

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Melitus**

##### **2.1.1 Definisi Diabetes Melitus**

Diabetes Melitus adalah suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia terjadi karena gangguan kerja insulin dan kelainan sekresi insulin yang dapat menyebabkan komplikasi kronik pada mata, syaraf, ginjal dan meningkatkan resiko penyakit kardivaskuler (Purnamasari D, 2014). Diabetes Melitus merupakan kondisi kronis yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi glukosa darah disertai munculnya gejala pertama khas, yakni urin yang berasa manis dalam jumlah yang besar (Bilous *et al.* 2015). Gejala yang dikeluhkan pada pasien diabetes melitus yaitu polydipsia, polyuria, poligafia, penurunan berat badan dan kesemutan (Fatimah, 2015).

Diabetes Melitus adalah suatu kondisi dimana kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Keadaan ini disebabkan karena tubuh tidak dapat melepaskan atau menggunakan insulin secara edukat. Insulin merupakan hormon yang dilepaskan oleh pankreas dan merupakan zat utama yang bertanggung jawab mempertahankan kadar gula dalam tubuh agar tetap dalam kondisi seimbang (Putri & Isfandiari, 2013).

Diabetes Melitus ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolute atau relative dari kerja insulin dan atau sekresi insulin (Fatimah, 2015). Hiperglikemia merupakan suatu keadaan dimana

terjadi peningkatan kadar glukosa darah melebihi ambang normal (Aisyah, 2014).

### 2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut studi kasus yang dilakukan Martha dalam (Katzung *et al*, 2014) keadaan penyakit yang mendasari diagnosis diabetes melitus kini diklasifikasikan kedalam empat kategori yaitu :

#### 2.1.2.1 Diabetes melitus tipe 1

Tanda utama diabetes tipe 1 adalah kerusakan selektif sel beta (sel B) dan defisiensi insulin yang parah atau absolut. Diabetes tipe 1 dibagi lebih lanjut menjadi kausa imun dan kausa idiopatik. Bentuk imun adalah bentuk tersering diabetes tipe 1. Meskipun kebanyakan pasien berusia kurang dari 30 tahun saat didiagnosis, awitan dapat terjadi kapan saja. Diabetes tipe 1 di jumpai pada semua kelompok etnik, tetapi insidens tertinggi adalah pada orang Eropa Utara dan dari Sardinia. Kerentanan nampaknya melibatkan suatu keterkaitan genetic multifaktor, tetapi hanya 10-15% dari pasien memperlihatkan riwayat keluarga yang positif.

Untuk orang dengan diabetes tipe 1, terapi sulih insulin dibutuhkan untuk mempertahankan kehidupan. Insulin farmakologi diberikan melalui injeksi ke jaringan subkutan dengan menggunakan alat injeksi manual atau suatu pompa insulin yang secara kontinu menginfuskan insulin di bawah kulit. Terhentinya terapi sulih insulin dapat mengancam nyawa dan dapat menyebabkan ketoasidosis diabetes atau kematian. Ketoasidosis diabetes disebabkan oleh insulin fisiensi atau tidak adanya insulin dan terjadi karena pelepasan berlebihan asam-asam lemak dan pembentukan asam-asam keto dalam kadar toksik.

#### 2.1.2.2 Diabetes melitus tipe 2

Diabetes tipe 2 ditandai oleh resistensi jaringan terhadap efek

insulin dikombinasikan dengan defisiensi relative sekresi insulin. Seorang pasien mungkin lebih mengalami resistensi atau defisiensi sel beta yang lebih besar, dan kelainanya mungkin ringan atau parah. Meskipun pada para pasien ini insulin diproduksi di sel-sel beta, jumlahnya kurang memadai untuk mengatasi resistensi, dan glukosa darah meningkat. Tergantungnya efek insulin juga mempengaruhi metabolisme lemak sehingga terjadi peningkatan fluks asam lemak dan kadar trigliserida serta penurunan lipoprotein berdensitas tinggi (HDL).

Orang dengan diabetes tipe 2 mungkin tidak memerlukan insulin untuk bertahan hidup, tetapi 30% atau lebih akan mendapat manfaat dari pemberian insulin untuk mengontrol glukosa darah mereka. Besar kemungkinan bahwa 10-20% orang yang semula didiagnosis diabetes tipe 2 sebenarnya mengidap tipe 1 dan tipe 2 atau tipe 1 progresif lambat yang dinamai diabetes autoimun laten pada dewasa (*laten autoimmune diabetes of adults, LADA*), dan mereka akhirnya memerlukan terapi sulih insulin. Meskipun orang dengan diabetes tipe 2 biasanya tidak mengalami ketosis, dapat terjadi ketoasidosis akibat stress seperti infeksi atau pemakaian obat yang meningkatkan resistensi, misal kortikosteroid. Dehidrasi pada orang dengan diabetes tipe 2 yang tidak diobati atau kurang terkontrolnya dapat menyebabkan terjadinya kondisi mengancam-nyawa yang disebut koma hiperosmolar non-ketotik. Pada keadaan ini, glukosa darah dapat meningkat 6-20 kali dari pada kisaran normal dan terjadi gangguan status mental atau penurunan kesadaran. Diperlukan penanganan medis segera dan rehidrasi.

#### 2.1.2.3 Diabetes melitus tipe 3

Sebutan tipe 3 merujuk kepada berbagai kausa spesifik lain peningkatan glukosa darah: pankreatektomi, pankreatitis, penyakit

non-pankreas, pemberian obat dsb.

#### 2.1.2.4 Diabetes melitus tipe 4

Diabetes gestasional (*gestational diabetes*, GD) didefinisikan sebagai setiap kelainan dalam kadar glukosa yang diketahui pertama kali sewaktu kehamilan. Diabetes gestasional di diagnosis pada sekitar 7% dari semua kehamilan di AS. Selama kehamilan, plasenta dan hormon-hormon plasenta menciptakan suatu resistensi insulin yang paling nyata pada trimester terakhir. Penilaian resiko untuk diabetes di sarankan dimulai sejak kunjungan prenatal pertama. Wanita beresiko tinggi perlu segera menjalani pemeriksaan penyaring. Pemeriksaan penyaring dapat ditunda bagi wanita beresiko rendah sampai usia gestasi 24 sampai 28 minggu.

#### 2.1.3 Diagnosis Diabetes Melitus

Menurut (Perkeni, 2015), Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glucometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria.

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti keluhan klasik DM yaitu polyuria, polydipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain seperti lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ekresi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM menurut PERKENI 2015

Pemeriksaan glukosa plasma puasa $\geq 126$ mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. <b>(B)</b>
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma $\geq 200$ mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. <b>(B)</b>
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu $\geq 200$ mg/dl dengan keluhan klasik.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standarization Program (NGSP). <b>(B)</b>

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan kedalam kelompok prediabetes yang meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) yaitu hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam  $< 140$  mg/dl meliputi Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) yaitu hasil pemeriksaan glukosa plasma 2-jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa plasma puasa  $< 100$  mg/dl. Maka bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT dan diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4%.

Tabel 2.2 Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan prediabetes menurut PERKENI 2015

	HbA1c (%)	Glukosa darah plasma (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	$\geq 126$ mg/dL	$\geq 200$ mg/dL
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	$< 5,7$	$< 100$	$< 140$

Pada keadaan yang tidak memungkinkan dan tidak tersedia fasilitas pemeriksaan TTGO, maka pemeriksaan penyaring dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler, diperbolehkan untuk patokan diagnosis DM. Dalam hal ini harus diperhatikan adanya perbedaan hasil pemeriksaan glukosa darah plasma vena dan glukosa darah kapiler seperti pada table dibawah ini.

Tabel 2.3 Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dl) menurut PERKENI 2015

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Plasma vena	< 100	100-199	$\geq 200$
	Plasma kapiler	< 90	90-199	$\geq 200$
Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)	Plasma vena	< 100	100-125	$\geq 126$
	Plasma kapiler	< 90	90-99	$\geq 100$

#### 2.1.4 Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Menurut (Soelistijo *et al*, 2015) Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Tujuan penatalaksanaan meliputi tujuan jangka pendek seperti menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut. Sedangkan tujuan jangka panjang seperti mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati. Dan tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM.

Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa

darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif.

#### 2.1.4.1 Langkah-langkah penatalaksanaan umum

Perlu dilakukan evaluasi medis yang lengkap pada pertemuan pertama, yang meliputi:

##### a. Riwayat penyakit

- 1) Usia dan karakteristik saat onset diabetes.
- 2) Pola makan, status nutrisi, status aktifitas fisik, dan riwayat perubahan berat badan.
- 3) Riwayat tumbuh kembang pada pasien anak/dewasa muda.
- 4) Pengobatan yang pernah diperoleh sebelumnya secara lengkap, termasuk terapi gizi medis dan penyuluhan yang telah diperoleh tentang perawatan DM secara mandiri.
- 5) Pengobatan yang sedang dijalani, termasuk obat yang digunakan, perencanaan makan dan program latihan jasmani.
- 6) Komplikasi akut (ketoacidosis diabetic, hiperosmolar hiperglikemia, hipoglikemia).
- 7) Riwayat infeksi sebelumnya, terutama infeksi kulit, gigi, dan traktus urogenital.
- 8) Gejala dan riwayat pengobatan komplikasi kronik pada ginjal, mata, jantung dan pembuluh darah, kaki, saluran pencernaan, dll.
- 9) Pengobatan lain yang mungkin berpengaruh terhadap glukosa darah.
- 10) Faktor risiko: merokok, hipertensi, riwayat penyakit jantung coroner, obesitas, dan riwayat penyakit keluarga (termasuk penyakit DM dan endokrin lain).
- 11) Riwayat penyakit dan pengobatan di luar DM.

- 12) Karakteristik budaya, psikososial, pendidikan, dan status ekonomi.

b. Pemeriksaan Fisik

- 1) Pengukuran tinggi dan berat badan.
- 2) Pengukuran tekanan darah, termasuk pengukuran tekanan darah dalam posisi berdiri untuk mencari kemungkinan adanya hipotensi ortostatik.
- 3) Pemeriksaan funduskopi.
- 4) Pemeriksaan rongga mulut dan kelenjar tiroid
- 5) Pemeriksaan jantung.
- 6) Evaluasi nadi baik secara palpasi maupun dengan stetoskop.
- 7) Pemeriksaan kaki secara komprehensif (evaluasi kelainan vaskular, neuropati, dan adanya deformitas).
- 8) Pemeriksaan kulit (akantosis nigrikans, bekas luka, hiperpigmentasi, necrobiosis diabetorum, kulit kering, dan bekas lokasi penyuntikan insulin).
- 9) Tanda-tanda penyakit lain yang dapat menimbulkan DM tipe lain.

c. Evaluasi Laboratorium

- 1) Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan 2 jam setelah TTGO.
- 2) Pemeriksaan kadar HbA1c

d. Penapisan Komplikasi

Penapisan komplikasi harus dilakukan pada setiap penderita yang baru terdiagnosis DMT2 melalui pemeriksaan:

- 1) Profil lipid pada keadaan puasa: kolesterol total, *High Density Lipoprotein* (HDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan triglesirida.
- 2) Tes fungsi hati

- 3) Tes fungsi ginjal: Kreatinin serum dan estimasi-GFR
- 4) Tes urin rutin
- 5) Albumin urin kuantitatif
- 6) Rasio albumin-kreatinin sewaktu.
- 7) Elektrokardiogram.
- 8) Foto Rontgen thoraks (bila ada indikasi: TBC, penyakit jantung kongestif).
- 9) Pemeriksaan kaki secara komprehensif.

#### 2.1.4.2 Langkah-langkah penatalaksanaan khusus

Penatalaksanaan DM dimulai dengan pola hidup sehat, dan bila perlu dilakukan intervensi farmakologis dengan obat antihiperqlikemia secara oral dan atau suntikan

##### a. Edukasi

Edukasi dengan tujuan promosi hidup sehat, perlu selalu dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting dari pengelolaan DM secara holistik.

##### b. Terapi nutrisi medis (TNM)

Penyandang DM perlu diberikan penekanan mengenai pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin.

##### c. Latihan jasmani

Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani secara teratur 3-5 hari seminggu selama sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit perminggu, dengan jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal) seperti jalan cepat, bersepeda santai, *jogging* dan berenang. Denyut jantung maksimal dihitung

dengan cara = 220-usia pasien.

d. Intervensi farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan.

1. Obat antihiperglikemia oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat antihiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan:

a) Pemacu Sekresi Insulin (Insulin *Secretagogue*):  
Sulfonilurea dan Glinid

(1) Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama memacu sekresi insulin oleh sel beta pankreas

(2) Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial.

b) Peningkatan sensitivitas terhadap insulin: Metformin dan Tiazolidindion (TZD).

(1) Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (gluconeogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM2.

(2) Tiazolidindion (TZD) merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Reseptor Gamma* (PPAR- $\gamma$ ), suatu reseptor inti termasuk di sel otot, lemak dan hati. Golongan ini mempunyai efek

menurunkan resistensi insulin dengan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa perifer. Obat ini dikontra indikasikan pada pasien gagal jantung (NYHA FC III-IV) karena dapat memperberat edema/resistensi cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah Pioglitazone.

c) Penghambat absorbs glukosa: Penghambat glukosidase alfa. Obat ini bekerja dengan memperlambat absorbs glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa sesudah makan. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan bila  $GFR \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome*.

d) Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*)

Obat golongan penghambat DPP-IV menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*Glukose Like Peptide-1*) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktifitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glucagon bergantung kadar glukosa darah (*glucose dependent*).

e) Penghambat SGLT-2 (Sodium Glucose Co-transporter2).

Obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang menghambat reabsorpsi glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat transporter glukosa SGLT-2. Obat yang termasuk golongan ini antara lain: Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin, Ipragliflozin.

Tabel 2.4 Profil obat antihiperqlikemia oral yang tersedia di Indonesia menurut PERKENI 2015

Golongan Obat	Cara Kerja Utama	Efek Samping Utama	Penurunan HbA1c
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik hipoglikemia	1,0-2,0%
Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik hipoglikemia	0,5-1,5%
Metformin	Menekan produksi glukosa hati & menambah sensitifitas terhadap insulin	Dispepsia, diare, asidosis laktat	1,0-2,0%
Penghambat Alfa-Glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulen, tinja lembek	0,5-0,8%
Tializidindion	Menambah sensitifitas terhadap insulin	Edema	0,5-1,4%
Penghambat DPP-IV	Meningkatkan sekresi insulin, menghambat sekresi glukagon	Sebah, muntah	0,5-0,8%
Penghambat SGLT-2	Menghambat reabsorpsi glukosa ditubuli distal ginjal	ISK	0,5-0,9%

2. Obat antihiperqlikemia suntik  
a) Insulin

Tabel 2.5 Farmakokinetik Insulin Eksogen Berdasarkan Waktu Kerja menurut PERKENI 2015

Jenis Insulin	Awitan ( <i>onset</i> )	Punc ak Efek	Lama Kerja	Kemasan
<b>Kerja Cepat (<i>Rapid-Acting</i>) (Insulin Analog)</b>				
Insulin Lispro (Humalog®) Insulin Asparat (Novorapid®) Insulin Glulisin (Apidra®)	5-15 menit	1-2 jam	4-6 jam	Pen/Catridge Pen, vial Pen
<b>Kerja Pendek (<i>Short-Acting</i>) (Insulin manusia, Insulin Reguler)</b>				
Humulin® R Actrapid® Sansulin®	30-60 menit	2-4 jam	6-8 jam	Vial pen/catridge
<b>Kerja Menengah (<i>Intermediate-Acting</i>) (Insulin Manusia,NPH)</b>				
Humulin N® Insulatard® Insuman Basal®	1,5-4 jam	4-10 jam	8-12 jam	Vial, pen/catridge
<b>Kerja Panjang (<i>Long-Acting</i>) (Insulin Analog)</b>				
Insulin Glargine (Lantus®) Insulin Detemir (Levemir®)	1-3 jam	Ham pir tanpa punc ak	12-24 jam	Pen
<b>Kerja Ultra Panjang (<i>Ultra Long-Acting</i>) (Insulin Analog)</b>				
Degludec (Tresiba®)*	30-60 menit	Ham pir tanpa punc	Sampa i 48 jam	

		ak		
<b>Campuran (<i>Premixed</i>) (Insulin Manusia)</b>				
70/30 Humulin® (70% NPH, 30% regular)	30-60 menit	3-12 jam		
70/30 Mixtard® (70% NPH, 30% regular)				
<b>Campuran (<i>Premixed</i>) (Insulin Analog)</b>				
75/25 Humalogmix ® (75% protamin lispro, 25% lispro) Novomix® (70% protamine aspart, 30% aspart)	12-30 menit	1-4 jam		

NPH:neutral protamine Hagedron; NPL:neutral protamine lispro. Nama obat disesuaikan dengan yang tersedia di Indonesia. [Dimodifikasi dari Mooradian *et al.* Ann Intern Med. 2006;145:125-34].

b) Agonis GLP-1 / *Incretin Mimetic*

Pengobatan dengan dasar peningkatan GLP-1 merupakan pendekatan baru untuk pengobatan DM. Agonis GLP-1 dapat bekerja sebagai perangsang pelepasan insulin

yang tidak menimbulkan hipoglikemia ataupun peningkatan berat badan yang biasanya terjadi pada pengobatan insulin ataupun sulfonilurea. Agonis GLP-1 bahkan mungkin menurunkan berat badan. Efek samping yang timbul pada pemberian obat ini antara lain rasa sebah dan muntah.

### 3. Terapi kombinasi

Terapi dengan obat antihiperqlikemia oral kombinasi baik secara terpisah ataupun *fixed dose combination* dalam bentuk tablet tunggal, harus menggunakan dua macam obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Pada keadaan tertentu dapat terjadi sasaran kadar glukosa darah yang belum tercapai, sehingga perlu diberikan kombinasi tiga obat antihiperqlikemia oral dari kelompok yang berbeda atau kombinasi obat anti hiperqlikemia oral dengan insulin. Pada pasien yang disertai dengan alasan klinis dimana insulin tidak memungkinkan untuk dipakai, terapi dengan kombinasi tiga obat antihiperqlikemia oral dapat menjadi pilihan.

Kombinasi obat antihiperqlikemia oral dan insulin yang banyak dipergunakan adalah kombinasi obat antihiperqlikemia oral dan insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang), yang diberikan pada malam hari menjelang tidur. Pendekatan terapi tersebut pada umumnya dapat mencapai kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. Dosis awal insulin kerja menengah adalah 6-10 unit yang diberikan sekitar jam 22.00, kemudian dilakukan evaluasi dosis tersebut dengan menilai kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Pada

keadaan dimana kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkontrol meskipun sudah mendapat insulin basal, maka perlu diberikan terapi kombinasi insulin basal dan prandial, serta pemberian obat antihiperqlikemia oral dihentikan.

## **2.2 Interaksi Obat**

### **2.2.1 Definisi Interaksi Obat**

PIONAS (2015) membahas tentang Interaksi adalah dua obat atau lebih yang diberikan pada waktu bersamaan dapat memberikan efek masing-masing atau saling berinteraksi. Interaksi tersebut dapat bersifat potensiasi atau antagonis satu obat oleh obat lainnya, atau kadang dapat memberikan efek yang lain. Interaksi obat dapat bersifat farmakodinamik atau farmakokinetik.

#### **2.2.1.1 Interaksi farmakodinamik**

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat-obat yang mempunyai efek farmakologi atau efek samping yang serupa atau yang berlawanan. Interaksi ini dapat disebabkan karena kompetisi pada reseptor yang sama, atau terjadi antara obat-obat yang bekerja pada system fisiologik yang sama. Interaksi ini biasanya dapat diperkirakan berdasarkan sifat farmakologi obat-obat yang berinteraksi. Pada umumnya, interaksi yang terjadi dengan suatu obat akan terjadi juga dengan obat sejenisnya. Interaksi ini terjadi dengan intensitas yang berbeda pada kebanyakan pasien yang mendapat obat-obat yang saling berinteraksi

#### **2.2.1.2 Interaksi farmakokinetik**

Yaitu interaksi yang terjadi apabila suatu obat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat lain. Dengan demikian interaksi ini meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang

tersedia (dalam tubuh) untuk dapat menimbulkan efek farmakologinya. Tidak mudah untuk memperkirakan interaksi jenis ini dan banyak diantaranya hanya mempengaruhi pada sebagian kecil pasien yang mendapat kombinasi obat-obat tersebut. Interaksi farmakokinetik yang terjadi pada satu obat lain yang sejenis, kecuali jika memiliki sifat-sifat farmakokinetik yang sama

Interaksi farmakokinetik dapat digolongkan menjadi beberapa kelompok :

a. Mempengaruhi absorpsi

Kecepatan absorpsi atau total jumlah yang di absorpsi dapat dipengaruhi oleh interaksi obat. Secara klinis, absorpsi yang tertunda kurang berarti kecuali diperlukan kadar obat dalam plasma yang tinggi (misal pada pemberian analgesik). Namun demikian penurunan jumlah yang diabsorpsi dapat menyebabkan terapi menjadi tidak efektif.

b. Menyebabkan perubahan pada ikatan protein

Sebagian besar obat berikatan secara lemah dengan protein plasma karena ikatan protein tidak spesifik, satu obat dapat menggantikan obat yang lainnya, sehingga jumlah bentuk bebas meningkat dan dapat berdifusi dari plasma ketempat kerja obat. Hal ini akan menghasilkan peningkatan efek yang terdeteksi hanya jika kadar obat yang berikatan sangat tinggi (lebih dari 90%) dan tidak terdistribusikan secara luas di seluruh tubuh. Walaupun demikian, penggantian posisi jarang menyebabkan potensiasi yang lebih dari potensiasi sementara, karena meningkatnya bentuk bebas juga akan meningkatkan kecepatan eliminasi obat. Penggantian posisi pada tempat ikatan protein

penting pada potensiasi warfarin oleh sulfonamid dan tolbutamid. Tetapi hal ini menjadi penting terutama karena metabolisme warfarin juga dihambat.

c. Mempengaruhi metabolisme

Banyak obat di metabolisme di hati. Induksi terhadap sistem enzim microsomal hati oleh salah satu obat dapat menyebabkan perubahan kecepatan metabolisme obat lainnya secara bertahap, sehingga menyebabkan rendahnya kadar plasma dan mengurangi efek obat. Penghentian obat penginduksi tersebut dapat menyebabkan meningkatnya kadar plasma obat yang lainnya sehingga terjadi gejala toksisitas. Barbiturat, griseofulvin, beberapa antiepilepsi dan rifampisin adalah penginduksi enzim yang paling penting. Obat yang dipengaruhi antara lain warfarin dan kontrasepsi oral.

Sebaliknya, saat suatu obat menghambat metabolisme obat lain, akan terjadi peningkatan kadar plasma, sehingga menghasilkan peningkatan efek secara cepat dan juga meningkatkan risiko. Beberapa obat yang meningkatkan potensi warfarin dan fenitoin memiliki mekanisme seperti di atas.

d. Mempengaruhi ekskresi ginjal

Obat dieliminasi melalui ginjal, melalui filtrasi glomerulus dan melalui sekresi aktif di tubulus ginjal. Kompetisi terjadi antara obat-obat yang menggunakan mekanisme transport aktif yang sama di tubulus proksimal. Contohnya salisilat dan beberapa AINS menghambat ekskresi metotreksat; toksisitas metotreksat yang serius dapat terjadi.

### 2.2.2 Interaksi Obat pada Diabetes Melitus

Syamsudin (2013) mengatakan Obat-obatan antidiabetes adalah obat-

obatan yang membantu mengendalikan kadar glukosa darah pada penderita diabetes. Diabetes melitus adalah suatu penyakit metabolisme dimana tubuh memanfaatkan makanan yang telah dihancurkan oleh system pencernaan. Sebagian besar makanan dihancurkan menjadi sejenis gula yang di sebut glukosa. Tubuh menggunakan glukosa untuk energi dan pertumbuhan. Glukosa terdistribusi di sepanjang aliran darah ke sel-sel diseluruh tubuh namun glukosa tidak bisa masuk kedalam sel tanpa bantuan suatu hormon yang disebut insulin. Insulin diproduksi oleh pankreas sebuah kelenjar berukuran besar di dalam pencernaan. Pada penderita diabetes melitus tubuh tidak memiliki insulin yang cukup untuk memindahkan glukosa di dalam sel. Hal ini dapat terjadi karena pankreas tidak memproduksi insulin yang cukup atau karena sel tidak merespons terhadap insulin meskipun banyak insulin yang diproduksi. Tumpukan glukosa di dalam darah akan keluar dari tubuh melalui urine tanpa pernah dimanfaatkan sebagai bahan bakar.

Dalam diabetes melitus yang tergantung insulin atau dikenal dengan diabetes tipe 1 pankreas memproduksi sangat sedikit insulin atau bahkan tidak ada. Penderita diabetes sejenis ini harus mendapatkan suntikan insulin setiap hari agar bisa tetap hidup. Mereka juga harus makan dengan benar dan mengikuti suatu jadwal tertentu untuk membantu kadar glukosa di dalam darah agar tidak terlalu tinggi atau terlalu rendah. Pasien harus memantau kadar gula darah secara ketat dengan menggunakan uji darah atau uji urine. Selain insulin, yang diperoleh melalui suntikan ada 4 jenis obat (hipoglikemik oral) yang digunakan untuk mengontrol diabetes melitus yang tidak tergantung pada insulin.

Masing-masing obat ini membantu menurunkan gula darah dengan cara yang berbeda-beda. Beberapa pasien dapat menggunakan antidiabetes oral

saja atau menggabungkannya dengan antidiabetes oral lain, dan sebagian pasien menggunakan antidiabetes oral dan ditambah injeksi insulin. Keempat jenis hipoglikemik oral tersebut adalah golongan sulfonilurea, seperti glipizid, gliburid, klorpropamida, dan tolbutamid; golongan biguanid seperti metformin, golongan glukosidase inhibitor seperti akarbose dan miglitol dan golongan tiazolidinedion seperti troglitazon.

#### 2.2.2.1 Obat-obatan sulfonilurea

Ada beberapa interaksi obat-obatan yang terjadi dengan sulfonilurea. Sulfonilurea generasi pertama terutama klorpropamida dapat menyebabkan reaksi wajah memerah saat seseorang mengonsumsi alkohol. Reaksi ini mungkin sama dengan reaksi yang disebabkan oleh disulfiram yang menghambat aldehid dehidrogenase, sehingga menyebabkan meningkatkan kadar asetaldehida. Asetaldehida dapat menyebabkan flushing dan pusing atau muntah-muntah jika dikonsumsi dalam kadar tinggi. Maka dianjurkan untuk beralih kepada sulfonilurea generasi kedua. Sulfonilurea lazim dikelompokkan sebagai obat-obatan dengan interaksi yang mengikat protein dan sulfonilurea generasi pertama (asetoheksamida, klorpropamida, tolazamid, dan tolbutamid), yang mengikat secara ionik ke protein plasma diperkirakan memiliki resiko yang lebih tinggi terhadap interaksi obat yang mengikat protein. Jika hal ini terjadi maka semestinya terjadi tidak lama setelah obat kedua ditambahkan dengan sulfonilurea dengan memindahkan sulfonilurea dan meningkatkan obat aktif yang tersedia. Proses ini akan menimbulkan penurunan glukosa plasma bahkan menimbulkan hipoglikemia jika glukosa plasma mendekati normal. Seperti yang dinyatakan interaksi yang terjadi akibat system isoenzim CYP450. Sulfonilurea adalah salah satu substrat CYP2C9. Jadi suatu induktor dan inhibitor CYP2C9 dapat

mempengaruhi metabolisme sulfonilurea. Sulfonilurea dapat menyebabkan interaksi obat dengan penyakit yang sangat signifikan. Sebagian besar dimetabolisme di dalam hati menjadi metabolik aktif atau tidak aktif. Jika terjadi kerusakan fungsi hati maka metabolisme sulfonilurea bisa berubah. Metabolik sulfonilurea aktif atau tidak aktif dieliminasi oleh ginjal dan adanya gangguan fungsi ginjal dapat menurunkan eliminasi dari sulfonilurea.

Tabel 2.6 Interaksi obat diabetes yang lazim terjadi menurut (Syamsudin, 2015)

Obat	Interaksi Obat-dengan-Obat	Interaksi Obat-dengan-Gizi	Interaksi Obat-dengan-Penyakit
Sulfonilurea	Inhibitor/induktor CYP2C9	Alkohol: generasi pertama. Dimetabolisme: hati/ginjal sulfonilurea dapat menyebabkan reaksi flushing jika parah, muntah	Dimetabolisme: hati/ginjal Perhatian jika disfungsi ESO: hilangnya khasiat atau hipoglikemia
Meglitanid	Nateglinid: disfungsi hati tidak ada: perhatikan jika digunakan bersama dengan Replaglinid: kedua agen-	Tidak ada	Disfungsi hati: Perhatian penggunaan agen. ESO: Hilangnya efikasi atau hipoglikemia

	gemfibrozil: efek ESO: hilangnya khasiat atau lainnya induktor/inh ibitor 2C8		
Metformin	Simetidin dapat bersaing dengan metformin dalam eliminasi renal, yang dapat meningkatkan kadar metformin	Deplesi Vitamin B12; monitoring berkala jika berisiko	Asidosis laktat: insufisiensi ginjal dan kondisi hipoksia (gagal jantung kongestif, bedah, shock, atau penyakit hati, termasuk konsumsi alkohol) ESO: Hospitalisasi/kem atian
TZDs	Induktor/inh ibitor kuat untuk CYP2C8, efek klinis interaksi tidak diketahui	Tidak ada	Retensi cairan, ESO: edema perifer, gagal jantung, edema pulmonary ALT batas normal tertinggi: jangan mulai terapi; hentikan jika terapi sedang dilakukan
$\alpha$ -Gluko- sidase inhibitor	Dapat menurunkan absorpsi digoksin Dapat meningkatkan efek warfarin, aksi jarak: waktu minum obat	Tidak ada	Tidak ada

Eksenatid	Dapat memperlambat absorpsi obat: hati-hati jika diperlukan adsorpsi cepat (asetaminofen)	Tidak ada	Infusiensi ginjal: berpotensi meningkatkan nausea/muntah Gastroparesis: dapat memperburuk simptom
-----------	---	-----------	--

#### 2.2.2.2 Sekretagoga kerja pendek

Nateglinid yang dimetabolisme oleh CYP2C9 (70%) dan CYP3A4 (30%), dapat dipengaruhi oleh inhibitor/induktor CYP2C9 yang kuat namun belum pernah dilaporkan adanya interaksi obat dengan obat secara bermakna. Repaglinid dimetabolisme oleh system isoenzim CYP3A4 dan CYP2C8 dan kemudian akan membentuk metabolit dengan glukoronida secara ekstensif. Suatu interaksi obat dengan obat yang serius dapat terjadi karena gemfibrozil yang digunakan untuk penurunan trigliserida. Hal ini mungkin disebabkan oleh penghambatan CYP2C8 dan glukuronidasi oleh gemfibrozil. Secara *in vivo* gemfibrozil meningkatkan pajanan repaglinide total hingga delapan kali lipat. Telah dilaporkan terjadinya hipoglikemia berat akibat kombinasi. Inhibitor CYP2C8/3A4 yang kuat seperti anti jamur azol dan eritromisin juga dapat meningkatkan efek hipoglikemik dari repaglinida. Obat-obatan yang merupakan induktor CYP2C8/3A4 dapat menurunkan efek obat (Syamsudin, 2013).

Interaksi obat dengan penyakit yang paling banyak mendapat perhatian adalah gangguan fungsi hati dan risiko hipoglikemia pada pasien dapat mengalami kenaikan. Tidak diperlukan penyesuaian waktu pemberian obat pada pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal sehingga pasien dapat mengalami penyakit ginjal tahap akhir. Jika sulfonilurea dosis rendah dapat menyebabkan hipoglikemia pada pasien diabetes tipe2 yang telah mengalami kerusakan ginjal maka obat alternatif yang dianjurkan adalah repaglinid atau nateglinid. Kedua obat ini tidak menunjukkan interaksi obat dengan makanan yang signifikan namun keduanya harus digunakan preprandial agar lebih sesuai dengan pelepasan insulin pankreas setelah makan.

#### 2.2.2.3 Metformin

Meskipun bukan karena suatu interaksi obat, metformin harus digunakan seiring dengan makanan untuk mengatasi efek samping terhadap saluran pencernaan. Metformin dapat menyebabkan malabsorpsi vitamin B12 sehingga dapat menimbulkan defisiensi vitamin B12 dan akhirnya menimbulkan anemia. Belum diketahui dengan jelas bagaimana metformin dapat menyebabkan malabsorpsi B12 meskipun B12 melalui oral atau injeksi, pemberian suplementasi kalsium mungkin efektif untuk perbaikan. Metformin tidak dimetabolisme dan di eliminasi oleh ginjal melalui ekskresi tubulus dan filtrasi glomerulus. Metformin adalah suatu molekul kationik (bermuatan positif) dan dapat bersaing dengan obat-obatan kationik lainnya dalam sekresi ginjal melalui transporter kation organik di dalam ginjal. Prokainamid, digoksin, kuinidin, trimethoprim, dan vankomisin

semuanya merupakan obat-obatan kationik yang berpotensi untuk dapat berinteraksi dengan metformin, namun hanya simetidin yang terlibat dalam salah satu kasus *metformin associated asidosislaktat* (MALA). Metformin juga dapat berinteraksi dengan penyakit yang dapat meningkatkan risiko MALA. Metformin dapat meningkatkan produksi asam laktat dari jaringan splanknik namun MALA terjadi pada kasus penyakit komorbid yang dapat meningkatkan kadar asam laktat systemik atau menurunkan eliminasi metformin. Setiap penyakit yang dapat meningkatkan produksi asam laktat atau menurunkan metabolisme asam laktat dapat memicu asidosis laktat. Hipoperfusi jaringan akibat gagal jantung kongestif, hipoksia, syok, atau sepsis dapat meningkatkan produksi asam laktat. Alkohol atau penyakit hati yang berat dapat menurunkan pembuangan asam laktat di dalam hati, sehingga risiko asidosis laktat semakin tinggi. Penggunaan metformin pada kasus insufisiensi ginjal (dinyatakan dengan kreatinin serum sebesar 1,4 mg/dl pada wanita, dan 1,5 mg/dl pada pria) merupakan kontra indikasi karena metformin dieliminasi melalui ginjal. Pasien lanjut usia harus mengetahui klirens kreatinin sebelum menggunakan metformin. Jika angka klirens kreatinin < 70-80 ml/menit, metformin tidak boleh diberikan. Karena risiko gagal ginjal akut selama prosedur intravena, maka penggunaan metformin harus dihentikan selama prosedur, dan dimulai lagi 2-3 hari kemudian setelah fungsi ginjal kembali normal. Gejala klinis asidosis laktat biasanya tidak spesifik terlihat, seperti gejala flu, namun dapat menimbulkan gangguan kesadaran, napas berat dan dalam (*Kussmaul*), dan haus. Jadi diagnosis dapat ditetapkan dengan

konfirmasi hasil laboratorium.

### **2.3 Puskesmas**

Puskesmas adalah fasilitas pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan upaya kesehatan masyarakat dan upaya kesehatan perorangan tingkat pertama, dengan lebih mengutamakan upaya promotif dan preventif di wilayah kerjanya. (Kemenkes RI, 2019).

Pelayanan kefarmasian adalah suatu pelayanan langsung dan bertanggung jawab kepada pasien yang berkaitan dengan sediaan farmasi dengan maksud mencapai hasil yang pasti untuk meningkatkan mutu kehidupan pasien (Kemenkes RI, 2016).

### **2.4 Resep**

Resep adalah permintaan tertulis dari dokter atau dokter gigi, kepada apoteker, baik dalam bentuk *paper* maupun *electronic* untuk menyediakan dan menyerahkan obat bagi pasien sesuai peraturan yang berlaku (Kemenkes RI, 2016a).

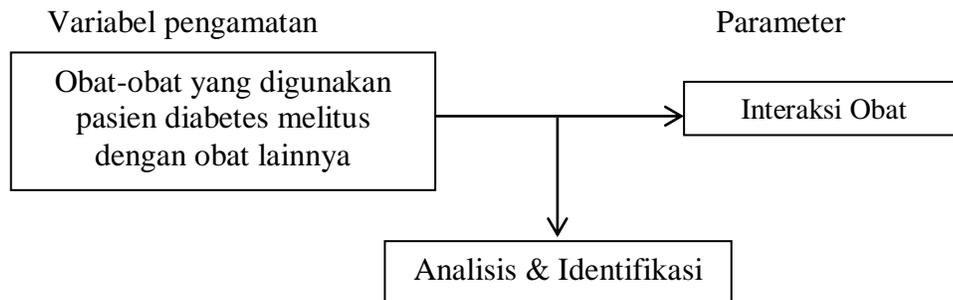
Standar pelayanan kefarmasian adalah tolak ukur yang dipergunakan sebagai pedoman bagi tenaga kefarmasian dalam menyelenggarakan pelayanan kefarmasian (Kemenkes RI, 2016b).

### **2.5 Kajian Teoritis**

Resep yang banyak memungkinkan tenaga farmasis tidak terlalu teliti dalam melakukan proses evaluasi interaksi obat, sehingga item obat yang dituliskan diresep tidak dilakukan review secara teliti mengenai kejadian interaksi obat. Pencegahan kejadian medication error dapat dilakukan sejak dini dengan menggunakan aplikasi smartphone Medscape (*Drug Interaction Checker*). Aplikasi Medscape (*Drug Interaction Checker*) memberikan kemudahan bagi tenaga farmasis dalam melakukan analisis interaksi obat secara cepat dan efektif

(Hendera & Rahayu S, 2019).

## 2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.1 Skema hubungan variabel pengamatan dan parameter