih dari 9%. Jika penderita DM juga sudah menggunakan obat-obatan oral antidiabetes dengan penggunaan obat tunggal maupun kombinasi dan hasilnya tidak mencapai target glukosa darah normal. Keadaan-keadaan yang juga tidak dapat dikendalikan seperti adanya gangguan pada fungsi hati atau ginjal, berat badan menurun yang cukup drastis. Insulin ini juga dapat diberikan ketika penderita DM tersebut memiliki alergi serta kontraindikasi terhadap OHO (PERKENI, 2021).

Berdasarkan lama kerjanya, insulin sendiri dapat dikelompokkan menjadi 6 jenis insulin yaitu (PERKENI, 2021)

1. Insulin kerja cepat (*Rapid-acting insulin*)
2. Insulin kerja singkat (*Short-acting insulin*)
3. Insulin kerja menengah (*Intermediate-acting insulin*)
4. Insulin kerja panjang (*Long-acting insulin*)
5. Insulin kerja ultra panjang (*Ultra long-acting insulin*)
6. Insulin campuran tetap, kerja singkat dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (*Premixed insulin*)
7. Insulin campuran tetap, kerja ultra panjang dengan kerja cepat

B. Agonis GLP-1

Golongan agonis GLP-1 merupakan obat antihiperglikemia yang disuntikkan secara subkutan dengan mekanisme meningkatkan jumlah GLP-1 dalam darah. Adanya mekanisme tersebut, kadar glukosa darah dapat diturunkan. Penggolongan obat ini dibagi menjadi 2 berdasarkan waktu kerjanya yakni agonis GLP-1 kerja pendek dan agonis GLP-

1 kerja panjang. Eksetanid merupakan salah satu golongan obat yang kerjanya pendek. Waktu paruh eksetanid ini yaitu kurang dari 24 jam sehingga untuk penggunaan dari eksetanid ini yaitu sehari 2x. Contoh obat golongan obat agonis GLP-1 kerja panjang yakni liraglutide, lixisenatide, dulaglutide, dan semaglutide. Contoh dari obat dengan kerja yang pendek yaitu liraglutide dan lixisenatid, jika dilihat berdasarkan waktu paruh nya, kedua obat ini memiliki waktu paruh yang panjang sehingga penggunaannya pun dapat hanya cukup sehari 1x saja. Sedangkan untuk dulaglutide, dan semaglutide dapat diberikan 1 kali dalam seminggu. Agonis GLP-1 ini dapat dikombinasikan dengan insulin dan semua golongan obat antidiabetik oral kecuali inhibitor DPP4 (PERKENI, 2021).

C. Kombinasi

Pemberian kombinasi obat antihiperglikemik insulin maupun oral dapat dimulai dengan memberikan dosis yang rendah, menengah, hingga tinggi secara bertahap menyesuaikan respon dari kadar glukosa dalam darah penderita DM. Terapi kombinasi diberikan secara terpisah, tetapi seringkali terapi kombinasi ini juga diberikan secara *fixed dose combination* dengan pemberian 2 obat. Sehingga 2 cara penggunaan tersebut dapat digunakan pada kombinasi ini. Penggunaan kombinasi ini yaitu dengan menggunakan 2 obat dengan mekanisme atau cara kerja yang berbeda dengan tujuan mencapai target glukosa darah normal. Pengobatan antidiabetes tidak selalu berhasil tergantung dari kecocokan obat dengan fisiologis pasien sehingga pada saat pasien tersebut misalnya belum juga berhasil menggunakan kombinasi 2 obat ini, maka dapat dilanjutkan dengan pemberian kombinasi 2 obat ditambah dengan insulin. Tetapi jika keadaan pasien tidak dapat menerima insulin maka pengobatan antidiabetes ini dapat diberikan dengan kombinasi 3 OHO. Insulin basal digunakan sebagai pemberian insulin awal, dimana penggunaan insulin yang memiliki kerja sedang dapat digunakan menjelang tidur dan insulin dengan cara kerja yang Panjang digunakan pada sore hari menjelang tidur. Dosis 0,1-0,2 unit/kgBB dapat diberikan dan dinaikkan secara perlahan hingga mencapai kadar glukosa target. Bila sepanjang hari kadar glukosa dalam darah tak kunjung normal maka dapat diberikan terapi kombinasi insulin basal dan prandial (PERKENI, 2021).

II.2.2. Terapi Non Farmakologi

Diabetes Melitus (DM) tidak dapat sembuh, namun kadar glukosa penderita DM dapat dipertahankan atau dikendalikan. Adanya pengendalian tersebut membuat penderita DM dapat menjalani kehidupannya seperti biasa dengan normal. Tujuan dari tambahan terapi

DM ini adalah untuk meringankan gejala hiperglikemia, meminimalkan hipoglikemia, mengurangi efek samping lainnya, meminimalkan beban pengobatan, dan mempertahankan kualitas hidup. Pengendalian glikemik telah menunjukkan manfaat dalam mengurangi komplikasi jangka panjang, tetapi kontrol yang terlalu intensif juga tidak baik karena dapat menyebabkan hasil yang buruk. Dengan demikian, target glikemik harus individual untuk setiap pasien penderita DM dan harus didasarkan pada pertimbangan yang seimbang antara bukti uji klinis dan faktor spesifik dari pasien. Pengendalian non farmakologi tersebut meliputi (Dipiro *et al.*, 2020; Febrinasari *et al.*, 2020) :

1. Pengaturan pola makan

Pola makan pada penderita DM ditekankan pada pengaturan pola makan 3J yaitu keteraturan jadwal makan, jenis makanan yang dimakan, dan jumlah kalori yang masuk serta gizi yang seimbang. Komposisi makanan yang dianjurkan untuk penderita DM diantaranya <45-65% kkal karbohidrat dari asupan energi, 20-25% kkal lemak dari asupan energi, dan 10-20% protein dari asupan energi (Febrinasari *et al.*, 2020; Raveendran *et al.*, 2018).

2. Olahraga

Olahraga sangat dianjurkan bagi penderita DM, selain untuk menjaga kebugaran tubuh, olahraga juga dapat menurunkan berat badan yang berlebih pada penderita DM. Olahraga dapat meningkatkan sensitivitas insulin sehingga kadar glukosa dalam darah dapat dikendalikan agar normal. Olahraga yang baik dapat dilakukan sebanyak 3-5 kali dalam seminggu dengan rentang waktu kurang dari 30 menit dengan jeda latihan yang tidak lebih dari 2 hari. Olahraga yang dapat dilakukan pada penderita DM diantaranya bersepeda santai, jogging, jalan cepat, dan berenang. Perlunya dibatasi untuk kegiatan yang aktivitas gerakanya sedikit seperti menonton televisi, tiduran, menyemil, dan bermalas-malasan. Apabila kadar glukosa darah pada penderita DM < 100 mg/dL maka penderita DM dianjurkan untuk makan terlebih dahulu, dan jika kadar glukosa darah > 250 mg/dL maka latihan harus ditunda terlebih dahulu (Febrinasari *et al.*, 2020).

3. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik mengacu pada setiap gerakan tubuh yang dihasilkan otot rangka yang dapat meningkatkan pengeluaran energi dan tenaga (pembakaran kalori), sedangkan olahraga adalah aktivitas fisik yang terencana, terstruktur, dan berulang yang dilakukan dengan tujuan meningkatkan kebugaran fisik. Aktivitas fisik dapat mengontrol kadar glukosa darah pada penderita DMT2 dengan cara mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin. Selain itu aktivitas fisik juga dapat menurunkan

faktor risiko kardiovaskular dan tekanan darah. Pada penderita dislipidemia, aktivitas fisik sangat dianjurkan karena dengan adanya aktivitas fisik, maka kadar kolesterol total dan kolesterol low-density lipoprotein (LDL) dapat berkurang dan kadar kolesterol high-density lipoprotein (HDL) dapat meningkat (Raveendran *et al.*, 2018).

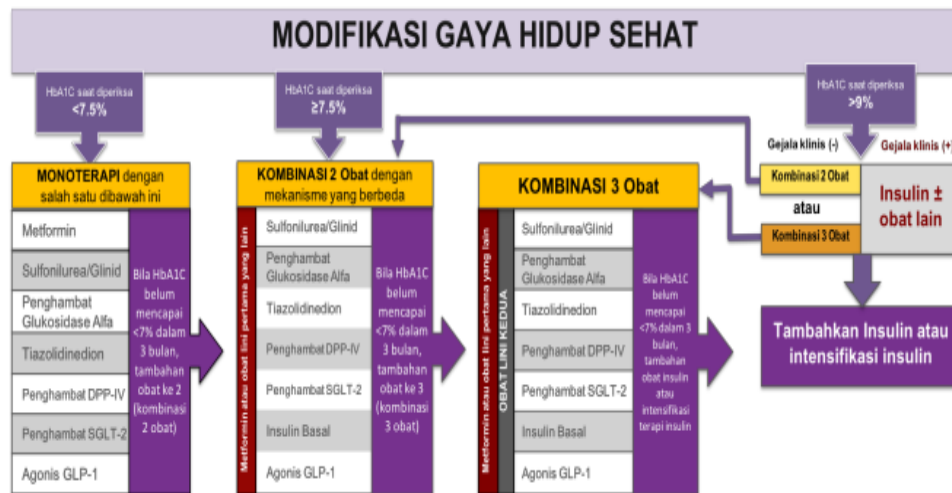
4. Tidur yang cukup

Tidur adalah proses pemulihan bagi pikiran dan tubuh. Tidur yang tepat sangat penting untuk pengaturan metabolisme dan hormonal tubuh yang normal. Kurang tidur atau tidur dengan kualitas tidur yang buruk dapat mengakibatkan perubahan fungsi metabolisme dan hormonal yang mengarah pada perkembangan DMT2. Orang yang tidurnya <6 jam/malam berisiko terkena diabetes, dan disarankan untuk tidur tanpa gangguan selama 7 jam/malam. Jika kekurangan tidur, penggunaan glukosa otak dapat berkurang dan terjadi disregulasi hormonal yang berkontribusi pada perkembangan DMT2. Tidur yang kurang tidur akan berakibat obesitas melalui berbagai mekanisme seperti hiperaktivitas sistem orexin, asupan makan yang berlebihan, dan pengurangan pengeluaran energi (Raveendran *et al.*, 2018).

II.2.3. Prinsip Penatalaksanaan Diabetes Melitus Tipe 2

Dalam menentukan obat maupun target dari pengobatan yang akan dipilih, maka harus mempertimbangkan individualisasi atau pendekatan yang berpusat pada pasien. Obat dipilih sesuai dengan kebutuhan dan kepentingan pasien diabetes melitus individualis. Adapun beberapa pertimbangan seperti efek obat terhadap penyakit penyerta kardiovaskular dan renal, risiko terjadinya hipoglikemia, efek terhadap penurunan glukosa darah dan peningkatan berat badan, risiko munculnya efek samping, dan pilihan pasien.

Sasaran Kendali Glukosa Darah : HbA1c < 7 % (individualisasi)



Sumber : PERKENI, 2021

Gambar II. 2 Algoritma Pengelolaan DMT2

1. Pasien DMT2 dengan nilai HbA1c saat diperiksa <7,5%, pengobatan dapat dimulai dengan adanya modifikasi dari gaya hidup sehat dan diberikan monoterapi oral.
2. Pasien DMT2 dengan HbA1c saat diperiksa $\geq 7,5\%$ dan pasien yang DMT2 yang sudah mendapatkan obat antidiabetes monoterapi tetapi belum mencapai target HbA1c maka dapat dimulai pengobatan dengan menggunakan 2 jenis obat dengan mekanisme kerja yang berbeda.
3. Jika target HbA1c <7% belum terpenuhi, maka diberikan pengobatan terapi 2 atau 3 kombinasi obat.
4. Pasien DMT2 dengan HbA1c >9% tanpa disertai gejala dekompensasi atau adanya penurunan berat badan yang drastis, maka diberikan pengobatan kombinasi 2 atau 3 jenis obat.
5. Pasien dengan HbA1c >9% saat diperiksa dengan adanya gejala dekompensasi, maka diberikan terapi kombinasi insulin dan obat hipoglikemik.
6. Pasien DMT2 dengan target HbA1c <7% belum terpenuhi yang telah mendapatkan 3 jenis obat selama pengobatan 3 bulan, maka diberikan terapi insulin.
7. Jika pemeriksaan HbA1c tidak dapat dilakukan, dilakukan pengukuran kadar glukosa darah untuk menentukan pilihan pengobatan.

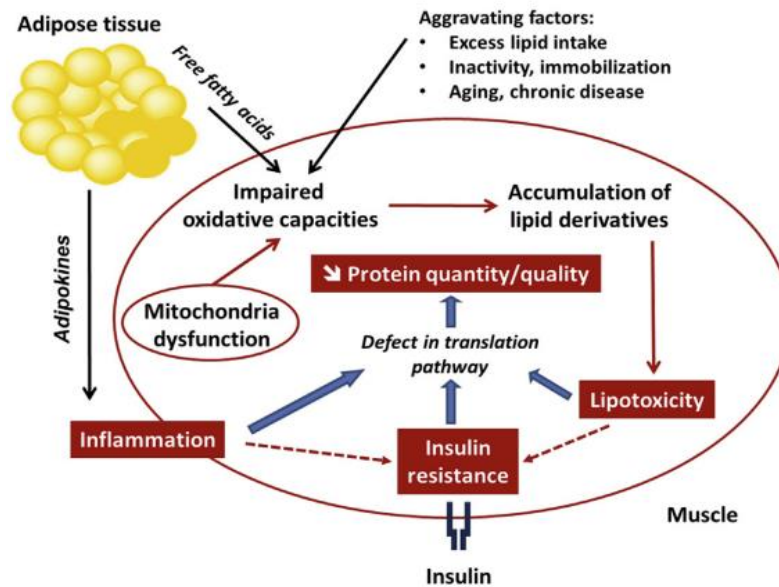
II.3. Resistensi Insulin

II.3.1. Pengertian Resistensi Insulin

Resistensi insulin dapat mengkarakteristik keadaan dengan adanya gangguan metabolik manusia. Dimana keadaan tersebut menyebabkan sel-sel dalam tubuh kekurangan glukosa akibat dari kurang responnya sel tubuh terhadap adanya insulin. Keadaan ini membuat insulin sendiri tidak mampu untuk memberikan respon normal yang efektif pada individu normal. Resistensi insulin merupakan kondisi hiperglikemia dalam keadaan puasa maupun postprandial dengan produksi glukosa oleh hati dan gangguan penyerapan glukosa pada otot yang tinggi. Pada kondisi yang normal, setelah makan, asupan glukosa akan masuk kedalam tubuh. Ketika glukosa masuk, hormon insulin akan secara otomatis disekresikan oleh tubuh. Selain itu penyerapan glukosa tubuh akan tinggi. Keadaan tersebut yang membuat kadar glukosa darah dapat dikendalikan atau dipertahankan meskipun setelah mendapat asupan glukosa dari luar. Beberapa fungsi organ yang dapat dipengaruhi oleh resistensi insulin diantaranya pembuluh darah yang dapat menyebabkan vasokonstriksi atau hipertensi, otak yang dapat meningkatkan asupan kalori, pankreas yang dapat menurunkan massa sel β , dan tulang yang dapat menurunkan massa dan kekuatan tulang (Paleva, 2019).

Obesitas adalah salah satu faktor yang menyebabkan resistensi insulin. Obesitas tersebut merupakan keadaan dimana lemak terakumulasi berlebihan karena adanya ketidakseimbangan antara makanan yang masuk dan keluar. Obesitas tersebut jika tidak segera ditanganin maka akan menyebabkan berbagai macam kesehatan. Pada individu yang obesitas dapat menyebabkan berkurangnya kemampuan dari pengambilan glukosa pada otot dan lemak. Keadaan tersebut disebut juga resistensi insulin. Mekanisme yang terjadi pada individu obesitas dapat menyebabkan resistensi insulin yaitu karena adanya peningkatan dari produksi asam lemak bebas, jika asam lemak bebas tersebut sudah terakumulasi maka akan menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Adanya kompetisi dari asam lemak dan glukosa untuk berikatan dengan reseptor insulin merupakan mekanisme terjadinya resistensi insulin. Asam lemak yang teroksidasi dapat menyebabkan peningkatan asetil koA pada mitokondria dan inaktivasi enzim piruvat dehidrogenase. Adanya mekanisme tersebut dapat menginduksi peningkatan asam sitrat intraseluler yang menghambat akumulasi fosfofruktokinase dan glukosa-6 phosphat. Keadaan tersebut dapat menyebabkan akumulasi glukosa interseluler dan mengurangi pengambilan glukosa dari ekstrasel. Resistensi insulin merupakan keadaan yang dapat menyebabkan penggunaan glukosa menjadi berkurang. Keadaan tersebut juga dapat menyebabkan kegagalan fosforilasi kompleks Insulin Reseptor

Substrat (IRS), penurunan translokasi glucose transporter-4 (GLUT-4) dan penurunan oksidasi glukosa. Jika hal tersebut terjadi, maka glukosa yang ada dalam darah tidak akan bisa masuk kedalam sel. Tidak masuknya glukosa kedalam sel menyebabkan kondisi hiperglikemia atau peningkatan glukosa didalam darah yang kemudian dapat menyebabkan diabetes melitus tipe 2 (Muhammad, 2018).



Sumber : Bischoff, 2016

Gambar II. 3 Mekanisme Obesitas Terkait Resistensi Insulin

II.3.2. Pengujian Aktivitas Antidiabetes Metode Resistensi Insulin

Uji resistensi insulin digunakan untuk melihat aktivitas antidiabetes dalam kerjanya yang dapat meningkatkan sensitivitas dari insulin. Pada metode ini hewan coba yang digunakan dapat diberikan emulsi tinggi lemak selama 14 hari. Pemberian emulsi lemak selama 14 hari tersebut guna untuk menginduksi terjadinya resistensi insulin. Sensitivitas insulin dapat dinyatakan dalam nilai Kontanta Tes Toleransi Insulin (KTTI). Nilai KTTI merupakan nilai gradien atau kemiringan kurva yang dikalikan 100 dari kurva regresi linear logaritma natural kadar glukosa darah terhadap waktu (Nugraha & Hasanah, 2018).

II.4. Tanaman Bandotan

II.4.1. Klasifikasi Bandotan

Klasifikasi Tanaman bandotan adalah sebagai berikut (Karyati dan Adhi, 2018) :

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Magnoliopsida
Sub Kelas : Asteridae
Ordo : Asterales
Famili : Asteraceae
Genus : *Ageratum*
Spesies : *Ageratum conyzoides* L.



Sumber : Karyati & Adhi, 2018

Gambar II. 4 Tanaman Bandotan

II.4.2. Morfologi Bandotan

Tanaman bandotan (*Ageratum conyzoides* L.) disebut gulma pengganggu yang banyak ditemukan di alam bebas di berbagai daerah yang ada di Indonesia. Tanaman bandotan adalah jenis tanaman tahunan tropis. Tanaman bandotan ini berbatang tegak dengan tinggi yang kurang lebih 30-90 cm berbulu, ramping, bercabang, dan berbau busuk. Tanaman bandotan memiliki akar yang berwarna coklat kekuningan, dangkal, dan berserat yang melekat ke tanah. Bandotan muda memiliki batang yang berbentuk silindris, berwarna hijau, dan mudah rapuh sedangkan pada bandotan tua memiliki batang berwarna agak coklat dan kuat.

Daun bandotan sangat sederhana, berseberangan, bertangkai lonjong dan memiliki lebar 5–50 mm, dan panjang 20–100 mm. Daun bandotan ditutupi dengan rambut halus berwarna putih, dan pangkal yang menipis dengan ujung lancip dan tepi bergerigi. Bunga bercabang memiliki sekitar 4–18 kepala bunga (60–70 bunga individu) yang berwarna putih, ungu, atau biru muda, dibawa oleh tangkai panjang (dengan panjang 50–150 mm dan lebar 5 mm). Memiliki buah berwarna hitam, bersudut tajam, berbulu kasar, bantalan lima, hampir enam, berwarna putih hingga krim dengan duri menghadap ke atas (Chahal *et al.*, 2021; Widyawati *et al.*, 2021).

II.4.3. Manfaat Bandotan

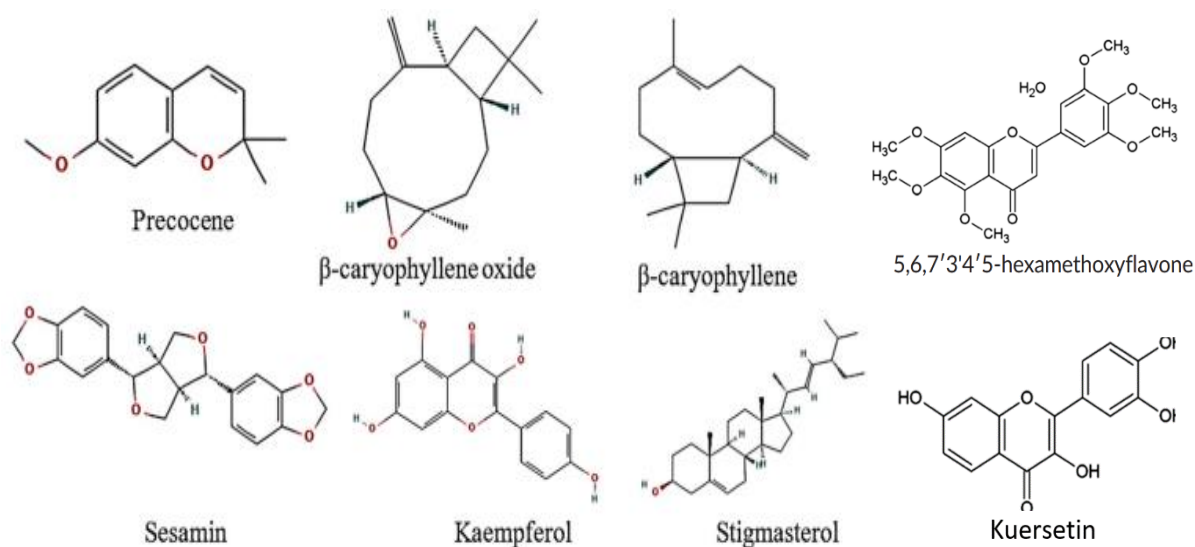
Secara tradisional tanaman bandotan (*Ageratum conyzoides*) telah digunakan di berbagai belahan dunia seperti Afrika, Asia, dan Amerika Selatan sebagai herbal. Seluruh tanaman yang menghasilkan minyak berbau kuat yang mudah menguap yang juga memiliki berbagai aktivitas biologis. Bandotan dapat digunakan untuk membalut luka, menyembuhkan berbagai penyakit kulit, pengobatan mata, bisul, sebagai obat pencahar dan obat penurun panas. Rebusan atau infus ramuan dari tanaman bandotan ini juga dapat digunakan untuk mengobati penyakit perut seperti diare, disentri, kolik usus, sakit kepala, penyakit mental, infeksi, perut kembung, demam rematik, dan penyakit ginekologi lainnya. Penggunaan obat tradisional lainnya dari tanaman bandotan ini termasuk penyakit insomnia, dan obat kumur untuk sakit gigi (Sivakrishnan & Kavitha, 2017).

Daun bandotan juga dapat digunakan untuk aplikasi pada luka kulit seperti koreng, sebagai agen anti-inflamasi, hemostatik, insektisida, penyakit kulit, infeksi kurap, penangkal racun ular, demam malaria, antitetanus, permasalahan rahim, ambeien bengkak, infeksi tenggorokan, nyeri gusi, penyembuhan luka, penyakit batuk, bengkak karena luka, demam, masuk angin, dan keputihan. Beberapa aktivitas yang dihasilkan dari tanaman bandotan ini karena adanya beberapa metabolit sekunder antara lain alkaloid, saponin, dan flavonoid. Metabolit sekunder tersebut memiliki berbagai aktivitas diantaranya yaitu aktivitas antioksidan, analgesik, antiinflamasi, antitumor, antitusif, antipiretik, gastroprotektif, antidiare, antivirus, dan antibakteri (Adelya, 2022; Harefa *et al.*, 2022; Sivakrishnan & Kavitha, 2017)

II.4.4. Kandungan Kimia Bandotan

Tanaman bandotan seringkali oleh masyarakat dimanfaatkan untuk mengobati beberapa penyakit karena memiliki berbagai kandungan kimia didalamnya yaitu flavonoid, alkaloid, saponin, fenolik, terpenoid, kumarin, dan minyak atsiri serta asam amino tertentu (esensial dan non esensial), dan vitamin (A, B, B2, B6, C, E, Tiamin, dan niasin). Kandungan utama dari tanaman bandotan ini adalah stigmasterol dan β -sitosterol dan pyrrolizidine alkaloid.

Tanaman bandotan mengandung lycopsamine, dihydro-lycopsamine, acetyl-lycopsamine, eupalestin, lycopsamine N-oxide, dihydro-lycopsamine Noxide, acetyl-lycopsamine N-oxide, 5,6,7,3',4',5'- hexamethoxyflavone, 5'-methoxynobiletin, demethoxyencecalol, enecalol, 2- hydroxydihydrocinnamic acid, 2,2- dimethylchromane, 3'-hydroxy-5,6,7,8,4',5'-hexamethoxyflavone, 3,4- dihydroprecocene II, linderoflavone B, coumarin, precocene II, ageconyflavone C . Lycopsamine dan N-oxide. Kandungan flavonoid yang terdapat bandotan diantaranya 5,6,7,3,4,5- hexamethoxyflavone ; 5,6,7,8,5-pentamethoxy-3; 4- methylenedioxyflavone (eupalestin); 5,6,7,8,3,4,5-heptamethoxyflavone (5-methoxynobiletine); 5,6,7,5-tetramethoxy-3,4-methylenedioxyflavone; dan 4- hydroxy-5,6,7,3,5- pentamethoxyflavone (ageconyflavone C) (Adelya, 2022; Silalahi, 2019).



Sumber : Adelya *et al.*, 2022; Yadav *et al.*, 2019

Gambar II. 5 Kandungan Senyawa Kimia Tanaman Bandotan

II.5. Tanaman Sambung Nyawa

II.5.1. Klasifikasi Sambung Nyawa

Tanaman sambung nyawa memiliki klasifikasi sebagai berikut (Sinaga *et al.*, 2017) :

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Subdivisi : Angiospermae
Kelas : Dicotyledoneae
Ordo : Asterales
Famili : Asteraceae
Genus : Gynura
Spesies : (*Gynura procumbens* [Lour].Merr)



Sumber : Tan, 2016

Gambar II. 6 Tanaman Sambung Nyawa

II.5.2. Morfologi Sambung Nyawa

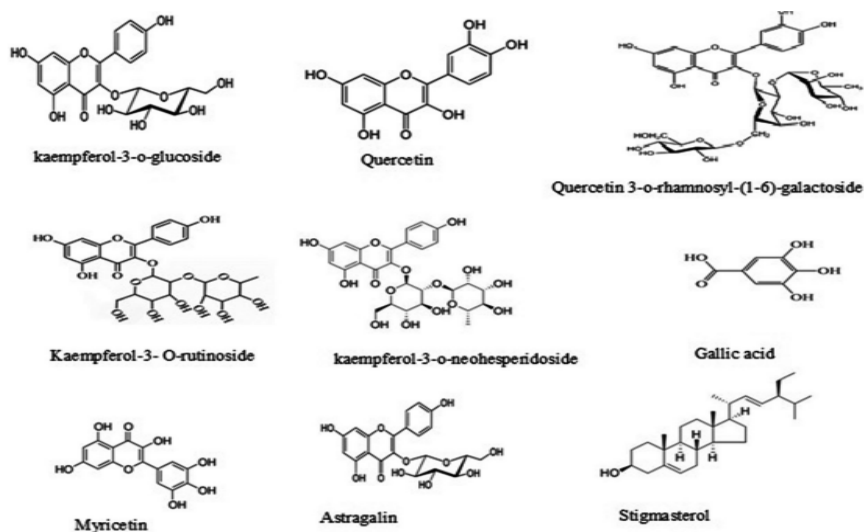
Sambung nyawa (*Gynura procumbens*) disebut “tanaman semusim” yang tumbuh di pedesaan. Tanaman ini mirip dengan rumput-rumputan atau semak. Tanaman berbatang basah dengan daun tunggal yang berbentuk oval ini memiliki tinggi sekitar 20 hingga 60 cm. Panjang daun sambung nyawa yaitu 15 cm dengan 7 cm untuk lebarnya, bertangkai, memiliki tulang daun menyirip dan meruncing. Batang tanaman ini memiliki bentuk yang bulat, lunak, berwarna hijau tua dan berambut halus. Rambut halus tersebut berada di daun bagian atas maupun bawahnya. Tanaman tak berbunga ini memiliki kulit ungu dan terdapat bintik-bintik yang berwarna hijau jika muda dan coklat jika tua. Tanaman ini memiliki akar serabut (Fadli, 2015; Maris *et al.*, 2022).

II.5.3. Manfaat Sambung Nyawa

Tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens*) digunakan sebagai pengobatan tradisional. Pengobatan tersebut dapat berupa penyakit ringan hingga berat seperti batuk, polip, amandel, sinusitis, dan radang tenggorokan. Tanaman sambung nyawa juga dapat digunakan dalam upaya menghentikan pendarahan, menghilangkan bekuan darah, gigitan binatang berbisa, mengatasi tidak datang haid, dan pendarahan pasca melahirkan. Adapun aktivitas farmakologi yang dihasilkan dari tanaman sambung nyawa ini diantaranya digunakan sebagai aktivitas diuretik, antibakteri dalam penghambatan bakteri, antihiperlikemik dalam menurunkan kadar glukosa darah, gastroprotektif, antipiretik dalam menurunkan panas, antihiperlipidemia dalam menurunkan profil lipid, peluruh air seni serta kerusakan pada sel-sel jaringan ginjal dapat diperbaiki. Kandungan kimia flavonoid pada tanaman sambung nyawa juga dapat memberikan efek sebagai antidiabetes yang baik sebanding dengan obat antidiabetes oral lini pertama yaitu metformin. Sambung nyawa menunjukkan adanya potensi yang tinggi sebagai antidiabetes yang berasal dari tanaman herbal (Arliani *et al.*, Lee *et al.*, 2012; 2020; Rahmi, 2019).

II.5.4. Kandungan Kimia Sambung Nyawa

Tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens*) diketahui memiliki beberapa metabolit sekunder diantaranya saponin, glikosida, triterpenoid, polifenol, sterol tak jenuh, flavonoid (7,3,4 trihidroksi-flavon), antraquinon, alkaloid, asam para kumarat, klorogenat, hidroksi benzoat, dan asam fenoleat (terdiri dari asam kafeat, P-kumarat, vanilat dan asam P-hidroksi benzoat) (Arliani *et al.*, 2015; Prasetyorini *et al.*, 2019).



Sumber : Ashraf, 2019

Gambar II. 7 Kandungan Senyawa Kimia Tanaman Smbung Nyawa

II.6. Tikus

II.6.1. Taksonomi Tikus

Sistem klasifikasi tikus adalah sebagai berikut (Kartika, *et al.*, 2013):

Kingdom : Animal
 Filum : Chordata
 Kelas : Mamalia
 Ordo : Rodentia
 Famili : Muridae
 Genus : *Rattus*
 Spesies : *Rattus norvegicus*



Sumber : Al-Hajj *et al.*, 2016

Gambar II. 8 Tikus Putih (*Rattus novercigus*) Galur Wistar

II.6.2. Karakteristik Tikus

Hewan rodensia merupakan hewan coba yang seringkali digunakan peneliti untuk melakukan penelitian. Salah satu hewan rodensia yang dapat digunakan yaitu Tikus putih (*Rattus norvegicus*). Tikus putih sering digunakan karena tikus memiliki kriteria yang dibutuhkan peneliti. Kriteria seperti kontrol pakan, kontrol perkawinan, dan kontrol kesehatan, jenis kelamin, umur, bobot badan, dan genetik. Hewan coba tikus memiliki ukuran yang lebih besar dan lebih cerdas jika dibandingkan dengan mencit. Tikus putih memiliki ciri-ciri sebagai berikut antara lain kepala yang lebar, rambut halus menutupi semua badan dan tubuhnya, ekor yang berisik, sepasang telinga dan bibir yang lentur. Berbagai sifat dan karakteristik tikus putih jantan galur wistar seperti tenang, pemeliharaan

yang mudah, dan mudah dikerjakan beberapa intervensi (Rejeki *et al.*, 2018; Nugroho *et al.*, 2018).

Tikus dapat hidup selama 2-3 tahun dengan berat badan dewasa yaitu 300 hingga 400 gram. Tikus memiliki masa reproduksi yang aktif selama 1 tahun. Lama masa bunting tikus bisa kurang lebih selama 20 hingga 22 hari. Berdasarkan sistem saraf, sistem reproduksi, penyakit, dan kecemasannya, hal-hal tersebut yang membuat sebagian besar sistem pada tikus mirip dengan sistem tubuh manusia. Adanya kesamaan tersebut disebabkan karena organisasi DNA dan gen ekspresi memiliki sifat yang sama dengan presentasi sebesar 98% gen manusia itu sebanding dengan gen tikus. Tikus dapat digunakan sebagai hewan model penelitian seperti pada uji aktivitas penyakit kardiovaskular, kanker, neurologik, metabolik, perilaku, dan ginjal (Rejeki *et al.*, 2018).