

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) didefinisikan sebagai kadar glukosa darah yang mengalami kenaikan terus-menerus. Diabetes mellitus juga dikaitkan dengan kelainan metabolisme lemak dan protein. Diabetes melitus (DM) dapat mengakibatkan komplikasi akut termasuk sindrom hiperglikemik hiperosmolar dan ketoasidosis diabetik jika terapi yang dilakukan tidak efisien. Hiperglikemia yang persisten dapat menyebabkan penyakit mikrovaskular, makrovaskular, dan neuropatik dengan merusak pembuluh darah dan neuron (Dipiro, 2020).

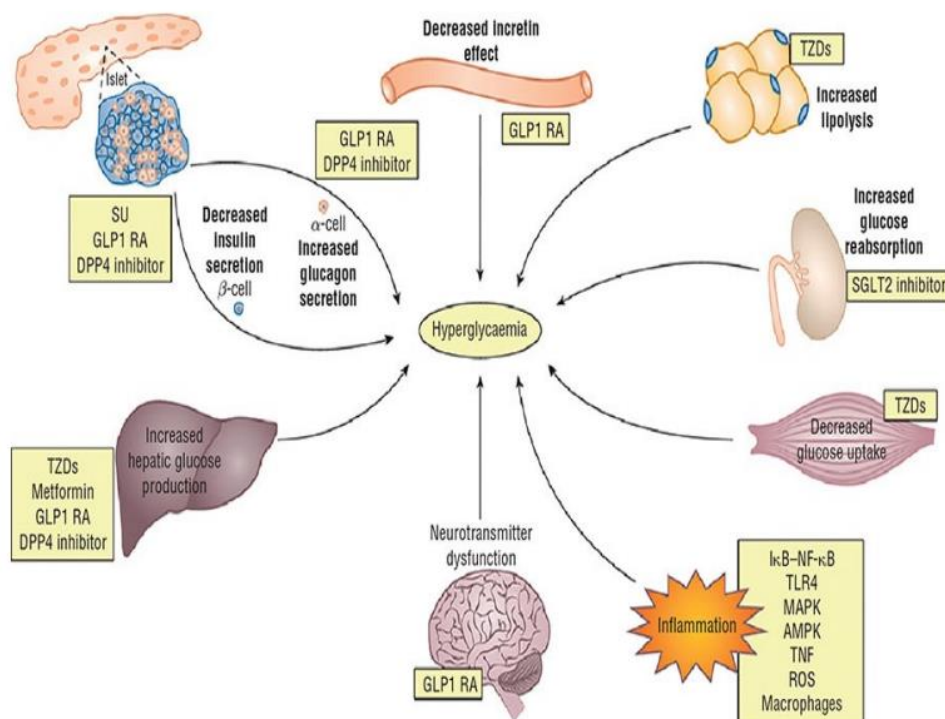
2.1.2 Etiologi

Etiologi diabetes melitus (DM) terdiri dari faktor genetik dan faktor lingkungan. Etiologi lain dari diabetes melitus (DM) yaitu adanya sekresi atau kerja insulin, gangguan metabolik yang mengganggu sekresi insulin, abnormalitas mitokondria, dan sekelompok kondisi lain yang mengganggu toleransi glukosa. Diabetes melitus (DM) ditandai tingginya kadar gula darah termasuk gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein, akibat dari insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi insulin dapat disebabkan adanya gangguan dari produksi insulin oleh sel beta Langerhans kelenjar pankreas atau bisa disebabkan dengan kurangnya responsif sel-sel tubuh terhadap insulin (Denggoss, Y. 2023).

2.1.3 Patofisiologi

Diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2 memiliki karakteristik yang berbeda, secara klinis, DMT1 muncul sebagai hiperglikemia akibat defisiensi insulin akut atau kronis dalam plasma. Pada DMT2, sel-sel β di pulau Langerhans pankreas hipersensitif terhadap glukosa dalam plasma, sehingga menimbulkan sekresi kadar insulin yang lebih tinggi dari batas normal dalam sirkulasi sistemik. Bukti

hiperinsulinemia adalah upaya untuk mengimbangi hiperglikemia, yang semakin memburuk dan merusak fungsi sel. Hiperglikemia kronis disertai dengan angka kematian dan morbiditas yang tinggi karena komplikasi mikrovaskuler yang menyertainya, seperti nefropati, neuropati, dan retinopati, serta komplikasi makrovaskuler yang mencakup penyakit kardiovaskular yang menyebabkan infark miokard dan stroke (Ohiagu *et al.*, 2021).



Gambar 1. Patofisiologi diabetes melitus (DM) tipe 2 (Dipiro, 2020)

2.1.4 Gejala Penyakit

Gejala penyakit diabetes secara klinis yaitu diantaranya (Perkeni, 2021):

1. Poliuri (Sering Buang Air Kecil)

Poliuri ditandai adanya frekuensi buang air kecil yang lebih tinggi dari biasanya, terutama pada malam hari, poliuri disebabkan oleh kadar gula darah yang melebihi ambang ginjal (>180 mg/dl). Kondisi ini menyebabkan gula diekskresikan melalui urin, dan untuk mengurangi konsentrasi urin, tubuh menyerap sebanyak mungkin air ke dalam urin, menyebabkan peningkatan volume urin. Penderita diabetes yang tidak terkontrol mengalami lima kali lipat peningkatan keluarnya urin

dari jumlah yang normal, sekitar 1,5 Liter per hari. Selain itu, rasa haus yang persisten menyebabkan keinginan untuk terus banyak minum air putih, khususnya yang dingin, manis, dan segar, untuk mengatasi dehidrasi yang terjadi akibat ekskresi urine.

2. Polifagi (Cepat Merasa Lapar)

Polifagi mengindikasikan peningkatan nafsu makan, disertai adanya perasaan kurang energi. Kondisi ini muncul karena masalah insulin pada penderita diabetes, yang mengakibatkan penurunan masuknya gula ke dalam sel-sel tubuh dan kurangnya produksi energi. Kekurangan gula dalam sel-sel membuat otak mengira bahwa kekurangan energi disebabkan oleh kurangnya asupan makanan, sehingga tubuh merespon dengan meningkatkan rasa lapar dan keinginan untuk makan terus menerus.

3. Berat Badan Menurun

Penurunan berat badan terjadi akibat tubuh kekurangan insulin sehingga tidak bisa mendapatkan cukup energi dari gula. Akibatnya, tubuh akan mengubah lemak dan protein menjadi energi. Pada penderita diabetes yang tidak terkontrol, hingga kadar glukosa darah mencapai 500 gram dapat hilang melalui urin setiap 24 jam, yang setara dengan kehilangan 2000 kalori per hari.

2.1.5 Diagnosis

Kriteria diagnosis DM meliputi salah satu dari berikut ini (Dipiro, 2015):

1. Kriteria pertama untuk diagnosis diabetes adalah A1C mencapai 6,5% atau lebih;
2. Kriteria kedua yang melibatkan tes puasa, di mana kadar glukosa plasma mencapai 126 mg/dL (7,0 mmol/L) atau lebih setelah minimal 8 jam tanpa asupan kalori;
3. Kriteria ketiga melibatkan tes toleransi glukosa oral (OGTT), di mana kadar glukosa plasma dua jam setelah pemberian beban glukosa 75 gram mencapai 200 mg/dL (11,1 mmol/L) atau lebih;
4. Kriteria keempat adalah ketika terdapat gejala hiperglikemik tradisional atau klinis hiperglikemik, nilai glukosa plasma acak dapat mencapai 200 mg/dL

(11,1 mmol/L) atau lebih. Jika hiperglikemia tidak terlihat kriteria 1 hingga 3 harus dikonfirmasi melalui pengujian.

Tabel 1. Tujuan Terapi Glikemik

<i>Biochemical index</i>	ADA	ACE and AACE
A1C	<7% (<0,07)	≤6,6 (≤0,065)
Preprandial plasma glukosa	70-130 mg/dL (3,9-7,2 mmol/L)	<110 mg/dL (<6,1 mmol/L)
Postprandial plasma glukosa	<180 mg/dL (<10 mmol/L)	<140 mg/dL (<7,8 mmol/L)

(Sumber: Dipro, 2015)

Keterangan: ADA (American Diabetes Association), ACE (American College of Endocrinology), AACE (American Association of Clinical Endocrinologists)

2.1.6 Klasifikasi

1. Diabetes Melitus (DMT1)

Identifikasi sel β pankreas dengan fungsi autoimun menyebabkan perkembangan diabetes mellitus (DMT1). Terdapat hubungan antara perkembangan pasien (DMT1) dan indikator genetik autoimunitas yang saat ini diketahui. Namun, sel β autoimunitas berkembang kurang dari 10% orang yang rentan secara genetik individu dan berkembang menjadi DMT1 dalam waktu kurang dari 1%. Di sisi lain autoimunitas sel β termasuk ICA muncul pada saat diagnosis pada 90% kasus individu. Diabetes tipe1 berkembang pada masa anak-anak dan orang dewasa, meskipun dapat terjadi pada segala usia. Biasanya anak-anak dan remaja mengalami kerusakan sel β yang lebih cepat, yang dapat menyebabkan munculnya *ketoasidosis diabetik* (DKA). Pada orang dewasa, sekresi insulin yang mungkin tetap terjaga untuk mencegah ketoasidosis selama berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun, (DMT1) yang progresif lambat kadang-kadang disebut sebagai LADA.

2. Diabetes Melitus (DMT2)

Resistensi insulin dan disfungsi sel β merupakan penyebab terjadinya diabetes melitus (DMT2). Akan ada penurunan sel β secara bertahap seiring berjalannya waktu. Kebanyakan penderita DMT2 kelebihan berat badan atau obesitas, dan salah satu penyebab utamanya adalah resistensi insulin. Karena

DMT2 memiliki pola pewarisan yang kuat, maka faktor genetik menjadi kunci dalam perkembangannya. Timbulnya DMT2 telah dikaitkan dengan ratusan perubahan gen. Mayoritas perubahan genetik yang terkait dengan DMT2 berdampak pada pembentukan dan pengoperasian sel β , sensitivitas sel terhadap kerja insulin, atau timbulnya obesitas. Terlepas dari kenyataan bahwa DMT2 dikaitkan dengan beberapa terapi genetik, tidak ada satu terapi pun yang signifikan.

3. Diabetes Melitus (DM) tipe gestasional

Diagnosis diabetes pada trimester kedua atau ketiga yang bukan diabetes terbuka dikenal dengan istilah diabetes melitus gestasional (GDM). Di Amerika, lebih dari 9% ibu hamil menderita diabetes ini. Kehilangan janin, makrosomia janin, dan trauma kelahiran hanyalah beberapa dari sekian banyak bahaya yang terkait dengan GDM. Panel konteks Asosiasi Internasional Diabetes dan Kelompok Studi Kehamilan (IADPSG) dan Asosiasi Diabetes Amerika (ADA) menyarankan skrining universal untuk ibu hamil yang belum pernah memiliki diagnosis diabetes (Dipiro, 2020).

4. Diabetes Melitus (DM) tipe lainnya

Diabetes mellitus tipe ini disebabkan oleh gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah akibat beberapa faktor seperti kelainan genetik pada fungsi sel beta, defek genetik dalam kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, gangguan metabolik endokrin lainnya, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun, dan sindrom genetik lain yang terkait dengan diabetes. Diabetes tipe ini juga dapat disebabkan oleh penggunaan obat atau bahan kimia. (seperti dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ) (Fatmala Wati & Alj Ef, 2023).

2.1.7 Terapi Non Farmakologi

1. Penggunaan terapi nutrisi medis disarankan untuk semua pasien. Pada Diabetes DMT1, fokusnya adalah dalam mengelola pemberian insulin secara fisiologis melalui rencana makan yang seimbang, dengan tujuan mencapai dan mempertahankan berat badan yang sehat. Rencana makan harus memprioritaskan makanan seimbang dan mencakup jumlah minimum lemak

jenuh dan karbohidrat sedang. Pembatasan kalori sering kali diperlukan bagi penderita DMT2 untuk mendorong penurunan berat badan.

2. Olahraga aerobik memiliki potensi untuk meningkatkan sensitivitas insulin dan pengendalian glikemik, serta dapat mengurangi risiko kardiovaskular, ini juga berkontribusi pada penurunan berat badan atau menjaga berat badan tetap stabil, serta memberikan manfaat pada kesejahteraan secara keseluruhan (Dipiro, 2015).

2.1.8 Terapi Farmakologi

1. Terapi Farmakologi Secara Parenteral

a. Insulin

Tubuh biasanya memproduksi insulin dengan memecah *peptide proinsulin* yang lebih besar dalam sel β menjadi peptida C tidak aktif dan peptida insulin aktif. Semua produk insulin yang ada di pasaran dibuat menggunakan teknologi DNA rekombinan dan hanya mengandung peptida insulin aktif. Meskipun analog insulin menampilkan perubahan asam amino untuk mengubah onset dan durasi kerja, insulin "manusia", contohnya adalah NPH dan reguler, dihasilkan dari DNA insulin rekombinan manusia. Manajemen kronis untuk diabetes, kecuali insulin yang berbentuk serbuk kering yang merupakan hasil dari DNA rekombinan reguler yang diberikan dengan cara dihirup dan dihisap melalui jaringan pulmonari.

Tabel 2. Macam macam insulin

Jenis	Serangan	Puncak	Durasi
<i>Ultra-rapid acting</i>			
Insulin aspart (Fiasp)	15-20 menit	90-120 menit	5-7 jam
Insulin humanis-inhaled (afrezza)	12 menit	35-55 menit	1.5-4.5 jam
<i>Rapid-acting</i>			
Insulin aspart (Novolog)	10-20 menit	30-90 menit	3-5 jam
Insulin lispro U-100, U-200 (humalog)			
<i>Short-acting</i>			
	30-60 menit	2-4 jam	5-8 jam

Reguler (humulin R, novolin R)	2-4 jam	4-10 jam	10-24 jam
Intermediate-acting NPH (humulin N, novolin N) Reguler U- 500 (humulin R500)	15 menit	4-8 jam	13-24 jam
<i>Long-Acting</i>			
Insulin detemir (levemir)	1.5-4 jam 2-4 jam	6-14 jam Tidak ada puncak	16-20 jam 20-24 jam
Insulin glargine (lantus, basalgar)	6 jam	Tidak ada puncak	36 jam
Insulin glargine U-300 (Toujeo)	1 jam	Tidak ada puncak	42 jam
Insulin degludec U-100, U-200 (Tresiba)			
Kombinasi			
70% NPH/30% reguler (humulin 70/30, novolin 70/30)	30-60 menit	Ganda	10-16 jam
75% NPL, 25% lispro (humalog 75/25)	5-15 menit		10-16 jam
50% NPL, 50% lispro (humalog 50/50)	5-15 menit		10-16 jam
70% insulin aspart protamine, 30% insulin aspart (novolog 70/30)	5-15 menit		15-18 jam

2. Terapi Farmakologi Secara Oral

a. Golongan Biguanid

Metformin merupakan kelompok golongan biguanida, bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer, khususnya otot. Hal ini memungkinkan sel otot menyerap glukosa pada tingkat yang lebih tinggi.

b. Golongan Sulfonilurea

Golongan sulfonilurea diantaranya terdapat agen generasi pertama seperti klorpropamid, tolazamide, dan tolbutamide serta agen generasi kedua seperti glyburide, glipizide, dan glimepiride, memiliki mekanisme kerja yang berbeda.

Dengan berinteraksi dengan reseptor sulfonilurea tertentu (SUR1) pada sel β pankreas, golongan ini merangsang pelepasan insulin. Interaksi ini mengakibatkan penutupan saluran K^+ yang bergantung pada adenosin trifosfat, yang mendepolarisasi membran. Ca^{+2} dapat masuk ke dalam sel akibat dari pembukaan saluran Ca^{+2} yang bergantung pada tegangan sebagai akibat dari depolarisasi ini. Sekresi insulin dan eksositosis granul insulin diinduksi oleh peningkatan Ca^{+2} intraseluler. Akibatnya, pankreas mengeluarkan lebih banyak insulin, sehingga menghambat kemampuan hati untuk memproduksi glukosa. Sulfonilurea generasi pertama dan kedua dibedakan, dengan generasi kedua mempunyai potensi yang relatif lebih besar dibandingkan generasi pertama.

c. Golongan Tiazolidindion

Golongan tiazolidindion bekerja dengan cara mengikat reseptor nuklir *peroksisom proliferasi aktivator reseptor- γ* (PPAR- γ), terutama terdapat pada sel lemak dan pembuluh darah. Aktivasi PPAR- γ mengubah transkripsi gen-gen. Hal ini berdampak pada keseimbangan energi, metabolisme kolesterol dan glukosa serta, sensitivitas insulin pada otot, hati, dan jaringan lemak meningkat akibat pengaruh tiazolidindion. Di jaringan adiposa subkutan, tiazolidindion merangsang diferensiasi preadiposit menjadi sel lemak matang, yang lebih mampu menahan asam lemak bebas dan merespons insulin dengan lebih baik. Selain itu, tiazolidindiones mempengaruhi adipokin seperti PAI-1, angiotensinogen, interleukin-6, dan faktor nekrosis jaringan- α , yang meningkatkan fungsi endotel, sensitivitas insulin, dan peradangan.

d. Golongan *Agonis Reseptor Peptida-1 Glukagon*

Agonis Reseptor Peptida-1 Glukagon (GLP-1 RA) bekerja dengan cara merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas yang bergantung pada kadar glukosa. Selama hiperglikemia, GLP-1 RA mengurangi peningkatan glukagon yang tidak sesuai, menghasilkan penurunan produksi glukosa oleh hati. Efek lainnya termasuk pengaruh langsung pada lambung, yaitu melambatnya pengosongan lambung, oleh karena itu perlu mengurangi penggunaan glukosa dalam makanan. Selain itu, GLP-1 RA dapat menembus sawar darah-otak untuk meningkatkan rasa kenyang melalui sistem syaraf pusat, menghasilkan pengurangan glukosa dan berat

badan. Selain itu, obat ini dapat mencegah apoptosis yang diinduksi sitokin dan mempertahankan aktivitas sel beta pankreas. Setiap GLP1-RA menunjukkan aktivitas farmakologis GLP-1 dan tahan terhadap penghancuran cepat enzim dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4).

e. Golongan *Inhibitor Dipeptidil Peptidase-4*

Obat ini golongan memperpanjang waktu paruh GLP-1 yang dihasilkan secara endogen dengan menghambat enzim DPP-4, yang bertanggungjawab atas degradasi GLP-1 dan GIP secara cepat. Hasilnya penurunan pelepasan glukagon postprandial yang tidak tepat dan peningkatan sekresi insulin yang responsif terhadap glukosa dari pankreas. Bila digunakan sebagai monoterapi, obat ini menurunkan kadar glukosa darah tanpa meningkatkan risiko hipoglikemia. Obat ini tidak berpengaruh pada sensasi kenyang, tidak menimbulkan mual, dan tidak dapat mengubah pengosongan lambung.

f. Golongan *Inhibitor Natrium-Glukosa Cotransporter-2*

Inhibitor Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) menurunkan kadar glukosa plasma dengan cara menghentikan ginjal menyerap kembali glukosa ke dalam darah, sehingga meningkatkan ekskresi glukosa urin. Kadar konsentrasi glukosa plasma yang lebih rendah menyebabkan glukosuria karena penghambatan SGLT-2 menurunkan ambang tubulus ginjal untuk reabsorpsi glukosa. Ketika terjadi peningkatan glukosa, penghambatan SGLT-2 secara efisien menurunkan kadar glukosa plasma karena hal ini terjadi secara independen dari insulin. Meskipun inhibitor SGLT-2 dapat mencegah reabsorpsi 90% dari beban glukosa yang disaring, potensial kehilangan glukosa melalui ekskresi urin (UGE) terbatas hingga 75-85 g/hari. Meskipun SGLT-2 dapat ditekan, SGLT-1 dapat meningkatkan reabsorpsi glukosa dan mengurangi efek glukosurik dari inhibitor SGLT-2 dengan menyerap kembali 30-40% dari beban glukosa awal.

g. Golongan *Inhibitor α -Glukosidase*

Inhibitor α -glukosidase berfungsi secara kompetitif dengan cara menghambat enzim maltase, isomaltase, sukrase, dan glukamilase di usus kecil. Hal ini menyebabkan penundaan pemecahan sukrosa dan karbohidrat kompleks tanpa adanya malabsorpsi nutrisi, melainkan hanya penyerapan yang tertunda. Dampak

utama dari tindakan ini adalah mengurangi peningkatan kadar glukosa setelah makan (PPG). Karbohidrat yang tidak tercerna di usus bagian distal mengalami degradasi oleh flora usus, menghasilkan gas CO², metana, dan asam lemak rantai pendek. Proses ini juga dapat merangsang pelepasan GLP-1 dari sel usus.

h. Golongan Meglitinida

Nateglinide dan repaglinide bekerja dengan menginhibisi lokasi di sebelah reseptor sulfonilurea untuk mendorong pelepasan insulin dari sel β pankreas. Peningkatan PPG sangat berkurang setelah satu kali pengobatan, dan kadar A1C diturunkan sekitar 0,8% hingga 1% (0,008 hingga 0,01; 9 hingga 11 mmol/mol Hb). Mirip dengan sulfonilurea, efek samping utamanya yaitu hipoglikemia dan penambahan berat badan. Karena kurangnya bukti klinis, peran mereka dalam terapinya tidak jelas. Mereka tidak direkomendasikan dalam algoritma ADA dan memang demikian dianggap sebagai pilihan yang kurang menguntungkan pada algoritma pengobatan AACE/ACE. (Dipiro, 2020).

2.1.9 Tatalaksana

Tujuan utama pengobatan diabetes adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Tujuan khususnya terdiri dari:

1. Mengurangi risiko komplikasi akut, meningkatkan kualitas hidup, dan menghilangkan kekhawatiran diabetes melitus (DM) merupakan tujuan jangka pendek.
2. Pencegahan dan penghambatan perkembangan masalah mikroangiopati dan makroangiopati merupakan salah satu tujuan jangka panjang.
3. Menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat diabetes melitus (DM) merupakan tujuan akhir terapi.

Untuk mencapai tujuan ini, diperlukan pengendalian terhadap glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid. Hal ini dapat dicapai melalui pengelolaan pasien secara komprehensif.

1. Edukasi

Edukasi bertujuan untuk mempromosikan gaya hidup sehat, perlu terus dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan komponen yang sangat penting dalam manajemen holistik diabetes.

2. Terapi Nutrisi Medis (TNM)

TNM merupakan bagian integral dari manajemen diabetes yang komprehensif. Keterlibatan penuh dari tim kesehatan (termasuk dokter, ahli gizi, dan petugas kesehatan lainnya) serta partisipasi aktif pasien dan keluarganya adalah kunci keberhasilan. TNM perlu disesuaikan dengan adanya kebutuhan masing-masing pasien DM untuk mencapai tujuan yang ditetapkan. Prinsip pengaturan pola makan bagi pasien diabetes mellitus mirip dengan panduan diet umum, yaitu mengonsumsi makanan seimbang yang sesuai dengan kebutuhan kalori dan nutrisi masing-masing individu. Penekanan khusus diberikan pada kepatuhan terhadap jadwal makan, jenis dan jumlah kalori, terutama bagi pasien yang menggunakan obat untuk meningkatkan sekresi insulin atau menjalani terapi insulin.

3. Latihan Fisik

Latihan fisik menjadi peran penting dalam manajemen DMT2. Latihan fisik secara teratur disarankan 3-5 kali seminggu dengan durasi 30-45 menit, mencapai total 150 menit per minggu, dengan interval antar sesi tidak melebihi 2 hari berturut-turut. Aktivitas sehari-hari tidak termasuk dalam kategori latihan fisik. Latihan fisik tidak hanya mempertahankan kebugaran jasmanai tetapi juga membantu menurunkan berat badan dan meningkatkan sensitivitas insulin, yang pada gilirannya meningkatkan kontrol glukosa darah. Latihan fisik yang dianjurkan adalah jenis aerobik dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal), seperti berjalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Pasien dengan diabetes yang sehat dan berusia muda bisa melakukan latihan aerobik berat selama 90 menit per minggu dengan mencapai lebih dari 70% denyut jantung maksimal. Pemeriksaan glukosa darah sebaiknya dilakukan sebelum latihan fisik. Jika kadar glukosa darah < 100 mg/dL, disarankan untuk mengonsumsi karbohidrat terlebih dahulu, sedangkan jika > 250 mg/dL, sebaiknya menunda latihan fisik. Pasien diabetes tanpa gejala tidak memerlukan pemeriksaan medis khusus sebelum memulai aktivitas fisik dengan intensitas ringan-sedang, seperti berjalan cepat.

4. Terapi Farmakologi

1. Obat Antihiperglikemia Oral

- Pemacu sekresi insulin (*insulin secretagogue*)

2) Sulfonilurea

Golongan obat ini memiliki efek utama yaitu dapat meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas.

3) Glinid

Ginid adalah golongan suatu obat yang mempunyai mekanisme kerja mirip dengan sulfonilurea, tetapi berbeda lokasi reseptor, dengan hasil akhir berupa penekanan pada peningkatan sekresi insulin pada fase pertama.

- Peningkat sensitivitas terhadap insulin (*insulin sensitizers*)

1) Metformin

Mekanisme kerja utama obat ini adalah kemampuannya untuk menurunkan glukoneogenesis, pembentukan glukosa di hati, yang meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer.

2) Tiazolidinedion (TZD)

Tiazolidinedion merupakan golongan obat agonis dari *Peroxisome ProliferaTORaActivated Receptor Gamma* (PPAR-gamma), reseptor ini yang terdapat antara lain sel otot, lemak, dan hati.

- PenghambataAlfa Glukosidase

Obat golongan ini memiliki cara kerja menghambat kerja enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam usus halus.

- Penghambat enzim Dipeptidil peptidase-4

Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) adalah suatu serin protease yang didistribusikan secara luas didalam tubuh, enzim ini memecah dua asam amino dari peptida yang mengandung alanin atau prolin di posisi kedua peptida N-terminal.

- Penghambat enzim sodium Glucose co -Transporter 2

Obat ini memiliki cara kerja menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekresi glukosa melalui urin.

2. Obat Antihiperglikemia Parenteral

a. Insulin

b. Agonis GLP-1 /incretin mimetic

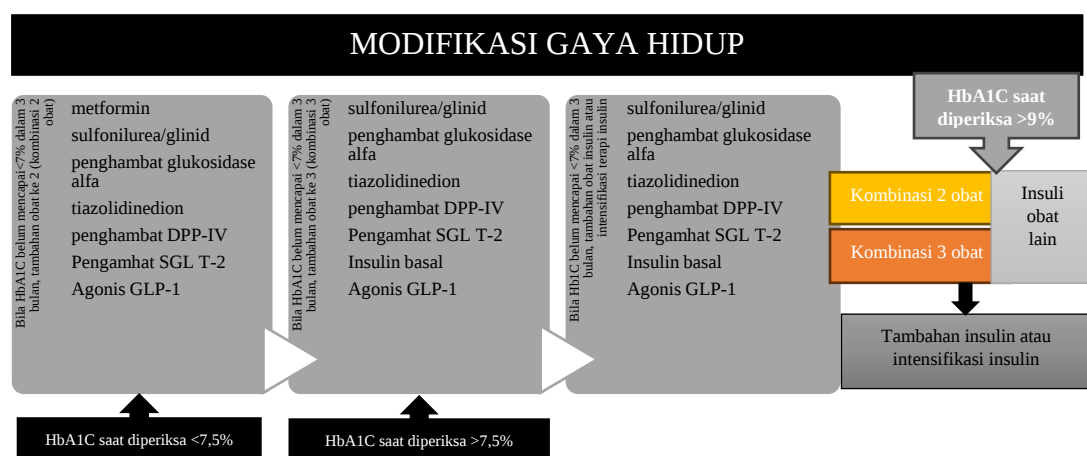
Inkreatin adalah suatu hormon peptida yang disekresi gastrointestinal setelah makanan dicerna didalam tubuh yang mempunyai potensi untuk meningkatkan sekresi insulin melalui stimulasi glukosa.

3. Terapi Kombinasi

Insulin dan obat antihiperglikemia oral selalu diberikan dengan dosis sedang, dan dosisnya ditingkatkan secara bertahap berdasarkan reaksi pasien terhadap kadar glukosa darah. Baik diberikan sendiri atau dalam kombinasi dosis tertentu, pengobatan kombinasi obat antihiperglikemia oral memerlukan penggunaan dua obat dengan cara kerja yang berbeda. Ketika dua obat tidak mampu menurunkan kadar glukosa darah ke tingkat yang diinginkan, dua obat antihiperglikemik ditambah insulin dapat digunakan secara kombinasi. Tiga obat oral dapat dikombinasikan dan diberikan kepada pasien ketika penggunaan insulin tidak memungkinkan karena alasan klinis. Terapi mungkin melibatkan peresepan campuran obat antihiperglikemik oral dalam situasi tertentu.

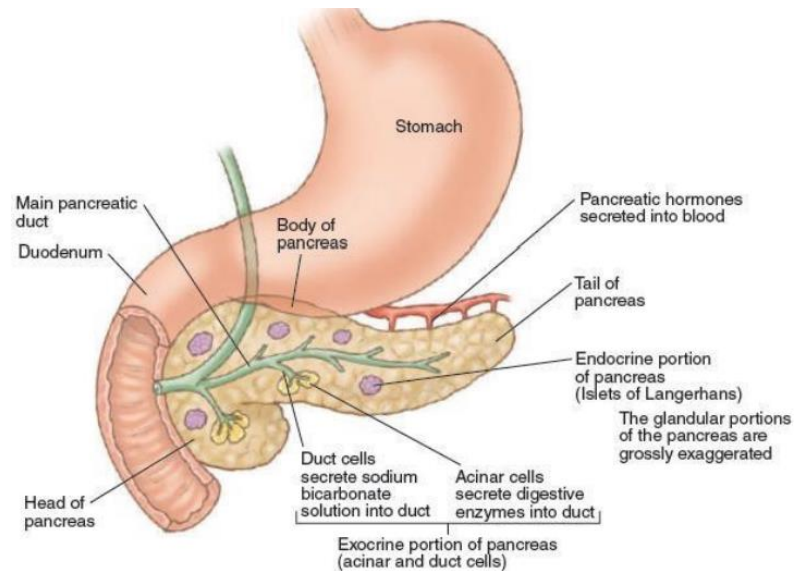
4. Kombinasi Insulin Basal Dengan GLP-1 RA

Manfaat insulin basal antara lain menurunkan kadar glukosa darah puasa dan menurunkan glukosa darah setelah makan dengan GLP-1 RA, dengan target akhir yaitu HbA1c (Perkeni, 2021).



Gambar 2. Algoritma pengelolaan DM Tipe 2

2.2 Pankreas



Gambar 3. Anatomi Pankreas (Probosari, E. 2018).

Pankreas adalah kelenjar majemuk yang terdiri dari kelenjar eksokrin dan kelenjar endokrin yang terdapat empat peptida yang mempunyai aktivitas hormonal yang disekresikan oleh pulau Langerhans pankreas. Sel sel endokrin atau disebut dengan pulau langerhans terdiri atas:

- a. sel α yang menghasilkan glukagon
- b. sel β yang menghasilkan insulin

Keduanya memiliki peran penting untuk metabolisme karbohidrat, akan tetapi kedua hormon tersebut memiliki manfaat yang berlawanan satu sama lain dimana hormon insulin bekerja dengan cara menghambat pembentukan glukosa, sedangkan hormon glukagon berfungsi untuk memacu pembentukan serta pelepasan glukosa (Sari Anungputri & Rangga, 2023).

2.3 Tanaman



Gambar 4. Daun Binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis)

(Sumber: Dokumentasi Pribadi)

2.3.1 Habitat Tanaman

Tanaman binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis) memiliki kemampuan reproduksi melalui generatif (biji), tetapi lebih umumnya berkembang atau diperbanyak melalui cara vegetatif dengan memanfaatkan rimpangnya. Tumbuhan ini dapat dengan mudah tumbuh baik di dataran rendah maupun di dataran tinggi, serta dapat berkembang subur di daerah yang memiliki tingkat kelembaban atau keadaan basah. Banyak orang menanamnya di dalam pot sebagai tanaman hias dan obat (Sanjaya *et al.*, 2021).

2.3.2 Morfologi Tanaman

Tanaman Binahong memiliki daun tunggal, dengan tangkai yang sangat pendek, tersusun secara berseling, berwarna hijau, dan berbentuk seperti jantung. Daun Binahong memiliki sifat tipis dan lemas, ujung yang runcing, pangkal yang berlekuk, tepi yang rata, serta permukaan daun yang licin. Daun tanaman ini menyerupai bentuk jantung atau cordata, berwarna hijau muda, dengan ukuran panjang sekitar 5-10 cm dan lebar 3-7 cm (Sanjaya *et al.*, 2021).

2.3.3 Ekologi dan Penyebarannya

Tanaman binahong berasal dari Amerika Selatan yang dapat tumbuh dengan baik di dataran rendah maupun tinggi. Banyak orang menanamnya dalam pot

sebagai tanaman hias dan obat. Binahong memiliki kemampuan berkembang melalui generatif (biji), tetapi lebih umumnya direproduksi secara vegetatif melalui akar rimpangnya. Tumbuhan ini cenderung merambat dan sering dijumpai di perbatasan hutan, di sepanjang pagar jalan, serta di dalam tanah (Alba *et al.*, 2020).

2.3.4 Klasifikasi

Klasifikasi dari tanaman binahong adalah sebagai berikut: (tuliskan sumber)

Sub kingdom	: Viridiplantae
Infra kingdom	: Streptophyta
Super divisi	: Embryophyta
Divisi	: Tracheophyta
Sub divisi	: Spermatophytina
Kelas	: Magnoliopsida
Super ordo	: Caryophyllanae
Ordo	: Caryophyllales
Famili	: Basellaceae
Genus	: <i>Anredera Juss</i>
Spesies	: <i>Anredera cordifolia</i> (Ten). Steenis

2.3.5 Pemanfaatan dan Kegunaan Tanaman

Daun binahong memiliki manfaat untuk meningkatkan kelancaran dan normalisasi peredaran serta tekanan darah. Selain itu, daun binahong juga dapat mempercepat proses penyembuhan luka, mendukung pemulihan kesehatan setelah operasi dan persalinan. Manfaat lainnya yaitu mencakup penyembuhan luka dalam, penanganan asam urat, meredakan radang usus, mengatasi masalah maag, ambeien, sariawan berat, diabetes, rematik, pencegahan stroke, peningkatan vitalitas dan daya tahan tubuh, serta memperlancar buang air besar dan air kecil (Ida Royani *et al.*, 2016).

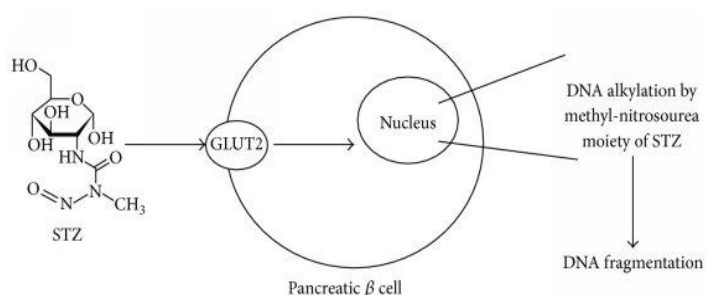
2.3.6 Uji Aktivitas

1. Metode Streptozotosin

Streptozotosin merupakan senyawa nitrosourea yang diproduksi oleh *Streptomyces achromogens*, yang menginduksi kerusakan DNA pada sel β , yang dapat menyebabkan diabetes melitus (DM). Pada kerusakan ini mengarah pada kekurangan insulin, sehingga dapat meningkatkan kadar glukosa darah. Dalam patogenesis diabetes tipe 2, adiposit berpartisipasi, yang menimbulkan resistensi insulin disertai dengan peradangan tingkat rendah (Nomier *et al.*, 2023).

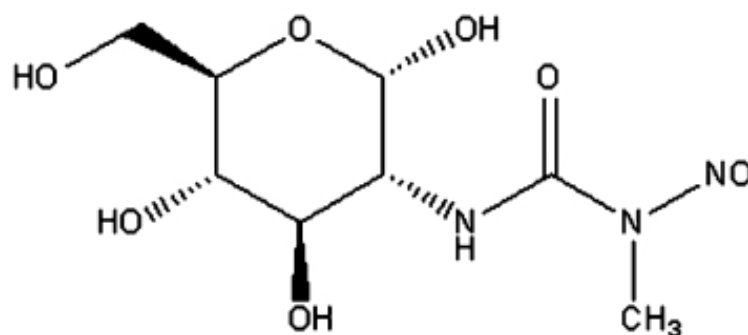
2. Mekanisme kerja Streptozotosin

Streptozotosin memiliki mekanisme kerja yaitu meningkatkan glukosa darah yang disebabkan oleh sifat toksik yang dimediasi oleh *reactive oxygen species* (ROS) dengan cara membentuk radikal bebas sehingga dapat menimbulkan kerusakan sel β pankreas dan menyebabkan gangguan pada saat produksi insulin (Kinanti *et al.*, 2023).



Gambar 5. Mekanisme Kerja Streptozotosin (Kinanti *et al.*, 2023)

3. Struktur Streptozotosin



Gambar 6. Struktur Streptozotosin (Kamal, S *et al.*, 2017)