

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan adanya hiperglikemia yang disebabkan oleh ketidak mampuan dari organ pancreas untuk memproduksi insulin atau kurangnya sensitivitas insulin pada sel target tersebut. Abnormalitas pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang ditemukan pada penderita penyakit diabetes mellitus terjadi dikarenakan kurangnya aktivitas insulin pada sel target (Kerner and Bruckel, 2014)

DM merupakan sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia kronis akibat defek pada sekresi insulin, aksi insulin atau keduanya (Habtewold, 2016).

DM merupakan penyakit kelainan metabolisme yang disebabkan kurangnya hormon insulin. Hormon insulin dihasilkan oleh sekelompok sel beta di kelenjar pankreas dan sangat berperan dalam metabolisme glukosa dalam sel tubuh. Kadar glukosa yang tinggi dalam tubuh tidak bisa diserap semua dan tidak mengalami metabolisme dalam sel. Akibatnya, seseorang akan kekurangan energi, sehingga mudah lelah dan berat badan terus turun. Diabetes melitus diartikan juga sebagai penyakit hiperglikemia dimana kadar gula didalam darah lebih tinggi dari biasa/normal (lebih dari 120 mg/dl atau 120%), karena tubuh tidak dapat melepaskan atau menggunakan hormon insulin secara cukup. Hal ini disebabkan tidak dapatnya gula memasuki sel-sel yang terjadi karena tidak terdapat atau kekurangan atau resisten terhadap insulin (Maulana, 2015).

2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi diabetes melitus berdasarkan etiologi adalah sebagai berikut :

2.1.2.1 Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus yang terjadi karena kerusakan atau destruksi sel beta di pankreas. Kerusakan ini berakibat pada keadaan defisiensi insulin yang terjadi secara absolut. Penyebab dari kerusakan sel beta antara lain autoimun dan idiopatik (Perkeni, 2015).

Diabetes melitus tipe 1 adalah penyakit kronis yang ditandai dengan ketidak mampuan tubuh untuk menghasilkan atau memproduksi insulin yang diakibatkan oleh rusaknya sel- β pada pancreas. Diabetes mellitus tipe 1 disebut dengan kondisi autoimun oleh karena sistem imun pada tubuh menyerang sel-sel dalam pankreas yang dikira membahayakan tubuh. Reaksi autoimunitas tersebut dapat dipicu oleh adanya infeksi pada tubuh. Diabetes melitus tipe 1 sering terjadi pada masa anak-anak tetapi penyakit ini dapat berkembang pada orang dewasa (Kerner and Bruckel, 2014).

2.1.2.2 Diabetes melitus tipe 2

Diabetes tipe 2 terjadi karena kombinasi dari “kecacatan dalam produksi insulin” dan “resistensi terhadap insulin” atau “berkurangnya sensitifitas terhadap insulin” (adanya defekasi respon jaringan terhadap insulin) yang melibatkan *reseptor insulin* di membran sel. Pada tahap awal abnormalitas yang paling utama adalah berkurangnya sensitivitas terhadap insulin, yang ditandai dengan meningkatnya kadar insulin didalam darah (Maulana, 2015).

Penyebab tipe 2 seperti yang diketahui adalah resistensi insulin. Insulin dalam jumlah yang cukup tetapi tidak dapat bekerja secara optimal sehingga menyebabkan kadar gula

darah tinggi di dalam tubuh. Defisiensi insulin juga dapat terjadi secara relatif pada penderita DM tipe 2 dan sangat mungkin untuk menjadi defisiensi insulin absolut (Perkeni, 2015)

2.1.2.3 Diabetes melitus tipe lain

Penyebab Diabetes melitus tipe lain sangat bervariasi. DM tipe ini dapat disebabkan oleh defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati pankreas, obat, zat kimia, infeksi, kelainan imunologi dan sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM (Perkeni, 2015)

2.1.2.4 Diabetes melitus Gestasional

Definisi diabetes mellitus gestational adalah intoleransi glukosa pada waktu kehamilan, pada wanita normal atau yang mempunyai gangguan toleransi glukosa setelah terminasi kehamilan. Diabetes melitus gestational terjadi di sekitar 5–7% dari semua kasus pada kehamilan. (Kerner and Bruckel, 2014).

2.1.3 Faktor Penyebab Diabetes Melitus

Beberapa faktor yang menyebabkan diabetes melitus menurut Maulana (2015), sebagai berikut :

2.1.3.1 Genetik atau Faktor Keturunan

Diabetes melitus cenderung diturunkan atau diwariskan, bukan ditularkan. Anggota keluarga penderita diabetes melitus memiliki kemungkinan lebih besar terserang penyakit ini dibandingkan anggota keluarga yang tidak menderita diabetes melitus.

2.1.3.2 Virus dan Bakteri

Virus penyebab diabetes melitus *rubela*, *mumps*, dan *human coxsackievirus* B4. Melalui mekanisme infeksi sitolitik dalam

sel beta virus ini mengakibatkan destruksi atau kerusakan sel. Bisa juga, virus ini menyerang melalui reaksi otoimunitas yang menyebabkan hilangnya otoimun dalam sel beta. Diabetes melitus akibat bakteri masih belum bisa dideteksi. Namun, para ahli kesehatan menduga bakteri cukup berperan menyebabkan diabetes melitus.

2.1.3.3 Bahan Toksik atau Beracun.

Bahan beracun yang mampu merusak sel beta secara langsung adalah *alloxan*, *pyrinuron* (rodentisida), dan *streptozotcin* (produk dari sejenis jamur). Bahan lain adalah sianida yang berasal dari singkong.

d. Nutrisi

Nutrisi yang berlebihan (*overnutrition*) merupakan faktor resiko pertama yang diketahui menyebabkan diabetes melitus. Semakin berat badan berlebih atau obesitas akibat nutrisi yang berlebihan, semakin besar kemungkinan seseorang terjangkit diabetes melitus.

2.1.3.4 Kadar kolesterol yang tinggi

2.1.3.5 Hipertensi atau tekanan darah tinggi

2.1.3.6 Obat-obat yang dapat merusak pankreas

2.1.3.7 Racun yang memengaruhi pembentukan atau efek dari insulin

Sedangkan menurut Imelda, S. (2019) faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya DM antara lain :

2.1.3.1 Umur

Umumnya manusia mengalami perubahan fisiologi yang secara menurun dengan cepat setelah usia 40 tahun. Diabetes sering muncul setelah seseorang memasuki usia rawan tersebut. Masa dimana fungsi tubuh yang dimiliki oleh manusia semakin menurun terutama fungsi pankreas sebagai penghasil hormon insulin. Penyakit ini disebabkan gaya hidup

dan pola makan yang keliru. Semakin dewasa seseorang maka resikonya terkena DM akan semakin tinggi.

2.1.3.2 Jenis kelamin

Perempuan memiliki kadar lemak yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki dan juga terdapat perbedaan dalam melakukan semua aktifitas dan gaya hidup sehari-hari yang sangat mempengaruhi kejadian DM. Jumlah lemak pada laki-laki 15-20% dari berat badan sedangkan perempuan 20-25%. Peningkatan kadar lemak lebih tinggi dibandingkan laki-laki, sehingga faktor terjadinya DM pada perempuan 3-7 kali lebih tinggi dibandingkan laki-laki yaitu 2-3 kali.

2.1.3.3 Keturunan

Faktor keturunan memiliki pengaruh dalam menentukan seseorang beresiko terkena DM atau tidak, jika salah satu anggota keluarga mengalami diabetes, anggota keluarga yang lain memiliki resiko yang lebih tinggi untuk menderita diabetes namun sulit untuk menduga siapa yang menderita diabetes. Pada DM tipe 1 hanya 50% resiko terkena DM jika memiliki saudara kembar yang menderita DM, pada DM tipe 2 resiko tersebut dapat meningkat hingga 90%.

2.1.3.4 Pola Makanan

Pola makanan pada penderita DM harus benar-benar diperhatikan. Baik jadwal, jumlah, maupun jenis makanan yang dikonsumsi. Penderita DM memiliki kecenderungan kandungan gula darah yang tidak terkontrol. Kadar gula darah akan meningkat drastis setelah mengkonsumsi jenis makanan tersebut. Jadwal, jumlah dan Jenis makanan yang masuk kedalam tubuh penderita harus benar-benar diatur dan sehingga mampu memberikan terapi bagi kesembuhan penyakit DM.

2.1.3.5 Aktifitas Fisik

Manfaat aktifitas fisik atau berolahraga pada DM antara lain menurunkan kadar gula darah, mencegah kegemukan, ikut berperan dalam mengatasi terjadinya komplikasi gangguan lemak darah dan tekanan darah. Pengaruh aktifitas fisik atau berolahraga secara langsung berhubungan dengan peningkatan kecepatan glukosa otot. Saat berolahraga otot menggunakan glukosa yang tersimpan dalam otot dan jika glukosa berkurang otot mengisi kekosongan dengan mengambil glukosa dari darah ini akan mengakibatkan akan menurunnya glukosa darah sehingga memperbesar penanggulangan glukosa darah.

2.1.4 Gejala Diabetes Melitus

Tiga serangkai klasik mengenai gejala diabetes melitus adalah *poliuri* (urinasi yang sering), *polidipsi* (banyak minum akibat meningkatnya tingkat kehausan) dan *polifagi* (meningkatnya hasrat untuk makan). Gejala awalnya berhubungan dengan efek langsung dari kadar gula darah yang tinggi. Jika kadar gula darah sampai di atas 160-180 mg/dL, maka glukosa akan sampai ke air kemih. Jika kadarnya lebih tinggi lagi, ginjal akan membuang air tambahan untuk mengencerkan sejumlah besar glukosa yang hilang. Karena ginjal menghasilkan air kemih dalam jumlah yang berlebihan, maka penderita sering berkemih dalam jumlah yang banyak (*poliuri*). Akibatnya, penderita merasakan haus yang berlebihan sehingga banyak minum (*polidipsi*). Sejumlah besar kalori hilang ke dalam air kemih, sehingga penderita mengalami penurunan berat badan. Untuk mengompensasikan hal ini, penderita seringkali merasakan lapar yang luar biasa sehingga banyak makan (*polifagi*) (Maulana, 2015).

2.1.5. Diagnosis Diabetes Melitus

Kriteria diagnosis diabetes melitus menurut Perkeni (2015), sebagai

berikut :

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

2.1.6 Komplikasi

Menurut Maulana (2015), Diabetes melitus yang tidak terkendali dengan baik dapat menyebabkan terjadinya komplikasi baik yang akut maupun kronis.

2.1.6.1 Komplikasi akut

- a. Hipoglikemia yaitu keadaan seseorang dengan kadar glukosa darah dibawah nilai normal. Gejala hipoglikemia ditandai dengan munculnya rasa lapar, gemetar, mengeluarkan keringat, berdebar-debar, pusing, gelisah, dan penderita bisa menjadi koma.
- b. Ketoasidosis diabetik koma, diabetik yang diartikan sebagai keadaan tubuh yang sangat kekurangan insulin dan bersifat mendadak akibat infeksi, lupa suntik insulin, pola makan yang terlalu bebas atau stress.
- c. Koma hiperosmoler non ketotik yang diakibatkan adanya dehidrasi berat, hipotensi, dan shock. Karena itu, Koma hiperosmoler non ketotik diartikan sebagai keadaan tubuh tanpa penimbunan lemak yang menyebabkan penderita menunjukkan pernapasan yang cepat dan dalam

(kusmaul).

- d. Koma lakto asidosis yang diartikan sebagai keadaan tubuh dengan asam laktat yang tidak dapat diubah menjadi bikarbonat. Akibatnya, kadar asam laktat dalam darah meningkat dan seorang bisa mengalami koma.

2.1.6.2 Komplikasi kronis

Komplikasi kronis diartikan sebagai kelainan pembuluh darah yang akhirnya bisa menyebabkan serangan jantung, gangguan fungsi ginjal, dan gangguan saraf. Komplikasi kronis sering dibedakan berdasarkan bagian tubuh yang mengalami kelainan, seperti kelainan dibagian mata, mulut, jantung, urogenital, saraf dan kulit.

2.1.7 Penatalaksanaan

Tujuan penatalaksanaan secara umum yaitu untuk meningkatkan kualitas hidup pasien DM. Menurut Perkeni (2015), terdapat 4 pilar penatalaksanaan DM yaitu sebagai berikut :

2.1.7.1 Edukasi

Perilaku hidup sehat bagi penyandang Diabetes Melitus adalah memenuhi anjuran:

- a. Mengikuti pola makan sehat.
- b. Meningkatkan kegiatan jasmani dan latihan jasmani yang teratur
- c. Menggunakan obat DM dan obat lainya pada keadaan khusus secara aman dan teratur.
- d. Melakukan Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM) dan memanfaatkan hasil pemantauan untuk menilai keberhasilan pengobatan.
- e. Melakukan perawatan kaki secara berkala.
- f. Memiliki kemampuan untuk mengenal dan menghadapi keadaan sakit akut dengan tepat.

- g. Mempunyai keterampilan mengatasi masalah yang sederhana dan mau bergabung dengan kelompok penyandang diabetes serta mengajak keluarga untuk mengerti pengelolaan penyandang DM.
- h. Mampu memanfaatkan fasilitas pelayanan kesehatan yang ada.

2.1.7.2 Terapi Nutrisi Medis

Prinsip pengaturan makanan pada pasien diabetes adalah makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori masing-masing individu. Hal yang perlu diperhatikan dalam terapi nutrisi ini meliputi keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah makanan. Komposisi makanan yang dianjurkan bagi penderita diabetes terdiri dari karbohidrat 45%-65%, lemak 20%-25%, protein 10%-20%, Natrium kurang dari < 2300 mg perhari, dan diet cukup serat sekitar 20-35 g/hari (Perkeni, 2015).

2.1.7.3 Latihan Jasmani

Latihan jasmani bagi penderita diabetes berguna untuk memperbaiki sensitivitas insulin, menurunkan berat badan dan menjaga kebugaran, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan bagi penderita diabetes berupa latihan jasmani yang bersifat *aerobik* dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal) seperti jalan cepat, bersepeda santai, *jogging*, dan berenang. Latihan ini sebaiknya dilakukan secara teratur 3-4 kali seminggu selama sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit perminggu dan sebaiknya disesuaikan dengan umur serta status kesegaran jasmani (Perkeni, 2015).

2.1.8 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan

latihan jasmani (gaya hidup sehat).

2.1.8.1 Obat Antihiperglikemia Oral

Berdasarkan cara kerjanya, menurut Perkeni (2015) obat antihiperglikemia oral dibagi menjadi 5 golongan:

a. Pemacu Sekresi Insulin (Insulin *Secretagogue*)

1) Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonilurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan faal hati, dan ginjal). Contoh obat golongan ini adalah Glibenklamid, Glimepiride, Glipizide, Gliclazide dan Gliquidone.

2) Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia.

b. Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin

1) Biguanida

Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM2. Dosis Metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (GFR 30-60 ml/menit/1,73 m²). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti: GFR<30 mL/menit/1,73 m², adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK, gagal jantung [NYHA FC III-IV]). Efek samping yang mungkin berupa gangguan saluran pencernaan seperti halnya gejala dispepsia. Contoh obat golongan ini adalah Metformine.

2) Tiazolidindion (TZD)

Tiazolidindion merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidindion meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA FC III-IV) karena dapat memperberat edema/retensi 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 Absorpsi Glukosa di saluran pencernaan

1) Penghambat Alfa Glukosidase

Obat ini bekerja dengan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada keadaan: $GFR \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome*. Efek samping yang mungkin terjadi berupa *bloating* (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping pada awalnya diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini adalah Acarbose.

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

Obat golongan penghambat DPP-IV menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*Glucose Like Peptide-1*) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung kadar glukosa darah (*glucose dependent*). Contoh obat golongan ini adalah Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin dan Linagliptin.

e. Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter 2*)

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

approvable letter dari Badan POM RI pada bulan Mei 2015.

2.1.8.2 Obat Antihiperglikemik Parenteral

a. Insulin

Terapi insulin digunakan ketika modifikasi gaya hidup dan obat hipoglikemik oral gagal untuk mengontrol kadar gula darah pada pasien diabetes. Pada pasien dengan diabetes tipe-1, pankreas tidak dapat menghasilkan insulin sehingga harus diberikan insulin pengganti. Pemberian insulin hanya dapat dilakukan melalui suntikan, insulin dihancurkan di dalam lambung sehingga tidak dapat diberikan peroral. Ada lima jenis insulin dapat digunakan pada pasien dengan diabetes mellitus berdasarkan lama kerjanya, yaitu Insulin kerja cepat (*Rapid-acting insulin*), Insulin kerja pendek (*Short-acting insulin*), Insulin kerja menengah (*Intermediate-acting insulin*), Insulin kerja panjang (*Long-acting insulin*), dan Insulin campuran tetap, kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (*Premixed insulin*) (Perkeni, 2015)

Tabel 2.1 Jenis insulin berdasarkan waktu kerja (Perkeni, 2015)

Jenis Insulin	Onset	Puncak Efek	Lama Kerja	Kemasan
Insulin kerja cepat (<i>Rapid-acting insulin</i>)				
Insulin Lispro (Humalog®) Insulin Aspart (Novorapid®) Insulin Glulisin (Apidra®)	5 - 15 menit	1-2 jam	4-6 jam	Pen /cartridge Pen, vial Pen
Insulin kerja pendek = Insulin Reguler (<i>Short-Acting</i>)				
Humulin® R Actrapid®	30-60 menit	2-4 jam	6-8 jam	Vial, Pen/cartridge
Insulin kerja menengah = NPH (<i>Intermediate-Acting</i>)				
Humulin N®	1,5-4 jam	4-10 jam	8-12 jam	Vial,

Insulatard® InsumanBasal®				Pen/cartridge
Insulin kerja panjang (<i>Long-Acting</i>)				
Insulin Glargine (Lantus®) Insulin Detemir (Levemir®) Lantus 300	1-3 jam	Hampir tanpa puncak	12-24 jam	Pen
Insulin manusia campuran (<i>Human Premixed</i>)				
70/30 Humulin® (70% NPH, 30% reguler) 70/30 Mixtard® (70% NPH, 30% reguler)	30-60 menit	3-12 jam		
Insulin analog campuran (<i>Human Premixed</i>)				
75/25 Humalogmix® (75% protamin lispro, 25% lispro) 70/30 Novomix® (70% protamine aspart, 30% aspart) 50/50 Premix	12-30 menit	1-4 jam		

b. Agonis GLP-1/Incretin Mimetic

Pengobatan dengan dasar peningkatan GLP-1 merupakan pendekatan baru untuk pengobatan DM. Agonis GLP-1 dapat bekerja pada sel beta sehingga terjadi peningkatan pelepasan insulin, mempunyai efek menurunkan berat badan, menghambat pelepasan glukagon, dan menghambat nafsu makan. Efek penurunan berat badan agonis GLP-1 juga digunakan untuk indikasi menurunkan berat badan pada pasien DM dengan obesitas. Pada percobaan binatang, obat ini terbukti

memperbaiki cadangan sel beta pankreas. Efek samping yang timbul pada pemberian obat ini antara lain rasa sebah dan muntah. Obat yang termasuk golongan ini adalah: Liraglutide, Exenatide, Albiglutide, dan Lixisenatide. Salah satu obat golongan agonis GLP-1 (Liraglutide) telah beredar di Indonesia sejak April 2015, tiap pen berisi 18 mg dalam 3 ml. Dosis awal 0.6 mg perhari yang dapat dinaikkan ke 1.2 mg setelah satu minggu untuk mendapatkan efek glikemik yang diharapkan. Dosis bisa dinaikkan sampai dengan 1.8 mg. Dosis harian lebih dari 1.8 mg tidak direkomendasikan. Masa kerja Liraglutide selama 24 jam dan diberikan sekali sehari secara subkutan (Perkeni, 2015).

2.2 Interaksi Obat

2.2.1 Definisi

Interaksi obat adalah modifikasi efek suatu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih berubah. Efek-efeknya bisa meningkatkan atau mengurangi aktivitas atau menghasilkan efek baru yang tidak dimiliki sebelumnya. Selain antara satu obat dengan obat lain, interaksi juga bisa terjadi antara obat dengan makanan, obat dengan herbal, obat dengan mikronutrien, dan obat injeksi dengan kandungan infus (Syamsudin, 2011). Interaksi obat dapat juga diartikan sebagai interaksi antara suatu obat dengan bahan lainnya yang mencegah obat tersebut memberikan efek seperti yang diharapkan. Definisi ini mencakup interaksi obat dengan obat lainnya, obat dengan makanan serta obat dengan bahan lainnya (Omudhome, 2018). Interaksi obat merupakan respon farmakologis atau klinis yang berbeda antara efek dari obat yang dikombinasi dengan efek yang

telah diketahui apabila obat-obat tersebut diberikan secara tunggal. Efek dari interaksi obat dapat bersifat antagonis (yaitu, $1+1<2$), sinergis (yaitu, $1+1>2$) atau *idiosyncratic* (yaitu, suatu respon yang tak terduga dari senyawa) (Tatro, 2015). Hasil penelitian menunjukkan semakin banyaknya obat dalam satu resep semakin besar terjadinya interaksi obat. Interaksi obat dapat terjadi apabila ada dua atau lebih obat mengalami interaksi ketika dikonsumsi bersama yang menyebabkan efek terapi atau toksik atau lebih obat berubah (Hendera dan Rahayu, S., 2019). Tingginya potensi kejadian interaksi obat selama pengobatan dapat berpengaruh pada ketercapaian efek terapi dan meningkatkan resiko efek samping (Indriani dan Oktaviani, 2019).

2.2.2 Onset Interaksi Obat

Menurut Tatro (2015), Onset terjadinya interaksi obat dapat dibagi menjadi 2 yaitu:

2.2.2.1 Onset cepat, dimana efek dari interaksi tersebut muncul dalam waktu 24 jam setelah pemberian sehingga perlu dilakukan tindakan guna menghindari efek interaksi.

2.2.2.2 Onset tertunda, dimana efek dari interaksi tersebut muncul setelah beberapa hari bahkan beberapa minggu sehingga tidak perlu dilakukan tindakan cepat.

2.2.3 Dampak Klinis Interaksi Obat

Menurut Syamsudin (2011), Dampak klinis interaksi obat dilakukan dari beberapa obat yang saling berinteraksi dimana hal yang paling utama adalah interaksi yang berpengaruh signifikan terhadap klinis. Interaksi ditandai berdasarkan level skala signifikasi sebagai berikut :

Tabel 2.2 Dampak klinis interaksi obat berdasarkan level kejadian
Level Skala Interaksi Obat

<i>Level signifikan</i>	<i>Level</i>	<i>Level dokumentasi</i>
1	Major	<i>Established, probable atau suspected</i>
2	Moderat	<i>Established, probable atau suspected</i>
3	Minor	<i>Established, probable atau suspected</i>
4	Major atau Moderat	<i>Possible</i>
5	Minor untuk seluruh kelas	<i>Possible dan unlikely</i>

Berdasarkan tabel 2.2 diatas keterangan mengenai dampak klinis interaksi obat menurut Syamsudin (2011), meliputi dibawah ini.

1. Level signifikansi 1. Risiko yang ditimbulkan berpotensi mengancam individu atau dapat mengakibatkan kerusakan yang permanen.
2. Level signifikansi 2. Efek yang timbul akibat penurunan dari status klinik pasien sehingga dibutuhkan terapi tambahan atau perawatan di rumah sakit.
3. Level signifikansi 3. Efek yang dihasilkan ringan ; akibatnya mungkin dapat menyusahkan atau tidak dapat diketahui tetapi secara signifikan tidak mempengaruhi terapi sehingga *treatment* tambahan tidak diperlukan.
4. Level signifikansi 4. Efek yang dihasilkan dapat berbahaya dimana respons farmakologi dapat berubah sehingga diperlukan terapi tambahan.
5. Level signifikansi 5. Efek yang dihasilkan ringan dimana respons klinik dapat berubah namun ada beberapa yang tidak mengubah respons klinik.

2.2.4 Tingkat Keparahan

Berdasarkan tingkat keparahan suatu interaksi, Tatro (2015) mengklasifikasikan menjadi 3 yaitu:

2.2.4.1 Major, yaitu efek yang ditimbulkan fatal atau berpotensi

menyebabkan kerusakan yang permanen hingga kematian.

2.2.4.2 Moderat, yaitu efek yang ditimbulkan sedang dapat menyebabkan kerusakan organ sehingga membutuhkan pengobatan tambahan

2.2.4.3 Minor, yaitu efek ringan dan tidak signifikan mempengaruhi hasil terapeutic dan dapat diatasi dengan baik tanpa harus adanya pengobatan tambahan.

2.2.5 Dokumentasi interaksi

Menurut Tatro (2015), kejadian interaksi obat berdasarkan dokumentasi interaksi diklasifikasikan menjadi 5, yaitu:

2.2.5.1 *Established*: interaksi obat yang sudah sangat jelas terjadi dan telah terbukti muncul pada suatu penelitian terkontrol.

2.2.5.2 *Probable*: interaksi obat yang kemungkinan besar terjadi, namun belum terbukti secara klinis.

2.2.5.3 *Suspected*: interaksi obat yang diduga dapat terjadi karena terdapat beberapa data valid, namun perlu penelitian lebih lanjut.

2.2.5.4 *Possible*: interaksi obat dapat terjadi tetapi data yang ada sangat terbatas.

2.2.5.5 *Unlikely*: interaksi obat yang kemungkinan terjadinya masih meragukan karena tidak ada bukti yang cukup mendukung tentang adanya perubahan efek klinik.

2.2.6 Mekanisme Interaksi Obat

Terdapat 3 jenis interaksi obat yaitu interaksi farmasetika, interaksi farmakokinetika dan interaksi farmakodinamika.

a. Interaksi Farmasetik

Interaksi farmasetik adalah interaksi yang terjadi akibat adanya perubahan baik secara kimia maupun fisika antara 2 obat atau lebih yang dapat diketahui secara langsung serta mengakibatkan aktivitas farmakologik obat tersebut berubah. Contoh terjadinya interaksi farmasetik yaitu berupa pengendapan, perubahan warna dan lain-lain

b. Interaksi Farmakokinetika

Obat dapat dikatakan bereaksi melalui farmakokinetika jika interaksi antara dua obat atau lebih mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi/ekskresi dari suatu obat (Syamsudin, 2011).

1) Tahap absorpsi

Interaksi absorpsi obat dapat berinteraksi dengan mengubah tingkat dan kecepatan penyerapan obat lain.

a) Jika kecepatan absorpsi suatu obat turun maka konsentrasi stabil akhir obat yang dimaksud tidak akan turun. Namun kecepatan absorpsi yang lebih lambat dapat bermakna secara klinis jika efek terapi yang diinginkan diperlukan secara cepat misalnya dengan memperlambat kecepatan absorpsi suatu obat yang digunakan untuk obat tidur, maka efek terapi menjadi lambat dan pasien mungkin tidak akan mengalami efek terapi yang diinginkan seperti biasanya (Syamsudin, 2011)

b) Jika dua obat berinteraksi dan tingkat absorpsi salah satu obat mengalami penurunan maka konsentrasi stabil akhir bisa jadi bermakna misalnya jika obat A menurunkan tingkat absorpsi obat B sebesar 25%, maka kadar stabil obat B akan turun. Hal ini akan dapat menimbulkan penurunan efek terapi obat B dan memerlukan titrasi dosis obat B (Syamsudin,

2011).

Contoh penggunaan metformin jangka panjang sering terkait dengan malabsorpsi vitamin B.12 yang menimbulkan defisiensi vitamin B.12. Defisiensi vitamin B.12 tersebut merupakan salah satu pemicu munculnya neuropati perifer pada pasien DM (Jeetendra & Tushar, 2016). Interaksi pada proses absorpsi dapat dipengaruhi oleh pengikatan obat didalam saluran pencernaan, perubahan motilitas saluran pencernaan, perubahan pH saluran pencernaan, perubahan flora normal di usus halus, perubahan metabolisme obat di dalam dinding usus.

2) Tahap distribusi

Distribusi obat adalah distribusi obat dari dan ke darah dan beberapa jaringan tubuh misalnya lemak, otot, dan jaringan otak dan proporsi relatif obat dalam jaringan. Setelah suatu obat diabsorpsi kedalam aliran darah maka obat akan bersirkulasi dengan cepat ke seluruh tubuh, waktu sirkulasi darah rata-rata adalah 1 menit. Saat darah bersirkulasi obat bergerak dari aliran darah dan masuk ke jaringan-jaringan tubuh. Obat masuk ke jaringan tubuh yang berbeda dengan kecepatan yang berbeda pula, tergantung pada kemampuan obat untuk menembus membran. Beberapa obat meninggalkan aliran darah dengan sangat lambat karena obat tersebut berikatan kuat dengan protein yang bersirkulasi didalam darah. Sebagian obat cepat meninggalkan aliran darah dan masuk ke jaringan karena tidak begitu terikat pada protein darah. Beberapa atau hampir semua molekul suatu obat didalam darah dapat diikat oleh protein darah. Bagian yang terikat protein umumnya tidak aktif. Saat

obat yang tidak terikat didistribusikan ke jaringan-jaringan tubuh maka kadarnya didalam darah akan turun dan protein secara perlahan melepaskan obat yang diikat. Jadi obat yang terikat didalam darah dapat berfungsi sebagai cadangan (Syamsudin, 2011).

Banyak obat yang terikat protein plasma sehingga hanya obat dan bentuk bebas didalam plasma yang menghasilkan efek farmakologi. Obat-obatan yang bersifat asam biasanya mengikat albumin, sementara obat-obatan yang bersifat basa berikatan dengan α -gliko-protein dan lipoprotein. Banyak senyawa endogen steroid, vitamin dan ion mineral berikatan dengan globulin (Syamsudin, 2011).

Konsentrasi pada saat interaksi obat atau kondisi penyakit dapat mengubah intensitas obat-obatan tersebut misalnya fenilbutazon dan salisilat yang dapat menggeser tolbutamid dari tempat ikatannya sehingga menyebabkan tolbutamid bebas dalam darah sebagai akibat hipoglikemik (Syamsudin, 2011).

3) Tahap metabolisme

Metabolisme obat yang dapat juga disebut biotransformasi obat bertujuan untuk mengubah xenobiotik lebih hidrofilik sehingga dapat di eliminasi secara efisien oleh ginjal. Ada dua kategori utama reaksi metabolisme yaitu fase I dan fase II. Reaksi fase I berkaitan dengan penambahan atau pengurangan gugus fungsional atau polar yakni oksidasi dan/atau reduksi, atau hidrolisis. Reaksi fase II ditandai dengan konjugasi dengan senyawa endogen berukuran kecil. Senyawa endogen ini sering memanfaatkan kelompok fungsional yang ditambahkan pada fase I seperti asam glukuronik (

Syamsudin, 2011).

Suatu obat dapat menginduksi enzim yang bertanggung jawab terhadap metabolisme obat lain atau obat itu sendiri misalnya obat karbamazepin dapat meningkatkan metabolismenya sendiri. fenitoin dapat meningkatkan metabolisme teofilin didalam hati yang menyebabkan penurunan kadarnya (Syamsudin, 2011).

Inhibisi enzim adalah penurunan kecepatan metabolisme obat oleh obat lain. Penurunan ini menyebabkan peningkatan konsentrasi obat sasaran sehingga menimbulkan toksisitas. Inhibisi enzim dapat disebabkan oleh persaingan ditempat ikatan sehingga onset tindakan sangat singkat mungkin hanya dalam 24 jam. Contoh obat sebagai inhibitor enzim adalah fluvastatin, fluoksetin dan sulfinpirazon sebagai inhibitor CYP2C9 (Syamsudin, 2011).

Simvastatin, fenofibrat dan meloxicam dapat menghambat metabolisme obat yang dimetabolisme oleh enzim CYP2C9 yaitu hipoglikemik oral golongan sulfonilurea misalnya obat glimepirid. Terjadi peningkatan konsentrasi glimepiride didalam tubuh sehingga meningkatkan kerja glimepiride dan dapat menimbulkan efek hipoglikemia (Poluan *et al*, 2020)

4) Tahap ekskresi

Organ utama tempat ekskresi obat adalah ginjal. Unit fungsional ginjal adalah nefron dan komponen komponen nefron. Terdapat tiga proses penting pada ekskresi ginjal yaitu filtrasi glomerulus, sekresi tubulus, dan reabsorpsi tubulus. Obat dengan bobot molekul rendah mengalami filtrasi dikapsula Bowman. Pada tubulus proksimal terjadi reabsorpsi air dan sekresi aktif

obat-obatan elektrolit lemah atau yang bersifat asam lemah (Syamsudin, 2011).

Reabsorpsi air secara pasif dan obat-obatan larut dalam lipid terjadi didalam tubulus distal. Interaksi obat pada proses ekskresi dapat terjadi karena di pengaruhi oleh sekresi tubular, reabsorpsi tubulus, dan sekresi dalam pH urine.

a) Sekresi tubular

Pada sekresi tubular yaitu tubulus proksimal terjadi reabsorpsi air dan sekresi aktif beberapa elektrolit lemah terutama asam-asam lemah. Karena sekresi tubulus merupakan suatu proses yang aktif mungkin terjadi penghambatan sekresi salah satu senyawa oleh senyawa lain akibat persaingan. Sehingga dapat meningkatkan dan menurunkan konsentrasi salah satu senyawa (Syamsudin, 2011).

b) Reabsorpsi tubulus

Interaksi pada reabsorpsi tubulus terjadi pada tubulus distal. Banyak obat yang merupakan asam atau basa lemah. Ketika urine bersifat asam lemah, maka obat-obatan asam cenderung direabsorpsi atau ketika urine lebih bersifat alkalis, maka obat-obatan yang bersifat basa lemah lebih banyak direabsorpsi oleh tubulus distal. Membuat urine lebih bersifat asam dapat menyebabkan lebih sedikit reabsorpsi basa lemah atau peningkatan ekskresi. Obat yang tidak direabsorpsi akan diekskresikan keluar tubuh sehingga konsentrasi obat mengalami penurunan, sedangkan obat yang direabsorpsi akan berada didalam tubuh sehingga konsentrasi obat mengalami peningkatan (Syamsudin, 2011).

c) Ekskresi dalam pH urine

Ekskresi pasif dan reabsorpsi obat-obatan yang larut dalam lipid terjadi didalam tubulus distal. Obat-obatan dalam bentuk tidak terionisasi mudah direabsorpsi dari tubulus distal. Obat merupakan asam lemah atau basa lemah, didalam urine bersifat asam, obat-obatan yang bersifat asam lemah direabsorpsi. Ketika urine bersifat basa maka obat-obatan yang bersifat basa lemah akan direabsorpsi. Membuat urine menjadi asam, maka obat-obatan yang bersifat basa lemah lebih mudah diekskresi, pH urine bisa bervariasi antara 4,5- 8,0 tergantung pada makanan atau obat yang dikonsumsi (Syamsudin, 2011).

c. Interaksi Farmakodinamika

Pada interaksi farmakodinamika terjadi perubahan efek obat yang disebabkan oleh obat lain karena pengaruhnya pada tempat kerja obat. Interaksi farmakodinamik dapat dibedakan menjadi tiga yaitu menimbulkan efek obat adiktif, sinergis dan antagonisme (Syamsudin, 2011).

1) Efek obat adiktif

Efek adisi terjadi ketika dua obat atau lebih dengan efek yang sama digabungkan dan hasilnya adalah jumlah efek secara tersendiri sesuai dosis yang digunakan. Efek adiktif ini mungkin bermanfaat atau berbahaya terhadap pasien. Salah satu contohnya adalah berbiturat dan obat penenang yang diberikan secara bersamaan sebelum bedah untuk membuat pasien rileks (Syamsudin, 2011). Interaksi obat antara pioglitazon dengan metformin digunakan dalam pengelolaan diabetes untuk menurunkan glukosa darah melalui efek aditif (Baxter, 2013)

2) Efek obat sinergis

Efek sinergis terjadi ketika dua obat atau lebih, dengan atau tanpa efek yang sama digunakan secara bersamaan untuk mengombinasikan efek yang memiliki *outcome* yang lebih besar dari jumlah komponen aktif satu obat saja (Syamsudin, 2011). Contoh pada pengobatan diabetes melitus tipe 2 yaitu interaksi obat antara captopril dengan glimepiride dan metformin. Captopril dapat meningkatkan efek glimepirid dan metformin, dalam menurunkan kadar glukosa darah, namun harus diperhatikan dalam timbulnya resiko terjadinya hipoglikemia (Baxter, 2013).

3) Efek obat antagonis

Reaksi antagonis memiliki efek sinergisme yang sebaliknya dan menghasilkan suatu efek kombinasi yang lebih rendah dari komponen aktif secara terpisah (protamin yang diberikan sebagai antidotum terhadap aksi antkoagulan dari heparin). Interaksi yang bersifat antagoni menunjukkan beberapa pasangan obat dengan aktivitas yang bertentangan satu sama lain. Misalnya kumarin dapat memperpanjang waktu penggumpalan darah dengan menghambat efek vitamin K yang terkandung dalam makanan (Syamsudin, 2011). Nifedipine berinteraksi dengan metformin menimbulkan efek yang dapat menurunkan pelepasan insulin, meningkatkan kadar glukosa darah, menghambat sekresi glukagon dan terjadi perubahan pada ambilan glukosa dari hati ke sel-sel lainnya (Baxter, 2013)

2.2.7 Interaksi Obat Hipoglikemik

Insulin dan obat hipoglikemik oral dapat dipengaruhi efeknya oleh obat lain apabila diberikan secara bersamaan sehingga dapat

membahayakan dan menimbulkan rasa yang tidak nyaman bagi pasien. Berdasarkan efek yang ditimbulkan, obat yang dapat menimbulkan interaksi obat dapat dibedakan menjadi dua yaitu sebagai berikut ini.

2.2.7.1 Peningkatan efek hipoglikemik

Obat yang dapat menimbulkan pergeseran ikatan protein misalnya obat salisilat, probenesid, fenilbutazon, tetrasiklin, ciprofloxasin, sulfonamid, INH, alkohol, kloramfenikol, antikoagulan, klofibrat. Obat-obat tersebut dapat mengakibatkan hipoglikemik (Baxter, 2013). Captopril dapat meningkatkan resiko terjadinya hipoglikemik bila diberikan bersamaan dengan glimepiride dan glibenklamid (Baxter, 2013). Gemfibrozil meningkatkan efek insulin, sehingga dapat menyebabkan hipoglikemik. Interaksi antara metformin dengan captopril pada mekanisme interaksi farmakodinamik yaitu sinergis. Interaksi yang terjadi captopril meningkatkan efek metformin sehingga dapat menimbulkan hipoglikemia (Nurlaelah *et al*, 2015). Menurut Medscape (2019), yang dikutip oleh Poluan, *et al.*, (2020) Interaksi antara obat meloxicam dengan glimepiride apabila diberikan secara kombinasi maka dapat berpotensi meningkatkan efek glimepiride dan menyebabkan kadar gula darah terlalu rendah.

2.2.7.2 Penurunan efek hipoglikemik

Obat yang dapat menghambat sekresi insulin sehingga meningkatkan kadar glukosa darah (hiperglikemik), yang dapat berakibat menurunkan kerja insulin dan obat hipoglikemik oral. Contoh obatnya adalah diuretik tiazid, furosemid, tiroksin, estrogen, adrenalin, glukogan. Hidroklorotiazid apabila diberikan secara bersamaan

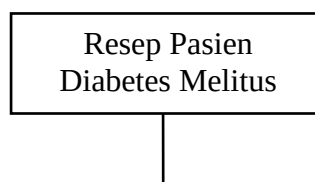
dengan glimepiride dan metformin akan menyebabkan hiperglikemik dan efek toksik pada pankreas (Baxter, 2013).

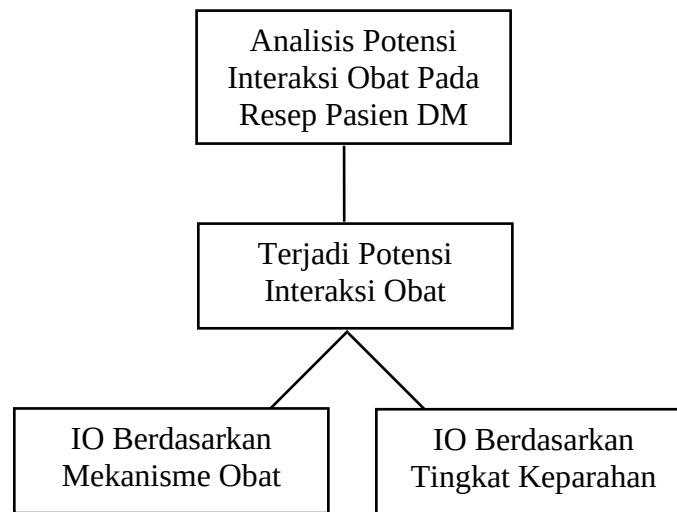
Tabel 2.3 Berdasarkan hasil dari penelitian Pradifta *et al.*, (2019),
Pola Interaksi obat potensial antidiabetik dengan obat lain

Interaksi Obat	Tingkat keparahan	Efek
Insulin - aspirin	Moderate	Hipoglikemia
Glimepirid - ramipril	Moderate	Hipoglikemia
Glimepiride - aspirin	Moderate	Hipoglikemia
Glimepiride - furosemid	Minor	Hiperglikemia
Metformin- acarbose	Minor	Menunda penyerapan metformin pada usus
Insulin - ramipril	Moderate	Peningkatan efek insulin
Metformin - ranitidine	Moderate	Peningkatan efek metformin
Insulin - levofloxacin	Moderate	Hipoglikemia
Insulin - furosemid	Moderat	Hipoglikemia

2.3 Kerangka Konsep

Kerangka konsep adalah suatu diagram yang menjelaskan secara garis besar alur logika berjalannya sebuah penelitian. Berdasarkan tinjauan pustaka di atas, maka dapat digambarkan kerangka konsep sebagai berikut :





Gambar 1. Kerangka konsep