

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sediaan Farmasi

2.1.1 Pengertian Sediaan Farmasi

Berdasarkan Peraturan Pemerintah Nomor 72 Tahun 1998 tentang Pengamanan Sediaan Farmasi dan Alat Kesehatan, yang di maksud sediaan farmasi adalah setiap bahan atau produk yang digunakan dalam rangka diagnosis, pengobatan, pencegahan penyakit maupun untuk memengaruhi fungsi fisiologis tubuh manusia. Cakupan sediaan farmasi ini meliputi obat, bahan obat, obat tradisional, dan kosmetika. Peraturan ini juga menegaskan bahwa untuk dapat beredar dan digunakan di masyarakat, setiap sediaan farmasi wajib memenuhi standar mutu, keamanan dan kemanfaatan guna memastikan produk tersebut aman dan efektif saat dikonsumsi (Pemerintah, 1998).

Dalam pelaksanaan praktik kefarmasian khususnya di lingkungan rumah sakit, sediaan farmasi tentunya memiliki peran yang vital dan kompleks baik dalam aspek pengelolaan maupun dalam pelayanan kepada pasien. Berdasarkan Permenkes No 34 Tahun 2016, ditegaskan bahwa pelayanan kefarmasian wajib didukung oleh ketersediaan sediaan farmasi yang memenuhi standar keamanan mutu, manfaat serta keterjangkauan. Oleh karena itu, sebelum produk farmasi diberikan kepada pasien, harus dilakukan verifikasi terlebih dahulu kesesuaian terhadap aspek - aspek CPOB serta izin edar dari sediaan tersebut (Kementrian Kesehatan RI, 2016).

2.1.2 Registrasi Izin Edar Sediaan Farmasi

Berdasarkan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 registrasi izin edar adalah prosedur pendaftaran dan evaluasi produk kesehatan termasuk sediaan farmasi dan alat kesehatan, yang dilakukan secara elektronik untuk mendapatkan izin edar resmi dari Kementerian Kesehatan. Proses ini

bertujuan untuk menjamin bahwa produk yang beredar di Indonesia telah memenuhi standar keamanan, mutu dan kemanfaatan sehingga aman digunakan oleh masyarakat (Presiden RI, 2023).

Berdasarkan UU no 17 tahun 2023 dijelaskan mengenai registrasi dan perizinan obat dimana registrasi produksi sediaan farmasi dan alat kesehatan harus memenuhi persyaratan cara pembuatan yang baik sesuai dengan ketentuan peraturan perundang – undangan. Hal ini menunjukkan bahwa obat tidak boleh diproduksi secara sembarangan dan harus mengikuti standar CPOB. Selain itu setiap produksi dan distribusi sediaan farmasi dan alat kesehatan harus memiliki izin edar yang sesuai sehingga dalam pelaksanaannya baik produksi dan distribusi harus memenuhi uji mutu berupa kualitas mutu, stabilitas, uji keamanan, penilaian label dan informasi, serta untuk menjamin mutu, keamanan dan khasiat tersebut maka diperlukan pengawasan berkala, pengujian sampling produk di pasaran dan penindakan jika ditemukan pelanggaran (Presiden RI, 2023).

Berikut cara registrasi izin edar berdasarkan peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Nomor 23 Tahun 2023 tentang Registrasi Pangan Olahan adalah sebagai berikut :

1. Pendaftaran Perusahaan dan Produk

Pelaku usaha yang ingin mengajukan izin edar harus terlebih dahulu mendaftarkan perusahaannya melalui sistem Online Single Submission (Sistem OSS) untuk memperoleh Nomor Induk Berusaha (NIB) dan username serta password sebagai akses sistem registrasi elektronik.

2. Pengajuan Permohonan Izin Edar

Setelah mendapatkan akses, pelaku usaha mengisi formulir pendaftaran secara lengkap yang mencakup data administrasi perusahaan, data teknis produk, formula, prosedur pembuatan, dan dokumen pendukung lainnya seperti sertifikat produksi, surat kepemilikan merek, dan dokumen kesesuaian produk (DKP).

3. Penentuan Kelas Risiko dan Pembayaran

Pemohon menentukan kelas risiko produk secara mandiri yang akan mempengaruhi proses evaluasi dan biaya registrasi. Sistem akan mengeluarkan kode bayar untuk pembayaran biaya registrasi.

4. Evaluasi dan Verifikasi

BPOM melakukan evaluasi dokumen dan data produk yang diajukan. Jika produk memenuhi persyaratan, izin edar akan diterbitkan. Jika tidak, permohonan dapat ditolak dengan alasan yang jelas.

5. Penerbitan Izin Edar

Produk yang telah memenuhi semua persyaratan akan mendapatkan nomor izin edar resmi yang menandakan produk tersebut legal dan aman untuk diedarkan di Indonesia.

6. Pengawasan dan Penegakan Hukum

Setelah izin edar diterbitkan, produk tetap diawasi untuk memastikan kepatuhan terhadap standar mutu dan keamanan. Pelanggaran terhadap ketentuan perizinan dapat dikenai sanksi administratif (BPOM, 2023).

2.2 Maturnitas Aspek Pemenuhan CPOB

Maturnitas aspek CPOB mengacu pada tingkat kematangan (*maturity level*) suatu fasilitas farmasi dalam menerapkan sistem mutu sesuai dengan standar CPOB. Konsep ini berkaitan erat dengan kemampuan industri dalam memastikan mutu produk secara konsisten dan berkesinambungan melalui penerapan sistem manajemen mutu farmasi yang efektif (BPOM, 2024).

Aspek maturnitas dalam pemenuhan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) digunakan ketika industri farmasi atau otoritas pengawas ingin menilai tingkat kesiapan, kepatuhan, dan efektivitas penerapan sistem mutu di fasilitas produksi obat. Penilaian ini bersifat strategis dan evaluatif, tidak hanya untuk

kepatuhan regulasi, tapi juga untuk meningkatkan kualitas dan daya saing industri farmasi (BPOM, 2024).

2.2.1 Tingkatan Maturnitas Level CPOB

1. Tingkat 1 (*Pathological*) : merupakan tingkatan terendah, sistem mutu masih sangat dasar dan / atau belum berjalan secara efektif. Pemenuhan CPOB sering kali hanya reaktif terhadap temuan audit.
2. Tingkat 2 (*Reactive*), Industri sudah mulai menerapkan CPOB namun pelaksanaannya belum konsisten dan hanya mengutamakan tindakan memperbaiki.
3. Tingkat 3 (*Calculative*), Sistem mutu mulai berjalan dengan baik dan terdokumentasi serta praktik CPOB telah diterapkan secara menyeluruh dan konsisten. Selain itu, sudah menjalankan tindakan mencegah dan memperbaiki.
4. Tingkat 4 (*Proactive*), Penerapan sistem mutu berbasis risiko dan berorientasi pada peningkatan berkelanjutan, kaji ulang manajemen dilakukan rutin dan digunakan untuk peningkatan proses dan proses validasi, pelatihan, dan audit internal berjalan efektif.
5. Tingkat 5 (*Generative*), Sistem mutu mencapai tingkat keunggulan operasional, sistem yang matang dan perbaikan berkelanjutan yang terintegrasi dalam setiap aspek operasional (BPOM, 2024).

2.2.2 Aspek – Aspek Pemenuhan CPOB

Berdasarkan peraturan BPOM No 7 Tahun 2024, Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) merupakan pedoman dalam proses produksi obat dan / atau bahan obat yang bertujuan untuk menjamin bahwa mutu obat dan / atau bahan obat yang dihasilkan sesuai dengan standar dan telah memenuhi syarat persetujuan penggunaan. Penerapan CPOB berfungsi untuk memastikan bahwa setiap tahapan pembuatan berjalan konsisten, terkontrol dan memenuhi aspek kualitas yang ditetapkan (BPOM, 2024).

CPOB berperan sebagai panduan dan pedoman yang wajib diikuti oleh industri farmasi dan sarana yang melakukan kegiatan pembuatan obat dan bahan obat di Indonesia guna memastikan mutu obat bisa tetap terjaga dengan baik. Adapun aspek – aspek dalam CPOB meliputi :

1) Sistem Mutu Industri Farmasi

Sistem Mutu berfungsi menjamin bahwa obat yang diproduksi memenuhi mutu yang ditetapkan secara konsisten dengan menetapkan kebijakan prosedur dan tanggung jawab yang jelas untuk mengelola mutu secara menyeluruh sehingga seluruh proses produksi dan pengawasan mutu berjalan sesuai standar.

2) Personalia

Personalia ditujukan untuk memastikan bahwa tenaga kerja yang terlibat memiliki kompetensi, pelatihan, dan tanggung jawab yang tepat untuk menjalankan proses produksi dan pengendalian mutu dengan benar.

3) Bangunan dan Fasilitas

Bangunan dan Fasilitas dirancang dan dipelihara untuk mendukung proses produksi yang higienis dan bebas kontaminasi, sehingga produk yang dihasilkan aman dan bermutu.

4) Peralatan

Peralatan yang digunakan harus memenuhi standar teknis dan dikalibrasi secara berkala agar proses produksi berjalan tepat dan hasilnya konsisten.

5) Produksi

Proses Produksi diatur dengan prosedur yang ketat mulai dari penerimaan bahan baku hingga produk jadi, termasuk pengendalian proses untuk menjamin konsistensi dan kesesuaian produk dengan spesifikasi.

6) Cara Penyimpanan dan Pengiriman

Cara Penyimpanan dan Pengiriman juga menjadi aspek yang penting untuk memastikan obat disimpan dan didistribusikan dalam kondisi yang menjaga mutu hingga sampai ke konsumen.

7) Pengawasan Mutu

Pengawasan mutu meliputi pengambilan sampel, pengujian, dan evaluasi produk secara sistematis untuk memastikan produk memenuhi standar kualitas sebelum diedarkan.

8) Inspeksi Diri dan Audit Mutu

Inspeksi Diri dan Audit Mutu dilakukan secara berkala untuk mengidentifikasi kelemahan dan melakukan perbaikan agar penerapan CPOB tetap optimal.

9) Penanganan Keluhan dan Penarikan Produk

Penanganan keluhan dan penarikan produk dilakukan untuk mendeteksi dan melakukan penanganan cepat terhadap produk yang tidak memenuhi standar, sehingga melindungi konsumen dan menjaga reputasi Perusahaan.

10) Dokumentasi

Proses dokumentasi yang lengkap dan akurat menjamin traceability dan transparansi proses produksi serta pengendalian mutu.

11) Pembuatan dan Analisis Berdasarkan Kontrak

Analisis berdasarkan kontrak ditujukan untuk memastikan bahwa pihak ketiga yang terlibat juga memenuhi standar mutu yang sama.

12) Kualifikasi dan Validasi

Kualifikasi dan validasi bertujuan untuk memastikan bahwa fasilitas, peralatan, dan proses produksi telah diuji dan terbukti mampu menghasilkan produk yang konsisten bermutu tinggi (BPOM, 2024).

2.3 Obat

Berdasarkan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan, obat didefinisikan sebagai bahan, paduan bahan, termasuk produk biologi, yang digunakan untuk mempengaruhi atau menyelidiki sistem fisiologi atau

keadaan patologi dengan tujuan penetapan diagnosis, pencegahan, penyembuhan, pemulihan, peningkatan kesehatan, dan kontrasepsi pada manusia. Definisi ini mencakup berbagai fungsi obat mulai dari diagnosis penyakit, pencegahan melalui vaksin, pengobatan, pemulihan kondisi kesehatan, hingga peningkatan kesehatan seperti vitamin dan alat kontrasepsi. Selain itu, obat harus memenuhi standar keamanan, khasiat, mutu, keterjangkauan, dan jaminan produk halal sesuai ketentuan perundang-undangan yang berlaku, sehingga menjamin perlindungan konsumen dalam penggunaannya. Secara umum, obat terbagi menjadi dua kategori utama, yaitu obat paten dan obat generik (Presiden RI, 2023)

2.3.1 Obat Generik

Berdasarkan Permenkes No. HK02.02/MENKES/068/I/2010 Obat generik merupakan obat dengan nama resmi International Nonproprietary Names (INN) dan telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia atau buku standar lainnya untuk zat berkhasiat dan kandungannya. Obat generik adalah obat yang memiliki kandungan zat aktif yang sama dengan obat paten. Obat generik biasanya dipasarkan dengan menggunakan nama zat aktifnya dan memiliki nilai jual yang lebih terjangkau dibandingkan dengan obat paten karena tidak memerlukan biaya riset dan promosi.

Berdasarkan Permenkes Indonesia tahun 2010, Obat generik terbagi menjadi 2 jenis yaitu :

1. Obat Generik Berlogo (OGB), merupakan obat generik yang memiliki logo khusus berupa lingkaran dengan tulisan “Generik” di dalam logo tersebut. Dalam pemasarannya OGB ini memiliki harga jual yang sudah ditetapkan oleh pemerintah dengan menggunakan harga eceran tertinggi dan diproduksi saat masa paten dari obat paten habis
2. Obat Generik Bermerk, merupakan obat dengan kandungan yang sama dengan OGB namun dipasarkan dengan menggunakan nama dagang tertentu sesuai produsen yang memproduksinya. Obat generik

ini memiliki harga jual lebih tinggi dibandingkan dengan OGB namun tetap lebih rendah dibandingkan dengan obat paten.

Pada Permenkes Nomor 98 Tahun 2015 dijelaskan mengenai Harga Eceran Tertinggi (HET) terutama untuk obat generik yang ditetapkan oleh pemerintah. HET merupakan batas harga tertinggi dari produsen, distributor maupun fasilitas pelayanan kesehatan seperti apotek khususnya untuk obat - obat generik yang batas harganya sudah ditetapkan oleh pemerintah dan tidak boleh diperjualbelikan melebihi batas HET tersebut. Informasi mengenai HET obat dapat dilihat berdasarkan pemberian informasi HET berupa nilai nominal pada label obat sampai pada satuan kemasan terkecil, untuk obat selain obat generik harga jual ditentukan berdasarkan HNA ditambah biaya pelayanan kefarmasian sebesar 28% dari HNA. Fasilitas pelayanan kesehatan dapat memberikan harga jual melebihi HET yang ditentukan apabila harga yang tercantum pada label sudah tidak sesuai dengan ketentuan yang berlaku dan harus memberikan penjelasan kepada masyarakat (Permenkes, 2015).

2.3.2 Obat Paten

Obat paten merupakan obat yang pertama kali diproduksi dan hanya dapat diproduksi oleh pabrik pemegang hak paten tersebut. Hak paten dalam produksi obat ini biasanya berlaku 20 tahun sehingga menyebabkan harga jual obat paten tergolong lebih mahal dibanding obat generik. Obat paten akan dilindungi hak patennya hingga masanya berakhir dan selama periode ini perusahaan farmasi pemegang hak paten memiliki hak istimewa untuk memproduksi dan memasarkan obat tersebut, sementara perusahaan farmasi lain dilarang dan tidak diperbolehkan untuk memproduksi obat serupa sebelum masa hak paten habis atau tanpa adanya izin pemilik hak paten (Verawaty dkk, 2022).

Berdasarkan Undang Undang Nomor 13 Pasal 22 Tahun 2016 dijelaskan mengenai obat paten diberikan jangka waktu 20 tahun terhitung sejak tanggal penerimaan permohonan paten, jangka waktu perlindungan obat

ini tidak dapat diperpanjang sehingga apabila masa paten telah habis, maka industri lain dapat memproduksi sediaan dengan zat aktif yang sama. Tanggal mulai dan berakhirnya jangka waktu paten dicatat dan diumumkan melalui media elektronik maupun non elektronik (Presiden RI, 2016).

Industri pemegang hak paten memiliki hak eksklusif untuk melarang pihak lain tanpa persetujuannya untuk memproduksi atau memanfaatkan invensi yang dipatenkan tanpa izin. Apabila terjadi pelanggaran maka akan dikenakan sanksi pidana berupa pidana penjara atau pembayaran denda sesuai dalam undang – undang tentang paten pasal 161 – 162 (Presiden RI, 2016).

2.4 Aspek Mutu, Efektivitas dan Keterjangkauan Obat

Menurut Amani A.Z (2025) untuk dapat memastikan bahwa suatu sediaan obat telah memenuhi standar maka perlu diperhatikan aspek – aspek sebagai berikut :

1. *Quality* (Kualitas)

Kualitas obat dan pelayanan kefarmasian merujuk pada standar mutu yang harus dipenuhi agar obat aman, berkhasiat, dan bermutu tinggi. Kualitas ini meliputi pengelolaan obat yang tepat, penyimpanan yang benar, serta pelayanan yang sesuai standar operasional prosedur (SOP) untuk menjamin keamanan dan efektivitas obat saat digunakan oleh pasien.

2. *Safety* (Keselamatan)

Safety dalam hal ini merujuk pada kondisi atau upaya untuk melindungi pasien dari risiko atau bahaya yang dapat timbul akibat penggunaan obat atau tindakan medis, termasuk mencegah terjadinya efek samping yang merugikan, kesalahan pemberian obat, dan komplikasi lainnya. Keselamatan pasien merupakan aspek penting dalam pelayanan kesehatan yang bertujuan meminimalkan risiko dan memastikan penggunaan obat yang aman.

3. *Efficacy* (Efikasi)

Efikasi atau khasiat adalah kemampuan obat untuk memberikan efek terapeutik yang diharapkan dalam kondisi ideal atau uji klinis. Dalam pelayanan kesehatan, efikasi obat menjadi aspek penting untuk memastikan bahwa obat yang diberikan benar-benar efektif dalam menyembuhkan atau mengendalikan penyakit. Efikasi juga terkait dengan pemilihan obat yang sesuai dengan formularium nasional dan standar klinis sehingga hasil pengobatan optimal.

4. *Affordability* (Keterjangkauan)

Affordability mengacu pada kemampuan masyarakat untuk membeli obat dan mendapatkan layanan kesehatan tanpa mengalami beban biaya yang memberatkan. Keterjangkauan obat sangat penting agar semua lapisan masyarakat dapat mengakses pengobatan yang dibutuhkan. Pengelolaan obat yang efisien dan penggunaan obat generik berkualitas menjadi salah satu cara untuk menekan biaya sehingga obat dapat dijangkau oleh masyarakat luas.

5. *Availability* (Ketersediaan)

Availability berarti obat harus tersedia dalam jumlah dan jenis yang cukup di fasilitas pelayanan kesehatan sesuai kebutuhan masyarakat. Ketersediaan obat yang memadai menjamin pasien tidak mengalami kekurangan obat saat dibutuhkan. Pengelolaan stok obat yang baik, perencanaan yang tepat, serta pemenuhan formularium nasional menjadi faktor utama dalam menjaga ketersediaan obat di puskesmas, rumah sakit, dan apotek.

6. *Accessibility* (Aksesibilitas)

Accessibility adalah kemudahan masyarakat dalam mengakses obat dan layanan kesehatan, termasuk faktor geografis, sosial, ekonomi, dan budaya. Aksesibilitas yang baik memastikan obat dan layanan kesehatan dapat diperoleh tanpa hambatan, baik dari segi lokasi, waktu pelayanan, maupun prosedur administrasi. Pelayanan kefarmasian yang responsif dan distribusi obat yang merata sangat mendukung tercapainya aksesibilitas.

2.5 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan adanya kenaikan glukosa dalam darah yang dapat menyebabkan terjadinya *hiperglikemia* yaitu ketika kadar gula dalam tubuh seseorang melebihi batas normal akibat adanya gangguan insulin. Di dalam tubuh hormon insulin di produksi oleh pankreas yang berfungsi untuk membantu sel - sel dalam tubuh menyerap glukosa dari darah dan di ubah menjadi sumber energi. Akan tetapi, pada penderita DM tipe 2 tubuh mengalami resistensi insulin atau adanya penurunan kadar insulin sehingga membuat glukosa tidak dapat terserap dan tetap berada dalam darah dan membuat berbagai komplikasi jangka panjang (Astutisari, I.,dkk, 2022).

2.5.1 Etiologi dan Faktor Resiko

Individu dengan gangguan penyakit Diabetes Melitus tipe 2 diketahui organ pankreas penderita tersebut masih mampu memproduksi insulin dengan jumlah yang cukup. Akan tetapi, sel – sel di dalam tubuhnya tidak mampu merespon insulin yang ada dengan baik sehingga dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin merupakan kondisi di mana sel – sel di dalam tubuh menjadi kurang sensitif atau tidak memberikan respon dengan baik terhadap kerja hormon insulin yang membantu mengambil glukosa dari darah untuk digunakan sebagai energi. Namun, pada individu dengan gangguan resistensi insulin akan menyebabkan glukosa tetap berada dalam aliran darah lalu menyebabkan penumpukan glukosa dan peningkatan kadar gula darah (*hiperglikemia*) (Bude M.V, 2020).

Dalam mengatasi terjadinya peningkatan kadar gula darah, pankreas akan mencoba memproduksi insulin dalam jumlah banyak sebagai respon perlindungan akibat terjadinya peningkatan glukosa dalam darah. Akan tetapi, produksi insulin dalam jumlah banyak dengan jangka waktu yang lama dapat menyebabkan terjadinya disfungsi sel beta pankreas sehingga kemampuan memproduksi dan mensekresikan insulin menjadi kurang cukup,

hal ini akan menyebabkan terjadinya hiperglikemia yang semakin parah. (Bude M.V, 2020).

Berikut faktor resiko yang menyebabkan seseorang terkena Diabetes Melitus tipe 2 berdasarkan IDF, 2021 :

1. Riwayat keluarga / faktor genetik
2. Adanya pengaruh ras / suku bangsa
3. Pola makan tidak sehat
4. Kegemukan
5. Bertambahnya usia
6. Kurangnya aktivitas fisik
7. Tekanan darah tinggi
8. Toleransi glukosa terganggu
9. Adanya riwayat diabetes gestasional
10. Gizi buruk selama kehamilan

2.5.2 Tanda - Tanda Terkena Penyakit Diabetes Melitus

Penyakit Diabetes Melitus tipe 2 sering kali berkembang secara perlahan dan berlangsung selama bertahun – tahun sehingga dapat muncul tanpa gejala tahap awal dan para penderita baru menyadari bahwa mereka terkena DM tipe 2 setelah mengalami berbagai komplikasi. Adapun gejala Diabetes Melitus 2 ini ternyata memiliki kemiripan dengan gejala Diabetes Melitus Tipe 1 yaitu sebagai berikut (IDF, 2021) :

1. Mengalami rasa haus yang berlebihan
2. Sering melakukan buang air kecil
3. Sering mengalami kelelahan atau kurang energi
4. Terdapat luka yang penyembuhannya lambat
5. Mengalami infeksi berulang kali pada kulit
6. Penglihatan sedikit kabur
7. Kesemutan atau mati rasa di tangan dan kaki

2.5.3 Komplikasi Diabetes Melitus

1. Komplikasi Akut

Hipoglikemia merupakan kondisi di mana kadar gula dalam darah turun secara signifikan hingga berada pada tingkat yang sangat rendah, dalam kasus ekstrem kondisi ini dapat menyebabkan kehilangan kesadaran hingga kematian bila tidak ditangani segera. Kejadian ini biasanya disebabkan oleh ketidaksesuaian antara pengobatan farmakologi dengan pola makan yang seharusnya dijalankan oleh pasien seperti jadwal makan yang tidak teratur atau tertunda setelah minum obat atau jumlah makanan yang dikonsumsi tidak mencukupi. Adapun gejala klinis apabila terjadi hipoglikemia yaitu berupa rasa lapar yang berlebihan, tubuh terasa sangat lemas, tangan atau tubuh gemetar, nyeri kepala, berkeringat dingin serta kejang apabila kadar glukosa < 70 mg/dl (Rusdi M.S, 2020).

Ketoasidosis diabetikum (KAD) adalah komplikasi berat yang dapat terjadi pada penderita diabetes melitus yang disebabkan ketidakmampuan tubuh dalam menggunakan glukosa secara efisien sebagai sumber energi karena kekurangan insulin. Hal ini biasanya dipicu oleh adanya infeksi dalam tubuh, atau dikarenakan insulin yang tidak dapat bekerja secara efektif. Kekurangan insulin menyebabkan tubuh kekurangan energi dari karbohidrat sehingga lemak dan protein digunakan sebagai alternatif sumber energi, proses ini menimbulkan stres metabolik yang memicu lonjakan hormon – hormon seperti glukagon, kortisol dll, yang akan semakin memperburuk kondisi penderita. (Jenna, 2023).

2. Komplikasi Kronis

Dalam perjalanan penyakit Diabetes Melitus, penderita dapat mengalami komplikasi jangka pendek (akut) maupun jangka panjang (kronis). Komplikasi kronis bersifat progresif dan berkembang seiring waktu seperti makroangiopati (gangguan pada pembuluh dasar besar),

Mikroangiopati (kerusakan pada pembuluh darah kecil) dan neuropati diabetik (kerusakan saraf) (Dinarqi, 2021).

2.5.4 Pemeriksaan Penunjang

Diagnosis Diabetes Melitus secara klinis biasanya mulai dipertimbangkan ketika pasien menunjukkan gejala yang sering terjadi seperti sering buang air kecil (polyuria), rasa haus berlebihan (polydipsia), peningkatan nafsu makan (polifagia) serta penurunan berat badan yang terjadi tanpa penyebab yang jelas. Gejala lain yang juga dapat dialami penderita meliputi rasa lemas, kesemutan, kulit gatal, pandangan kabur serta difungsi gangguan fungsi seksual. Apabila penderita mengalami gejala tersebut maka pemeriksaan kadar gula darah sewaktu yang menunjukkan hasil lebih dari 200 mg/dl sudah cukup kuat untuk menegaskan diagnosis Diabetes Melitus. Untuk pemahaman lebih sistematis kriteria lengkap diagnosis dapat dilihat pada tabel pemeriksaan kadar glukosa darah berikut :

Tabel 1. Kadar gula dalam darah (Kemenkes RI).

Pemeriksaan	Normal mg/dL	Pra Diabetes mg/dL	Diabetes mg/dL
HbA1c	< 5,7	5,7 – 6,4	> 6,5
Gula Darah Puasa	< 100	100 – 125	> 126
Gula Darah 2 Jam Setelah Makan	< 140	140 – 179	> 180
Gula Darah Sewaktu	< 200	-	> 200

Pada individu yang tidak menunjukkan gejala khas Diabetes, hasil pemeriksaan kadar gula darah yang tinggi (hiperglikemia) sebanyak satu kali saja belum cukup untuk memastikan diagnosis Diabetes Melitus, diperlukan pemeriksaan lanjutan untuk memastikan diagnosis. Oleh karena itu diperlakukan konfirmasi lanjutan dengan melakukan pemeriksaan ulang kadar glukosa darah sewaktu pada hari yang berbeda atau melakukan pemeriksaan ulang dengan kondisi sedang berpuasa (Hasdianah, 2012).

2.5.5 Tahapan Pencegahan dan Pengobatan dari Penyakit Diabetes Melitus

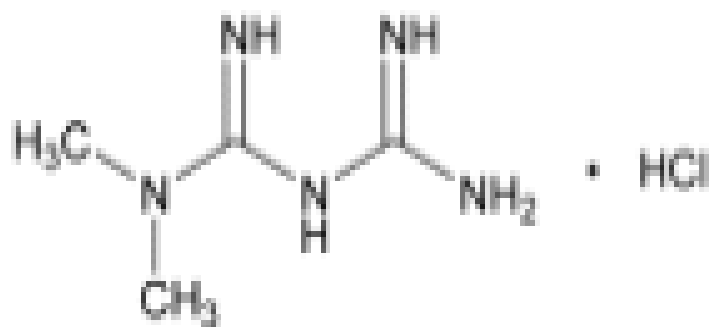
Diabetes Melitus merupakan penyakit yang dapat berlangsung dalam jangka waktu yang lama, akan tetapi terdapat beberapa langkah pencegahan yang dapat dilakukan untuk terhindar dari penyakit Diabetes Melitus terutama Diabetes Melitus yang bukan disebabkan oleh adanya faktor keturunan. Berikut adalah beberapa cara mencegah diabetes melitus yang dapat dilakukan :

- 1) Pertahankan berat badan agar tetap ideal
- 2) Rutin beraktivitas fisik minimal 30 menit setiap hari
- 3) Kelola stress dengan baik
- 4) Makan makanan yang sehat dan kurangi konsumsi makanan yang mengandung gula berlebih
- 5) Hindari penggunaan rokok dan alkohol secara berlebihan
- 6) Lakukan tes kadar gula dalam darah secara rutin
- 7) Konsumsi makan yang baik
- 8) Konsumsi obat Antidiabetes atau terapi insulin secara rutin sesuai anjuran dari dokter

2.6 Metformin Hidroklorida / Metformin Hydrochloride

2.6.1 Monografi Zat Aktif Metformin HCl

Struktur Kimia :



Gambar 1. Struktur Metformin HCl (Kementrian Kesehatan RI, 2020).

Rumus Molekul	: C ₄ H ₁₁ N ₅ .HCl
Berat Molekul	: 165,6
Pemerian	: Serbuk hablur putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau, higroskopik
Kelarutan	: Mudah larut dalam air; praktis tidak larut dalam aseton dan dalam metilen klorida, sukar larut dalam etanol.

2.6.2 Monografi Tablet Metformin Hidroklorida

- 1) Kandungan : Tablet Metformin Hidroklorida mengandung metformin hidroklorida, C₄H₁₁N₅, tidak kurang dari 95.0% dan tidak lebih dari 105.0%
- 2) Baku Pembanding : Metformin Hidroklorida BPFI ; tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, dalam lemari es. Hindarkan dari alkali.
- 3) Jenis Tablet Metformin HCl :

Tablet Metformin HCl yang diujikan merupakan jenis tablet lepas cepat (*immediate release*) yang dirancang untuk hancur dan dapat melarutkan zat aktif di dalamnya dengan cepat setelah di konsumsi sehingga obat dapat segera diserap dan mulai bekerja dalam waktu singkat. Sehingga dalam proses pengamatan uji profil disolusi juga akan terlihat lebih cepat dibandingkan dengan tablet Metformin HCl lepas lambat (*extended release*) (Arafat, M., 2023)
- 4) Disolusi Tablet Metformin HCl Pengujian 2 :

Jika produk sesuai dengan uji ini, terdapat dalam label sesuai dengan Uji 2 Disolusi pada USP. Untuk produk yang beretiket mengandung 500 mg Metformin HCl

 - a. Media disolusi : 1000 mL daparfosfat pH 6,8
 - b. Alat tipe2 : 50 rpm
 - c. Waktu : 30 menit

Lakukan penetapan jumlah $C_4H_{11}N_5.HCl$ yang terlarut dengan mengukur serapan filtrat larutan uji, jika perlu diencerkan dengan media disolusi jika diperlukan, bandingkan dengan serapan larutan baku metformin hidroklorida BPHI dalam media yang sama pada panjang gelombang serapan maksimum lebih kurang 233 nm.

- d. Syarat : Toleransi Dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% $C_4H_{11}N_5.HCl$, dari jumlah yang tertera pada etiket.

2.6.3 Farmakologis dan Penggunaannya

Metformin HCl adalah obat dari golongan biguanid yang menjadi obat lini pertama dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2. Obat ini dipilih karena dapat diberikan kepada pasien yang baru saja didiagnosis dengan diabetes melitus tipe 2, maupun kepada mereka yang mengalami kesulitan dalam mengubah gaya hidup untuk mengatur kadar gula darah. Golongan biguanid berfungsi dengan meningkatkan sensitivitas insulin dan menghambat pembentukan glukosa di hati, sehingga mampu menurunkan kadar lipoprotein densitas rendah dan trigliserida. Selain itu, Metformin HCl juga dapat menekan nafsu makan dan memiliki biaya yang relatif terjangkau (Herawati L, dkk, 2021).

2.6.4 Mekanisme Kerja

Tablet Metformin HCl merupakan obat lini pertama yang memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat proses *glukoneogenesis* di hati yang membuat proses produksi glukosa dari sumber non – karbohidrat yang dilepaskan ke dalam aliran darah dapat berkurang sehingga membantu menurunkan kadar gula darah. Selain itu, Metformin HCl bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin yang memungkinkan sel - sel yang ada di dalam tubuh dapat lebih efektif dalam menyerap glukosa, mengurangi penyerapan glukosa dari usus, dan menurunkan sintesis asam lemak dan trigliserida serta meningkatkan oksidasi asam lemak yang membantu dalam

menjaga dan mengelola berat badan serta perbaikan lemak pada tubuh penderita diabetes terutama diabetes tipe 2 (Herawati L , dkk, 2021).

2.6.5 Efek Samping

Penyerapan tablet Metformin HCl terjadi pada saluran pencernaan sehingga efek samping yang sering terjadi dan dirasakan oleh pasien yang mengkonsumsi tablet Metformin HCl adalah efek yang berkaitan dengan gangguan saluran pencernaan seperti mual, kembung nyeri perut, diare ataupun muntah. Selain itu, efek samping lain yang mungkin terjadi yaitu kekurangan vit B12 serta mengalami asidosis laktat (L. Wahyu dkk., 2021).

2.7 Tablet

Tablet merupakan bentuk sediaan kompak dan padat yang mengandung zat aktif obat dengan atau tanpa tambahan bahan pengisi. Tablet di produksi dalam berbagai bentuk, ukuran dan penandaan permukaan tergantung desain cetakan tablet selama proses pembuatannya. Berikut beberapa contoh jenis sediaan tablet :

- a. Tablet triturat merupakan tablet berukuran kecil yang biasanya berbentuk silinder dan dibuat dengan metode cetak atau kompresi. Tujuannya adalah untuk memberikan dosis yang akurat dalam proses peracikan obat. Namun, jenis tablet ini sudah sangat jarang digunakan.
- b. Tablet hipodermik merupakan jenis tablet yang dibuat dari bahan yang sangat mudah larut dalam air dan sebelumnya sering digunakan sebagai bahan dasar dalam pembuatan injeksi hipodermik.
- c. Tablet Sublingual merupakan tablet yang dirancang untuk digunakan di bawah lidah. Zat aktif dari tablet sublingual akan diserap langsung melalui jaringan mukosa mulut, sehingga dapat bekerja lebih cepat
- d. Tablet bukal merupakan tablet yang diletakan di antara gusi dan pipi. Seperti tablet sublingual, obat akan diserap secara langsung melalui mukosa mulut.

- e. Tablet efervesen adalah tablet yang dilarutkan sebelum digunakan. Selain mengandung zat aktif, tablet ini juga mengandung campuran asam (seperti asam sitrat dan asam tartrat) serta natrium bikarbonat, yang akan menghasilkan karbon dioksida saat dilarutkan dalam air. Tablet ini harus disimpan dalam wadah yang tertutup rapat atau kemasan yang tahan lembab dan pada labelnya tertera bahwa tablet ini tidak boleh langsung ditelan.
- f. Tablet kunyah adalah tablet yang dirancang untuk dikunyah, memberikan rasa yang enak di mulut, mudah ditelan, dan tidak meninggalkan rasa pahit. Jenis tablet ini sering digunakan dalam formulasi untuk anak-anak, terutama untuk multivitamin, antasida, dan beberapa antibiotik. Tablet kunyah dibuat dengan cara dikompresi, biasanya menggunakan manitol, sorbitol, atau sukrosa sebagai bahan pengikat dan pengisi, serta mengandung pewarna dan perasa untuk meningkatkan penampilan dan rasa.
- g. Tablet lepas-lambat adalah tablet yang dirancang agar zat aktifnya tersedia selama periode tertentu setelah pemberian obat.
- h. Tablet hisap atau lozenges adalah sediaan padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat, biasanya dengan bahan dasar yang beraroma dan manis, yang dapat larut atau hancur perlahan di mulut. Tablet ini dibuat dengan cara menuang (menggunakan bahan dasar gelatin dan/atau sukrosa yang dilelehkan atau sorbitol) atau dengan cara kompresi menggunakan bahan dasar gula. Tablet hisap yang dibuat dengan cara menuang kadang-kadang disebut pastiles, sedangkan yang dibuat dengan cara kompresi disebut troches. Tablet ini umumnya digunakan untuk mengobati iritasi lokal atau infeksi di mulut atau tenggorokan, tetapi juga dapat mengandung bahan aktif yang ditujukan untuk penyerapan sistemik setelah ditelan (Kementrian Kesehatan RI., 2020).

2.8 Evaluasi Tablet

2.8.1 Uji Evaluasi Tablet Berdasarkan Aspek dalam Farmakope Indonesia Ed VI

1. Uji Keseragaman Ukuran

Pengujian ini dilakukan untuk memastikan setiap unit tablet memiliki ukuran yang seragam untuk menjamin kualitas sediaan tersebut. Pengujian ini dilakukan dengan cara mengukur diameter dan ketebalan dari 20 tablet menggunakan jangka sorong lalu hitung rata-ratanya. Dalam pengukuran kekerasan suatu tablet dapat digunakan dengan menggunakan alat *hardness tester* dengan persyaratan kecuali dinyatakan lain tidak lebih dari 3x diameter tablet dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ x tebal tablet (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

2. Uji Keseragaman Bobot

Uji Keseragaman bobot merupakan pengujian yang dilakukan dengan cara menimbang 20 tablet dari sediaan yang di uji, lalu dilakukan perhitungan untuk melihat kesesuaian atau nilai penyimpangan dari sediaan yang diujikan. Pengujian ini dilakukan untuk memastikan setiap unit sediaan memiliki jumlah zat aktif yang sama di dalamnya sehingga konsumen mendapatkan dosis terapi yang sesuai dengan standar (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Pengujian ini dilakukan dengan menimbang satu per satu tablet dari 20 tablet secara acak menggunakan timbangan analitik lalu dilakukan perhitungan. Berikut tabel standar penyimpangan keseragaman bobot :

Tabel 2. Syarat Keseragaman Bobot Tablet (Kemenkes RI, 2020).

Bobot rata-rata tablet	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
<25 mg	15	30
26-150 mg	10	20
151-300 mg	7,5	15
>300 mg	5	10

3. Uji Kerapuhan Tablet

Pengujian ini dilakukan untuk menilai dan mengukur kekuatan fisik tablet terhadap gesekan dengan mengukur nilai presentasi bobot yang hilang selama pengujian menggunakan alat uji *friability tester* (Asriyani, H.2021). Untuk tablet yang memiliki bobot lebih dari 650 mg maka dilakukan pengujian dengan menggunakan sampel 10 tablet sedangkan untuk tablet yang memiliki bobot kurang dari 650 mg dilakukan pengujian dengan menggunakan sampel 20 tablet dengan nilai friabilitas atau kerapuhan harus kurang dari 1 % (Kementrian Kesehatan RI, 2020). Adapun untuk mengetahui nilai kerapuhan tablet uji maka dapat dilakukan perhitungan seperti berikut :

$$\text{Friabilitas}(\%) = \frac{\text{Bobot Awal} - \text{Bobot Akhir}}{\text{Bobot Awal}} \times 100\%$$

4. Uji Waktu Hancur

Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui berapa lama waktu hancur yang dibutuhkan tablet untuk dapat hancur ketika kontak dengan cairan dan mengetahui waktu hancur tablet ketika kontak dengan cairan dalam saluran pencernaan. Pengujian ini dilakukan dengan menggunakan suhu 37 derajat celsius yang merupakan persamaan dengan suhu tubuh manusia (Asriyani, H.2021). Rentang waktu hancur tablet tidak bersalut < 15 menit sedangkan untuk tablet salut gula dan salut selaput < 60 menit (Kementrian Kesehatan RI, 2020).

5. Uji Disolusi

Uji Disolusi merupakan suatu pengujian yang digunakan untuk menentukan kecepatan dan tingkat larutnya zat aktif dari sediaan padat, seperti tablet atau kapsul ke dalam cairan pelarut yang mensimulasikan kondisi di dalam pencernaan. Pengujian ini bertujuan untuk menilai

kualitas sediaan farmasi, menjamin konsistensi antar *batch*, memprediksi bioavailabilitas dan mendukung studi bioekivalensi untuk sediaan generik (Kementrian Kesehatan RI, 2020).

Pelaksanaan uji disolusi tentunya dimulai dengan melakukan pemilihan jenis pengaduk untuk digunakan, pengaduk yang dipilih harus sesuai dengan jenis sediaan yang diujikan, hal ini bertujuan agar proses larutnya sediaan dapat berjalan secara maksimal dan terukur dengan baik. Adapun secara umum yang sering di rekomendasikan untuk digunakan dalam penggunaan pengaduk uji disolusi adalah alat tipe keranjang yang digunakan untuk sediaan kapsul dan alat tipe dayung yang digunakan untuk sediaan tablet (Kementrian Kesehatan RI, 2020).

Berdasarkan standar yang telah ditetapkan dalam farmakope diketahui pada pengujian tahap 1 seluruh unit sediaan harus memiliki nilai keberterimaan sesuai pada tabel, Berikut tabel kriteria penerimaan uji disolusi :

Tabel 3. Syarat Disolusi Tablet (Kemenkes RI, 2020).

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria penerimaan
S1	6	Tiap unit sediaan tdk kurang dari $Q + 5\%$
S2	6	Rata-rata dari 12 unit (S1+S2) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q dan tdk satu unit sediaan yg lebih kecil dari $Q - 15\%$.
S3	12	Rata-rata dari 24 unit (S1+S2+S3) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q, tdk lebih dari 2 unit sediaan yg lebih kecil dari $Q - 15\%$ dan tidak satu unit-pun yg lebih kecil dari $Q - 25\%$.

2.8.2 Uji Evaluasi Tablet Tambahan

1. Uji Organoleptis

Pengujian ini dilakukan dengan mengandalkan panca indera manusia yaitu dengan melihat secara fisik meliputi warna, bentuk dan

bau. Ketiga variabel uji tersebut baik dari segi warna, bau dan bentuk sediaan tablet, wajib memiliki kesesuaian dengan standar dan kesesuaian secara menyeluruh dari satu sediaan tablet dengan sediaan tablet lainnya (Asih S, 2021).

2. Uji Komparatif Sediaan

Uji Komparatif Sediaan merupakan salah satu uji yang dilakukan dengan membandingkan dua atau lebih produk, sediaan kemasan, harga atau karakteristik lain untuk mengetahui perbedaan, keunggulan atau kekurangan masing masing produk. Hal ini ditujukan untuk memberikan informasi yang objektif tentang perbandingan produk satu dengan produk lainnya yang sejenis di pasaran sehingga dapat digunakan sebagai dasar pengambilan keputusan baik produsen maupun konsumen (Zayu WP, 2023).

3. Uji Kekerasan Tablet

Uji ini dilakukan untuk menilai kualitas tablet dalam melawan guncangan dan tekanan saat proses produksi, penyimpanan maupun pengiriman dengan cara menggunakan alat *hardness tester* dimana 5 buah tablet diletakan satu persatu pada alat dengan skala awal 0 kemudian alat diputar berlawanan dengan arah jarum jam, skala dapat dibaca saat tablet pecah dan hasil dinyatakan dalam satuan Kg (Putra, T. A dkk., 2021).