

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Resep

Permenkes RI No.9 Tahun 2017, menyebutkan bahwa “Resep adalah permintaan tertulis dari dokter, dokter gigi atau dokter hewan, kepada Apoteker, baik dalam bentuk *paper* maupun *electronic* untuk menyediakan dan menyerahkan obat bagi pasien sesuai peraturan yang berlaku. Resep memiliki beberapa jenis di antaranya:

- 2.1.1 Resep standar (R/. Officinalis), yaitu resep yang komposisinya telah dibakukan dan dituangkan ke dalam buku farmakope atau buku standar lainnya. Penulisan resep sesuai dengan buku standar.
- 2.1.2 Resep magistrales (R/. Polifarmasi), yaitu resep yang sudah dimodifikasi atau diformat oleh dokter, bisa berupa campuran atau tunggal yang diencerkan dalam pelayanannya harus diracik terlebih dahulu.
- 2.1.3 Resep medicinal. Yaitu resep obat jadi, bisa berupa obat paten, merek dagang maupun generik, dalam pelayanannya tidak mengalami peracikan. Buku referensi : Organisasi Internasional untuk Standarisasi (ISO), Indonesia Index Medical Specialities (IIMS), Daftar Obat di Indonesia (DOI), dan lain-lain.
- 2.1.4 Resep obat generik, yaitu penulisan resep obat dengan nama generik dalam bentuk sediaan dan jumlah tertentu. Dalam pelayanannya bisa atau tidak mengalami peracikan

2.2. Diabetes Melitus

2.2.1 Definisi

metabolis kronik kompleks yang membutuhkan perawatan secara terus menerus baik dalam mengontrol kadar glukosa dalam darah maupun perawatan penunjang. Perawatan penunjang yang dianjurkan bagi penderita meliputi manajemen pola hidup, terapi preventif dan

mendapat dukungan penuh sebagai upaya pencegahan terjadinya komplikasi akut serta komplikasi jangka panjang (ADA, 2020). Beberapa gejala umum yang dapat ditimbulkan oleh penyakit Diabetes Melitus (DM) diantaranya :

- 2.2.1.1. Pengeluaran urin (Poliuria) Poliuria adalah keadaan dimana volume air kemih dalam 24 jam meningkat melebihi batas normal. Poliuria timbul sebagai gejala DM dikarenakan kadar gula dalam tubuh relatif tinggi sehingga tubuh tidak dapat untuk mengurainya dan berusaha untuk mengeluarkannya melalui urin. Gejala pengeluaran urin ini lebih sering terjadi pada malam hari dan urin yang dikeluarkan mengandung glukosa (Gooneratne et al., 2014).
- 2.2.1.2. Timbul rasa haus atau banyak minum (Polidipsia) Polidipsia adalah rasa haus berlebihan yang timbul karena kadar glukosa terbawa oleh urin sehingga tubuh merespon untuk meningkatkan asupan cairan (Upoyo et al., 2015).
- 2.2.1.3. Timbul rasa lapar atau banyak makan (Polifagia) Polifagia adalah merasa cepat lapar dan lemas, hal tersebut disebabkan karena glukosa dalam tubuh semakin habis sedangkan kadar glukosa dalam darah cukup tinggi (PERKENI, 2011).

2.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Menurut *American Diabetes Association* (ADA, 2020), terdapat empat klasifikasi DM secara umum, yaitu:

- 2.2.3.1 Diabetes melitus tipe 1 terjadi karena akibat kerusakan sel β pankreas, sehingga menyebabkan defisiensi insulin absolut. DM tipe 1 rentan terhadap ketoasidosis, memiliki insidensi lebih sedikit dibandingkan DM tipe 2, akan meningkat setiap tahun baik di negara maju maupun di negara berkembang.
- 2.2.3.2 Diabetes melitus tipe 2 terjadi karena hilangnya progresif sekresi insulin disertai resistensi insulin. Seringkali diabetes

tipe 2 didiagnosis beberapa tahun setelah onset, yaitu setelah komplikasi muncul sehingga tinggi insidensinya sekitar 90% dari penderita DM di seluruh dunia dan sebagian besar merupakan akibat dari memburuknya faktor risiko seperti kelebihan berat badan dan kurangnya aktivitas fisik.

2.2.3.3 Diabetes melitus gestasional yaitu diabetes yang terdiagnosis pada trisemester kedua atau ketiga kehamilan, namun umumnya bersifat sementara. Penderita DM gestasional memiliki risiko lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5 - 10 tahun setelah melahirkan.

2.2.3.4 Diabetes tipe lain, misalnya sindrom diabetes monogenik, penyakit eksokrin pankreas (seperti *cystic fibrosis*), dan obat atau bahan kimia yang menginduksi diabetes. DM tipe khusus ini merupakan diabetes yang terjadi karena adanya kerusakan pada pankreas yang memproduksi insulin dan mutasi gen serta mengganggu sel beta pankreas, sehingga mengakibatkan kegagalan dalam menghasilkan insulin secara teratur sesuai dengan kebutuhan tubuh. Sindrom hormonal yang dapat mengganggu sekresi dan menghambat kerja insulin yaitu sindrom chusing, akromegali dan sindrom genetik

2.2.3 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa darah secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Penggunaan darah vena ataupun kapiler tetap dapat dipergunakan dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh *World Health Organization* (WHO). Untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler (Decroli, 2019).

Kecurigaan adanya Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik berupa; poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita (Decroli, 2019).

Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui pemeriksaan darah vena dengan sistem enzimatik dengan hasil :

- a. Gejala klasik + GDP ≥ 126 mg/dl
- b. Gejala klasik + GDS ≥ 200 mg/dl
- c. Gejala klasik + GD 2 jam setelah TTGO ≥ 200 mg/dl
- d. Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GDP ≥ 126 mg/dl
- e. Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GDS ≥ 200 mg/dl
- f. Tanpa gejala klasik + 2x Pemeriksaan GD 2 jam setelah TTGO ≥ 200 mg/dl
- g. HbA1c $\geq 6.5\%$

Meskipun tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 g lebih sensitif dan spesifik dibandingkan pemeriksaan glukosa darah puasa, TTGO memiliki keterbatasan tersendiri. TTGO sulit dilakukan berulang-ulang. Apabila hasil pemeriksaan TTGO tidak memenuhi kriteria DMT2, dapat digolongkan ke dalam kelompok TGT (toleransi glukosa terganggu/ *impaired glucose tolerance*) atau GDPT (Glukosa Darah Puasa Terganggu/ *impaired fasting glucose*). Diagnosis TGT ditegakkan bila setelah pemeriksaan TTGO didapatkan glukosa darah 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL. Diagnosis GDPT ditegakkan bila setelah pemeriksaan glukosa darah puasa didapatkan antara 100-125 mg/dL (Decroli, 2019).

2.2.3.1 Cara pelaksanaan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)

Dalam tiga hari sebelum pemeriksaan, pasien tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari dan tetap melakukan kegiatan jasmani seperti biasa. Pasien diharuskan berpuasa paling

sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan. Minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan. Setelah diperiksa kadar glukosa darah puasa, penderita diberikan glukosa 75 gram yang dilarutkan dalam air 250 mL, kemudian penderita berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah 2 jam setelah minum larutan glukosa (Decroli, 2019).

2.2.3.2 Pemeriksaan Penyaring

Pemeriksaan penyaring ditujukan pada mereka yang mempunyai risiko DM namun tidak menunjukkan adanya gejala DM. Pemeriksaan penyaring bertujuan untuk menemukan pasien dengan DM, TGT maupun GDPT, sehingga dapat ditangani lebih dini. Pasien dengan TGT dan GDPT juga disebut sebagai pasien prediabetes. Prediabetes ini merupakan tahapan sementara menuju DM. Pemeriksaan penyaring dapat dilakukan dengan pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu atau kadar glukosa darah puasa. Apabila pada pemeriksaan penyaring didapatkan hasil peningkatan kadar glukosa darah sesuai dengan kriteria diagnosis diabetes, maka perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan untuk mengkonfirmasi dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa ulang atau dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO). (Decroli, 2019).

Tabel 2.1 Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa Pada DM dan Non-DM

			Bukan DM	Prediabetes	DM
Kadar Glukosa	Plasma Vena		< 100	100– 199	≥ 200
darah sewaktu					
(mg/dl)	Darah Kapiler		< 90	90 – 199	≥ 200
Kadar Glukosa	Plasma Vena		< 100	100 – 125	≥ 126
darah puasa					
(mg/dl)	Darah Kapiler		<90	90 – 99	≥ 100

Sumber: Decroli, E. (2019)

2.2.4 Terapi Non-Farmakologi

Terapi nutrisi direkomendasikan kesemua pasien. Pola makan karbohidrat harus sedang dan rendah lemak jenuh serta fokus pada makanan seimbang. Pasien dengan DM Tipe 2 sering membatasi kalori untuk meningkatkan berat badan. Latihan aerobik dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan control glukosa dan dapat mengurangi faktor resiko kardiovaskuler, berkontribusi untuk penurunan berat badan atau pemeliharaan, dan meningkatkan kesejahteraan hidup.

2.2.5 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi penyakit DM bertujuan untuk mengontrol kadar glukosa dalam darah pasien. Terapi ini terdiri dari obat oral dan obat suntikan (PERKENI, 2011).

2.2.4.1. Obat Oral

Obat oral untuk pasien diabetes melitus, terdiri dari beberapa golongan yaitu:

a. Pemicu Sekresi Insulin

- 1) Sulfonilurea, Obat golongan ini merupakan pilihan utama untuk pasien dengan berat badan normal atau kurang. Mekanisme utama dari obat golongan ini adalah merangsang sekresi insulin oleh sel β pankreas, namun memiliki potensi hipoglikemik yang lebih besar (PERKENI, 2011). Golongan sulfonilurea dapat mengurangi komplikasi mikrovaskular pada DM tipe 2 (PERKENI, 2015).
- 2) Glinid, merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, yaitu dengan meningkatkan sekresi insulin oleh sel β pankreas. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin) (PERKENI, 2011). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara

oral dan dieksresikan secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia (PERKENI, 2015).

b. Peningkat sensitivitas terhadap insulin

1) Tiazolidindion, Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin, sehingga meningkatkan pengambilan glukosa di perifer. Tiazolidindion dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung kelas I-IV karena dapat memperburuk edema atau retensi cairan dan juga pada gangguan hati. Pada pasien yang menggunakan tiazolidindion perlu pemantauan hati secara berkala (PERKENI, 2011).

c. Penghambat Glukoneogenesis

1) Metformin Obat ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitivitas jaringan otot dan adiposa terhadap insulin. Metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin $>1,5$ mg/dL) dan hati, serta pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit sepsis, renjatan, gagal jantung). Obat ini memiliki efek samping berupa mual, sehingga upaya untuk mengurangi efek samping ini dapat diberikan pada saat atau sesudah makan (PERKENI, 2011).

d. Penghambat Alfa Glukosidase (Acarbose)

Obat ini bekerja dengan mengurangi absorpsi glukosa di usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Efek samping yang paling sering ditemukan ialah kembung dan flatulens (PERKENI, 2011).

2.2.4.2. Obat Suntikan

Obat suntik untuk penyakit diabetes melitus yang paling umum digunakan ialah insulin. insulin terbagi menjadi 4 jenis berdasarkan lama kerjanya, yaitu insulin kerja cepat, insulin kerja pendek, insulin kerja menengah, dan insulin kerja panjang.

2.3. Interaksi Obat

Interaksi obat merupakan satu dari delapan kategori masalah terkait obat (*drug-related problem*) yang dapat mempengaruhi *outcome* klinis pasien. Dengan meningkatnya kompleksitas obat-obat yang digunakan dalam pengobatan saat ini dan kecenderungan terjadinya praktik polifarmasi, maka kemungkinan terjadinya interaksi obat semakin besar.

Interaksi obat dibagi menjadi dua yaitu interaksi obat dengan non obat dan interaksi obat dengan obat. Interaksi obat dengan non obat yang dimaksud adalah interaksi dengan makanan dan interaksi fisik obat (pH yang tidak 7 sesuai, ada reduktor dan oksidator dalam larutan, terpapar cahaya, reaksi dengan bahan wadah, atau reaksi dengan bahan tambahan). Interaksi obat dengan obat adalah interaksi obat yang paling umum dan sudah banyak dideskripsikan di buku referensi (Hanore, 2015).

2.3.1. Jenis Interaksi Obat

2.3.1.1. Obat-Obat

Interaksi obat-obat dapat terjadi ketika dua obat atau lebih diberikan pada saat yang bersamaan. Interaksi obat-obat dapat meningkatkan atau menurunkan efek samping suatu obat. Interaksi antar obat dapat berakibat menguntungkan ataupun merugikan.

2.3.1.2. Obat-Penyakit

Interaksi obat dengan penyakit dikatakan terjadi ketika suatu obat yang digunakan memiliki potensi untuk membuat penyakit yang telah ada sebelumnya menjadi semakin parah

2.3.1.3. Obat-Makanan

Telah diketahui bahwa makanan dapat menyebabkan perubahan klinis yang penting dalam absorpsi obat.

2.3.1.4. Obat-Herbal

Ekstak glycyrrhizin glabra (*licorice*) yang digunakan dalam pengobatan gangguan pencernaan dapat menyebabkan interaksi yang signifikan pada pasien yang mengonsumsi beberapa produk herbal yang mengandung senyawa antiplatelet dan antikoagulan yang dapat meningkatkan resiko pendarahan ketika digunakan dengan aspirin dan warfarin (Thanacoody, 2012)

2.3.2. Mekanisme Interaksi Obat

Tipe interaksi obat berdasarkan mekanismenya dapat dibagi menjadi 4 sebagai berikut (Baxter & Preston, 2013) :

2.3.2.1. Interaksi Farmakokinetik

Farmakokinetik adalah pengaruh tubuh terhadap obat, dimana interaksi ini terjadi saat obat mempengaruhi konsentrasi dari obat lain dengan akibat klinis.

2.3.2.2. Interaksi Farmakodinamik

Farmakodinamika adalah tentang pengaruh obat terhadap tubuh, dimana interaksi ini terjadi antara kedua obat dengan atau menurunkan efek

2.3.2.3. Interaksi Tidak Spesifik

Dikatakan interaksi tidak spesifik dikarenakan merupakan gabungan atau kombinasi dari kedua tipe interaksi farmakokinetik dan farmakodinamik.

2.3.2.4. Interaksi Tidak Diketahui (*Unknown*)

Interaksi tidak diketahui adalah interaksi yang tidak teridentifikasi

2.3.3. Tingkatan Interaksi Obat (Syamsudin, 2011)

Tingkatan keparahan akibat interaksi diklasifikasikan menjadi minor, moderat dan mayor.

2.3.3.1. Minor yaitu (dapat diatasi) efek yang dihasilkan ringan, akibatnya mungkin dapat menyusahkan atau tidak dapat diketahui tetapi secara signifikan tidak mempengaruhi terapi

2.3.3.2. Moderat yaitu (efek sedang dapat menyebabkan kerusakan organ) efek yang timbul akibat penurunan dari status klinik pasien sehingga dibutuhkan terapi tambahan atau perawatan rumah sakit.

2.3.3.3. Mayor yaitu (efek fatal, dapat menyebabkan kematian), resiko yang ditimbulkan berpotensi mengancam individu atau dapat mengakibatkan kerusakan yang permanen.

2.4. Interaksi Obat Antidiabetik

Pada penggunaan obat antidiabetik oral dapat terjadi interaksi dengan obat-obat tertentu yang digunakan oleh pasien.

Tabel 2.2 Mekanisme Interaksi Obat Antidiabetik Oral

Mekanisme Interaksi Obat Antidiabetik Oral Secara Farmakodinamik		
Obat Yang Berinteraksi	Mekanisme Interaksi	Manajemen Interaksi
Metformin + Amlodipine	Amlodipin menurunkan efek dari metformin	Monitoring kadar glukosa darah pasien, melakukan pemberian informasi obat terhadap waktu konsumsi obat agar tidak bersamaan dalam satu waktu
Metformin + Ciprofloxacin	Ciprofloxacin meningkatkan efek metformin dengan sinergisme farmakodinamik. Hiper dan hipoglikemia telah dilaporkan pada pasien yang diterapi bersamaan agen quinolone	Memonitoring kadar glukosa darah secara berhati-hati, berikan peringatan pada pasien jika ada potensi terjadinya hipoglikemia

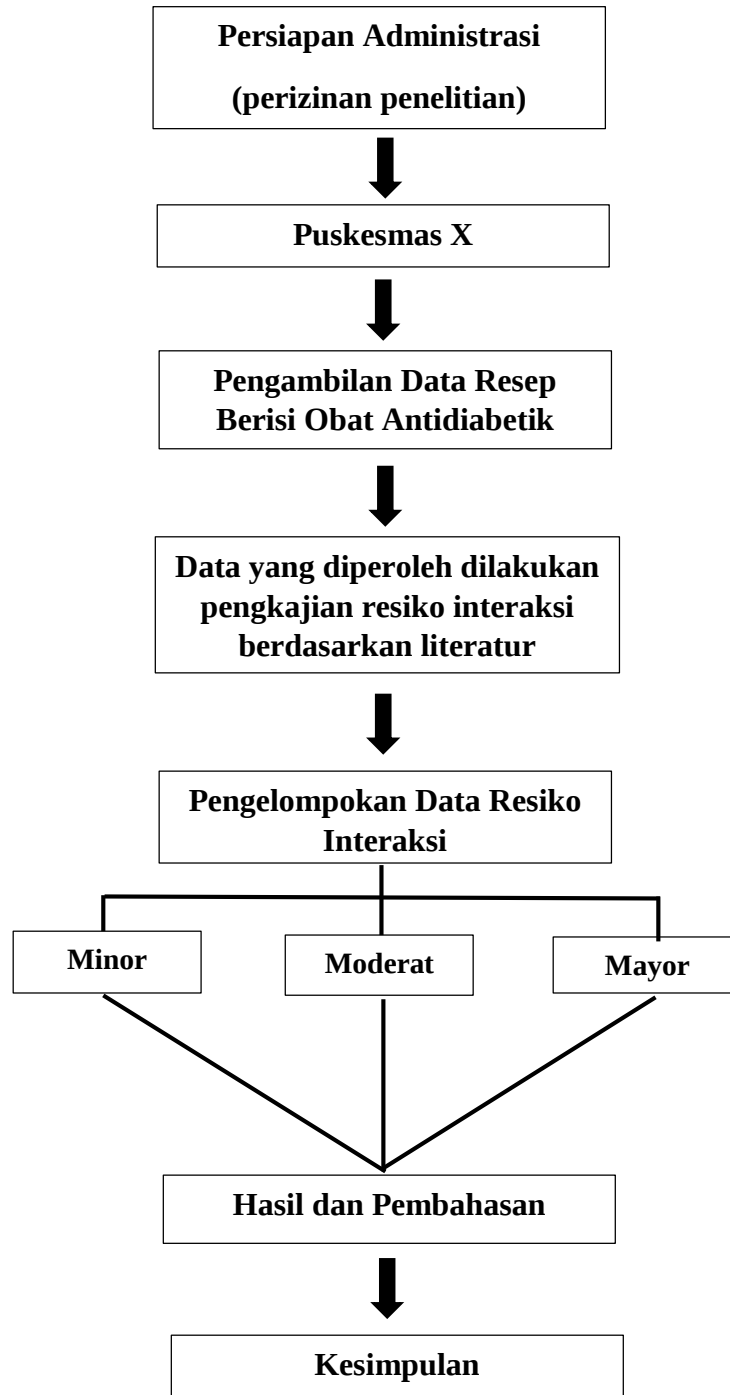
Metformin + Niasin (B3)	Niasin (B3) dapat menurunkan efek metformin secara antagonis farmakodinamik	Monitoring kadar glukosa darah pasien, melakukan pemberian informasi obat terhadap waktu konsumsi obat agar tidak bersamaan dalam satu waktu
Mekanisme Interaksi Obat Antidiabetik Oral Secara Farmakokinetik		
Obat Yang Berinteraksi	Mekanisme Interaksi	Manajemen Interaksi
Glibenklamid + Omeprazole	omeprazole akan meningkatkan kadar atau efek glibenklamid dengan mempengaruhi metabolisme enzim hepatic CYP2C9/10	Tidak diperlukan adanya tindak pencegahan khusus. Jika dicurigai terjadinya interaksi, disarankan melakukan penyesuaian dosis glibenklamid.
Glibenklamid + Simvastatin	Glibenklamid dapat meningkatkan toksisitas simvastatin dengan menghambat OATP1B1 sehingga dapat meningkatkan resiko miopati	Tidak diperlukan adanya tindak pencegahan khusus. Penyesuaian dosis glibenklamid dapat dilakukan jika dicurigai terjadinya interaksi dan lakukan monitoring secara ketat
Mekanisme Interaksi Obat Antidiabetik Oral Tidak Spesifik		
Obat Yang Berinteraksi	Mekanisme Interaksi	Manajemen Interaksi
Metformin + Captopril	captopril meningkatkan toksisitas metformin, meningkatkan risiko hipoglikemia dan asidosis laktat	Perlunya monitoring glukosa darah secara ketat jika dicurigainya terjadi interaksi dan penyesuaian dosis captopril
Metformin + Furosemide	metformin menurunkan atau meningkatkan kadar furosemide dengan mekanisme interaksi yang tidak spesifik	Beberapa gangguan toleransi glukosa mungkin terjadi, tapi tampaknya kurang bukti dalam literatur untuk menunjukan bahwa diuretik loop memiliki banyak pengaruh pada kontrol diabetes sehingga tidak diperlukan tindak pencegahan khusus
Metformin + Lisinopril	lisinopril meningkatkan toksisitas metformin. Penggunaan	Perlunya monitoring glukosa darah secara ketat jika dicurigainya

	bersamaan dapat meningkatkan risiko hipoglikemia dan asidosis laktat.	terjadi interaksi dan penyesuaian dosis captopril
Metformin + Vitamin B12	metformin menurunkan kadar sianokobalamin (B12) dengan mekanisme interaksi yang tidak spesifik.	Kombinasi obat dapat diberikan atau tidak memerlukan perubahan apapun dalam pengobatan
Mekanisme Interaksi Obat Antidiabetik Oral Yang Belum Diketahui (<i>Unknown</i>)		
Obat Yang Berinteraksi	Mekanisme Interaksi	Manajemen Interaksi
Glibenklamid + Antasida	Aluminium hidroksida dalam antasida akan meningkatkan kadar atau efek glibenklamid dengan meningkatkan pH lambung	Lakukan monitoring kadar glukosa darah secara ketat. Jika dicurigai terjadinya interaksi, disarankan melakukan penyesuaian dosis glibenklamid
Glibenklamid + Asam mefenamat	Asam mefenamat meningkatkan kadar glibenklamid dengan mempengaruhi metabolisme enzim hati CYP2C9/10	Tidak diperlukan adanya tindakan pencegahan khusus. Jika dicurigai terjadinya interaksi, disarankan melakukan penyesuaian dosis glibenklamid.
Glibenklamid + Aspirin	aspirin meningkatkan efek glibenklamid dengan mekanisme yang tidak diketahui.	Lakukan monitoring kadar glukosa secara ketat. Beritahu pasien tentang resiko hipoglikemia

Sumber: Medscape (2021) dan Baxter (2015)

2.5. Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



Gambar 2.1 Kerangka Konsep Penelitian