

## **BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Interaksi Obat**

Interaksi obat dapat diartikan sebagai perubahan yang terjadi pada aktivitas farmakologi suatu obat karena pemakaian bersamaan dengan obat lainnya. Interaksi obat yang terjadi dapat mengurangi efek yang ada pada obat, meningkatkan efek pada obat, dan juga dapat meningkatkan toksisitas. Dalam beberapa hal, interaksi obat yang terjadi dapat menguntungkan tetapi ada pula interaksi obat yang dapat merugikan bahkan berbahaya bagi kesehatan (Depkes RI, 2005)

Interaksi obat merupakan interaksi yang terjadi antara suatu obat dengan bahan lainnya yang dapat mencegah obat tersebut memberikan atau menghasilkan efek seperti yang diharapkan. Definisi ini mencakup interaksi yang terjadi antara suatu obat dengan obat lain, obat dengan makanan dan juga dapat berupa obat dengan bahan lain yang dapat mencegah obat tersebut memberikan efek yang diinginkan. (Tatro, 2014).

Interaksi obat dapat pula diartikan sebagai interaksi yang terjadi antara obat dengan zat lain yang dapat mencegah obat menghasilkan efek seperti yang diharapkan (Ansari, JA. 2010).

#### **2.1.1 Tingkat Keparahan Interaksi Obat**

##### **1. Keparahan Minor**

Interaksi yang dapat digolongkan kedalam keparahan minor jika interaksi tersebut memungkinkan untuk terjadi tetapi dipertimbangkan potensial berbahaya terhadap pasien jika terjadi kelalaian (Bailie, 2004).

##### **2. Keparahan Moderate**

Interaksi yang dapat digolongkan kedalam keparahan moderat ialah jika satu dari bahaya potensial mungkin terjadi pada pasien, dan beberapa tipe intervensi/monitor sering diperlukan. Efek dari interaksi moderat ini mungkin menyebabkan perubahan status klinis pasien, perawatan tambahan, perawatan di rumah sakit dan atau perpanjangan lama tinggal di rumah sakit (Bailie, 2004).

### 3. Keparahan Major

Jika terdapat peluang yang tinggi terhadap kejadian yang dapat membahayakan keselamatan pasien dan yang menyangkut nyawa pasien serta terjadinya kerusakan permanen merupakan interaksi yang termasuk kedalam keparahan major.(Bailie, 2004).

#### 2.1.2 Kategori Terjadinya Resiko Interaksi Obat

##### A. Kategori A

Interaksi tidak diketahui. Kecil kemungkinan memiliki resiko Interaksi Obat atau tidak memiliki resiko interaksi obat.

##### B. Kategori B

Tidak dibutuhkan tindakan. Resiko yang timbul relative kecil. Potensi bahaya pada pasien rendah dan tidak ada tindakan spesifik yang direkomendasikan. Tetap waspada terhadap kemungkinan terjadinya interaksi obat

##### C. Kategori C

Monitoring terapi, memiliki potensi interaksi yang signifikan. Harus mempertimbangkan manfaat dan resiko dari terapi. Penyesuaian dosis dibutuhkan.

##### D. Kategori D

Disarankan untuk hindari kombinasi, penggunaan terapi kombinasi hanya bisa dilakukan pada pasien dengan keadaan khusus. Dapat dilakukan penggunaan obat alternative jika memungkinkan. Pasien harus dipantau sebaik-baiknya jika obat tetap diberikan dengan disertai modifikasi terapi.

##### E. Kategori X

Kombinasi obat termasuk kontraindikasi karena resiko lebih tinggi dibandingkan dengan manfaat yang diberikan (Shetty et al.,2018).

### **2.1.3 Jenis Obat Yang Berinteraksi**

Sebanyak 182 pasien rawat jalan mendapatkan terapi obat antidiabetik oral, metformin menduduki peringkat pertama sebagai obat antidiabetik oral yang paling banyak menyebabkan interaksi obat (Dinesh et al, 2007). Sebanyak 1.435 resep pada pasien dengan diagnosa diabetes melitus di rawat jalan, diperoleh sebesar 62,16% resep obat yang menerima terapi obat antidiabetik oral. Dalam penelitian tersebut jenis-jenis obat yang sering berinteraksi adalah metformin dan gliklazid (Utami, 2013).

### **2.1.4 Tipe Interaksi Obat**

#### **I. Interaksi Farmakokinetik**

Interaksi farmakokinetik merupakan interaksi yang dapat mempengaruhi proses ADME (Absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi) terhadap obat yang diserap (Stockley, 2008).

#### **II. Interaksi Farmakodinamik**

Interaksi farmakodinamik merupakan interaksi yang terjadi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor sehingga dapat terjadi efek yang aditif, sinergistik, atau antagonistik. Umumnya kejadian interaksi farmakodinamik dapat diketahui sebelumnya sehingga dapat dihindari jika diketahui mekanisme kerja antara obat yang digunakan (Gitawati, 2008).

## **2.2 Diabetes Mellitus**

### **2.2.1 Definisi**

Diabetes Mellitus (DM) adalah suatu penyakit akibat gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia akibat kurangnya insulin yang disekresi, kerja insulin ataupun keduanya (Genauth, 2003). Insulin merupakan hormon penting yang dihasilkan oleh kelenjar pankreas. Pankreas Insulin merupakan anabolik hormon yang berperan dalam proses metabolisme karbohidrat, lemak dan asam amino (Triplitt, Reasner, dan Isley,2005).

Fungsi utama dari insulin adalah untuk mengatur kadar normal glukosa darah. Efek insulin pada jaringan utama yaitu hati, otot, dan jaringan lemak. Insulin berfungsi membantu sintesis, penyimpanan glikogen dan mencegah pemecahannya. Bila terjadi kekurangan pada insulin ataupun kerusakan insulin maka glikogen tidak dapat masuk kedalam jaringan dan dapat menumpuk diperedaran darah yang nantinya akan mengakibatkan terjadinya hiperglikemia yang pada akhirnya terjadinya diabetes melitus (Karam and Forsham, 2000).

### **2.2.2 Klasifikasi**

Klasifikasi diabetes melitus berdasarkan etiologinya terbagi menjadi :

#### **1. Diabetes Mellitus tipe I (tergantung Insulin)**

DM tipe 1 ini merupakan keadaan dimana suatu bentuk defisiensi insulin absolut yang terjadi akibat rusaknya sel beta pankreas sehingga menyebabkan jumlah glukosa dan asam lemak dalam sirkulasi yang berlebihan akibat hiperosmolalitas dan hiperketonemia (Karam and Forsham,2000).

#### **2. Diabetes Mellitus tipe II (tidak tergantung Insulin)**

DM tipe ini merupakan DM yang tidak berkaitan dengan terjadinya kerusakan pada sel beta pankreas tetapi lebih kepada keadaan dimana jaringan sudah tidak peka atau tidak resisten terhadap insulin (Karam and Forsham,2000).

#### **3. Diabetes Mellitus Gestasional**

DM Gestasional umumnya terjadi pada wanita hamil terutama pada masa kehamilan yang diakibatkan adanya intoleransi glukosa pada kehamilan. Mengetahui gejala yang timbul dari awal dapat memudahkan dalam penatalaksanaan serta mampu mencegahnya berkembang menjadi penyakit DM (Triplitt t al, 2005).

#### **4. Tipe spesifik lain pada Diabetes Mellitus**

DM dengan tipe ini ada banyak macamnya antara lain disebabkan karena terjadinya beberapa gen yang mengalami mutasi sehingga mengakibatkan resistansi terhadap insulin serta adanya gangguan pada reseptor insulin,

gangguan genetik pada fungsi sel beta, penyakit pada pankreas, infeksi bakteri, dan berbagai penyakit kelainan genetik (Triplitt et al, 2005).

### **2.2.3 Etiologi**

DM tipe 2 berhubungan dengan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Penurunan kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan dapat menghambat produksi glukosa oleh hati disebut dengan resistensi insulin. Normalnya insulin mengikat reseptor khusus yang ada pada permukaan sel. Ketidakmampuan reseptor dalam mengikat insulin mengakibatkan terjadinya resistensi pada sel pada DM tipe 2 dan penurunan reaksi intra sel. Akibatnya insulin menjadi tidak efektif untuk mendorong pengambilan glukosa oleh jaringan (DiPiro, 2008).

Faktor genetik juga sangat berperan dalam DM tipe 2. Adanya ketidak normalan post reseptor dapat mengganggu kinerja insulin, yang mengakibatkan resistensi insulin pada sel  $\beta$ -pankreas (DiPiro, 2008).

### **2.2.4 Tatalaksana Terapi**

Penatalaksanaan terapi pada Diabetes Mellitus yaitu bertujuan untuk menurunkan nilai morbiditas dan mortalitas diabetes melitus, yang secara spesifik ditujukan untuk mencapai 2 target utama, yaitu untuk menjaga agar kadar glukosa darah berada pada nilai normal dan untuk mencegah terjadinya komplikasi (Depkes RI, 2005). Ada dua jenis terapi yaitu terapi tanpa obat (diet) dan terapi dengan obat: (Depkes RI, 2005).

#### **A. Terapi Tanpa Obat (Diet)**

##### **1. Pengaturan Diet**

Kunci keberhasilan penatalaksanaan diabetes yaitu dengan cara diet yang baik dan benar, salah satu caranya yaitu dengan mengonsumsi makanan yang mengandung karbohidrat, protein dan lemak, sesuai dengan kecukupan gizi baik.

Untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stres akut, dan kegiatan fisik. Makanan yang mengandung serat sangat penting bagi penderita diabetes, diusahakan paling tidak sebanyak 25 gram perhari.

Makanan berserat dapat membantu mengatasi rasa lapar yang kerap dirasakan penderita DM lemak karena tidak dapat dicerna oleh tubuh serta dapat membantu menghambat penyerapan lemak.

## 2. Olahraga

Untuk menjaga kadar gula darah tetap normal, dapat dilakukan olahraga secara teratur. Tidak perlu melakukan olah raga berat, cukup dengan melakukan olah raga ringan secara teratur akan sangat bagus pengaruhnya bagi kesehatan tubuh. Aktivitas reseptor insulin dalam tubuh akan meningkat dengan cara berolah raga.

## B. Terapi Obat Hipoglikemik Oral

### 1. Golongan Sulfonilurea

#### 1. Farmakologi

Efek utama dari obat golongan sulfonilurea ialah untuk meningkatkan sekresi pada insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping dari obat golongan ini adalah hipoglikemia serta meningkatnya berat badan. Pada pasien dengan resiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan faal hati, dan ginjal) harus hati-hati dalam menggunakan obat golongan sulfonilurea (PERKINI, 2015).

#### 2. Klasifikasi

Sulfonilurea diklasifikasikan menjadi dua generasi :

- Generasi pertama : asetoheksamid, klorpropamid, tolazamid, dan tolbutamid.
- Generasi kedua : glimepiride, glipizide, dangliburid

#### 3. Komplikasi mikrovaskular

Obat golongan sulfonilurea dapat membantu mengurangi komplikasi mikrovaskular pada pasien dengan diagnosa DM tipe 2.

#### 4. Farmakokinetik

Obat dengan golongan ini dimetabolisme di hati. Metabolit yang tidak aktif akan diekskresikan melalui ginjal sehingga pada penggunaan obat dengan golongan ini perlu penyesaian dosis dan perlu pemantauan pada pasien yang mengalami gangguan ginjal.

## 5. Efek samping

Efek samping yang paling sering terjadi ialah hipoglikemia. Rentang usia yang paling rentan mengalami hipoglikemia yaitu >60 tahun, jenis kelamin perempuan, dan digunakan bersama dengan diuretik tiazid. Efek samping lainnya yaitu ruam pada kulit, anemia hemolitik, gangguan pencernaan, dan kolestasis.

## 2. Golongan Glinid

Mekanisme kerja obat golongan Glinid sama dengan golongan Sulfonilurea ialah dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan glinid ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat feni lalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat melalui hati setelah pemberian secara oral. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia postprandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia (PERKINI, 2015).

## 3. Golongan Biguanida

### 1. Farmakologi

Metformin dapat membantu meningkatkan sensitivitas terhadap insulin pada jaringan perifer serta tidak memiliki efek langsung pada sel B (PERKINI, 2015).

### 2. Farmakokinetik

Bioavailabilitas oral metformin sebesar 50% - 60% , dengan kelarutan lipid rendah, serta nilai volume distribusi yang tinggi. Metformin tidak mengikat protein di plasma dan dieliminasi di ginjal. Waktu paruh metformin selama 6 jam, namun memiliki efek > 24jam.

### 3. Efek Samping

Metformin cenderung memiliki efek samping pada gastrointestinal (ketidak nyaman perut, sakit perut, dan diare) dan dapat menyebabkan penurunan berat badan. Efek samping pada gastrointestinal bersifat sementara. Metformin sebaiknya tidak diberikan pada pasien lanjut yang mengalami penurunan massa otot dan laju filtrasi glomerulus kurang dari 70 sampai 80 mL/menit.

#### **4. Golongan Tiazolidindion (TZD)**

##### **1. Farmakologi**

Tiazolidindion (TZDs) atau glitazon telah disetujui untuk pengobatan DM tipe 2. Tiazolidindion dapat membantu meningkatkan sensitivitas terhadap insulin di otot, hati, dan jaringan lemak secara tidak langsung.

##### **2. Farmakokinetik**

Pioglitazon dan rosiglitazon berikatan dengan protein albumin dan dapat diserap dengan baik dengan atau tanpa makanan. Pioglitazon dimetabolisme oleh CYP2C8 sedangkan rosiglitazon dimetabolisme oleh CYP2C8. Waktu paruh pioglitazon 3-7 jam sedangkan waktu paruh rosiglitazon 3-4 jam. Kedua obat tersebut memiliki durasi antihiperglikemik lebih dari 24jam.

##### **3. Komplikasi Mikrovaskular**

TZDs mempunyai hubungan pada resiko komplikasi mikrovaskulardan dapat mengurangi HbA1c.

##### **4. Komplikasi Makrovaskular**

TZDs dapat mempengaruhi HDL, mengubah fungsi endothelium, serta menurunkan tekanan darah.

##### **5. Efek Samping**

Dapat menyebabkan hepatotoksik dan dapat meningkatkan alanin amino transferase (ALT), retensi cairan, dan anemia.

#### **5. Golongan *inhibitor alfa Glukosidase***

Senyawa-senyawa inhibitor  $\alpha$ -Glukosidase bekerja dengan menghambat enzim alfa glukosidase yang terdapat pada dinding usus halus. Fungsi dari enzim-enzim  $\alpha$ - Glukosidase (maltase, isomaltase, glukomaltase dan sukrase) ialah untuk menghidrolisis oligosakarida, pada dinding usus halus. Inhibisi kerja enzim ini secara efektif dapat mengurangi pencernaan karbohidrat kompleks dan absorpsinya, sehingga dapat mengurangi peningkatan kadar glukosa post prandial pada penderita diabetes. Enzim  $\alpha$ -amilase pankreas yang bekerja menghidrolisis polisakarida didalam lumen usus halus juga dihambat oleh senyawa inhibitor  $\alpha$ -Glukosidase .Obat ini merupakan obat oral yang biasanya diberikan dengan dosis 150-60 mg/hari. Bagi penderita dengan diet



tinggi karbohidrat dan kadar glukosa plasma puasa kurang dari 180 mg/dl efektif menggunakan obat ini. Obat ini hanya mempengaruhi kadar glukosa darah pada waktu makan dan tidak mempengaruhi kadar glukosa darah setelah itu (Direktorat Bina Farmasi Komunitas & klinik,2005).