

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Defenisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh kondisi hiperglikemia akibat terganggunya sekresi insulin, menurunnya efektivitas kerja insulin, atau kombinasi dari kedua mekanisme tersebut. Keadaan tersebut menghambat kemampuan tubuh dalam memanfaatkan glukosa sebagai sumber tenaga secara efisien sehingga kadar gula dalam darah mengalami peningkatan. Apabila keadaan hiperglikemia berlangsung dalam waktu yang lama, berbagai proses metabolisme, termasuk metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, dapat mengalami gangguan. Jika tidak dikendalikan secara optimal, keadaan ini berpotensi menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh (American Diabetes Association [ADA], 2025).

Insulin adalah hormon yang disekresikan oleh sel β (beta) pankreas dan memiliki peran utama dalam mempertahankan homeostasis kadar glukosa darah. Pada kondisi fisiologis, hormon ini membantu proses transport glukosa dari aliran darah ke dalam sel-sel tubuh, seperti sel otot, jaringan adiposa, dan jaringan lainnya, untuk dimanfaatkan sebagai sumber energi atau disimpan dalam bentuk glikogen. Pada individu dengan diabetes melitus, mekanisme tersebut tidak berlangsung secara normal karena produksi insulin oleh pankreas tidak mencukupi atau respons jaringan terhadap insulin mengalami penurunan (resistensi insulin). Gangguan tersebut menyebabkan glukosa tidak dapat dimanfaatkan secara efektif oleh sel sehingga tetap berada dalam sirkulasi darah dan menimbulkan kondisi hiperglikemia kronis (World Health Organization [WHO], 2024).

American Diabetes Association (ADA, 2025) menjelaskan bahwa diabetes melitus merupakan penyakit yang bersifat progresif sehingga memerlukan pengelolaan secara berkelanjutan dalam jangka panjang. Penatalaksanaan penyakit ini tidak hanya diarahkan untuk mengendalikan kadar glukosa darah, tetapi juga bertujuan mengurangi risiko terjadinya komplikasi, baik akut maupun kronis. Untuk mencapai tujuan tersebut, diperlukan

pendekatan yang menyeluruh melalui penerapan modifikasi gaya hidup, pemberian terapi farmakologis, edukasi kepada pasien, serta pemantauan kondisi kesehatan secara rutin dan berkesinambungan.

2. Klasifikasi Diabetes Melitus

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 (DM tipe 1) merupakan penyakit autoimun yang terjadi akibat kerusakan progresif pada sel β pankreas, sehingga kemampuan pankreas dalam memproduksi insulin menurun secara drastis atau bahkan berhenti sama sekali. Proses kerusakan tersebut dipicu oleh respons sistem imun yang menyerang sel β pankreas, dengan pengaruh faktor genetik dan lingkungan yang berperan dalam perkembangan penyakit. Kondisi ini menyebabkan terjadinya defisiensi insulin absolut sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel untuk dimanfaatkan sebagai sumber energi. Akibatnya, kadar glukosa di dalam darah mengalami peningkatan yang signifikan (ADA, 2024).

DM tipe 1 umumnya muncul pada orang-orang yang berada pada usia anak, remaja, dan dewasa muda. Manifestasi klinis biasanya berkembang secara cepat, ditandai dengan polifagia, poliuria, polidipsia, penurunan berat badan, serta kelemahan tubuh. Apabila tidak segera ditangani dengan terapi insulin, penderita berisiko mengalami ketoasidosis diabetik yang merupakan keadaan gawat darurat medis (WHO, 2024).

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan jenis diabetes yang paling banyak dijumpai dan mencakup sekitar 90–95% dari seluruh kasus diabetes di dunia (ADA, 2024). Kondisi ini berkembang akibat kombinasi antara resistensi insulin dan penurunan kemampuan sel β pankreas dalam memproduksi insulin. Pada tahap awal penyakit, pankreas masih mampu menghasilkan insulin, namun respons jaringan tubuh, terutama otot, hati, dan jaringan adiposa, terhadap hormon tersebut tidak berlangsung secara optimal. Seiring dengan progresivitas penyakit, fungsi sel β pankreas terus mengalami penurunan sehingga produksi insulin semakin berkurang dan kondisi hiperglikemia menjadi semakin berat.

Faktor risiko utama DM tipe 2 meliputi obesitas, pola makan tinggi kalori, kurangnya aktivitas fisik, pertambahan usia, riwayat keluarga, hipertensi, dislipidemia, serta sindrom metabolik. Selain faktor tersebut, perubahan gaya hidup akibat urbanisasi dan peningkatan prevalensi obesitas juga berkontribusi terhadap meningkatnya kejadian DM tipe 2 di berbagai negara (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023). Berbeda dengan DM tipe 1, perkembangan DM tipe 2 umumnya berlangsung secara perlahan sehingga banyak penderita tidak menyadari penyakitnya hingga muncul komplikasi. Oleh karena itu, deteksi dini dan pengendalian faktor risiko menjadi bagian penting dalam upaya pencegahan dan pengelolaan penyakit.

c. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus gestasional (DMG) merupakan kondisi gangguan toleransi glukosa yang pertama kali teridentifikasi pada trimester kedua atau ketiga masa kehamilan dan tidak disebabkan oleh diabetes yang telah dialami sebelum kehamilan. Kondisi ini disebabkan oleh meningkatnya resistensi insulin akibat perubahan hormonal selama masa kehamilan. Pada sebagian besar ibu hamil, pankreas mampu meningkatkan produksi insulin untuk mengimbangi resistensi tersebut. Namun, apabila kompensasi tersebut tidak mencukupi, maka terjadi hiperglikemia (ADA, 2024).

Diabetes gestasional meningkatkan risiko berbagai komplikasi, baik pada ibu maupun janin. Pada ibu, kondisi ini meningkatkan risiko preeklamsia, persalinan sesar, serta berkembangnya DM tipe 2 setelah persalinan. Sementara itu, pada janin dapat terjadi makrosomia, hipoglikemia neonatal, gangguan pernapasan, hingga peningkatan risiko obesitas dan diabetes pada usia dewasa. Oleh karena itu, skrining diabetes selama kehamilan menjadi bagian penting dalam pelayanan antenatal.

3. Patofisiologis Diabetes Melitus

Patofisiologi diabetes melitus melibatkan serangkaian mekanisme yang kompleks akibat gangguan dalam metabolisme glukosa, yang disebabkan oleh kelainan pada sekresi insulin, efektivitas kerja insulin, atau kombinasi dari kedua kondisi tersebut. Pada kondisi fisiologis, insulin yang dihasilkan oleh sel β pankreas berfungsi menjaga homeostasis glukosa dengan memfasilitasi

pengambilan glukosa oleh jaringan otot dan jaringan adiposa, sekaligus menekan produksi glukosa di hati. Apabila fungsi insulin mengalami gangguan, mekanisme pengaturan glukosa tidak dapat berlangsung secara optimal sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat dan berkembang menjadi hiperglikemia kronis (American Diabetes Association [ADA], 2024).

Pada diabetes melitus tipe 1, patogenesis penyakit terutama disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas yang terjadi akibat respons autoimun. Kerusakan tersebut berlangsung secara progresif sehingga kemampuan pankreas dalam memproduksi insulin terus menurun hingga akhirnya terjadi defisiensi insulin absolut. Kondisi ini menyebabkan glukosa tidak dapat diangkut ke dalam sel untuk dimanfaatkan sebagai sumber energi. Sebagai kompensasi, tubuh mengalihkan penggunaan lemak dan protein sebagai sumber energi alternatif, yang mengakibatkan peningkatan pembentukan badan keton. Apabila kondisi tersebut tidak segera mendapatkan penanganan, akumulasi badan keton dapat berkembang menjadi ketoasidosis diabetik (WHO, 2024).

Patofisiologi diabetes melitus tipe 2 berbeda dengan diabetes melitus tipe 1 karena diawali oleh terjadinya resistensi insulin. Pada kondisi ini, jaringan target, terutama otot rangka, jaringan adiposa, dan hati, mengalami penurunan respons terhadap kerja insulin sehingga proses pengambilan glukosa oleh sel menjadi tidak optimal. Untuk mengompensasi keadaan tersebut, pankreas meningkatkan sekresi insulin sehingga terjadi hiperinsulinemia kompensatorik dengan tujuan mempertahankan kadar glukosa darah dalam batas normal. Akan tetapi, apabila resistensi insulin terus berlanjut dalam jangka waktu yang panjang, fungsi sel β pankreas akan semakin menurun akibat kelelahan, sehingga produksi insulin tidak lagi mampu memenuhi kebutuhan tubuh dan akhirnya menyebabkan hiperglikemia yang menetap (American Diabetes Association [ADA], 2024).

Hiperglikemia yang berlangsung dalam jangka panjang dapat memicu berbagai perubahan biokimia yang berkontribusi terhadap perkembangan komplikasi diabetes. Salah satu mekanisme yang berperan penting adalah meningkatnya pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) atau radikal bebas. Akumulasi ROS secara berlebihan menyebabkan terjadinya stres oksidatif,

yaitu keadaan ketika jumlah radikal bebas melampaui kapasitas sistem antioksidan tubuh untuk menetralkannya. Kondisi tersebut dapat mengakibatkan kerusakan pada lipid, protein, dan DNA sel, termasuk sel β pankreas yang memiliki kemampuan pertahanan antioksidan relatif rendah. Kerusakan pada sel β pankreas selanjutnya memperburuk penurunan produksi insulin sehingga mempercepat progresivitas diabetes melitus (Forbes & Cooper, 2021).

Selain meningkatkan stres oksidatif, hiperglikemia kronis juga berkontribusi terhadap pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs). Senyawa AGEs dihasilkan melalui proses glikasi non-enzimatik yang melibatkan ikatan antara glukosa dengan protein, lipid, atau asam nukleat. Akumulasi AGEs dapat mengubah struktur dan fungsi protein, meningkatkan respons inflamasi melalui aktivasi reseptor *receptor for advanced glycation end products* (RAGE), serta mengganggu fungsi endotel pembuluh darah. Aktivasi jalur tersebut berkontribusi terhadap terjadinya retinopati, nefropati, neuropati, dan penyakit kardiovaskular pada penderita diabetes (Brownlee & Aiello, sebagaimana dirangkum dalam ADA, 2024).

Gangguan metabolisme pada diabetes melitus juga melibatkan peningkatan produksi glukosa oleh hati akibat proses glukoneogenesis yang tidak terkendali. Pada individu sehat, insulin menghambat produksi glukosa hepatis setelah makan. Pada penderita diabetes melitus tipe 2, kemampuan insulin dalam menghambat produksi glukosa oleh hati mengalami penurunan. Akibatnya, hati tetap memproduksi glukosa meskipun kadar glukosa dalam darah sudah berada pada tingkat yang tinggi. Keadaan tersebut memperburuk kondisi hiperglikemia dan menyebabkan kebutuhan akan terapi untuk mengendalikan kadar glukosa darah menjadi semakin besar (ADA, 2024).

4. Gejala Diabetes Melitus

a) Polidipsia

Polidipsia merupakan kondisi yang ditandai dengan rasa haus berlebihan sehinggaenderitanya memiliki keinginan untuk minum secara terus-menerus. Gejala ini umumnya terjadi sebagai akibat dari poliuria, yaitu meningkatnya pengeluaran cairan melalui urin. Kehilangan cairan tubuh

dalam jumlah besar menyebabkan tubuh mengalami dehidrasi, yang kemudian merangsang pusat rasa haus. Sebagai respons terhadap kondisi tersebut, penderita akan meningkatkan konsumsi cairan untuk menggantikan cairan tubuh yang hilang dan mengurangi rasa haus.

b) Polifagia

Polifagia merupakan kondisi yang ditandai dengan meningkatnya nafsu makan akibat rasa lapar yang berlebihan. Gejala ini sering dialami oleh penderita diabetes melitus karena glukosa yang terdapat dalam darah tidak dapat masuk ke dalam sel secara optimal untuk digunakan sebagai sumber energi. Akibatnya, sel-sel tubuh mengalami kekurangan energi dan mengirimkan sinyal ke otak yang memicu timbulnya rasa lapar. Meskipun kadar glukosa darah tinggi, sel tetap berada dalam kondisi kekurangan glukosa sehingga penderita cenderung makan lebih sering untuk memenuhi kebutuhan energi. Pada beberapa kasus, peningkatan asupan makanan tersebut dapat diikuti oleh bertambahnya berat badan atau terjadinya obesitas.

c) Poliuria

Poliuria merupakan kondisi meningkatnya frekuensi buang air kecil yang disertai dengan pengeluaran urin dalam jumlah yang banyak. Pada penderita diabetes melitus, keluhan ini umumnya lebih sering terjadi pada malam hari. Kondisi tersebut diakibatkan oleh tingginya kadar gula darah yang melebihi kemampuan ginjal untuk mengabsorpsi kembali glukosa, sehingga kelebihan glukosa akan dikeluarkan bersama urin. Proses ini meningkatkan pengeluaran cairan melalui urin sehingga volume urin menjadi lebih banyak dan lebih encer.

5. Diagnosis Diabetes Melitus

- a) Seseorang dinyatakan menderita diabetes melitus apabila memiliki kadar glukosa darah puasa lebih dari 120 mg/dL atau kadar glukosa darah mencapai 200 mg/dL pada pemeriksaan yang dilakukan 2 jam setelah mengonsumsi larutan yang mengandung 75 gram glukosa.
- b) Seseorang dikategorikan mengalami gangguan toleransi glukosa apabila kadar glukosa darah puasa berada pada rentang 100–125 mg/dL atau kadar

glukosa darah 2 jam setelah mengonsumsi larutan yang mengandung 75 gram glukosa berada pada kisaran 140–199 mg/dL.

- c) Seseorang dinyatakan memiliki kadar glukosa darah normal (tidak menderita diabetes melitus) apabila kadar glukosa darah puasa kurang dari 110 mg/dL dan kadar glukosa darah yang diukur pada kondisi dua jam pascamakan tidak melebihi 140 mg/dL.

6. Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Penatalaksanaan diabetes melitus pada dasarnya tidak ditujukan untuk menyembuhkan penyakit secara permanen, melainkan berfokus pada upaya mengembalikan metabolisme glukosa darah ke kondisi yang mendekati normal. Pencapaian kondisi tersebut diharapkan dapat membuat penderita tetap merasa sehat dan aman, sekaligus mencegah atau memperlambat terjadinya berbagai komplikasi akibat diabetes melitus. Selain itu, aspek yang tidak kalah penting dalam terapi adalah memberikan edukasi kepada penderita guna meningkatkan pengetahuan, keterampilan, dan motivasi sehingga mampu melakukan perawatan penyakitnya secara mandiri. Berdasarkan Mistra (2020), penatalaksanaan diabetes melitus dikelompokkan menjadi terapi primer dan terapi sekunder, yang masing-masing meliputi beberapa komponen sebagai berikut.

a) Terapi Primer

Upaya untuk mencegah perburukan diabetes melitus serta mengurangi risiko terjadinya komplikasi memerlukan tindakan pencegahan sejak dini terhadap kemungkinan munculnya komplikasi kronis. Oleh karena itu, pengelolaan diabetes melitus harus dilakukan secara komprehensif dengan menitikberatkan pada pengaturan pola makan, pelaksanaan aktivitas fisik atau latihan jasmani secara teratur, serta penerapan pola hidup sehat sebagai bagian utama dari terapi.

1) Pola Makan

Dalam pengaturan pola makan, Indeks Glikemik Pangan (IGP) menjadi salah satu parameter yang perlu diperhatikan. IGP merupakan ukuran yang menunjukkan kemampuan suatu makanan dalam meningkatkan kadar glukosa darah, dengan rentang nilai antara 0 hingga

100. Nilai tersebut menggambarkan besarnya peningkatan kadar glukosa darah yang terjadi sekitar 2–3 jam setelah makanan dikonsumsi. Makanan yang kaya akan karbohidrat, terutama karbohidrat sederhana yang mudah dicerna, cenderung menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah yang lebih cepat dan lebih tinggi. Sebaliknya, karbohidrat kompleks memerlukan waktu pencernaan yang lebih lama sehingga pelepasan glukosa ke dalam aliran darah berlangsung secara bertahap dan menghasilkan nilai indeks glikemik yang lebih rendah dibandingkan karbohidrat sederhana. Oleh karena itu, penderita diabetes melitus dianjurkan untuk memperhatikan pemilihan jenis serta jumlah karbohidrat yang dimakan supaya kadar gula darah tetap berada dalam rentang normal. Pengaturan diet yang tepat merupakan bagian penting dalam mendukung keberhasilan pengelolaan diabetes melitus secara menyeluruh.

2) Olahraga

Olahraga yang dilakukan secara rutin adalah salah satu komponen utama dalam penatalaksanaan diabetes melitus dan perlu diterapkan oleh setiap penderita. Aktivitas fisik berperan dalam meningkatkan metabolisme tubuh, membantu pembakaran lemak, serta memperkuat fungsi otot, saraf, dan tulang. Selama berolahraga, tubuh memerlukan energi yang sebagian besar diperoleh dari pemanfaatan glukosa sebagai sumber bahan bakar. Oleh karena itu, pelaksanaan olahraga secara teratur akan mendorong proses penggunaan glukosa berlangsung secara konsisten. Kondisi tersebut dapat mempercepat perpindahan glukosa dari aliran darah ke jaringan otot untuk digunakan sebagai energi, sehingga kadar glukosa darah yang berlebih dapat dikendalikan dengan lebih baik.

3) Gaya Hidup

Penerapan gaya hidup yang sehat merupakan bagian penting dalam pengelolaan diabetes melitus. Penderita dianjurkan untuk mengelola stres dengan baik melalui pola hidup yang lebih tenang dan santai serta membiasakan diri berpikir positif agar tidak mengalami tekanan psikologis yang berlebihan. Selain itu, kebiasaan merokok dan mengonsumsi minuman beralkohol perlu dihindari karena dapat meningkatkan risiko

terjadinya komplikasi kronis akibat diabetes melitus. Pengaturan pola makan juga harus diperhatikan dengan membiasakan makan secara teratur, mengonsumsi makanan dalam porsi yang sesuai dengan kebutuhan, serta menghindari makan secara berlebihan.

b) Terapi Sekunder

Terapi sekunder merupakan salah satu bentuk penatalaksanaan diabetes melitus yang dilakukan melalui penggunaan obat-obatan antidiabetes atau yang dikenal sebagai Obat Hipoglikemik Oral (OHO). Terapi ini bertujuan untuk membantu menurunkan kadar glukosa darah dan diberikan secara peroral, terutama pada penderita diabetes melitus tipe 2. Penggunaan obat hipoglikemik oral umumnya ditujukan bagi pasien tertentu dengan diabetes melitus tipe 2 yang masih memiliki kemampuan produksi insulin endogen.

Mekanisme kerja obat-obatan antidiabetes oral meliputi stimulasi pelepasan insulin dari sel beta pankreas maupun peningkatan proses pengambilan glukosa oleh jaringan perifer. Namun, obat antidiabetik oral tidak dianjurkan untuk digunakan pada penderita yang memiliki kecenderungan mengalami ketoasidosis. Beberapa jenis obat antidiabetes oral yang umum digunakan dalam pengobatan diabetes melitus meliputi:

1. Biguanid

Golongan biguanid merupakan senyawa yang terbentuk dari dua molekul guanidin melalui proses pelepasan satu molekul amonia. Obat golongan ini memiliki kemampuan absorpsi yang baik melalui saluran pencernaan dan dapat digunakan secara kombinasi bersama insulin maupun obat golongan sulfonilurea. Pada sebagian besar pasien diabetes melitus yang tidak memberikan respons optimal terhadap terapi sulfonilurea, penggunaan biguanid dapat menjadi alternatif yang membantu dalam pengendalian kadar glukosa darah.

Penggunaan obat golongan biguanid dapat menimbulkan beberapa efek samping, antara lain munculnya rasa tidak nyaman pada lidah berupa sensasi pahit atau rasa seperti logam, penurunan nafsu makan, mual, serta gangguan atau rasa tidak nyaman pada saluran pencernaan. Selain itu,

pada sebagian penderita dapat terjadi keluhan berupa berkurangnya energi, kelemahan otot, dan penurunan berat badan yang berlebihan.

Salah satu obat yang termasuk dalam kelompok biguanid adalah metformin. Obat ini memiliki efek utama berupa penghambatan produksi glukosa oleh hati. Mekanisme kerja metformin dilakukan melalui beberapa cara, yaitu dengan merangsang proses glikolisis secara langsung pada jaringan tubuh, meningkatkan pengeluaran glukosa dari saluran pencernaan, meningkatkan perubahan glukosa menjadi laktat oleh eritrosit, serta menurunkan kadar glukagon dalam plasma (Katzung, 2010).

2. Sulfonilurea

Golongan sulfonilurea merupakan salah satu jenis obat yang banyak digunakan dalam terapi diabetes melitus tipe 2 atau diabetes yang tidak bergantung pada insulin. Efek utama dari obat golongan ini adalah meningkatkan sekresi insulin melalui stimulasi sel β Langerhans yang terdapat di pankreas. Mekanisme kerjanya berlangsung dengan cara berikatan pada reseptor sulfonilurea (SUR I) di permukaan sel β pankreas, sehingga menyebabkan terjadinya depolarisasi membran sel β dan selanjutnya memicu pelepasan insulin. Selain sulfonilurea, repaglinid juga memiliki mekanisme serupa, yaitu dengan menghambat kanal kalium sensitif ATP (KATP), yang menyebabkan depolarisasi sel β dan meningkatkan sekresi insulin.

Efek samping utama yang perlu menjadi perhatian selama penggunaan obat golongan sulfonilurea adalah terjadinya hipoglikemia atau penurunan kadar glukosa darah secara berlebihan. Glipizid dan gliklazid termasuk dalam golongan sulfonilurea yang memiliki waktu paruh relatif singkat sehingga sering digunakan sebagai pilihan awal dalam terapi diabetes melitus tipe 2. Secara umum, efek samping yang ditimbulkan oleh obat golongan sulfonilurea bersifat ringan dan dapat menghilang setelah penggunaan obat dihentikan.

Glibenklamid merupakan salah satu obat golongan sulfonilurea yang memiliki efek samping relatif rendah. Setelah pemberian secara oral, glibenklamid dapat diabsorpsi dengan cepat dan baik, serta memiliki

ikatan yang kuat dengan protein plasma hingga sekitar 99%. Obat ini memiliki waktu paruh plasma sekitar 2,5 jam dengan lama kerja mencapai 15 jam, sehingga efektif diberikan dalam dosis tunggal. Dosis penggunaan harian glibenklamid berkisar antara 3,5–10,5 mg. Apabila pemberian obat dihentikan, glibenklamid akan mengalami eliminasi dari serum setelah kurang lebih 36 jam.

Pada penggunaan akut, glibenklamid memiliki masa paruh sekitar 4 jam. Namun, pada penggunaan jangka panjang lebih dari 12 minggu, waktu paruh obat dapat meningkat hingga mencapai 12 jam. Oleh sebab itu, penggunaan glibenklamid umumnya dianjurkan diberikan satu kali sehari. Glibenklamid diketahui mampu menurunkan kadar glukosa darah puasa lebih besar dibandingkan kadar glukosa sebelum makan, yaitu masing-masing sebesar 36% dan 21%.

Kandungan glibenklamid tidak kurang dari 99% dan tidak lebih dari 101% C₂₂H₃₅N₃O₅S yang dihitung berdasarkan zat yang telah dikeringkan. Secara fisik, glibenklamid berupa serbuk hablur berwarna putih, tidak berbau atau hampir tidak memiliki bau. Senyawa ini praktis tidak larut dalam air maupun eter, sukar larut dalam etanol dan metanol, tetapi dapat larut dalam kloroform.

3. Thiazolidinedione

Thiazolidinedione merupakan salah satu kelompok obat antidiabetes generasi baru yang memiliki efek farmakologis utama berupa peningkatan sensitivitas tubuh terhadap insulin. Obat golongan ini bekerja pada beberapa jaringan target, seperti otot, jaringan adiposa, dan hati, dengan cara menghambat pelepasan glukosa dari tempat penyimpanan yang berperan sebagai sumber peningkatan kadar glukosa darah.

Golongan glitazon atau thiazolidinedione bekerja dengan berikatan pada reseptor nuklear Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR- γ), sehingga dapat meningkatkan proses transkripsi gen-gen tertentu yang berperan dalam respons terhadap insulin. Obat golongan thiazolidinedione dapat digunakan sebagai terapi kombinasi bersama obat antidiabetes lain, seperti sulfonilurea, insulin, maupun metformin, untuk

membantu mengendalikan kadar glukosa darah. Berbeda dengan sulfonilurea yang bekerja dengan merangsang pankreas untuk meningkatkan sekresi insulin, thiazolidinedione tidak secara langsung meningkatkan pelepasan insulin dari pankreas. Efek utama obat ini adalah memperbaiki respons jaringan tubuh terhadap insulin, terutama pada otot, jaringan lemak, dan hati, sehingga proses pemanfaatan glukosa menjadi lebih efektif serta kadar insulin dalam tubuh dapat menurun. (Katzung, 2010)

4. Meglitinida

Meglitinida merupakan golongan obat antidiabetes yang memiliki mekanisme kerja pada pankreas, yaitu dengan memengaruhi proses pelepasan insulin, tetapi melalui mekanisme yang berbeda dibandingkan dengan golongan sulfonilurea. Obat ini dianjurkan untuk dikonsumsi sesaat sebelum makan karena memiliki proses absorpsi yang berlangsung cepat. Setelah diberikan secara oral, meglitinida dapat mencapai kadar puncak dalam plasma sekitar 1 jam, kemudian mengalami eliminasi atau ekskresi secara cepat.

Salah satu contoh obat yang termasuk dalam kelompok meglitinida adalah repaglinida (Novonorm). Repaglinida merupakan senyawa aktif dari golongan ini yang digunakan untuk membantu mengendalikan peningkatan kadar glukosa darah setelah makan (*post-prandial*). Penggunaan obat golongan meglitinida perlu dilakukan secara hati-hati pada pasien yang mengalami gangguan fungsi hati karena dapat memengaruhi proses metabolisme dan eliminasi obat tersebut (Katzung, 2010).

5. Inhibitor Alfa-Glukosidase

Salah satu obat yang termasuk dalam kelompok inhibitor alfa-glukosidase adalah akarbose. Obat ini bekerja sebagai penghambat kompetitif terhadap enzim alfa-glukosidase yang terdapat di usus, sehingga berperan dalam mengatur proses pencernaan setelah makan (*post prandial*) serta menghambat penyerapan karbohidrat

Akarbose memiliki afinitas kerja terhadap beberapa enzim, yaitu sukrase, maltase, glikoamilase, dekstranase, dan isomaltase. Di dalam duodenum, obat ini berfungsi menghambat enzim glukosidase yang diperlukan dalam proses pemecahan polisakarida dari makanan menjadi bentuk monosakarida. Dengan terhambatnya proses tersebut, pembentukan dan penyerapan glukosa berlangsung lebih lambat sehingga perubahan kadar gula darah setelah makan menjadi lebih terkendali (Katzung, 2010).

B. Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah kondisi ketika kadar gula dalam darah mengalami peningkatan melebihi rentang normal akibat adanya gangguan dalam proses pengaturan metabolisme glukosa. Pada penderita diabetes melitus, kondisi hiperglikemia berlangsung secara menetap atau kronis dan menjadi salah satu faktor utama yang berkontribusi terhadap terjadinya komplikasi jangka panjang (Brownlee, 2016).

Hiperglikemia dapat dibedakan menjadi hiperglikemia puasa dan hiperglikemia postprandial. Hiperglikemia puasa berkaitan dengan peningkatan produksi glukosa oleh hati, sedangkan hiperglikemia postprandial berhubungan dengan gangguan respons insulin terhadap asupan makanan. Kedua kondisi ini berkontribusi terhadap peningkatan kadar HbA1c (ADA, 2022).

Secara patofisiologi, kondisi hiperglikemia yang berlangsung dalam jangka panjang dapat memicu aktivasi berbagai jalur biokimia yang bersifat merugikan bagi tubuh. Beberapa jalur tersebut meliputi pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), aktivasi jalur poliol, peningkatan produksi stres oksidatif, serta aktivasi protein kinase C. Aktivasi berbagai mekanisme tersebut berperan dalam menimbulkan kerusakan pada tingkat seluler maupun jaringan, terutama pada sistem mikrovaskular atau pembuluh darah berukuran kecil (Brownlee, 2016).

Hiperglikemia memiliki peran penting dalam menyebabkan gangguan fungsi endotel serta memicu terjadinya proses inflamasi kronis dengan tingkat keparahan rendah. Keadaan tersebut dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya komplikasi makrovaskular, seperti penyakit jantung koroner dan juga stroke. Oleh sebab itu, upaya pengendalian kadar glukosa darah yang

mengalami peningkatan menjadi salah satu tujuan utama dalam penatalaksanaan diabetes melitus (ADA, 2022).

C. Hipoglikemia

Hipoglikemia merupakan suatu kondisi klinis yang terjadi ketika kadar glukosa dalam darah mengalami penurunan hingga berada di bawah nilai normal, yaitu umumnya kurang dari 70 mg/dL. Kondisi ini paling sering terjadi sebagai komplikasi akut dari terapi diabetes melitus, khususnya pada penggunaan insulin dan obat antihiperglikemia tertentu seperti sulfonilurea (American Diabetes Association [ADA], 2022). Hipoglikemia menjadi perhatian penting dalam pengelolaan diabetes karena dapat menimbulkan dampak serius apabila tidak ditangani dengan cepat dan tepat.

Secara fisiologis, tubuh memiliki mekanisme pertahanan terhadap penurunan kadar glukosa darah, yang melibatkan pelepasan hormon kontra-regulator seperti glukagon, kortisol, adrenalin, maupun hormon pertumbuhan. Berbagai hormon tersebut berperan dalam pembentukan glukosa di hati serta menekan pemakaian glukosa oleh jaringan perifer sehingga kadar glukosa darah dapat kembali dipertahankan dalam rentang normal. Namun, pada penderita diabetes melitus, khususnya individu yang telah mengalami penyakit dalam jangka waktu lama, mekanisme respons kontra-regulasi ini dapat mengalami gangguan. Gangguan tersebut menyebabkan kapasitas tubuh dalam mempertahankan kadar gula darah menurun serta memicu peningkatan risiko terjadi hipoglikemia berat (Cryer, 2016).

Hipoglikemia dapat diklasifikasikan menjadi hipoglikemia ringan, sedang, dan berat berdasarkan tingkat keparahan gejala dan kebutuhan bantuan dari orang lain. Hipoglikemia ringan ditandai dengan gejala adrenergik seperti gemetar, berkeringat, rasa lapar, dan palpitasi. Hipoglikemia sedang dapat menyebabkan gangguan kognitif seperti kebingungan dan kesulitan berkonsentrasi, sedangkan hipoglikemia berat dapat berkembang menjadi kondisi yang lebih serius dan berpotensi menimbulkan kejang, kehilangan kesadaran, bahkan kematian apabila tidak segera memperoleh penanganan yang tepat (ADA, 2022).

Selain penggunaan terapi farmakologis, beberapa faktor lain juga dapat berkontribusi terhadap terjadinya hipoglikemia, seperti berkurangnya atau terlambatnya asupan makanan, aktivitas fisik yang dilakukan secara berlebihan, konsumsi alkohol, serta adanya disfungsi ginjal dan hati. Oleh sebab itu, upaya pencegahan hipoglikemia menjadi bagian penting dalam pengelolaan diabetes melitus secara menyeluruh. Pencegahan tersebut dapat dilakukan melalui pemberian edukasi kepada pasien mengenai kemampuan mengenali tanda dan gejala hipoglikemia serta memahami tindakan awal yang perlu dilakukan ketika kondisi tersebut terjadi (Cryer, 2016).

Hipoglikemia juga memiliki implikasi jangka panjang terhadap kualitas hidup penderita diabetes. Ketakutan akan hipoglikemia dapat menyebabkan pasien menghindari terapi intensif sehingga kontrol glikemik menjadi kurang optimal. Kondisi ini menunjukkan pentingnya keseimbangan antara pengendalian hiperglikemia dan pencegahan hipoglikemia dalam pengelolaan diabetes melitus.

D. Antihiperglikemia

Antihiperglikemia merupakan pendekatan terapeutik yang bertujuan untuk menurunkan kadar glukosa darah yang meningkat dan mempertahankannya dalam rentang normal. Konsep antihiperglikemia menjadi dasar utama dalam pengelolaan diabetes melitus karena hiperglikemia kronik berperan sebagai faktor kunci dalam perkembangan komplikasi penyakit (ADA, 2022).

Secara umum, agen antihiperglikemia dapat dibedakan menjadi agen farmakologis dan nonfarmakologis. Pendekatan nonfarmakologis meliputi pengaturan pola makan, aktivitas fisik, dan perubahan gaya hidup, sedangkan pendekatan farmakologis mencakup penggunaan obat-obatan yang bekerja melalui berbagai mekanisme untuk mengendalikan kadar glukosa darah (Inzucchi, 2015).

Tujuan utama terapi antihiperglikemia bukan hanya menurunkan kadar glukosa darah secara akut, tetapi juga menjaga kestabilan glikemik jangka panjang. Pengendalian glikemik yang baik terbukti dapat menurunkan risiko komplikasi mikrovaskular seperti nefropati, neuropati, dan retinopati diabetik.

Selain itu, pengendalian hiperglikemia juga berkontribusi terhadap penurunan risiko komplikasi makrovaskular dalam jangka panjang (ADA, 2022).

Mekanisme antihiperglikemia mencerminkan berbagai cara yang digunakan oleh agen terapeutik untuk menurunkan kadar glukosa darah. Mekanisme ini dapat terjadi pada berbagai tingkat regulasi metabolisme glukosa, mulai dari absorpsi glukosa di saluran cerna hingga pemanfaatan glukosa oleh jaringan perifer dan produksi glukosa oleh hati.

Salah satu mekanisme utama antihiperglikemia adalah peningkatan sensitivitas insulin pada jaringan perifer. Peningkatan sensitivitas insulin memungkinkan glukosa masuk ke dalam sel otot dan jaringan adiposa secara lebih efisien melalui aktivasi transporter glukosa, khususnya GLUT4. Mekanisme ini berperan penting dalam pengendalian glukosa darah pada diabetes melitus tipe 2 yang ditandai oleh resistensi insulin (DeFronzo, 2015).

Mekanisme lain yang berperan adalah peningkatan sekresi insulin oleh sel β pankreas. Agen yang bekerja melalui mekanisme ini merangsang sel β untuk melepaskan insulin, sehingga meningkatkan kadar insulin sirkulasi dan memperbaiki pemanfaatan glukosa. Namun, mekanisme ini memiliki risiko hipoglikemia apabila tidak diatur dengan baik, terutama pada pasien dengan fungsi sel β yang masih cukup baik (ADA, 2022).

Penghambatan produksi glukosa oleh hati juga merupakan mekanisme penting antihiperglikemia. Pada kondisi diabetes, hati menghasilkan glukosa secara berlebihan melalui proses glukoneogenesis dan glikogenolisis. Agen antihiperglikemia yang menekan produksi glukosa hepatic berkontribusi signifikan dalam menurunkan kadar glukosa darah puasa (Inzucchi, 2015).

Selain itu, penghambatan absorpsi glukosa di saluran cerna merupakan mekanisme antihiperglikemia yang bekerja dengan memperlambat pemecahan dan penyerapan karbohidrat. Mekanisme ini membantu mengendalikan hiperglikemia postprandial dan mengurangi fluktuasi glukosa darah setelah makan (Patel, 2017).

Dalam konteks bahan alam, mekanisme antihiperglikemia sering kali melibatkan lebih dari satu jalur. Senyawa bioaktif tanaman dapat bekerja secara sinergis melalui efek antioksidan, modulasi enzim metabolisme glukosa, dan

pengaruh terhadap sinyal insulin. Pendekatan multi-target ini menjadi keunggulan potensial terapi berbasis tanaman dibandingkan terapi sintetik tunggal (Sharma, 2016).

E. Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L.)

Uraian tumbuhan meliputi: nama lain, nama daerah, sistematika tanaman, morfologi tanaman, zat-zat yang dikandung serta kegunaannya



Gambar 1 Daun Jarak Pagar (*Jatropha curcas* L)

1. Nama Lain dan Nama Daerah

Daun jarak pagar berasal dari tanaman *Jatropha curcas* L. yang dikenal luas di berbagai daerah di Indonesia dengan beragam nama. Secara umum, tanaman ini disebut jarak pagar, jarak bali, jarak gundul, jarak kosta, dan jarak budeg. Di Pulau Jawa, tanaman ini dikenal dengan nama jarak pager atau jarak gundul, sedangkan masyarakat Sunda juga menyebutnya jarak pager. Di Madura, jarak pagar dikenal sebagai kalekhe pagar, sementara di Bali disebut jarak bali. Di wilayah Sumatra, tanaman ini sering disebut jarak kosta, dan masyarakat Aceh mengenalnya dengan nama jarak pageu. Di Sulawesi, khususnya pada masyarakat Bugis dan Makassar, jarak pagar dikenal sebagai jarak bolong, sedangkan di wilayah Nusa Tenggara umumnya disebut jarak pagar.

2. Taksonomi Tumbuhan

Jarak pagar (*Jatropha curcas* L) diklasifikasikan sebagai berikut:

Kingdom : Plantae
Divisi : Magnoliophyta
Kelas : Magnoliopsida
Ordo : Malpighiales

Famili : Euphorbiaceae
Genus : *Jatropha*
Spesies : *Jatropha curcas* L.

3. Karakteristik Tanaman Jarak pagar (*Jatropha curcas* L)

Daun jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) merupakan organ vegetatif tanaman yang memiliki fungsi penting dalam menunjang keberlangsungan hidupnya. Organ ini berperan utama dalam proses fotosintesis serta menjadi tempat penyimpanan dan akumulasi berbagai senyawa bioaktif yang memiliki potensi aktivitas biologis. Secara morfologi, daun jarak pagar tergolong sebagai daun tunggal yang tersusun berseling pada batang. Susunan daun yang berseling ini memungkinkan daun menerima cahaya matahari secara optimal serta mengurangi terjadinya saling penutupan antardaun, sehingga mendukung efisiensi fotosintesis dan pertumbuhan tanaman secara keseluruhan (Yaakob, 2017).

Daun jarak pagar memiliki tangkai daun yang relatif panjang dan kokoh, dengan panjang yang dapat mencapai lebih dari 20 cm. Tangkai daun berbentuk silindris dan berfungsi menopang helai daun yang lebar agar tetap stabil terhadap pengaruh angin maupun hujan. Warna tangkai daun umumnya hijau hingga kehijauan kemerahan, dan dapat mengalami perubahan seiring bertambahnya umur daun. Panjang tangkai daun juga berperan dalam mengatur posisi helai daun terhadap intensitas cahaya dan sirkulasi udara di sekitar permukaan daun (Rahman, 2020).

4. Kandungan dan Manfaat Daun Jarak Pagar

Daun jarak pagar (*Jatropha curcas* L.) diketahui memiliki kandungan beragam senyawa kimia bioaktif yang berperan dalam menghasilkan berbagai aktivitas biologis. Keberadaan senyawa-senyawa tersebut mendukung potensi pemanfaatan daun jarak pagar sebagai salah satu sumber bahan alami dalam pengembangan tanaman obat. Kandungan senyawa tersebut terutama berasal dari metabolit sekunder yang disintesis dan disimpan di jaringan daun sebagai bagian dari mekanisme pertahanan tanaman terhadap hama, patogen, dan stres lingkungan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa daun jarak pagar kaya

akan senyawa fenolik dan senyawa bioaktif lain yang memiliki potensi farmakologis yang luas (Sabandar, 2017).

1. Flavonoid

Flavonoid merupakan senyawa yang berperan sebagai antioksidan alami dengan kemampuan dalam menetralkan radikal bebas serta memberikan perlindungan terhadap sel dari kerusakan yang disebabkan oleh proses oksidatif. Kandungan flavonoid pada daun jarak pagar berperan dalam aktivitas antiinflamasi dan antihiperglikemia, sehingga daun tanaman ini banyak diteliti sebagai bahan alternatif dalam pengelolaan penyakit degeneratif seperti diabetes melitus (Sabandar, 2017).

2. Fenolik dan Tanin

Tanin memiliki kemampuan mengendapkan protein dan bersifat astringen, sehingga bermanfaat dalam pengobatan luka, diare, dan infeksi kulit. Senyawa fenolik secara umum berperan sebagai antioksidan dan antimikroba, yang mendukung penggunaan daun jarak pagar dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi infeksi bakteri dan jamur.

3. Saponin

Saponin berperan sebagai antimikroba, antiinflamasi, dan imunomodulator. Dalam pengobatan tradisional, keberadaan saponin dikaitkan dengan penggunaan daun jarak pagar untuk mempercepat proses penyembuhan luka serta membantu meningkatkan sistem pertahanan tubuh. Namun demikian, saponin juga dapat bersifat iritatif apabila digunakan dalam dosis tinggi (Sabandar, 2017).

4. Alkaloid dan Terpenoid

Alkaloid diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis, termasuk aktivitas sebagai agen antimikroba dan analgesik. Sementara itu, senyawa terpenoid berperan dalam memberikan efek antiinflamasi melalui aktivitas biologisnya.

F. Studi Literatur

Studi literatur atau *literature review* merupakan suatu metode penelitian yang dilakukan melalui proses pengumpulan, pengkajian, analisis, serta pengintegrasian berbagai sumber ilmiah yang berkaitan dengan topik penelitian

tertentu. Sumber informasi yang digunakan dapat berasal dari berbagai bentuk publikasi ilmiah, seperti artikel jurnal, buku, prosiding, laporan penelitian, maupun literatur ilmiah lainnya yang memiliki tingkat kredibilitas dan dapat dipertanggungjawabkan secara akademik. Berbeda dengan penelitian eksperimental yang memperoleh data primer melalui kegiatan observasi atau percobaan secara langsung, studi literatur memanfaatkan data sekunder yang bersumber dari hasil penelitian-penelitian sebelumnya.

Snyder menjelaskan bahwa studi literatur merupakan pendekatan penelitian yang dilakukan melalui tahapan identifikasi, evaluasi, dan interpretasi terhadap berbagai temuan penelitian yang telah dipublikasikan sebelumnya. Melalui metode ini, peneliti dapat memperoleh gambaran yang lebih luas dan mendalam mengenai suatu fenomena atau masalah penelitian berdasarkan bukti ilmiah yang telah tersedia. Selain itu, studi literatur juga berperan dalam membantu peneliti memahami perkembangan suatu bidang ilmu, mengungkap celah atau keterbatasan dalam penelitian terdahulu (*research gap*), serta merumuskan landasan teori yang relevan sebagai dasar dalam mendukung analisis dan pembahasan penelitian.

Dalam bidang kesehatan, studi literatur memiliki peran penting sebagai dasar dalam penerapan *evidence-based practice* (praktik berbasis bukti). Melalui metode ini, tenaga kesehatan dapat memperoleh informasi ilmiah yang valid mengenai keamanan, efektivitas, mekanisme kerja, maupun potensi efek samping suatu terapi sehingga keputusan klinis dapat didasarkan pada bukti ilmiah yang terpercaya.

Pelaksanaan studi literatur perlu dilakukan melalui tahapan yang terstruktur dan sistematis untuk memastikan bahwa hasil kajian yang diperoleh memiliki tingkat validitas yang baik. Secara umum, proses studi literatur mencakup beberapa tahapan, yaitu penyusunan rumusan pertanyaan penelitian, penetapan kata kunci yang digunakan dalam proses pencarian literatur, penelusuran referensi melalui berbagai basis data ilmiah, pemilihan artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan, evaluasi kualitas literatur, pengumpulan serta pengolahan data, analisis terhadap hasil penelitian yang diperoleh, hingga penyusunan sintesis dari berbagai artikel

yang telah memenuhi kriteria seleksi. Penerapan metode yang sistematis dalam kajian literatur berperan dalam meminimalkan kemungkinan terjadinya bias pada proses pemilihan sumber serta meningkatkan mutu dan keandalan hasil penelitian.

Kriteria inklusi dan eksklusi merupakan bagian penting dalam studi literatur karena menentukan artikel yang layak dianalisis. Kriteria tersebut dapat berupa tahun publikasi, jenis penelitian, bahasa, akses teks lengkap (*full text*), kesesuaian topik, maupun kualitas metodologi penelitian. Dengan adanya kriteria yang jelas, proses seleksi artikel menjadi lebih objektif dan hasil penelitian lebih dapat dipertanggungjawabkan.