

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi

Secara klinis, diabetes melitus (DM) diklasifikasikan sebagai sekumpulan gangguan metabolik yang manifestasi utamanya berupa kondisi hiperglikemia. Fenomena ini dipicu oleh adanya anomali pada sekresi insulin, gangguan pada efektivitas kerja insulin, ataupun kombinasi dari kedua faktor tersebut. Apabila kondisi kadar gula darah tinggi ini berlangsung secara kronis, implikasinya dapat memicu kerusakan progresif, penurunan fungsi fungsional, hingga kegagalan multi-organ tubuh, dengan dampak paling krusial pada sistem visual (mata), filtrasi renal (ginjal), jaringan saraf, kardiovaskular (jantung), serta integritas pembuluh darah.⁹

Ada 4 jenis klasifikasi Diabetes Melitus menurut (American Diabetes Association, 2018) antara lain : diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus tipe lain dan diabetes kehamilan.

a. Diabetes melitus tipe 1

Manifestasi klinis dari varian ini berpotensi mengejutkan pada seluruh kelompok umur, walaupun kecenderungan insidensinya lebih mendominasi populasi anak-anak serta usia dewasa muda. Pasien yang didiagnosis dengan kondisi ini mutlak memerlukan pasokan eksogen eksklusif berupa terapi insulin harian sebagai instrumen regulasi kadar glukosa darah. Ketidakterediaan atau ketiadaan asupan insulin pada kelompok penderita ini berisiko fatal hingga mengancam keselamatan jiwa. Karakteristik simptomatik yang kerap menyertai pengidap DM tipe 1 mencakup sensasi haus berlebih (polidipsia) disertai xerostomia (mulut kering), peningkatan frekuensi berkemih (polyuria), penurunan vitalitas tubuh, kelesuan, dorongan lapar yang persisten (polifagia), penurunan massa tubuh secara drastis dalam waktu singkat, hingga gangguan akomodasi visual (pandangan kabur). Pada fase awal penegakan diagnosis, pasien umumnya menunjukkan profil antropometri yang cenderung kurus sebagai akibat langsung dari reduksi bobot badan yang terjadi secara mendadak (Ernawati, 2013). Walaupun tren prevalensi penyakit ini dilaporkan terus mengalami eskalasi, faktor etiologi pastinya masih menjadi perdebatan ilmiah, dengan dugaan kuat mengarah pada pengaruh paparan lingkungan ataupun pemicu berupa infeksi agen viral.

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes tipe 2 ini adalah tipe yang sangat tinggi yang sering terjadi pada penderita diabetes. Diabetes tipe 2 ini lebih banyak menyerang orang dewasa, namun kini dilaporkan mengalami peningkatan insidensi pada populasi anak-anak serta remaja. Patofisiologi DM tipe 2 dicirikan oleh kemampuan pankreas yang sebenarnya masih dapat menyintesis insulin, namun sel-sel target tubuh mengalami penurunan sensitivitas atau resistensi terhadap hormon tersebut. Akibatnya, utilitas insulin menjadi tidak optimal, yang lambat laun disertai dengan defisiensi sekresi insulin secara relatif. Kombinasi antara fenomena resistensi dan penurunan volume sekresi hormon ini pada akhirnya bermuara pada kondisi hiperglikemia.

c. Diabetes Melitus tipe lain

Diabetes melitus tipe lain merupakan penyakit gangguan metabolik dengan karakteristik lonjakan glukosa darah yang dipicu oleh etiologi spesifik. Faktor pemicu tersebut meliputi defek genetik pada fungsi sel beta maupun pada mekanisme kerja insulin, gangguan pada kelenjar eksokrin, manifestasi endokrinopati, induksi zat kimia atau medikasi tertentu, paparan infeksi, gangguan imunologis yang bersifat langka, serta sindrom genetik spesifik lainnya yang bermanifestasi pada gangguan regulasi glukosa.

d. Diabetes Gestasional

Kondisi ini ditetapkan apabila ditemukan eskalasi kadar glukosa darah yang terdeteksi pertama kali selama masa kehamilan, meskipun peningkatannya cenderung moderat. Intoleransi glukosa pada masa gestasi umumnya mulai bermanifestasi memasuki trimester kedua atau ketiga. Oleh karena itu, guna mengantisipasi risiko klinis, prosedur penapisan melalui uji toleransi glukosa oral (TTGO) sangat direkomendasikan bagi seluruh ibu hamil ketika usia kehamilan menginjak rentang 24 hingga 28 minggu **(Ernawati, 2013)**.

2.1.2 Epidemiologi

Secara global, prevalensi diabetes terus meningkat secara dramatis. International Diabetes Federation (IDF) dalam Diabetes Atlas edisi ke-10 melaporkan menyebutkan bahwa sepanjang tahun 2021, akumulasi penyandang diabetes secara global telah menembus angka 537 juta jiwa. Kuantitas ini diproyeksikan mengalami eskalasi hingga menyentuh estimasi 643 juta jiwa menjelang tahun 2030, serta diperkirakan mencapai 783 juta jiwa saat memasuki tahun 2045. Asia Tenggara menyumbang 90 juta

kasus.¹ Indonesia berada di peringkat kelima dunia dengan prevalensi sekitar 19,5 juta kasus pada 2021, meningkat pesat dari 10,7 juta pada 2011.¹

Pencatatan data di tingkat domestik mengonfirmasi bahwa proporsi angka kejadian diabetes melitus di Indonesia yang diukur lewat pemeriksaan gula darah pada usia ≥ 15 tahun adalah 10,9% (Riskesdas 2018). Daerah dengan tingkat penyebaran kasus paling dominan dipimpin oleh wilayah DKI Jakarta dengan persentase (3,4%), yang kemudian diikuti oleh DI Yogyakarta sebesar (3,1%), serta Kalimantan Timur yang mencatatkan angka (3,0%).² Secara demografi, diabetes lebih sering terjadi pada wanita (1,8%) dibanding pria (1,2%), dan meningkat seiring bertambahnya usia, dengan puncak pada kelompok 55–64 tahun.²

2.1.3 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Mekanisme terjadinya diabetes melitus tipe 2 (DMT2) didasari oleh interaksi multifaktorial yang rumit, terutama melibatkan penurunan sensitivitas (resistensi) insulin pada level jaringan perifer seperti miosit (otot), adiposit (lemak), dan hepatosit (hati), yang disertai dengan disfungsi progresif sel beta pankreas. Pada tahapan inisiasi, tubuh akan melakukan upaya kompensasi terhadap kondisi resistensi tersebut lewat peningkatan sekresi insulin secara masif oleh pankreas, sebuah fenomena yang dikenal sebagai hiperinsulinemia. Kendati demikian, seiring berjalannya waktu, kapasitas fungsional sel beta untuk memproduksi hormon ini akan mengalami degradasi akibat lipotoksitas, glukotoksitas, dan proses inflamasi kronik, sehingga terjadi hiperglikemia yang manifes.¹¹

Hipotesis "ominous octet" yang dikemukakan DeFronzo mengidentifikasi delapan defek utama dalam patofisiologi DM tipe 2: (1) penurunan sekresi insulin oleh sel beta, (2) peningkatan produksi glukosa hepatis, (3) resistensi insulin di otot, (4) disfungsi sel alfa dengan hiperglukagonemia, (5) peningkatan lipolisis adiposit, (6) peningkatan reabsorpsi glukosa ginjal, (7) gangguan efek inkretin, dan (8) resistensi insulin otak.¹² Pemahaman tentang multipel defek ini menjadi dasar pengembangan terapi farmakologis modern.

2.1.4 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan berdasarkan kriteria yang ditetapkan oleh ADA 2024 dan Perkeni 2021. Berikut adalah ringkasan kriteria diagnostik:

Parameter	Nilai/Kriteria
Glukosa plasma puasa (GDP)	≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L); puasa minimal 8 jam

Glukosa plasma 2 jam post-load (TTGO)	≥200 mg/dL (11,1 mmol/L) dengan beban glukosa 75 g
HbA1c	≥6,5% (48 mmol/mol)
Glukosa plasma sewaktu + gejala klasik	≥200 mg/dL disertai gejala poliuria, polidipsia, penurunan BB

Tabel 2.1 Kriteria diagnosis diabetes melitus berdasarkan ADA 2024

2.1.5 Penatalaksanaan Farmakologis

Penatalaksanaan farmakologis DM tipe 2 dimulai dengan metformin sebagai obat pilihan pertama bila diabetes tanpa disertai kontraindikasi, dan diikuti oleh terapi agen kedua berdasarkan profil komorbiditas pasien. Kelas obat yang tersedia meliputi: biguanid (metformin), golongan tiazolidindion, golongan penghambat DPP-4, golongan sulfonyleurea, golongan agonis GLP-1, golongan penghambat SGLT-2, meglitinid, dan golongan penghambat alfa-glukosidase.¹⁰ Dalam konteks kebijakan kesehatan nasional Indonesia, metformin tersedia dalam formularium nasional dan tercantum dalam daftar obat esensial nasional (DOEN) 2021.

2.2 Metformin

2.2.1 Farmakologi Metformin

Metformin (1,1-dimetilbiguanid hidroklorida) adalah obat antidiabetes oral golongan biguanid yang telah digunakan sejak 1950-an dan disetujui FDA pada 1994. Metformin bekerja melalui tiga mekanisme utama: (1) mengurangi produksi glukosa hepatic (glukoneogenesis dan glikogenolisis) melalui aktivasi AMP-activated protein kinase (AMPK) dan inhibisi kompleks I mitokondria; (2) meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer; dan (3) memperlambat absorpsi glukosa di usus.¹³

Secara farmakokinetik, metformin diserap melalui saluran cerna dengan bioavailabilitas oral 50–60%. Metformin tidak terikat protein plasma, tidak dimetabolisme di hepar, dan diekskresikan dalam bentuk tidak berubah melalui ginjal dengan waktu paruh 4–8 jam. Konsentrasi puncak plasma dicapai dalam 2–3 jam setelah pemberian oral.¹⁴

2.2.2 Dosis dan Penggunaan Klinis

Dosis awal metformin pada manusia dewasa adalah 500 mg atau 850 mg satu kali sehari bersama makanan, dengan peningkatan bertahap 500 mg per minggu atau 850 mg setiap 2 minggu untuk

meminimalkan efek samping gastrointestinal. Dosis pemeliharaan biasanya 1.500–2.000 mg/hari, dengan dosis maksimum 2.550 mg/hari yang dibagi dalam 2–3 dosis.¹⁵

Efek samping yang paling umum adalah gejala gastrointestinal seperti diare, mual, muntah, dan nyeri perut, terutama pada awal terapi. Efek samping serius yang jarang terjadi adalah asidosis laktat, terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (eGFR <30 mL/min/1,73 m²). Pada pemakaian jangka panjang efek samping Metformin dapat berpengaruh pada penurunan absorpsi vitamin B12 yang mana dampaknya menyebabkan defisiensi vitamin B12.

2.2.3 Dosis Konversi Metformin untuk Tikus Putih

Konversi dosis dari manusia ke hewan coba menggunakan faktor konversi berdasarkan luas permukaan tubuh (LPT) sesuai metode Ngatidjan (2006) dan Laurence & Bacharach (1964). Tabel berikut menyajikan perhitungan lengkap konversi dosis metformin:

Parameter	Keterangan
Dosis klinis manusia dewasa (70 kg)	500 mg/kali, 2×/hari = 1.000 mg/hari
Faktor konversi manusia (70 kg) → tikus (200 g)	0,018 (berdasarkan tabel Ngatidjan / Laurence-Bacharach)
Dosis untuk tikus 200 g	$1.000 \text{ mg} \times 0,018 = 18 \text{ mg}/200 \text{ g BB} = 90 \text{ mg/kgBB/hari}$
Dosis lazim yang digunakan dalam literatur	45–100 mg/kgBB/hari (oral), dosis 45 mg/kgBB/hari untuk dosis setara terapeutik minimal
Dosis yang digunakan dalam penelitian ini	45 mg/kgBB/hari (untuk tikus BB 150-200 g: 6,75–9 mg/hari)
Volume pemberian	Maksimal 2 mL/200 g BB (per sonde oral)
Konsentrasi larutan	$45 \text{ mg/kgBB} \rightarrow 0,45 \text{ mg/g BB} \rightarrow \text{untuk tikus } 200 \text{ g} = 9 \text{ mg dalam } 2 \text{ mL} = 4,5 \text{ mg/mL}$

Cara pemberian	Per oral (sonde lambung), satu kali sehari
Referensi pendukung	Viollet et al. (2012); Zang et al. (2021); Ngatidjan (2006)

Tabel 2.3 Dosis konversi metformin untuk tikus putih (Rattus norvegicus)

Formula konversi dosis menggunakan persamaan: Dosis tikus (mg/kgBB) = Dosis manusia (mg/kgBB) $\times$ Km manusia / Km tikus. Nilai Km (faktor konversi luas permukaan tubuh) untuk manusia dewasa adalah 37, sedangkan untuk tikus adalah 6. Sehingga: Dosis tikus = $[1000 \text{ mg} / 70 \text{ kgBB}] \times (37/6) = 14,3 \times 6,17 \approx 88 \text{ mg/kgBB} \approx$ dibulatkan menjadi 90 mg/kgBB. Untuk dosis terapeutik minimal, penelitian ini menggunakan 45 mg/kgBB/hari sesuai referensi yang telah divalidasi.¹⁷

2.3 Fitofarmaka

2.3.1 Definisi dan Regulasi Fitofarmaka di Indonesia

Meninjau ketentuan yuridis yang tertuang dalam Peraturan BPOM RI Nomor 32 Tahun 2019 mengenai Standardisasi Mutu dan Keamanan Obat Tradisional, terminologi fitofarmaka merujuk pada produk terapeutik berbasis bahan alam yang validitas khasiat serta profil keselamatannya telah dijustifikasi secara ilmiah melalui rangkaian pengujian preklinik maupun uji klinis. Selain itu, seluruh komponen penyusunnya baik berupa simplisia mentah hingga produk akhir yang siap dikonsumsi wajib melewati proses standardisasi mutu yang ketat. Dalam tatanan stratifikasi sediaan herbal di Indonesia, kelompok ini menempati kasta paling superior, mengungguli posisi jamu tradisional serta obat herbal terstandar (OHT)⁵.

Syarat utama suatu produk untuk mendapat status fitofarmaka antara lain: (1) bahan baku terstandarisasi dengan profil kromatografi yang jelas; (2) uji keamanan meliputi uji toksisitas akut, subakut, dan kronik; (3) uji khasiat melalui uji praklinik pada hewan coba dan uji klinis fase I, II, dan III pada manusia; serta (4) izin edar dari BPOM RI dengan logo khusus berupa lingkaran hijau bergambar pohon dalam kuadran.⁵ Proses mendapatkan sertifikasi fitofarmaka umumnya membutuhkan waktu 10–15 tahun dan biaya riset yang sangat besar.

2.3.2 Mekanisme Kerja Bahan Aktif Fitofarmaka Antidiabetes

Fitofarmaka antidiabetes bekerja melalui berbagai mekanisme yang saling melengkapi. Senyawa aktif seperti charantin dan polipeptida-p dari *Momordica charantia* bekerja dengan meningkatkan uptake glukosa di jaringan perifer dan menghambat glukoneogenesis hepatic. Andrographolide dari

Andrographis paniculata terbukti mengaktifkan jalur AMPK dan PPAR γ , meningkatkan translokasi GLUT-4, serta memiliki efek anti-inflamasi yang relevan pada patofisiologi DM tipe 2.¹⁸

Corosolic acid dari *Lagerstroemia speciosa* bekerja sebagai penghambat transpor glukosa intestinal dan meningkatkan sensitivitas insulin melalui fosforilasi reseptor insulin substrat-1 (IRS-1). Senyawa ini juga terbukti memiliki aktivitas inhibisi protein tirosin fosfatase 1B (PTP1B), enzim kunci yang menghambat pensinyalan insulin.¹⁹ Kombinasi mekanisme multipel ini menjadikan fitofarmaka memiliki profil farmakologi yang multitarget.

2.4 Produk Fitofarmaka Antidiabetes di Indonesia

2.4.1 Diabetadex (PT Dexa Medica)

Diabetadex diproduksi oleh PT Dexa Medica dan merupakan salah satu fitofarmaka antidiabetes pertama yang mendapat izin resmi BPOM RI. Produk ini tersedia dalam bentuk kapsul dan mengandung ekstrak terstandarisasi dari beberapa tanaman obat yang telah terbukti efektivitasnya melalui uji klinis.

Komposisi aktif per kapsul Diabetadex berupa DLBS3233, sebuah fraksi bioaktif terstandarisasi yang diisolasi dari kombinasi eksklusif *Cinnamomum burmanii* (kayu manis) serta *Lagerstroemia speciosa* (bungur/banaba) dengan konsentrasi 100 mg per sediaan. Secara klinis, Herbawell Diabetadex ditargetkan untuk mereduksi status hiperglikemia melalui optimalisasi fungsional hormon regulator glukosa. Mekanisme ini berkontribusi dalam memulihkan efektivitas penyerapan glukosa sirkulasi oleh jaringan seluler tubuh ke ambang fisiologis yang normal.

Harga pasar Diabetadex di Indonesia: Diabetadex kapsul 30 kapsul/botol: Rp 200.000 – Rp 220.000 per botol (harga apotek 2025-2026). Untuk tikus dengan dosis setara 200 mg/kgBB/hari (hasil konversi), harga per hari per ekor tikus (BB 200 g) adalah sekitar Rp 6000–Rp 6500.

2.4.2 Inlacin 50

Inlacin 50 adalah produk herbal dalam bentuk tablet yang diproduksi oleh PT Dexa Medica. Produk ini mengandung kombinasi ekstrak dari *Lagerstroemia Speciosa Folium* (Daun Bungur) dan *Cinnamomum Burmanii Cortex* (Kayu Manis). Kandungan ekstrak *Lagerstroemia speciosa folium* teridentifikasi memiliki aktivitas hipoglikemik potensial yang dimediasi oleh stimulasi responsivitas insulin, akselerasi up-take glukosa oleh sel, serta supresi absorpsi karbohidrat pada mukosa intestinal, di samping kontribusi protektif dari senyawa antioksidan di dalamnya. Di sisi lain, komponen *Cinnamomum burmanii cortex* turut berpartisipasi dalam regulasi homeostasis glukosa darah melalui mekanisme eskalasi sensitivitas reseptor insulin, penundaan laju evakuasi atau pengosongan lambung (*gastric*

emptying), serta optimalisasi utilisasi glukosa oleh jaringan miogenik (otot), yang diperkuat oleh karakteristik anti-inflamasi serta aktivitas antioksidan sistemik. Kombinasi kedua ekstrak ini diaplikasikan sebagai modalitas terapi pendamping (ajuvant) bersama regresi medikasi antidiabetes oral konvensional lainnya bagi populasi penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2).

Harga pasar Inlacin di Indonesia: Inlacin 50 mg, 30 kapsul/botol: Rp 75.000 – Rp 85.000 per botol (harga apotek 2025-2026). Biaya per hari untuk dosis konversi pada tikus (BB 200 g) sekitar Rp 2.500–Rp 2.800.

2.4.3 Jamu (Ekstrak daun sirih cina) (PT Perdana Jaya Sukses)

Jamu (Ekstrak daun sirih cina) yang diproduksi oleh PT Perdana Jaya Sukses merupakan salah satu produk Jamu yang diformulasikan untuk membantu pengelolaan gula darah. Sediaan herbal ini mengintegrasikan kandungan ekstrak tanaman ketumpang air atau sirih cina (*Peperomia pellucida* (L.) Kunth) sebagai zat aktif utama yang berkhasiat memelihara kestabilan kadar glukosa darah.

Harga pasar Jamu (Ekstrak daun sirih cina) di Indonesia: kapsul Jamu (Ekstrak daun sirih cina), sachet 2 kapsul : Rp 1500 – Rp 2000 per strip (harga apotek 2025-2026). Biaya per hari untuk dosis konversi pada tikus (BB 200 g) sekitar Rp 1.000–Rp 1.500.

Produk	Produsen	Kemasan	Harga Eceran (Rp)	Harga/Unit (Rp)
Diabetadex kapsul	PT Dexe Medica	30 kapsul/botol	Rp 210.000	Rp 7.000
Inlacin 50 mg	PT Dexe Medica	30 kapsul/botol	Rp 75.000	Rp 2.500
Jamu ekstrak daun sirih cina	PT Perdana Jaya Sukses	2 kapsul/strip	Rp 3000	Rp 1.500
Metformin 500 mg (generik)	Hexpharm Jaya	10 tab/strip	Rp 3.000	Rp 300

Tabel 2.6 Perbandingan harga produk fitofarmaka antidiabetes dan metformin di pasaran Indonesia (2025-2026)

2.5 Analisis Biaya dalam Farmakoekonomi

2.5.1 Konsep Farmakoekonomi

Disiplin ilmu farmakoekonomi didesain sebagai instrumen untuk mengidentifikasi, menghitung, serta mengomparasikan aspek pembiayaan ekonomi terhadap konsekuensi nyata (*outcome*) yang dihasilkan dari suatu intervensi terapeutik atau pengobatan farmakologis.²³ Analisis farmakoekonomi bertujuan membantu pengambil keputusan — baik klinisi, manajer rumah sakit, maupun pembuat kebijakan — dalam memilih terapi yang memberikan nilai terbaik berdasarkan sumber daya yang tersedia. Komponen biaya dalam farmakoekonomi dibagi menjadi biaya langsung medis (*direct medical costs*), biaya langsung non-medis (*direct non-medical costs*), biaya tidak langsung (*indirect costs*), dan biaya intangibel (*intangible costs*).²⁴

2.5.2 Cost-Effectiveness Analysis (CEA)

Cost-effectiveness analysis (CEA) membandingkan biaya dan efektivitas klinik dari dua atau lebih intervensi alternatif. Hasil CEA dinyatakan dalam bentuk rasio biaya-efektivitas (*cost-effectiveness ratio/CER*) dan *incremental cost-effectiveness ratio (ICER)*. ICER dihitung dengan formula:

$$\text{ICER} = (\text{Biaya A} - \text{Biaya B}) / (\text{Efektivitas A} - \text{Efektivitas B})$$

Interpretasi ICER dilakukan dengan membandingkannya terhadap *threshold willingness-to-pay (WTP)*. Di Indonesia, *threshold WTP* yang umum digunakan mengacu pada 1–3 kali PDB per kapita per tahun sesuai rekomendasi WHO dan Kementerian Kesehatan RI.²⁵ Intervensi dengan ICER di bawah *threshold* dianggap *cost-effective*.

2.5.3 Cost-Minimization Analysis (CMA)

Cost-minimization analysis (CMA) digunakan ketika dua atau lebih alternatif terapi diasumsikan memberikan efektivitas yang setara, sehingga perbandingan hanya dilakukan pada komponen biaya. CMA merupakan bentuk analisis yang paling sederhana dalam farmakoekonomi. Dalam penelitian ini, CMA dilakukan sebagai analisis sekunder untuk situasi di mana perbedaan efektivitas tidak bermakna secara statistik.²⁶

2.6 Hewan Coba Tikus Putih

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar merupakan hewan coba yang paling banyak digunakan dalam penelitian farmakologi dan toksikologi. Karakteristik yang membuatnya ideal sebagai hewan model antara lain: (1) ukuran tubuh yang cukup besar untuk prosedur pengambilan darah berulang; (2) siklus hidup yang pendek sehingga pengamatan dapat dilakukan dalam waktu singkat; (3) kemampuan

reproduksi yang tinggi; (4) karakteristik metabolisme yang relatif mirip dengan manusia; serta (5) tersedia galur-galur yang terstandarisasi secara genetik.²⁷

Tikus Wistar dewasa jantan memiliki berat badan 150–250 g, dengan konsumsi pakan 15–20 g/hari dan air minum 20–45 mL/hari. Suhu kandang yang optimal adalah 20–25°C dengan kelembaban 40–70% dan siklus cahaya 12:12 jam (terang:gelap). Parameter fisiologis normal yang relevan meliputi: kadar glukosa darah puasa 70–110 mg/dL, kadar insulin plasma 0,3–1,0 ng/mL, dan berat badan yang meningkat secara linear.²⁸

2.7 Induksi Diabetes dengan Streptozotocin

Streptozotocin (STZ) adalah antibiotik yang diisolasi dari *Streptomyces achromogenes* yang secara selektif merusak sel beta pankreas. Mekanisme toksisitas STZ terhadap sel beta pankreas melibatkan: (1) alkilasi DNA melalui gugus nitrosourea; (2) pembentukan reactive oxygen species (ROS) yang menyebabkan stres oksidatif; (3) aktivasi poli(ADP-ribosa) polimerase (PARP) yang menghabiskan NAD⁺; dan (4) peningkatan aktivitas xanthine oxidase.²⁹

Dosis Streptozotocin atau STZ yang digunakan untuk induksi DM tipe 2 pada tikus Wistar adalah kombinasi diet tinggi lemak selama 4 minggu diikuti injeksi STZ intraperitoneal dosis rendah (35–45 mg/kgBB) dalam buffer sitrat pH 4,5. Model kombinasi ini menghasilkan resistensi insulin (akibat diet tinggi lemak) disertai penurunan parsial kapasitas sekresi insulin (akibat STZ), yang lebih menyerupai patofisiologi DM tipe 2 dibandingkan model STZ dosis tinggi yang menginduksi DM tipe 1.³⁰ Konfirmasi diabetes dilakukan 72 jam setelah induksi dengan mengukur kadar glukosa darah puasa ≥ 200 mg/dL.

Kerangka Konsep

