

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

a. Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus ialah gangguan metabolik yang berlangsung lama, yang mengakibatkan ketidakmampuan orang yang menderita diabetes untuk menghasilkan insulin dalam total yang cukup, ataupun tubuh tidak bisa mengelola insulin dengan baik yang menyebabkan timbulnya peningkatan produksi gula dalam darah, kondisi tersebut diidentifikasi ketika organ tubuh mengalami kerusakan lebih lanjut (Mutia et al., 2021). Penyakit Diabetes Melitus salah satunya dapat diatasi dengan empat pilar penatalaksanaan, salah satunya diet menjadi penyebab banyak pasien mengabaikan asupan makan yang seimbang. Karena ketidakseimbangan produksi insulin disebabkan oleh peningkatan gula darah pada pasien diabetes mellitus, dengan demikian diet merupakan salah satu strategi guna memelihara agar kadar gula darah tidak melonjak. Pola makan yang sehat bisa mendukung mengatur kadar gula darah. (Susanti dan Bistara, 2018:30). Resistensi insulin atau kegagalan sel beta mensekresi insulin merupakan penyebab penyakit diabetes melitus. Akibatnya, setelah makan kadar glukosa darah meningkat, dan kondisi ini disebut gangguan keseimbangan glukosa. Ketika sel β tidak mampu mensekresi insulin akan menyebabkan hepar memproduksi lebih banyak glukosa, yang meningkatkan kadar glukosa darah ketika berpuasa (Triana dan Salim, 2017:53)

b. Klasifikasi Diabetes

Diabetes melitus terbagi menjadi empat tipe yaitu sebagai berikut

1. Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes Mellitus tipe 1 ialah jenis diabetes mellitus yang sangat parah dan sangat umum timbul pada remaja. Namun, sesekali timbul pada orang dewasa, terutama mereka yang tidak kegemukan dan berusia lanjut saat pertama terindikasi hiperglikemia. Penyakit ini merupakan penyakit katabolik, yang disebabkan oleh hamper tidak ada pada insulin dalam aliran darah, peningkatan glukagon plasma,

dan kegagalan sel β pankreas bereaksi terhadap stimulus insulinogenik. Akibatnya, pemberian insulin eksogen diperlukan guna meningkatkan katabolisme, menurunkan hiperglukagonemia, dan meningkatkan kadar glukosa darah. Pasien dengan DM tipe 1 mungkin mengalami peningkatan eksresi urin (poliuria), rasa haus (polidipsia), rasa lapar, penurunan berat badan, kelelahan, dan penurunan penglihatan secara tiba-tiba (WHO, 2006).

2. Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 termasuk antara 90% dan 95% dari semua diabetes, dengan prevalensi tertinggi pada negara yang memiliki penghasilan rendah hingga menengah. DM tipe 2 merupakan masalah kesehatan global yang umum dan beresiko berkembang sejalan dengan transformasi ekonomi, sosial, dan budaya yang cepat. Penuaan populasi, meningkatnya urbanisasi yang tidak terencana, perubahan kebiasaan makan, termasuk peningkatan makanan olahan dan minuman berpemanis, obesitas, dan penurunan aktivitas fisik, juga mempengaruhi kondisi DM.

DM tipe 2 biasa timbul pada orang dewasa, tapi semakin banyak anak-anak dan remaja yang juga terkena. Disfungsi sel β diperlukan untuk mengembangkan diabetes mellitus tipe 2. Banyak penderita diabetes mellitus tipe 2 mempunyai defisiensi insulin relative dan pada awal penyakit, kadar insulin absolut meningkat seiring dengan resistensi terhadap aksi insulin. Bagi kebanyakan orang dengan DM tipe 2, pengobatan insulin tidak diperlukan untuk kelangsungan hidup, tetapi mungkin diperlukan untuk menurunkan glukosa darah untuk mencegah komplikasi kronis. Karena hiperglikemia tidak cukup serius guna menimbulkan gejala diabetes yang sebenarnya, DM tipe 2 sering kali tidak terdeteksi hingga bertahun-tahun (Kazi & Blonde, 2019)

3. Diabetes Mellitus tipe lain

Diabetes mellitus ialah suatu dimana kadar gula darah meningkat disebabkan faktor-faktor tertentu seperti sindrom genetik, infeksi,

stres atau tekanan, efek genetik pada fungsi sel β pankreas, alkoholisme, kecanduan obat-obatan, dan keracunan bahan kimia yang berdampak pada rusaknya sel β pankreas.

4. Diabetes Melitus Gestasional

Selama kehamilan, plasenta dan hormon plasenta menghasilkan resistensi insulin, yang sering kali muncul pada trimester ketiga kehamilan. Peningkatan kadar gula darah ini dikenal sebagai diabetes mellitus gestasional, atau GDM.

c. Etiologi dan Patofisiologi Diabetes Mellitus

Etiologi dari diabetes disebabkan oleh kombinasi aspek keturunan dan lingkungan. Penyebab tambahan diabetes termasuk kelainan pada kerja atau sekresi insulin, kelainan metabolisme yang berpengaruh pada sekresi insulin, kelainan pada mitokondria, dan berbagai penyakit lain yang mempengaruhi toleransi glukosa. Ketika sebagian besar islet dari pankreas rusak, penyakit eksokrin pankreas bisa mengakibatkan diabetes melitus. Diabetes juga bisa dipicu oleh hormon yang bertindak sebagai antagonis insulin (Lestari et al., 2021).

Diabetes tipe 1 yang paling umum terindikasi adalah resistensi insulin pada otot (Taylor, 2013). Resistensi insulin dapat disebabkan oleh obesitas atau kelebihan berat badan, lebihnya glukokortikoid (seperti sindrom cushing atau terapi steroid), lebihnya hormon pertumbuhan (seperti akromegali), kehamilan, diabetes gestasional, penyakit ovarium polistik, lipodistrofi (diperoleh atau keturunan, terkait dengan akumulasi lipid di hati), autoantibodi pada reseptor insulin, mutasi reseptor insulin, atau glukokortikoid berlebih, mutasi reseptor aktivator proliferasi peroksisom (PPAR γ), mutasi yang mengakibatkan obesitas genetik, seperti mutasi reseptor melanokortin, dan hemochromatosis, yang merupakan penyakit genetik yang mengakibatkan akumulasi besi dalam jaringan (Ozougwu, 2013)

Kurangnya insulin juga dapat menyebabkan metabolisme protein dan lemak terganggu, yang dapat memicu turunnya berat badan. Protein ekstra pada aliran darah tidak akan tersimpan di jaringan jika insulin tidak

mencukupi. Ketika insulin tidak ada, setiap aspek metabolisme lemak meningkat dengan signifikan. Hal ini umumnya antara waktu makan ketika sekresi insulin terdapat pada titik paling rendah. Namun ketika sekresi insulin melonjak, metabolisme lemak pada penderita diabetes juga akan melonjak drastis. Keseluruhan insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas harus ditambah guna mengatasi resistensi insulin dan mengantisipasi terbentuknya glukosa. Ketika seseorang mengalami gangguan toleransi glukosa, tubuhnya mengeluarkan terlalu banyak insulin. Akibatnya, kadar glukosa darah mereka tetap sama atau sedikit meningkat. Namun, kadar glukosa akan melonjak dan diabetes tipe II akan muncul jika sel beta tidak mampu mencapai kebutuhan insulin yang melonjak. (Lestari et al., 2021)

d. Penyebab dan Gejala Diabetes Mellitus

Faktor keturunan, serta tata cara atau gaya hidup individu, dapat menyebabkan diabetes. Faktor lingkungan sosial serta penggunaan pelayanan juga mengakibatkan penyakit kesehatan diabetes juga dan komplikasinya. Diabetes bisa berdampak pada banyak organ tubuh selama periode waktu tertentu, yang dikenal dengan komplikasi. Komplikasi diabetes terbagi 2, yakni pembuluh darah mikrovaskular dan makrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler berupa rusaknya sistem ginjal, kerusakan sistem saraf, hingga kerusakan mata. Umur, kegiatan fisik, terpaparnya asap rokok, indeks massa tubuh (BMI), tekanan darah, stres, gaya hidup, riwayat keluarga, kolesterol HDL, trigliserida, diabetes terkait kehamilan, serta riwayat kelainan dan kelainan glukosa merupakan faktor risiko diabetes melitus tipe 2. (Lestari et al., 2021). Gejala DM meliputi:

1. Sering buang air kecil atau *poliuri*, khususnya ketika malam hari. Karena kadar gula darah melewati ambang ginjal (lebih dari 180 mg/dl), gula dikeluarkan melalui urine. Tubuh akan meresap air yang banyak ke dalam urin selanjutnya memungkinkan urin dikeluarkan dengan jumlah besar dan senantiasa buang air kecil, yang membuat penurunan konsentrasi keluaran urin. Normalnya, produksi urin harian seseorang adalah sekitar 1,5 liter; Namun, pada individu dengan DM

yang tidak terkontrol, jumlah ini lima kali lebih tinggi. Merasa sering haus serta hendak mengonsumsi air dalam jumlah banyak. Keluarnya urin menyebabkan dehidrasi yang akan diderita tubuh. Tubuh akan menciptakan rasa haus untuk mengatasi masalah ini, mereka yang mengalaminya merasa ingin minum air, terlebih pada air dingin, manis, segar dengan jumlah yang besar.

2. Polifagia, atau cepatnya rasa lapar, rasa lapar yang cukup besar, serta penurunan energi. Pada pengidap diabetes, insulin menjadi kendala, mengakibatkan sedikitnya gula yang diserap oleh sel tubuh dan sedikitnya energi yang diproduksi. Inilah penyebab defisit energi pasien. Kemudian, sel-sel mulai kehilangan gula, yang mengakibatkan otak berasumsi bahwa kurang makan ialah akibat rendahnya energi. Tubuh kemudian mencoba agar menambah asupan makanan melalui meningkatkan peringatan rasa lapar.
3. Penurunan berat badan Tubuh akan dengan cepat mulai memproses lemak dan protein dalam tubuh dapat berubah menjadi energi ketika tubuh tidak dapat menghasilkan cukup energi dari gula dikarenakan minimnya insulin. Penderita diabetes mellitus yang kurang terkontrol bisa mengakibatkan hilangnya sampai 500 gram glukosa pada urin mereka dalam waktu 24 jam (sama dengan 2000 kalori yang hilang dari tubuh tiap harinya) karena sistem pembuangan urin. Selanjutnya, gejala lain berupa kesemutan pada kaki, gatal, atau luka yang tidak kian sembuh. Pada perempuan, hal ini terkadang disertai dengan pruritus vulva, atau area selangkangan yang gatal; pada pria, hal ini berhubungan dengan nyeri di ujung penis (balanitis). Gejala-gejala ini biasanya menunjukkan adanya komplikasi (Rumiris Simatupang, 2017)

2.2 Pengobatan Diabetes Mellitus

Ada beberapa jenis pemeriksaan diabetes melitus yang dapat dilaksanakan, termasuk pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS), pemeriksaan gula darah puasa (GDP), pemeriksaan gula darah 2 jam prandial (GD2PP), pemeriksaan hBa1c, dan pemeriksaan toleransi glukosa oral (TTGO), yang

dilaksanakan dengan menggunakan tes saringan. Widodo (2014) menyatakan bahwa anamnesis sering kali mengungkapkan masalah-masalah umum yang berhubungan dengan diabetes, seperti turunnya berat badan yang penyebabnya kurang jelas, poliuria, polidipsia, dan polifagia. Masalah umum lainnya termasuk disfungsi ereksi, pruritus vulva, kelemahan, kesemutan, gatal, dan penglihatan kabur.

Untuk memastikan diagnosis, tes gula darah berikut dilakukan:

1. Gula darah puasa > 126mg/dl
2. Gula darah 2 jam > 200 mg/dl
3. Gula darah acak > 200mg/dl

Pada seluruh dunia, ketentuan ini berlaku, serta Departemen Kesehatan Indonesia juga menganjurkan agar mengikuti ketentuan tersebut. Mengukur HbA1c > 6,5% adalah metode diagnosis lainnya. Penderita pra diabetes memiliki kadar glukosa darah puasa berkisar 100 mg/dl hingga 125 mg/dl (IFG); atau kadar glukosa darah puasa selama dua jam antara 140 mg/dl hingga 199 mg/dl (IGT), atau kadar A1C antara 5,7 hingga 6,4% 6,7". Terapi insulin, minum obat diabetes, mencoba terapi alternatif, melaksanakan operasi, serta mengubah menjadi hidup lebih sehat melalui berolahraga dan mengonsumsi makanan berprotein merupakan pilihan pengobatan pasien diabetes melitus. (Suiraoaka, 2012).

2.3 Tinjauan Tanaman



Gambar 2.1 Tanaman Mali-mali (*Leea Indica*)

Menurut Backer (1986), kedudukan tumbuhan Mali-mali (*Leea indica*) dalam taksonomi yakni:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Tracheophytes
Class	: Angiosperms
Ordo	: Vitales
Familia	: Vitaceae
Genus	: <i>Leea</i>
Spesies	: <i>Leea indica</i> (Burm.f.) Merr

Leea indica ialah tumbuhan berfamili *Leeaceae*, *Leea indica* memiliki buah bulat yang kompleks dan daun bergerigi. *Leea indica* sering dikenal dengan nama umumnya, Girang. Ia juga dikenal sebagai Mali-mali hantu dalam bahasa Melayu, Silungkar dalam bahasa Sunda, Girang dalam bahasa Jawa, Ghirang dalam bahasa Madura, dan Mali mali dalam bahasa Banjar. Banyak penyakit dapat diobati dengan menggunakan khasiat obat tanaman mali-mali. Selain itu, *Leea indica* mempunyai pola sebaran yang sangat baik dan dimanfaatkan oleh sejumlah penduduk lokal. (Study et al., 2023)

Leea Indica adalah pohon cemara yang besar atau semak yang berasal dari daerah tropis India, Bangladesh, Cina, Bhutan dan Malaysia. Daunnya diklaim memiliki nilai obat seperti antikanker, antidiabetes, antidiare, antidisentri dan antispasmodic berdasarkan cerita-cerita rakyat (Eksperimen, 2014).

Pada daun, buah dan akar *Leea Indica* memiliki kandungan kimia flavonoid, disamping itu akar daun dan akarnya terdapat kandungan saponin, daunnya terdapat kandungan polifenol, dan buah serta akarnya juga terdapat kandungan tanin.

2.4 Penginduksi Diabetes Mellitus

Streptozotocin (STZ, 1) (2-deoxy-2-(3-methyl-3-nitrosourea)-1-D glucopyranose) adalah agen antineoplastik alkilasi alami yang sangat beracun bagi sel β penghasil insulin. pankreas pada mamalia. Ini adalah campuran stereoisomer β dan α dengan berat molekul 265 g/mol. Analog glukosa sitotoksik ini adalah senyawa diabetogenik yang dihasilkan oleh bakteri tanah

Streptomyces achromogenes yang memperlihatkan spektrum sifat antibakteri yang luas. STZ berfungsi sebagai agen alkilasi DNA pada sel bakteri dan mamalia. Namun, itu tidak digunakan sebagai pengobatan lini pertama karena efek genotoksiknya dan sitotoksitas pankreas spesifik sel β . Ini dimanfaatkan pada penelitian medis guna memperoleh model hewan untuk hiperglikemia dan Alzheimer dengan jumlah besar dosis, serta diabetes tipe 2 atau diabetes tipe 1 dengan berbagai dosis rendah. STZ mengganggu sel β pankreas melalui pola respons dosis, yang menyebabkan hiperinsulinemia, hiperglikemia, dan T1DM berikutnya. (Haghani et al., 2022)

STZ dapat memblokir reseptor transporter glukosa GLUT2 karena struktur kimianya analog dengan glukosa dan N-asetil glukosa-amina, β D-(asetilamino)-2-deoksi-glukopiranos, dan oleh karena itu, terakumulasi secara istimewa di sel β pankreas. Selain itu, STZ terbukti memiliki sifat alkilasi dan dapat menargetkan sel β pankreas dan menyebabkan respon imun melalui melepaskan autoantigen dekarboksilase asam glutamat, ketika itu terjadi diresepkan dalam dosis tinggi. Oleh karena itu, sel β terganggu, dan hiperglikemia diinduksi menyebabkan peradangan pulau pancreas. (Böni-Schnetzler & Meier, 2019)

2.5 Golongan Obat Diabetes Mellitus

a. Biguanide (Metformin)

Jenis obat antidiabetes yang biasanya dipakai di Indonesia yakni metformin dan sulfonilurea. Pada penyakit ginjal kronik (PGK) adanya penurunan bersihan metformin yang berjalan paralel dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG). Pada PGK stadium 3 (LFG 45-60 mL/menit) dosis metformin sebaiknya tidak melebihi 1.500 mg/hari, sedangkan apabila LFG 30-45 mL/ menit dosisnya sebaiknya tidak lebih dari 1.000 mg/hari dan tidak memulai pemberian metformin baru. Pada PGK stadium 4 dan 5 (LFG <30 mL/menit) metformin hendaknya dihentikan (Ioannidis, 2014)

b. Sulfonilurea

Biasanya, penggunaan sulfonilurea pada pasien DM tipe 2 dengan PGK dihubungkan dengan risiko hipoglikemia yang lebih tinggi. Pasien dengan

DM tipe 2 biasanya menggunakan sulfonilurea seperti glibenklamid, glikuidon, gliklazid, dan glimepirid. Pasien DM tipe 2 dengan PGK biasanya menerima glikuidon dalam praktik sehari-hari. Karena glikuidone dieliminasi melalui sistem empedu, tidak perlu mengubah dosisnya bila digunakan pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Namun, hingga kini belum ada diterbitkannya penelitian yang membahas efikasi glikuidon pada pasien DM tipe 2 yang menderita PGK dalam hal menghambat progresi PGK. Glipizid dan gliklazid, contoh sulfonilurea lainnya, mempunyai fakta yang ilmiah yang lebih banyak daripada glikuidon. Terbukti bahwa gliklazid dan glipizid menurunkan kadar glukosa darah dan membatasi progresi PGK, tetapi gunakan dengan hati-hati karena potensi risiko hipoglikemia. Ketika gliclazide dikonsumsi pada pasien dengan penyakit ginjal kronis, risiko hipoglikemia berkurang karena obat tersebut dimetabolisme oleh hati menjadi metabolit tidak aktif dan selanjutnya dikeluarkan oleh ginjal. Gliklazid bisa dimanfaatkan pada PGK dengan LFG >30 mL/menit, LFG yang lebih rendah memiliki lebih sedikit data, tetapi melihat proses metabolismenya tampaknya cukup aman. Meskipun dosis glipizide tidak perlu penyesuaian, bahkan pada PGK stadium lanjut, tetap dihubungkan dengan kemungkinan hipoglikemia. Pemakaian glibenklamid pada PGK awal (LFG 60-90 mL/menit) harus dilakukan dengan hati-hati karena meskipun dosis dikurangi, tetap ada risiko hipoglikemia. Glibenklamid dikontraindikasikan pada PGK dengan LFG 60 mL/menit, dan dengan turunnnya dosis boleh dikonsumsi pada PGK dengan LFG >30 mL/menit (Ioannidis, 2014)

c. Glinid

Di Indonesia, obat antidiabetes kelas glinide belum banyak digunakan. Meskipun waktu paruhnya lebih pendek dibandingkan sulfonilurea, fungsi repaglinide dan nateglinide serupa dan mengurangi terjadinya hipoglikemia. Walaupun dosis nateglinide harus disesuaikan pada cek CKD stadium 4 dan merupakan kontraindikasi pada CKD stadium 5, repaglinide dapat diberikan pada CKD stadium 4 dan 5 (Ioannidis, 2014)

d. Pioglitazon

Dosis pioglitazon pada PGK tidak diperlukan karena metabolismenya hanya terjadi di hati. Namun, pioglitazon dihubungkan dengan retensi cairan, anemia, dan osteoporosis, yang mana penggunaan obat ini sedikit serta biasanya dosisnya dikurangi hingga 15 mg/hari pada PGK stadium akhir. Walaupun risiko hipoglikemia rendah, penggunaan pioglitazon dapat menyebabkan fungsi ginjal menjadi lebih buruk.

e. Penghambat Glikosidase Alfa

Karena risiko hipoglikemia yang rendah, obat penghambat glikosidase alfa, berupa acarbose, sangat populer di Indonesia. Walaupun obat ini beroperasi lokal di usus, beberapa diserap dan diekskresikan lewat ginjal. Untuk PGK berat dengan LFG 25 mL/menit, dosis harus disesuaikan.

f. Penghambat DPP-4

Karena risiko hipoglikemia yang rendah dan tidak berdampak pada berat badan, OAD golongan penghambat DPP-4 menjadi populer di Indonesia. Selain itu, OAD jenis ini cukup efektif menurunkan HbA1c pada pasien PGK. Namun, sepertinya mereka tidak berpengaruh terhadap penghambatan progresi PGK pada DM tipe 2. Dari seluruh golongan obat antidiabetes penghambat DPP-4 yang tersedia di Indonesia, linagliptin adalah satu-satunya yang tidak perlu akan penyesuaian dosis pada PGK sebab sebagian besar dikeluarkannya melewati sistem bilier. Dosis sitagliptin, vildagliptin, dan saxagliptin sebaiknya dikurangi sekitar 50% (setengah dosis) pada pasien DM tipe 2 dengan LFG 30-45 mL/menit. (Ioannidis, 2014)

g. Penghambat SGLT-2

golongan penghambat SGLT-2, telah teruji bisa mengurangi progresi PGK jika dibandingkan dengan pemakaian plasebo, dengan risiko hipoglikemia sebanding dengan pemakaian plasebo. Efek penghambatan progresi nefropati diabetik pada obat antidiabetes golongan ini mungkin bukan hanya mengenai dampaknya pada kendali glukosa, namun mengenai penurunan proses hiperfiltrasi pada nefropati diabetik.