

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan 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 (*American Diabetes Association (ADA), 2016*).

Penyakit DM biasanya ditandai dengan poliuri (banyak kencing), polidipsi (banyak minum) dan polifagi (banyak makan), serta peningkatan kadar glukosa darah atau hiperglikemia (glukosa puasa ≥ 126 mg/dL atau postprandial ≥ 200 mg/dL atau glukosa sewaktu ≥ 200 mg/dL) (Perkeni, 2011). Keadaan hiperglikemia ini timbul ketika tubuh tidak dapat memproduksi insulin secara normal atau insulin tidak dapat bekerja secara efektif. Insulin merupakan hormon yang dihasilkan oleh pankreas dan berfungsi untuk mengangkut glukosa dari makanan ke dalam sel yang selanjutnya akan diubah menjadi energi guna memenuhi kebutuhan otot dan jaringan dalam menjalankan fungsinya. Seseorang yang terkena DM tidak dapat menggunakan glukosa secara normal, sehingga glukosa akan tetap berada

pada sirkulasi darah yang akan merusak jaringan baik secara akut maupun kronik (IDF, 2015).

2. Klasifikasi

Menurut ADA (2016), terdapat empat klasifikasi DM secara umum, yaitu:

- a. Diabetes Melitus tipe 1 (akibat kerusakan sel β pankreas, sehingga menyebabkan defisiensi insulin absolut).
- b. Diabetes Melitus tipe 2 (karena hilangnya progresif sekresi insulin disertai resistensi insulin).
- c. Diabetes Melitus Gestasional (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).
- d. Diabetes tipe lain, misalnya sindrom diabetes monogenik, penyakit eksokrin pankreas (seperti *cystic fibrosis*), dan obat atau bahan kimia yang menginduksi diabetes (seperti penggunaan glukokortikoid dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).

3. Etiologi

DM tipe 1 biasanya disebabkan oleh adanya reaksi autoimun terhadap protein dari pulau sel-sel pankreas. Terdapat 3 jenis autoantibodi yang ditemukan pada pasien DM tipe 1, yaitu: antibodi sel islet sitoplasma atau *Islet Cell Cytoplasmic Antibodies (ICCA)*, antibodi permukaan sel islet

sitoplasma atau *Islet Cell Surface Antibodies (ICSA)* dan target antigen spesifik sel islet (GAD dan IIA). Ketiga jenis antibodi ini merupakan prediktor kuat terjadinya DM tipe 1 akibat kerusakan sel β pankreas (Raju dan Raju, 2010 dalam Ozougwu, 2013).

Penyebab terjadinya DM tipe 2 sampai saat ini masih belum jelas. DM tipe 2 biasanya disebabkan oleh perpaduan antara faktor genetik terkait terganggunya sekresi insulin, resistensi insulin dan faktor lingkungan seperti obesitas, makan yang berlebihan, kurangnya olahraga, stress serta usia (KAKU, 2010). Obat-obatan seperti glukokortikoid, diuretik tiazid, dan antipsikotik atipikal juga merupakan salah satu risiko terjadinya penyakit diabetes melitus (ADA, 2016).

4. Patofisiologi

DM tipe 1 diakibatkan oleh reaksi autoantibodi yang merusak sel β pankreas. Kerusakan sel β pankreas ditandai dengan adanya lesi. Rusaknya sel β pankreas ini mengakibatkan terjadinya penurunan produksi insulin oleh pankreas, sehingga glukosa dalam darah tidak dapat diangkut oleh insulin ke dalam dan dalam jangka waktu tertentu hal ini dapat mempengaruhi metabolisme tubuh (Raju dan Raju, 2010 dalam Ozougwu, 2013).

DM tipe 2 diakibatkan oleh penurunan sekresi insulin dan terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin merupakan suatu keadaan dimana konsentrasi insulin dalam darah sudah mencukupi tetapi insulin tersebut tidak dapat membawa glukosa masuk ke dalam sel karena terjadi penurunannya sensitivitas reseptor insulin, sehingga mengakibatkan terjadinya penumpukan

glukosa dalam darah dan dalam waktu tertentu keadaan ini dapat merusak beberapa jaringan (KAKU, 2010).

5. Diagnosis

Menurut ADA (2016), kriteria diagnosis DM dapat ditegakkan berdasarkan:

- a. Apabila Gula Darah Puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), dimana puasa disini diartikan sebagai tidak ada asupan kalori selama lebih dari 8 jam.
- b. Apabila kadar gula darah pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L). TTGO dilakukan dengan pemberian 75g glukosa anhidrat yang dilarutkan dalam 250ml air.
- c. Apabila HbA1C $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol).
- d. Apabila pasien mengalami gejala klasik hiperglikemik dengan kadar glukosa darah acak ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

6. Tanda dan Gejala

Menurut Bustan (2007) yang dikutip oleh Wardani & Isfandiari (2014) menyebutkan bahwa terdapat 3 gejala khas dari DM yaitu poliuri (penderita sering buang air kecil karena tingginya kadar gula dalam darah yang dikeluarkan lewat ginjal selalu diiringi oleh air atau cairan tubuh), polidipsi (penderita merasakan haus yang berlebihan akibat dari poliuri yang dialami), dan polifagi (penderita sering kali merasakan lapar yang luar biasa sehingga jumlah asupan makanan meningkat). Gejala lain yang mungkin dialami oleh para penderita DM menurut Mahendra, dkk (2008) dalam Wardani &

Isfandiari (2014) adalah *fatigue* (lelah) serta meningkatnya berat badan. Rasa lelah muncul karena energi yang dibutuhkan oleh jaringan/sel untuk melakukan aktivitasnya mengalami penurunan.

7. Komplikasi

Menurut Ndraha (2014), DM yang tidak terkontrol dengan baik dapat menyebabkan terjadinya komplikasi metabolik akut ataupun kronik.

a. Komplikasi Akut

1) Hipoglikemik

Hipoglikemik merupakan keadaan klinik yang muncul apabila kadar glukosa darah $<60\text{mg/dl}$. Gejala hipoglikemik terdiri dari gejala adrenergik (berdebar-debar, banyak keringat, gemetar, dan rasa lapar) dan gejala neuro-glikopenik (pusing, gelisah, kesadaran menurun sampai koma). Apabila tidak segera ditolong dapat terjadi kerusakan otak dan dapat menyebabkan kematian (Perkeni, 2011).

2) Hiperglikemik

Hiperglikemia adalah keadaan dimana kadar gula darah melonjak secara tiba-tiba. Hiperglikemik ditandai dengan poliuri, polidipsi, polifagi, kelelahan yang parah (*fatigue*), dan pandangan kabur. Hiperglikemia yang berlangsung lama dan tidak ditangani dapat berkembang menjadi suatu gangguan metabolisme yang berbahaya, antara lain Ketoasidosis Diabetik (KAD) dan Status Hiperglikemi Hiperosmolar (SHH). Kedua gangguan tersebut

dapat berakibat fatal dan membawa kematian. Hiperglikemik dapat dicegah dengan kontrol kadar gula darah yang ketat (Depkes, 2005).

b. Komplikasi Kronik

1) Mikrovaskuler, yaitu komplikasi yang menyerang pembuluh darah kecil (Tandra, 2008 dalam Wardani & Isfandiari, 2014).

Komplikasi kronik mikrovaskuler meliputi:

a) Retinopati Diabetik

Retinopati diabetik adalah kerusakan yang mengenai pembuluh darah kecil di bagian belakang pada retina (Fox dan Kilvert, 2010 dalam Wardani & Isfandiari, 2014). Apabila retina mengalami gangguan, maka gambar yang ditangkap oleh mata tidak dapat diproses di otak. Progresifitas dari komplikasi retinopati diabetik ini berjalan dengan lambat sehingga sulit untuk terdeteksi (Tandra, 2008 dalam Wardani & Isfandiari, 2014).

b) Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik merupakan komplikasi diabetes yang terjadi pada ginjal. Nefropati diabetik ini terjadi karena adanya kelainan pembuluh darah kecil pada glomerulus ginjal, sehingga fungsi dari glomerulus sebagai penyaring tidak dapat berjalan dengan baik, seperti ditandai dengan adanya albumin dalam urin (Kariadi, 2009 dalam Wardani & Isfandiari, 2014).

c) Neuropati Diabetik

Neuropati diabetik merupakan komplikasi diabetes yang terjadi pada syaraf. Neuropati dapat terjadi akibat rusaknya pembuluh darah kapiler yang memberikan nutrisi pada syaraf, sehingga syaraf mengalami kerusakan dan tidak dapat menghantarkan impuls dengan baik (Ndraha, 2014). Gejala neuropati diabetik umumnya muncul pada bagian tungkai dan kaki (kebas, kesemutan), saluran pencernaan (diare, konstipasi), dan saluran kencing (Kariadi, 2009 dalam Wardani & Isfandiari, 2014).

- 2) Makrovaskuler, yaitu komplikasi yang menyerang pembuluh darah besar (Tandra, 2008 dalam Wardani & Isfandiari, 2014). Komplikasi kronik yang termasuk makrovaskuler antara lain: penyakit jantung koroner, hipertensi, penyakit pembuluh darah perifer, infeksi, dan lain-lain (Ndraha, 2014).

8. Penatalaksanaan

Tujuan penatalaksanaan secara umum yaitu untuk meningkatkan kualitas hidup pasien DM. Menurut Perkeni (2011), terdapat 4 pilar penatalaksanaan DM yaitu sebagai berikut:

a. Edukasi

Tujuan dari edukasi diabetes yaitu untuk mendukung usaha pasien untuk mengerti perjalanan alami penyakit dan pengelolaannya, mengenali masalah kesehatan/komplikasi yang mungkin timbul secara dini, serta merubah kebiasaan/perilaku yang diperlukan guna menunjang

keberhasilan terapi seperti berhenti merokok, meningkatkan aktivitas fisik, pemantauan glukosa mandiri, perawatan kaki, ketaatan penggunaan obat-obatan, dan mengurangi asupan kalori serta diet tinggi lemak (Ndraha, 2014).

b. 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 3g, dan diet cukup serat sekitar 25g/hari (Perkeni, 2011).

c. 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 adalah latihan yang memiliki ritme seperti berjalan kaki, bersepeda santai, *jogging*, dan berenang. Latihan ini sebaiknya dilakukan secara teratur 3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit dan sebaiknya disesuaikan dengan umur serta status kesegaran jasmani (Perkeni, 2011).

d. 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).

1) Obat Oral

Berdasarkan cara kerjanya, Perkeni (2011) membagi menjadi 5 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).

(2) Glinid

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).

b) Peningkatan Sensitivitas Terhadap Insulin

(1) Tiazolidindion

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

c) Penghambat Glukoneogenesis

(1) Metformin

Obat ini mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), 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 serebrovaskular, 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 (Akarbose)

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).

e) Penghambat DPP-IV

DPP-IV merupakan suatu enzim yang dapat mengubah GLP-1 menjadi metabolit GLP-1-(9,36)-*amide* yang tidak aktif secara cepat. GLP-1 merupakan suatu enzim yang dapat merangsang terjadinya pelepasan insulin dengan kuat sekaligus sebagai penghambat sekresi glukagon. Berbagai obat yang masuk golongan DPP-4 inhibitor, mampu menghambat kerja DPP-4 sehingga GLP-1 tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif dan mampu merangsang pelepasan insulin serta menghambat pelepasan glukagon (Perkeni, 2011).

2) Obat Suntikan

a) Insulin

Insulin adalah terapi yang umum digunakan pada DM tipe 1 (ADA, 2016). Menurut Perkeni (2011), insulin terbagi menjadi 4 jenis berdasarkan lama kerjanya, yakni: insulin kerja cepat, insulin kerja panjang, insulin kerja menengah, dan insulin kerja pendek.

Penggunaan insulin ini diperlukan pada pasien dengan keadaan sebagai berikut (Perkeni, 2011):

- (1) Penurunan berat badan yang cepat
 - (2) Hiperglikemik berat yang disertai ketosis
 - (3) Ketoasidosis diabetik
 - (4) Hiperglikemik hiperosmolar
 - (5) Hiperglikemik dengan asidosis laktat
 - (6) Gagal dengan kombinasi OHO dosis optimal
 - (7) Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, IMA, stroke)
 - (8) Kehamilan dengan DM/diabetes melitus gestasional yang tidak terkendali dengan perencanaan makan
 - (9) Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
 - (10) Kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO
- b) Agonis GLP-1

GLP-1 merupakan suatu enzim yang menstimulus pelepasan insulin sekaligus sebagai penghambat sekresi glukagon. Peningkatan konsentrasi GLP-1 dapat dicapai dengan memberikan hormon asli atau analognya (*analogincretin*=GLP-1 agonis), sehingga kadar GLP-1 tetap tinggi dan aktif dalam tubuh (Perkeni, 2011).

B. Interaksi Obat

1. Definisi

Menurut Tatro (2010), 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). Sedangkan menurut Stockley (2006), interaksi obat adalah terjadinya perubahan respon farmakologi atau klinik suatu obat apabila diikuti oleh penggunaan obat lain, obat herbal, makanan, minuman, dan senyawa kimia lainnya.

Menurut Tatro (2010) dalam mengevaluasi terjadinya interaksi obat, perlu mengetahui signifikansi klinis dari interaksi obat tersebut. Faktor utama yang menentukan signifikansi klinis adalah tingkat signifikansi (*significance rating*) yang berdasarkan pada onset terjadinya interaksi, tingkat keparahan interaksi, dan dokumentasi interaksi secara klinis.

2. Onset Interaksi Obat

Onset terjadinya interaksi obat menurut Tatro (2010) dapat dibagi menjadi 2 yaitu:

- a. Onset cepat, dimana efek dari interaksi tersebut muncul dalam waktu 24 jam setelah pemberian sehingga perlu dilakukan tindakan guna menghindari efek interaksi.
- b. Onset tertunda, dimana efek dari interaksi tersebut muncul setelah beberapa hari bahkan beberapa minggu sehingga tidak perlu dilakukan tindakan cepat.

3. Tingkat Keparahan (*Severity Level*)

Berdasarkan tingkat keparahan suatu interaksi, Tatro (2010) mengklasifikasikan menjadi 3 yaitu:

- a. *Major*, yaitu efek yang ditimbulkan berpotensi menyebabkan kerusakan yang permanen.
- b. *Moderat*, yaitu efek yang ditimbulkan dapat merusak status klinis pasien sehingga perlu perawatan tambahan.
- c. *Minor*, yaitu efek yang muncul dinilai ringan dan tidak signifikan mempengaruhi hasil terapeutic.

4. Dokumentasi Interaksi

Menurut Tatro (2010), kejadian interaksi obat berdasarkan dokumentasi interaksi diklasifikasikan menjadi 5, yaitu:

- a. *Established*: interaksi obat yang sudah sangat jelas terjadi dan telah terbukti muncul pada suatu penelitian terkontrol.
- b. *Probable*: interaksi obat yang kemungkinan besar terjadi, namun belum terbukti secara klinis.
- c. *Suspected*: interaksi obat yang diduga dapat terjadi karena terdapat beberapa data valid, namun perlu penelitian lebih lanjut.
- d. *Possible*: interaksi obat dapat terjadi tetapi data yang ada sangat terbatas.
- e. *Unlikely*: interaksi obat yang kemungkinan terjadinya masih meragukan karena tidak ada bukti yang cukup mendukung tentang adanya perubahan efek klinik.

5. Mekanisme Interaksi Obat

Menurut jenis mekanisme kerjanya, interaksi obat dibedakan menjadi 3 macam, yaitu:

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 (Gitawati, 2008).

b. Interaksi Farmakokinetik

Menurut Stockley (2006), interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang dapat mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme serta ekskresi dari suatu obat. Interaksi farmakokinetik yang terjadi pada suatu obat tidak dapat disamakan dengan obat lain walaupun kedua obat tersebut masih dalam satu kelas terapi. Hal ini disebabkan oleh perbedaan sifat fisikokimia dari kedua obat tersebut yang mengakibatkan sifat farmakokinetik kedua obat tersebut berbeda (Gitawati, 2008).

c. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga dapat menimbulkan efek yang aditif, sinergik, atau antagonistik, tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya. Kejadian interaksi farmakodinamik dapat diramalkan sehingga dapat dihindari sebelumnya jika diketahui mekanisme kerja obat tersebut memiliki kesamaan (Gitawati, 2008).

C. Pengertian Polifarmasi

Polifarmasi adalah penggunaan lima obat atau lebih secara bersamaan pada pasien yang sama (Kurniawan, 2010). Kejadian ini merupakan salah satu permasalahan terkait terapi obat yang sulit dihindari khususnya pada penderita penyakit kronis seperti hipertensi dan diabetes, karena penggunaan beberapa obat pada pasien tersebut digunakan sebagai upaya mengatasi atau mencegah terjadinya komplikasi. Risiko yang ditimbulkan dari praktek polifarmasi ini adalah meningkatnya kejadian efek samping dan kejadian interaksi obat (Rambadhe dkk., 2012).

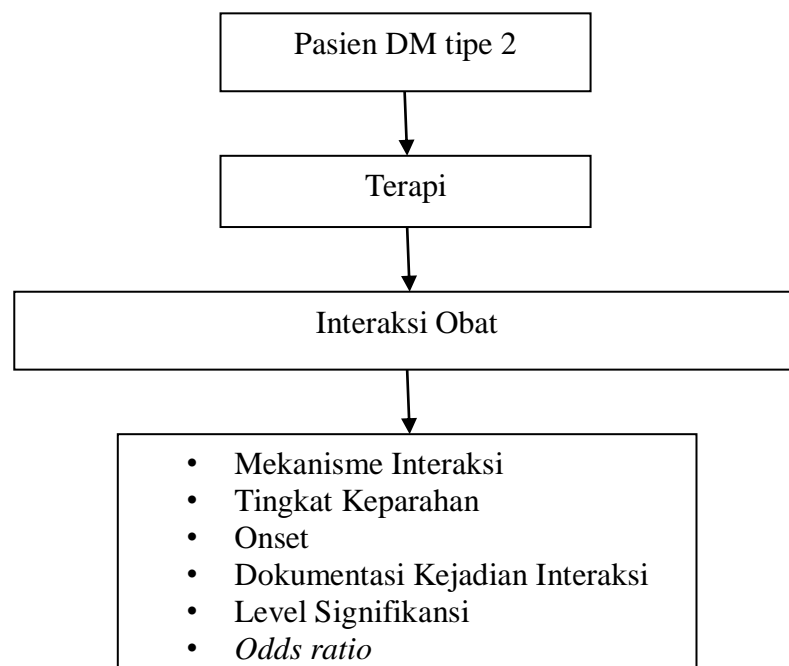
D. Studi Interaksi Obat Diabetes Melitus

Potensi kejadian interaksi obat pada pasien DM di Indonesia dinilai cukup tinggi. Terbukti dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Pratiwi (2007) yang menunjukkan bahwa potensi interaksi antara obat antidiabetes dengan obat antidiabetes lain sebesar 7,45%, sedangkan dengan obat lain sebesar 5,95% dari 403 jenis obat yang digunakan pada 59 pasien DM di Instalasi Rawat Inap RSD Sunan Kalijaga Tahun 2006.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Handayani (2015) menunjukkan bahwa, 65,80% dari 310 lembar resep obat antidiabetik yang diteliti berpotensi mengalami interaksi. Potensi interaksi yang paling sering terjadi pada penelitian ini adalah metformin dan akarbosa dengan mekanisme interaksi terbanyak adalah interaksi farmakodinamik serta 85,80% kasus memiliki risiko terjadinya interaksi obat sebesar 10,275 kali lipat apabila pasien menerima jumlah obat ≥ 5 , sedangkan menurut penelitian Utami (2013) di Pontianak menyebutkan 62,16% dari 1.435

resep pasien diabetes melitus rawat jalan berpotensi terjadi interaksi obat. Pola mekanisme interaksi yang terjadi yaitu farmakokinetik sebesar 13,56%, farmakodinamik sebesar 34,15% dan *unknown* sebesar 52,29% dengan jenis obat yang sering terjadi interaksi adalah metformin dan glikazid. Potensi terjadinya interaksi obat ini 6 kali lebih besar pada resep yang mengandung jumlah obat ≥ 5 dibandingkan dengan resep yang mengandung jumlah obat ≤ 5 .

E. Kerangka Konsep



Gambar 1. Skema Kerangka Konsep

F. Hipotesis

Berdasarkan penelitian sebelumnya, dapat ditarik hipotesis bahwa Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Instalasi Rawat Jalan RSUD Panembahan Senopati Bantul tahun 2015 memiliki potensi terjadinya interaksi obat.