

BAB 2

LANDASAN TEORI

2.1. Diabetes Melitus

2.1.1. Definisi Diabetes melitus

Diabetes melitus merupakan kelainan metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) akibat adanya kelainan pada sekresi insulin, adanya sindrom metabolik, atau kombinasi keduanya.¹⁹ Diabetes melitus adalah penyakit kronis, sistemik, dan multifaktorial yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan produksi insulin atau efektivitas penggunaan insulin oleh tubuh.²⁰ *American Diabetes Association (ADA)* menjelaskan diabetes sebagai kelompok penyakit metabolisme karbohidrat di mana glukosa tidak digunakan sepenuhnya sebagai sumber energi dan terproduksi secara berlebih karena proses glukoneogenesis dan proses glikogenolisis yang tidak berlangsung secara optimal menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. *World Health Organization (WHO)*, mendefinisikan diabetes sebagai gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia. Kondisi ini, bila tidak dikendalikan, berpotensi menimbulkan komplikasi serius pada berbagai organ vital, seperti mata, sistem saraf, pembuluh darah, jantung serta ginjal.

Diabetes diambil dari istilah yang berasal dari kata Yunani '*siphon*', suatu kondisi yang digambarkan sebagai cara tubuh menghilangkan kelebihan

cairan, sedangkan '*melitus*' berasal dari kata Yunani latin yang berarti madu.²¹ Seseorang dapat didiagnosis dengan diabetes melitus apabila memiliki kadar Hb1AC $\geq 6.5\%$, gula darah puasa ≥ 126 mg/dL, dan gula darah 2 jam *postprandial* ≥ 200 mg/dL.²²

2.1.2. Klasifikasi Diabetes melitus

Terdapat 4 tipe klinis diabetes melitus yang diungkapkan oleh *American Diabetes Association* (ADA), yakni:

1. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 merupakan bentuk diabetes yang muncul akibat kerusakan sel beta pankreas melalui proses autoimun, sehingga tubuh tidak mampu menghasilkan insulin dalam jumlah memadai.²³ Pada pasien dengan diabetes melitus tipe 1, sel beta di pankreas yang memproduksi insulin rusak akibat serangan dari antibodi yang diproduksi oleh sistem kekebalan tubuh.²⁰ Diabetes tipe 1 juga dapat berhubungan dengan sindrom autoimun poliglandular monogenik, yang meliputi disregulasi imun, poliendokrinopati, enteropati, serta penyakit lain yang terjadi akibat adanya mutasi pada gen *autoimmune regulator* (AIRE). Penderita diabetes melitus tipe 1 kerap hadir dengan gejala diabetes akut disertai peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan, sebanyak 25-50% dari penderita didiagnosis menderita ketoasidosis diabetik yang mengancam jiwa.²³

Pasien dengan diabetes melitus tipe 1 akan mengalami penurunan insulin setelah makan, yang menyebabkan percepatan proses katabolisme. Kondisi ini memicu tubuh untuk menghasilkan lebih banyak glukosa melalui glikogenolisis dan glukoneogenesis. Manifestasi klinis yang umum dialami pasien diabetes melitus tipe 1 antara lain poliuria, polidipsia, dan polifagia. Selain itu, pasien juga sering merasakan kelelahan dan kelemahan.²⁴

2. Diabetes Melitus Tipe 2.

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan berkurangnya produksi insulin secara bertahap oleh sel beta pankreas, yang sering kali disertai resistensi insulin serta sindrom metabolik, sehingga tubuh tidak mampu mengatur kadar glukosa darah secara optimal.²³ Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit metabolik yang muncul akibat gangguan fungsi sistem endokrin dan ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah.²⁵ Diabetes melitus tipe 2 umumnya dialami oleh orang lanjut usia dan berbeda dengan diabetes melitus tipe 1. Jenis ini adalah bentuk diabetes yang paling banyak dijumpai dan dikenal sebagai *diabetes non-insulin dependent*, karena terapinya tidak semata-mata bergantung pada pemberian insulin, tetapi juga menggunakan obat antidiabetik oral seperti metformin dan sulfonilurea.²⁶

Diabetes melitus tipe 2 dapat dipicu oleh berbagai faktor, namun umumnya dikaitkan dengan gaya hidup tidak sehat, seperti minimnya aktivitas fisik, tingginya konsumsi gula harian, serta pola makan yang tidak teratur.²¹ Selain itu, banyak pasien dengan diabetes melitus tipe 2 juga mengalami obesitas, yang berperan memicu terjadinya resistensi terhadap insulin. Pada tahap awal penyakit, kadar insulin dalam tubuh penderita mungkin masih dalam batas normal bahkan cenderung meningkat. Namun, tubuh tidak mampu untuk menjaga kadar gula darah dalam kisaran normal sehingga menunjukkan adanya gangguan pada kemampuan tubuh mengeluarkan insulin secara tepat saat kadar glukosa meningkat, sehingga tidak cukup untuk mengatasi resistensi insulin yang terjadi.²³

Manifestasi klinik diabetes tipe 2 secara umum hampir sama dengan diabetes tipe lainnya yang mencakup poliuria, polifagia, dan polidipsia. Gejala lainnya yang dapat terlihat pada penderita adalah *weight loss*, kelelahan, luka yang sulit sembuh, serta rasa nyeri atau kebas pada tangan atau kaki, pandangan buram, dan konsentrasi yang menurun.^{26,27}

3. Diabetes Melitus Gestasional.

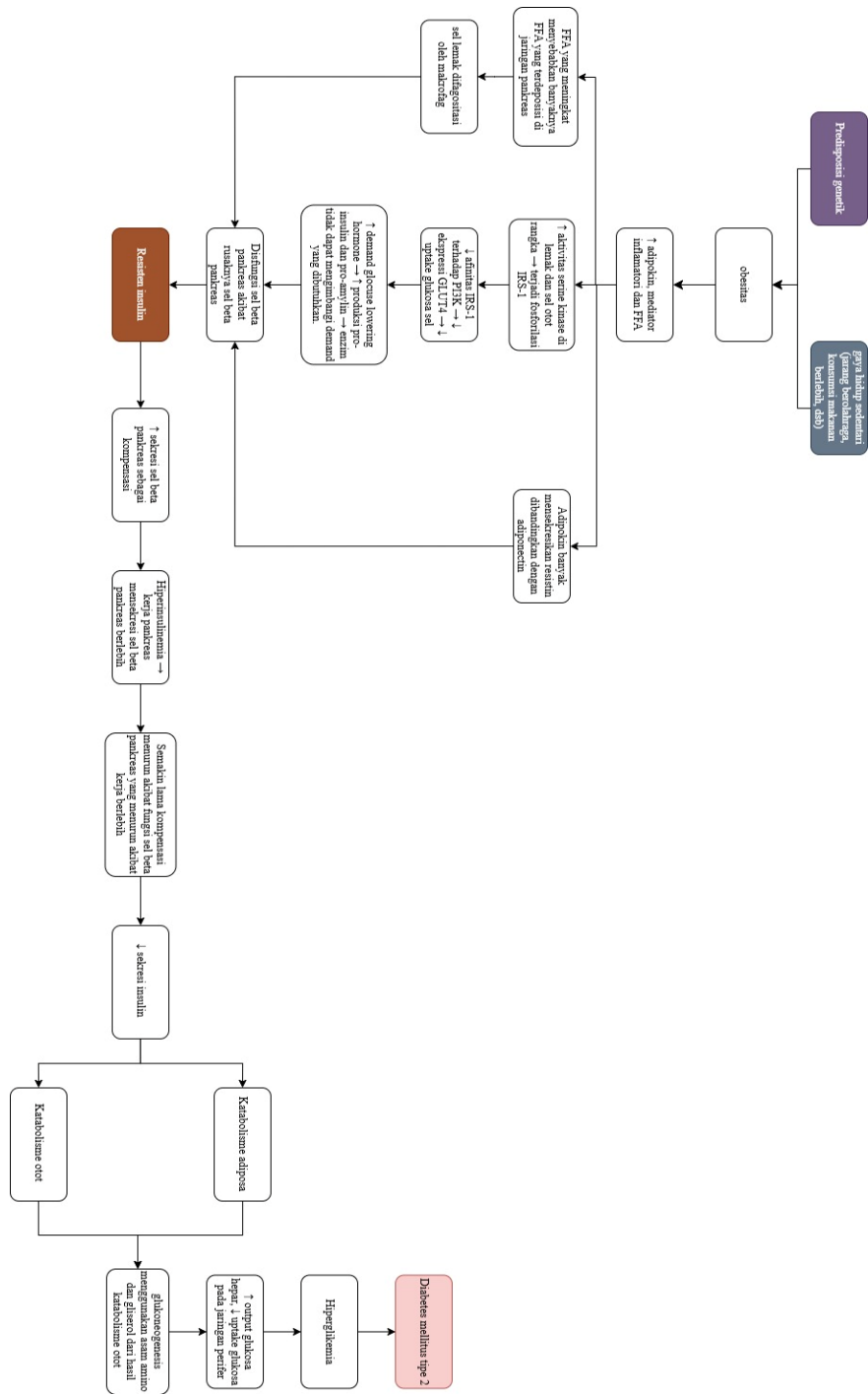
Diabetes melitus gestasional adalah gangguan toleransi glukosa yang pertama kali teridentifikasi pada perempuan saat masa kehamilan. Kondisi ini terjadi pada wanita yang sebelumnya tidak pernah

terdiagnosis diabetes, tetapi mengalami peningkatan kadar gula darah selama kehamilan.²⁸ Diabetes tipe ini dapat didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga selama masa kehamilan.²³ Mekanisme terjadinya diabetes melitus gestasional yaitu serupa dengan diabetes melitus tipe 2. Adanya resistensi insulin serta defekasi pada sel beta pankreas menyebabkan hiperglikemia pada ibu hamil dan hal ini diperkuat dengan bukti berupa penurunan sensitivitas insulin perifer pada wanita dengan resiko diabetes gestasional.²⁹

4. Diabetes Melitus Tipe Spesifik yang disebabkan oleh penyebab lain.

Beberapa penyebab yang dapat mengakibatkan diabetes melitus, salah satu diantaranya ialah *monogenic diabetes syndrome* yang dapat menjadi sebuah diagnosis apabila diabetes tersebut didiagnosis dalam 6 bulan pertama kehidupan dan tidak menunjukkan faktor risiko maupun gejala khas dari diabetes melitus tipe 1 atau diabetes melitus tipe 2. Gangguan pankreas seperti pankreatitis juga dapat menyebabkan terjadinya diabetes melitus. Pasien penderita HIV juga dapat berisiko terkena diabetes melitus karena penggunaan terapi *antiretroviral* (ARV) yang dikonsumsi oleh penderita HIV setiap harinya.²³

2.1.3. Patogenesis Diabetes Melitus



Gambar 2.1 Patogenesis Diabetes Melitus^{22,30,31}

2.1.4. Komplikasi Diabetes Melitus

Terdapat dua kategori komplikasi diabetes melitus, yakni komplikasi akut dan komplikasi kronis.³² Komplikasi akut pada pasien diabetes melitus meliputi krisis hiperglikemia, yang terdiri dari dua kondisi utama. Ketoasidosis diabetik adalah kondisi yang ditandai dengan peningkatan signifikan kadar glukosa darah, sekitar 300–600 mg/dL, disertai dengan asidosis dan peningkatan kadar keton dalam plasma. Kondisi lainnya adalah status hiperglikemia hiperosmolar, yang ditandai kadar glukosa lebih dari 600 mg/dL serta osmolaritas plasma di atas 320 mOsm/mL. Status ini dianggap sebagai komplikasi paling berbahaya dengan angka mortalitas tinggi, yaitu sekitar 5–20%.^{22,33} Berbeda dengan ketoasidosis diabetik, kondisi ini tidak menunjukkan tanda-tanda asidosis atau peningkatan signifikan pada kadar plasma keton (+/-) namun dapat menyebabkan gejala lain seperti psikosis, lesu, koma, hipotensi, dehidrasi berat, dan takikardia.^{22,34} Status hiperglikemia hiperosmolar juga didefinisikan sebagai hiperglikemia parah, peningkatan osmolalitas serum, dan dehidrasi, atau suatu keadaan ketika tubuh memproduksi insulin tetapi insulin tidak berfungsi sebagaimana mestinya.^{35,36} Komplikasi akut lainnya adalah hipoglikemia, yang ditandai oleh indeks gula darah kurang dari 70 mg/dL dengan gejala berupa pucat, takikardia, keringat berlebih, kelemahan, lesu, dan berbagai manifestasi klinis lainnya. Komplikasi kronis dibagi menjadi

komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular dengan penjelasan sebagai berikut:³⁴

1. Komplikasi Mikrovaskular

Komplikasi mikrovaskular merupakan komplikasi spesifik terhadap diabetes berupa retinopati, neuropati dan nefropati. Secara umum, hiperglikemia menyebabkan terjadinya produksi superoksida yang berlebih pada mitokondria sehingga menyebabkan adanya stres oksidatif pada retina, saraf dan ginjal.³⁷ Beberapa faktor risiko dapat menjadi penyebab terjadinya komplikasi mikrovaskular. Faktor-faktor tersebut termasuk usia, jenis kelamin, obesitas, komordibitas, jangka waktu diabetes yang diderita, kontrol glikemik yang buruk, dan pengobatan yang sedang dilakukan.³⁸

Tanda dan gejala yang umum dialami pada komplikasi mikrovaskular penderita diabetes melitus mencakup retinopati diabetik, nefropati diabetik, serta neuropati diabetik. Retinopati, adanya perubahan progresif pada mikrovaskular menyebabkan retina iskemik, neovaskularisasi, perubahan permeabilitas retina, serta edema makula dapat memicu terjadinya kebutaan pada penderita diabetes melitus.^{26,38–40} Nefropati disebabkan oleh peningkatan ekskresi albumin urin dan penyakit ginjal kronis dengan penurunan laju filtrasi glomerulus dan juga terjadi akibat dari kontrol glikemik yang tidak memadai dalam jangka panjang, hal ini memungkinkan untuk terjadinya penurunan

fungsi ginjal pada pasien diabetes melitus setidaknya 5 tahun setelah didiagnosis dengan diabetes melitus.^{22,41–43} Neuropati, yang terbagi menjadi neuropati perifer, neuropati autonomi, mononeuropati dan poliradikulopati. Neuropati perifer dapat terjadi akibat adanya kerusakan metabolik atau inflamasi yang mempengaruhi saraf perifer yang bertanggung jawab untuk mentransmisikan impuls dan sensasi.⁴⁴ Neuropati autonomi, terutama neuropati autonomi kardiovaskular berasal dari gangguan kontrol otonom jantung dan kerusakan serabut saraf otonom yang mempersarafi jantung.⁴² Neuropati dapat menyebabkan pasien penderita diabetes melitus merasakan kesemutan, nyeri, kelemahan, mati rasa, sensasi terbakar di bagian tangan dan juga kaki, ditambah juga dengan hipotensi ortostatik yang biasa dialami oleh pasien.

2. Komplikasi Makrovaskular

Komplikasi makrovaskular merupakan komplikasi yang menyerang pembuluh darah besar, seperti aorta, pembuluh serebral, arteri koroner, serta pembuluh darah tungkai bawah, yang juga dapat dikategorikan sebagai makroangiopati.⁴⁵ Komplikasi makrovaskular terutama menyerang jantung, otak dan tungkai bawah.⁴⁶ Penyakit-penyakit yang termasuk ke dalam komplikasi makrovaskular diantara lainnya adalah penyakit serebrovaskular, penyakit arteri perifer, dan penyakit arteri koroner (PAK).^{42,45–47} Faktor resiko terjadinya komplikasi

makrovaskular diantara lainnya adalah durasi penyakit diabetes melitus yang dialami, kontrol tekanan darah yang buruk, kontrol glikemik yang buruk, obesitas, dislipidemia dan *lifestyle* yang buruk.^{37,42,45,48,49}

Penyakit serebrovaskular, penyakit arteri perifer, dan penyakit arteri koroner (PAK) dapat terjadi akibat adanya pembentukan plak aterosklerotik di arteri koroner ditambah dengan hiperglikemia persisten yang menyertainya meningkatkan keadaan pro koagulan, menciptakan kondisi yang menyebabkan terbentuknya trombus pada pembuluh darah arteri, perifer serta serebral.^{45,47,50} Penyakit arteri koroner adalah penyebab kematian terbanyak pada kasus pasien penderita diabetes. Penyakit serebrovaskular mencakup stroke yang terbagi menjadi dua tipe yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Aneurisma, malformasi vena-arteri, serangan jantung serta demensia vaskular juga merupakan beberapa penyakit serebrovaskular lainnya.^{47,50} Pada penyakit arteri perifer, kebanyakan pasien tidak merasakan tanda dan gejala secara signifikan namun penyakit arteri perifer dapat meningkatkan risiko amputasi bagi penderita diabetes melitus.⁴⁵

2.1.5. Tatalaksana Diabetes Melitus

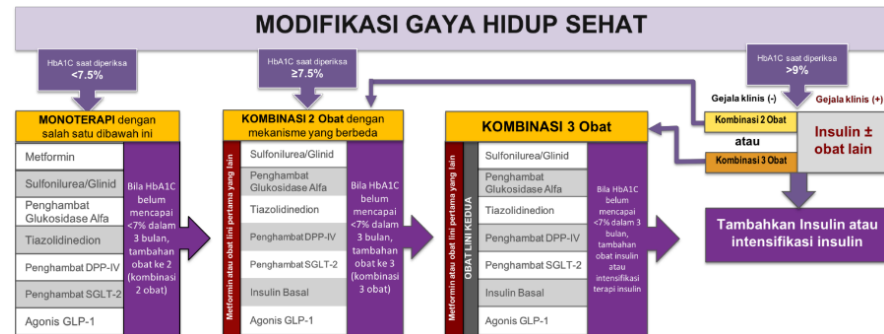
Diabetes melitus adalah penyakit yang berlangsung berkepanjangan dan tidak dapat dihilangkan sepenuhnya, namun bisa diatasi dengan mengikuti empat pilar utama dalam penanganannya, yaitu edukasi, pengaturan pola makan atau terapi nutrisi medis, aktivitas fisik, serta terapi obat atau farmakologis.^{34,21}

Penatalaksanaan farmakologi pada diabetes melitus disesuaikan berdasarkan tipe diabetes yang dialami pasien. Terapi insulin sangat penting bagi pasien dengan diabetes melitus tipe 1 karena adanya gangguan fungsi sel beta pankreas.⁵¹ Penatalaksanaan pada pasien dengan diabetes melitus gestasional hampir serupa dengan terapi farmakologis pada diabetes melitus tipe 2, yaitu menggunakan insulin yang dapat dikombinasikan dengan obat antidiabetik oral, seperti metformin dan sulfonilurea.²⁹ Pada penderita diabetes tipe 2, selain penggunaan biguanid dan sulfonilurea terdapat beberapa pilihan antidiabetik lainnya seperti *thiazolidinedione*, *meglitinide*, *sodium-glucose cotransporter (SGLT2) inhibitor*, *dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor*, *alpha-glucosidase inhibitor*, dan *glucagon-like peptide 1 (GLP1) receptor agonists* yang merupakan sebuah Obat antidiabetik injeksi selain insulin juga dapat digunakan sebagai terapi kombinasi dengan metformin apabila target kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus tipe 2 belum tercapai.^{25,27,51,52}

Sulfonilurea dan *meglitinide* merupakan obat antidiabetik oral tipe *insulin secretagogues* yang bekerja dengan cara meningkatkan sekresi insulin pada fase sekresi yang pertama dan menstimulasi percepatan pelepasan insulin jangka pendek.^{27,53} Tipe obat yang paling sering dikonsumsi oleh penderita diabetes melitus tipe 2 adalah biguanid, terutama metformin. Metformin bekerja dengan mengaktifkan protein kinase adenosin monofosfat di hati, sehingga meningkatkan pengambilan glukosa oleh hati dan menghambat proses glukoneogenesis melalui efek kompleks terhadap enzim mitokondria.⁵³ *Thiazolidinedione* bekerja sebagai obat antidiabetik dengan mengaktifkan *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ) sehingga meningkatkan penyerapan glukosa pada otot rangka, hati, dan sel adiposa.^{27,54,55}

DPP4 inhibitor bekerja sebagai *incretin mimetics* dan termasuk ke dalam tipe yang sama dengan *GLP-1 receptor agonist*, DPP4 inibitor dapat bekerja dengan cara meningkatkan konsentrasi plasma inkretin dengan menghambat proses degradasi *glucose-dependent insulinotropic peptide* dan *glucagon-like peptide 1 (GLP1)*.^{27,52} SGLT2 inhibitor berperan dalam memblokir proses reabsorpsi glukosa ke dalam tubulus ginjal sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan ekskresi glukosa urin. SGLT2 dapat diberikan sebagai monoterapi maupun dikombinasikan dengan metformin.⁵³ Selain itu, penghambat alfa-glukosidase, seperti acarbose,

bekerja dengan cara mengurangi penyerapan glukosa di saluran pencernaan.^{21,54}



Gambar 2.2 Algoritma Pengobatan Diabetes Melitus Tipe 2.³⁴

Pasien dengan diabetes melitus juga perlu mendapatkan penatalaksanaan non-farmakologi berupa penerapan pola hidup sehat yang mencakup 3 dari 4 pilar penanganan diabetes melitus yaitu, edukasi, perencanaan makanan atau terapi nutrisi medis, serta aktivitas fisik.⁵⁶ Materi edukasi pada tahap awal umumnya mencakup pemahaman mengenai perjalanan penyakit diabetes melitus, pentingnya pemantauan dan pengendalian secara berkelanjutan, komplikasi serta risikonya, intervensi nonfarmakologis dan farmakologis beserta targetnya, hubungan antara asupan makanan yang dikonsumsi, aktivitas fisik, dan penggunaan obat, gejala serta penanganan awal hipoglikemia, manfaat olahraga rutin, perawatan kaki, hingga cara memanfaatkan fasilitas pelayanan kesehatan. Edukasi tahap lanjut mengenai diabetes melitus meliputi pengenalan serta pencegahan komplikasi akut maupun kronis, penatalaksanaan diabetes pada pasien

dengan penyakit penyerta, perencanaan kegiatan khusus, penanganan kondisi khusus seperti kehamilan atau puasa, pembaruan pengetahuan melalui hasil penelitian terbaru, serta pemeliharaan dan perawatan kaki.³⁴ Selain itu, edukasi juga mencakup penekanan signifikansi pemantauan rutin kadar gula darah pada pasien dengan diabetes melitus.^{52,57} Pilar selanjutnya adalah perencanaan makanan atau terapi nutrisi medis yang diberikan sesuai dengan kebutuhan nutrisi pasien diabetes melitus.³⁴

Terapi medis nutrisi pada pasien dengan diabetes melitus meliputi komposisi lemak, serat, karbohidrat, protein, natrium, dan pemanis alternatif yang dianjurkan serta perhitungan kebutuhan kalori yang dibutuhkan oleh masing-masing individu pasien diabetes melitus tipe 2. Pilar terapi non-farmakologis yang terakhir adalah latihan fisik. Program latihan fisik yang dianjurkan adalah 150 menit per minggu yang dibagi menjadi 3-5 hari seminggu dengan jarak antar latihan tidak melebihi dua hari berturut-turut. Latihan fisik yang dapat dilakukan meliputi berjalan cepat, bersepeda, *jogging*, dan berenang.^{34,58}

2.2. Pengobatan Herbal

2.2.1 Definisi Pengobatan Herbal

Herbal adalah bahan alam yang diolah atau belum diolah yang digunakan untuk tujuan kesehatan dan dapat berasal dari tumbuhan.⁵⁹ Menurut *World Health Organization* (WHO), *herbal medicine* mencakup

mencakup jamu atau rempah, bahan herbal, sediaan herbal, serta produk jadi yang mengandung bahan aktif dari bagian tanaman, bahan herbal lain, atau kombinasi keduanya. Di beberapa negara, obat tradisional juga dapat mengandung bahan aktif alami, baik organik maupun anorganik, yang tidak diperoleh dari tumbuhan, melainkan dari bahan hewani atau mineral.⁶⁰ *Herbal medicine* atau *phytomedicine* melibatkan penggunaan tanaman semata-mata untuk tujuan pengobatan dan terapeutik untuk menyembuhkan penyakit dan meningkatkan kesehatan manusia.⁶¹

2.2.2 Kategori Pengobatan Herbal

Menurut Keputusan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor HK.00.05.41.2411 tentang pedoman pengelompokan serta penandaan obat berbahan alam di Indonesia, obat berbahan alam dibagi ke dalam tiga kategori, yaitu:

1. Jamu



Gambar 2.3 Logo Jamu⁶²

Jamu adalah sebuah obat tradisional Indonesia yang berbahan dasar tumbuhan, bahan baku hewani, ekstrak (galenik), atau kombinasi bahan-bahan tersebut, yang telah dipercaya oleh banyak generasi atas pengalaman pengobatannya.⁶² Beberapa kriteria yang harus dipenuhi oleh kelompok jamu antara lain aman sesuai persyaratan yang ditetapkan, memiliki klaim khasiat yang didukung data empiris, serta memenuhi standar mutu yang berlaku.⁶³

2. Obat Herbal Terstandar



Gambar 2.4 Logo Obat Herbal Terstandar⁶²

Obat herbal terstandar adalah sediaan berbahan alam yang telah terbukti aman dan efektif secara ilmiah melalui uji praklinik, serta menggunakan bahan baku yang telah distandarisasi.⁶⁴ Obat tradisional diklasifikasikan sebagai obat herbal standar jika memenuhi persyaratan keamanan yang berlaku, memiliki klaim khasiat yang terbukti secara ilmiah melalui uji praklinis, dan menggunakan bahan baku standar sehingga produk akhir memenuhi standar kualitas yang telah ditetapkan.⁶³

3. Fitofarmaka



FITOFARMAKA

Gambar 2.5 Logo Fitofarmaka⁶²

Fitofarmaka merupakan sediaan obat yang berasal dari bahan alami terstandar dan telah terbukti secara ilmiah aman serta efektif melalui uji klinis pada manusia.⁶² Kriteria yang harus dipenuhi agar dapat dikategorikan menjadi sebuah obat fitofarmaka jika memenuhi kriteria keamanan sesuai persyaratan yang berlaku, memiliki klaim khasiat yang telah dibuktikan secara ilmiah melalui uji praklinik maupun klinik, menggunakan bahan baku yang telah distandarisasi, dan menghasilkan produk akhir yang memenuhi standar mutu yang ditetapkan.⁶³

Kategori obat herbal lainnya yang dipaparkan oleh *world health organization* (WHO) diantaranya yaitu obat-obatan herbal asli, obat herbal dengan sistem, obat herbal yang dimodifikasi, dan produk impor dengan basis obat herbal.⁶⁵

2.2.3 Pengobatan Herbal Pada Diabetes Melitus

Herbal medicine termasuk ke dalam kategori *alternative medicine*.⁵³

Penggunaan pengobatan herbal masih sering digunakan oleh penduduk Indonesia sebesar 20-28%, hal ini bisa disebabkan oleh adanya persepsi luas bahwa pengobatan herbal merupakan sebuah pengobatan alternatif yang efektif, terjangkau serta bebas dari resiko dan efek samping.¹⁹ Beberapa manfaat yang didapatkan pada penggunaan herbal pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Manfaat tersebut meliputi memberikan efek anti inflamasi dengan cara menurunkan IL-6 serta menghambat aktivitas NF-kB yang berperan pada proses inflamasi, berkurangnya kadar serum LDL dan TG serta memberikan efek antihiperglikemia dan menurunkan kadar HbA1c yang terbukti keefektifitasannya dalam beberapa penelitian menggunakan tanaman herbal tertentu.^{25,66}

Beberapa contoh tanaman herbal yang digunakan dalam pengobatan alternatif pasien diabetes melitus tipe 2 adalah kayu manis, ginseng, mahkota dewa, brotowali, sambiloto, jambalang, *aloe vera*, karela, jahe, kelabat, bawang putih, pare, kunyit, *green tea*, minyak zaitun, minyak wijen, *ginkgo biloba*, astragalus, jintan hitam dan beberapa formula tradisional cina seperti *Jinqi Jiangtang*.^{19,53,66-69} Tanaman herbal seperti kayu manis diketahui efektif dalam pengobatan herbal pasien dengan diabetes melitus tipe 2 yang memberikan efek melalui proses pemeliharaan homeostasis glukosa secara efektif dengan cara meningkatkan sekresi

insulin (efek insulinotropik) melalui peningkatan sekresi GLP1, meningkatkan translokasi GLUT4 sehingga meningkatkan penyerapan glukosa melalui jalur persinyalan AMPK, meningkatkan ekspresi PPAR γ , serta meningkatkan penyerapan glukosa di perifer. Tanaman ini juga berfungsi dalam menghambat enzim amilase dan glukosidase pada usus dan pankreas, yang pada akhirnya mengurangi penyerapan glukosa di usus.⁶⁹

Tanaman herbal lain yang digunakan dalam pengobatan diabetes melitus seperti kelabat, *aloe vera*, jintan hitam, akar astragalus, dan formula *Jinqi Jiangtang* terbukti efektif dalam menurunkan tingkat HbA1c pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2.⁶⁸⁻⁷¹ Beberapa tanaman herbal lain, seperti pare, ginseng, bawang putih, jahe, minyak zaitun, minyak wijen, teh hijau, dan daun kelor, juga efektif dapat mengurangi kadar gula darah melalui berbagai mekanisme, tergantung pada jenis herbal yang digunakan. Mekanisme tersebut mencakup peningkatan sensitivitas insulin, peningkatan sekresi insulin, serta penghambatan aktivitas alfa-glukosidase, yang semuanya berperan dalam mengurangi kadar glukosa darah pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2.^{53,70,72}

Beberapa tanaman herbal akan digunakan dan diolah dalam bentuk sebuah kapsul, salah satu diantaranya adalah *diabetter*, yang dalam komposisinya mengandung berbagai ekstrak tanaman herbal seperti *litchi chinensis*, *astragalus membranaceus radix*, *morus alba*, *psidium guajava folium*, *dioscorea hispida rhizoma* dan *pueraria thumborgiana radix*. *Litchi*

chinensis atau leci dalam beberapa penelitiannya dilaporkan mengandung glikosida *pinocembrin* dan senyawa kaya akan *cathecin* yang berperan dalam efek hipoglikemik untuk mencegah perkembangan pada diabetes melitus tipe 2. Pemberian *litchi chinensis* terbukti efektif dalam melindungi tubuh dari eksaserbasi diabetes melitus dengan cara meningkatkan perbaikan resistensi insulin dan toleransi glukosa, memperbaiki metabolisme lipid dan glukosa, serta menekan inflamasi yang memicu apoptosis dan kerusakan hati.⁷³ *Astragalus membranaceus radix* (akar astragalus) diketahui dapat menurunkan kadar HbA1c serta gula darah puasa, memperbaiki resistensi insulin, serta meningkatkan konsentrasi adiponektin pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Efek tersebut diperoleh melalui modulasi jalur sinyal PI3K dan AMPK yang berperan dalam meningkatkan penyerapan glukosa, menjaga kinerja sel β pankreas, mendorong pelepasan insulin, serta memperbaiki efektivitas insulin dalam tubuh.⁶⁹ *Morus alba* (*mulberry*) terbukti dapat menurunkan kadar gula darah dengan menghambat aktivitas *alpha-glucosidase* dan menurunkan kadar *free fatty acid*. *Mulberry leaf polyphenols* yang terdapat didalam daun *mulberry* juga dapat menghambat pengangkutan glukosa, yang meningkat seiring dengan waktu dan konsentrasinya.⁷⁴ *Psidium guajava folium* mengandung banyak senyawa fenolik, seperti *quercetin*, *cathecin*, *rutin*, dan *naringenin*, yang dapat menurunkan kadar gula darah melalui berbagai mekanisme. Mekanisme tersebut meliputi sensitisasi insulin, stimulasi

penyerapan glukosa, inhibisi glukoneogenesis, serta mempertahankan fungsi sel β pankreas. Senyawa yang terdapat pada daun *psidium guajava* juga dapat menghambat pencernaan dan absorpsi karbohidrat. Dengan berbagai mekanisme ini, daun *psidium guajava* dapat membantu memperbaiki kontrol glikemik dan meminimalkan efek samping pada diabetes melitus tipe 2.⁷⁵ *Dioscorea hispida rhizoma* mengandung diosgenin yang berperan menurunkan kadar gula darah pada diabetes melitus tipe 2 melalui beberapa mekanisme, diantaranya adalah menghambat absorpsi glukosa di usus, meningkatkan absorpsi dan pemanfaatan glukosa oleh organ dan jaringan, menghambat dekomposisi glikogen di hati, meregulasi sekresi hormon, mengurangi resistansi insulin, meningkatkan sekresi insulin, serta meningkatkan ekspresi PPAR γ .^{76,77} *Pueraria thumbergiana radix* dalam penelitiannya terbukti meningkatkan jalur pensinyalan *glucagon-like peptide 1* (GLP-1R). Transduksi sinyal GLP-1R menghambat apoptosis melalui peningkatan regulasi Akt dan penurunan regulasi Caspase-3. *Pueraria thumbergiana radix* juga mempromosikan pembaruan sel β melalui peningkatan regulasi jalur janus kinase 2 (JAK2)/*Signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) serta Wnt/ β -catenin, yang berpotensi meningkatkan penyerapan glukosa di hepar, jaringan adiposa, dan otot rangka.^{78,79}

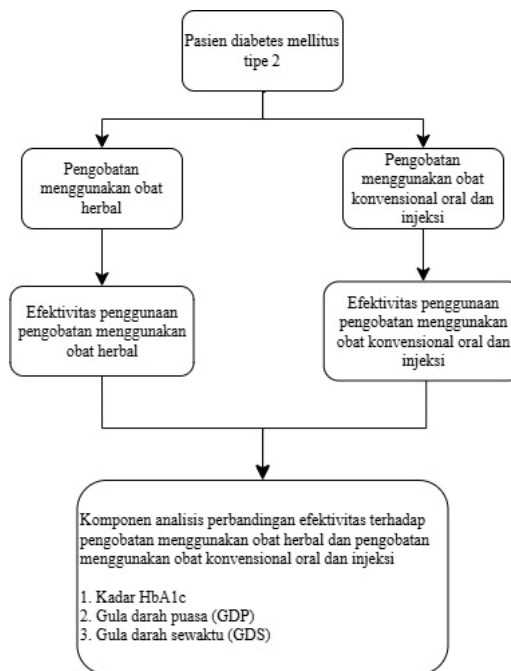
Tabel 2.1 Tabel Tanaman Herbal Serta Mekanisme Aksi dan Efek Terhadap Diabetes Melitus.

No	Tanaman Herbal	Mekanisme Aksi	Efek terhadap Diabetes Melitus
1	<i>Litchi chinensis</i> (leci)	Meningkatkan perbaikan resistensi insulin dan toleransi glukosa, memperbaiki metabolisme lipid dan glukosa, serta menekan inflamasi yang memicu apoptosis dan kerusakan hati. ⁷³	Mencegah eksaserbasi diabetes melitus.
2.	<i>Astragalus membranaceus radix</i> (akar astragalus)	Modulasi jalur sinyal PI3K dan AMPK. ⁶⁹	Menurunkan kadar gula darah dan HbA1c
3	<i>Morus alba</i> (murbei putih)	Menghambat aktivitas <i>alpha-glucosidase</i> dan menurunkan kadar <i>free fatty acid</i> . ⁷⁴	Menurunkan kadar gula darah
4	<i>Psidium guajava folium</i> (daun jambu biji)	Sensitisasi insulin, stimulasi penyerapan glukosa, inhibisi glukoneogenesis, mempertahankan fungsi sel β pankreas. ⁷⁵	Menurunkan kadar gula darah serta mempertahankan kontrol glikemik pada diabetes melitus
5	<i>Dioscorea hispida rhizoma</i> (gadung)	Meningkatkan absorpsi dan pemanfaatan glukosa oleh organ dan jaringan, menghambat dekomposisi glikogen di hati, meregulasi sekresi hormon, mengurangi resistansi insulin, meningkatkan sekresi insulin, serta meningkatkan ekspresi PPAR γ . ^{76,77}	Menurunkan kadar gula darah.
6	<i>Pueraria thumbergiana radix</i> (akar kudzu)	Meningkatkan jalur pensinyalan <i>glucagon-like peptide 1</i> (GLP1), penguatan regulasi jalur Wnt/ β -catenin serta aktivasi jalur Janus kinase 2 (JAK2)/ <i>Signal transducer and activator of transcription 3</i> (STAT3). ^{78,79}	Menurunkan kadar gula darah.
7	<i>Cinnamomun verum</i> (kayu manis)	Peningkatan sekresi GLP1, meningkatkan translokasi GLUT4 sehingga meningkatkan penyerapan glukosa melalui jalur persinyalan AMPK, meningkatkan ekspresi PPAR γ , serta meningkatkan penyerapan glukosa di perifer. ⁶⁹	Menurunkan kadar gula darah

No	Tanaman Herbal	Mekanisme Aksi	Efek terhadap Diabetes Melitus
8	<i>Andrographis paniculata</i> (sambiloto)	Stimulasi transporter GLUT-4, penghambatan enzim <i>alpha-glucosidase</i> dan <i>alpha-amylase</i> . ⁸⁰	Menurunkan kadar gula darah.
9	<i>Moringa oleifera</i> (daun kelor)	Menghambat aktivitas <i>alpha-glucosidase</i> , <i>alpha-amylase</i> dan SGLT1. ⁸¹	Menurunkan kadar gula darah.
10	<i>Phaleria macrocarpa</i> (mahkota dewa)	Menghambat aktivitas <i>alpha-glucosidase</i> . ⁸²	Menurunkan kadar gula darah.
11	<i>Tinospora cordifolia</i> (brotowali)	Sekresi insulin dan menghambat proses glukogenolisis. ⁸³	Menurunkan kadar gula darah
12	<i>Panax</i> (ginseng)	Inhibisi apoptosis sel β dan meningkatkan produksi GLP-1. ⁶⁹	Menurunkan kadar gula darah dan HbA1c.
13	<i>Ginkgo biloba</i> (pohon rambut gadis)	Menghambat sintesis <i>alpha-glucosidase</i> , <i>anti-AGEs</i> dan regulasi <i>AMPK signaling pathway</i> serta ekspresi PPAR- α/γ . ⁶⁹	Menurunkan kadar gula darah.
14	<i>Syzygium cumini</i> (jamblang)	Modulasi PPAR γ , menghambat <i>alpha-glucosidase</i> dan <i>alpha-amylase</i> serta melindungi sel β terhadap stres oksidatif dan inflamasi. ⁸⁴	Menurunkan kadar gula darah.
15	<i>Aloe vera</i> (lidah buaya)	Menghambat <i>ATP sensitive potassium channel</i> pada sel β pankreas. ⁶⁹	Menurunkan kadar gula darah.
16	<i>Zingiber officinale</i> (jahe)	Regulasi <i>insulin signaling pathway</i> , meningkatkan translokasi GLUT4 dan menghambat <i>alpha-glucosidase</i> serta <i>alpha-amylase</i> . ⁶⁹	Menurunkan kadar gula darah.
17	<i>Trigonella foenum-graecum</i> (kelabat)	menghambat <i>alpha-glucosidase</i> , <i>alpha-amylase</i> , glukoneogenesis, glikogenesis, meningkatkan produksi GLUT4 dan mencegah apoptosis sel β pankreas. ^{67,69}	Menurunkan kadar gula darah dan HbA1c.
18	<i>Allium sativum</i> (bawang putih)	Menghambat <i>alpha-glucosidase</i> , meningkatkan produksi GLUT4. ⁶⁹	Menurunkan kadar gula darah.
19	<i>Momordica charantia</i> l (pare)	Regulasi ekspresi PPAR γ , menghambat <i>alpha-glucosidase</i> , meningkatkan translokasi GLUT4 dan menghambat PTP1B. ^{67,69,71}	Menurunkan kadar gula darah dan HbA1c.

No.	Tanaman Herbal	Mekanisme Aksi	Efek terhadap Diabetes Melitus
20	<i>Nigella sativa</i> (jintan hitam)	Aktivasi <i>AMP-activated protein kinase (AMPK) pathway</i> dan menghambat glukoneogenesis. ^{85,86}	Menurunkan kadar gula darah dan HbA1c.
21	<i>Curcuma longa</i> (kunyit)	<i>Anti-AGEs agent</i> , regulasi <i>insulin signaling pathway</i> , menghambat apoptosis sel β dan <i>alpha-glucosidase</i> serta bekerja sebagai <i>natural PPAR-γ agonists</i> . ⁶⁹	Menurunkan kadar gula darah dan HbA1c.
22	<i>Olea europaea</i> (minyak zaitun)	Mencegah agregasi <i>amylin</i> pada sel β pankreas. ⁶⁷	Menurunkan kadar gula darah.
23	<i>Sesamum indicum l</i> (minyak wijen)	Menghambat <i>alpha-glucosidase</i> . ⁵³	Menurunkan kadar gula darah.
24	<i>Camellia sinensis</i> (green tea)	Regulasi <i>PPAR-γ</i> dan <i>PPARα</i> , <i>insulin signaling pathway</i> serta <i>GLUT4</i> dan menghambat <i>SGLT1/2</i> dan <i>alpha-glucosidase</i> . ^{53,69}	Menurunkan kadar HbA1c.

2.3. Kerangka Pemikiran



Gambar 2.6 Kerangka Pemikiran

2.4. Hipotesis Karya Tulis Ilmiah

Hipotesis karya tulis ilmiah dibuat untuk menemukan sesuatu yang ada sampai batas tertentu dan diyakini kebenarannya dengan cara menyusun masalah penelitian menjadi sebuah pertanyaan, kemudian menjawabnya dengan pemikiran orisinal dan membuktikannya melalui penelitian eksperimental. Pada penelitian ini terdapat hipotesis yang digunakan adalah :

1. Hipotesis Nol (H_0) : Tidak adanya perbedaan efektivitas antara pengobatan herbal dengan pengobatan konvensional rumah sakit pada pasien diabetes melitus tipe dua
2. Hipotesis Kerja (H_1) : Adanya perbedaan efektivitas antara pengobatan herbal dengan pengobatan konvensional rumah sakit pada pasien diabetes melitus tipe dua.