

## **BAB II.TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1. Evaluasi Penggunaan Obat**

Evaluasi Penggunaan Obat (EPO) adalah suatu alat penting untuk menunjukkan bahwa obat-obatan sangat berharga bagi perawatan pasien, dengan memastikan obat-obat tersebut digunakan secara aman, efektif, dan ekonomis (Prof. Dr. Charles J.P. Siregar, M.Sc. & Dr. Endang Kumolosasi, M.Si., 2006). Menurut Kemenkes Republik Indonesia jenis evaluasi penggunaan obat ada 2 yaitu :

- a. EPO kuantitatif yaitu pola persebaran obat dan pola penggunaan obat.
- b. EPO kualitatif yaitu pada bidang farmakoekonomi contohnya analisis efektivitas biaya, analisis manfaat biaya, dan analisis utilitas biaya. Selain itu ada contoh lain yaitu menilai kerasionalan penggunaan (indikasi, dosis, rute pemberian, hasil terapi).

Tujuan dari EPO adalah (Kemenkes RI, 2019) :

- 1) Untuk mendorong penggunaan obat yang rasional.
- 2) Untuk meningkatkan kualitas pelayanan pada bidang kesehatan.
- 3) Untuk mengurangi penggunaan biaya yang tidak perlu.

Berdasarkan waktu pelaksanaannya EPO dibagi menjadi 3 (Permenkes RI, 2016) :

- a. Prospektif merupakan program yang berjalan saat sebelum pelayanan dilaksanakan.
- b. Konkuren merupakan program yang berjalan untuk mensinkronkan dengan pelayanan yang dilaksanakan.
- c. Retrospektif merupakan program pengendalian yang dijalankan sehabis pelayanan dilaksanakan.

Tahapan dalam kegiatan EPO menurut Kemenkes RI yaitu :

- 1) Menetapkan ruang lingkup.
- 2) Menetapkan kriteria dan standar.
- 3) Mendapatkan persetujuan dari pimpinan.
- 4) Sosialisasi kegiatan di depan klinisi.
- 5) Mengumpulkan data.
- 6) Mengevaluasi data.
- 7) Melakukan tindakan koreksi/perbaikan.
- 8) Melakukan evaluasi kembali.
- 9) Merevisi kriteria/standar (jika diperlukan).

EPO yang efektif harus memenuhi kriteria eksplisit. Kriteria tersebut wajib ditetapkan dan ditulis sebelum pengkajian dilakukan sehingga hasilnya reproduibel, memberikan rangkaian data yang sama. Untuk itu maka diperlukan pembuatan kriteria penggunaan obat.

Adapun persyaratan penetapan kriteria penggunaan obat antara lain (Prof. Dr. Charles J.P. Siregar, M.Sc. & Dr. Endang Kumolosasi, M.Si., 2006) :

- a. Kriteria harus objektif (eksplisit) daripada subjektif (implisit).
- b. Kriteria penggunaan obat harus relevan dan merefleksikan standar praktik medik, dan pengalaman staf medik di rumah sakit itu.
- c. Kriteria penggunaan obat harus absah secara klinik.
- d. Kriteria penggunaan obat harus berbasis pustaka mutakhir.
- e. Kriteria penggunaan obat juga harus dapat diukur.
- f. Spesifik, lengkap, dan mampu menghasilkan hasil yang dapat dipercaya serta reproduibel.

## **2.2. Resep**

Resep merupakan sesuatu yang berbentuk kertas maupun elektronik yang berisi permintaan tertulis dari dokter, dokter gigi, kepada apoteker untuk memberikan obat kepada pasien sesuai dengan ketentuan yang berlaku (Permenkes RI, 2016).

## **2.3. Diabetes Melitus**

### **2.3.1 Definisi**

DM merupakan suatu keadaan yang mempengaruhi proses metabolisme tubuh yang menunjukkan peningkatan gula darah karena kekurangan insulin, aktivitas insulin, atau keduanya (Perkeni, 2019). Insulin dibuat dalam tubuh di pankreas. Insulin adalah hormon yang membantu glukosa memasuki sel-sel dalam tubuh. Sel tubuh menggunakan glukosa untuk menghasilkan energi (American Diabetes Association., 2010).

### **2.3.2 Klasifikasi Diabetes Melitus**

#### **A. Diabetes Melitus Tipe 1**

Pada diabetes ini, sel beta pankreas tidak memproduksi insulin sama sekali. Penyebab pada penyakit ini yaitu autoimun. Pada kondisi ini kekebalan tubuh menyerang sel yang mensekresikan insulin. Sehingga sel tubuh tidak dapat menyerap glukosa sehingga kadar glukosa pada darah tidak terkendali dan menyebabkan tubuh kekurangan sumber energi sehingga gejala yang dimiliki oleh penderita berupa seringnya buang air kecil, kelelahan, dan berat badan yang menurun (Walker, 2020).

#### **B. Diabetes Melitus Tipe 2**

Diabetes tipe ini, paling umum dialami oleh kebanyakan orang. Pada diabetes tipe 2 terjadi karena ketidakmampuan sel untuk merespon sepenuhnya terhadap insulin, yang mengakibatkan resistensi insulin (Walker, 2020). Pada diabetes tipe 2, pankreas tidak menghasilkan cukup insulin. Hal ini glukosa tidak bisa digunakan sebagai energi

karena tetap berada dalam darah. Pada awalnya pankreas akan merespon terhadap resistensi insulin dengan cara memproduksi lebih banyak insulin tetapi dengan berjalannya waktu pankreas tidak dapat memenuhi karena harus meningkatkan produksi insulin. Selama keadaan resistensi insulin menyebabkan tubuh kekurangan insulin sehingga akibatnya sel menerima terlalu sedikit glukosa dan terjadinya hiperglikemia (Atlas, 2019).

### **C. Diabetes Gestasional**

Diabetes yang terjadi pada masa ibu kehamilan biasanya terjadi pada usia janin yang sudah 24 minggu yang diakibatkan karena tidak seimbangnya hormon-hormon kehamilan (Dipiro dkk., 2020). Perubahan hormon kehamilan mengakibatkan resistensi insulin dan diabetes ini dapat terjadi karena ibu hamil tidak dapat meningkatkan sekresi insulin untuk mempertahankan normoglikemia yang dapat memicu gangguan metabolisme karbohidrat sehingga terjadi peningkatan gula darah. Diabetes ini akan hilang apabila masa kehamilan telah berakhir namun dapat juga menetap berkembang menjadi diabetes tipe 2 (Dwipayana & Wirawan, 2018).

### **D. Diabetes Tipe Lainnya**

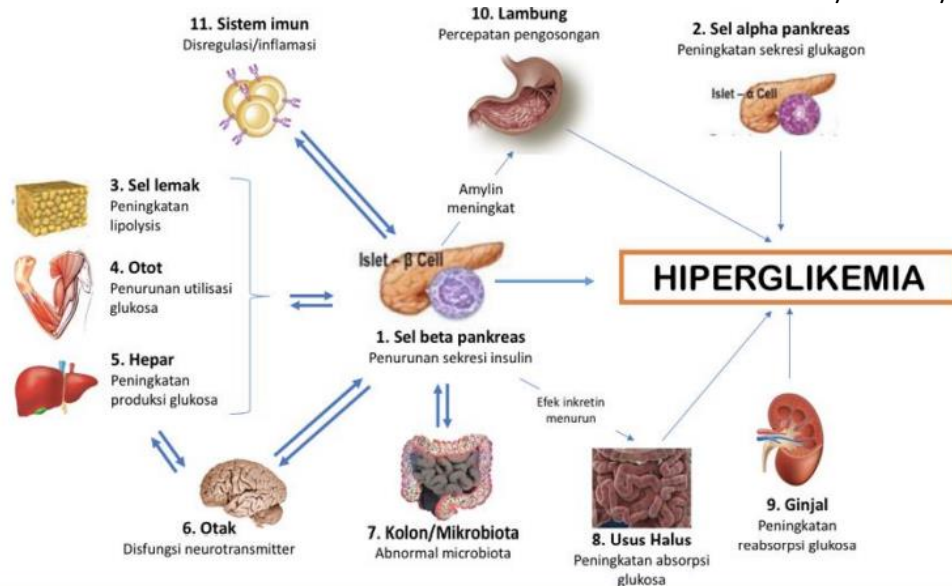
Diabetes tipe ini disebabkan oleh karena faktor lain seperti kelainan penyakit, pengaruh obat-obatan yang mengganggu sekresi insulin, infeksi yang berhubungan dengan penghancuran sel beta, penyakit sindrom genetik, dan diabetes neonatal yang terjadi pada bayi sebelum usia 6 bulan (Atlas, 2019).

## **2.3.3 Etiologi**

Resistensi insulin merupakan penyebab terjadinya DM tipe 2. Resistensi insulin kebanyakan menyerang penderita obesitas. Disfungsi sel beta pankreas juga merupakan penyebab terjadinya DM tipe 2, hal ini dapat terjadi setelah sel beta pankreas menghasilkan insulin berlebih karena resistensi insulin. Selanjutnya, sel beta pankreas digantikan oleh jaringan amiloid, sehingga produksi insulin terjadi penurunan yang berakibat secara klinis diabetes tipe 2 mirip dengan diabetes tipe 1 karena kekurangan insulin secara mutlak (Decroli, 2019).

## **2.3.4 Patogenesis Diabetes Melitus**

Menurut Schwartz, otot, hati dan sel beta pankreas bukan satu-satunya yang berperan sentral dalam patogenesis.



Gambar2. 1 Organ yang Berperan Dalam Patogenesis DM Tipe 2 (Perkeni, 2019)

Berikut beberapa penyebab patogenesis (Perkeni, 2019) :

#### 1. Kegagalan sel beta pankreas

Setelah dinyatakan DM tipe 2, dipastikan bahwa akan terganggunya fungsi dari sel beta. Obat antidiabetes yang bekerja di jalur ini yaitu meglitinide, sulfonilurea, penghambat Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4), dan Agonis Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1).

#### 2. Disfungsi sel alfa pankreas

Pada tahun 1970 telah diketahui organ keenam yang memiliki peran dalam hal hiperglikemia adalah sel alfa pankreas. Sel ini memiliki fungsi dalam keadaan puasa untuk mensintesis glukagon yang ketika dalam keadaan perut kosong kadarnya di dalam plasma akan naik. Karena hal itu menyebabkan glukosa di hati dalam keadaan basal dan meningkat dibandingkan individu yang normal.

#### 3. Sel lemak

Peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak (Free Fatty Acid (FFA)) dan plasma merupakan efek antilipolisis terhadap insulin yang sudah resisten. Dalam hal ini memicu proses glukoneogenesis yang mengakibatkan resistensi insulin pada otot dan hati. Lipotoksitas merupakan nama penyakit yang disebabkan oleh FFA ini. Pengobatan yang tepat untuk hal ini yaitu tiazolidinedion.

#### 4. Otot

Penderita diabetes tipe 2 ada beberapa fungsi disfungsi intramioselular berupa gangguan fosforilasi tirosin yang mengakibatkan penurunan pengikatan glikogen, transfer glukosa ke dalam sel vascular, dan penurunan oksidasi glukosa. Metformin dan tiazolidinedion merupakan obat yang bekerja pada jalur ini.

## 5. Hepar

Resistensi insulin yang berat pada diabetes tipe 2 menyebabkan terjadinya glukoneogenesis, sehingga hepar meningkat memproduksi gula menjadi keadaan basal. Obat untuk mengatasi hal ini yaitu metformin dengan menekan terjadinya glukoneogenesis.

## 6. Otak

Insulin merupakan penangkal rasa lapar yang ampuh. Resistensi insulin yang terjadi di otak menyebabkan asupan makanan menjadi meningkat. Untuk mengatasi ini menggunakan obat amilin dan bromokriptin yang termasuk dalam agonis GLP-1.

## 7. Kolon/Mikrobiota

Adanya kelainan pembentukan mikrobiota pada usus sebagian besar dapat mengakibatkan hiperglikemia. Mikrobiota pada usus telah dibuktikan ada hubungannya dengan DM tipe 1 dan 2 serta obesitas akibatnya hanya sedikit orang yang kelebihan berat badan yang berkembang menjadi diabetes.

## 8. Usus halus

Hal ini terjadi karena efek inkretin yang dimainkan oleh Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) dan hormon GLP-1. Pada kasus diabetes tipe 2 terjadi resistensi hormon GIP dan defisiensi GLP-1. Hormon inkretin yang dipecah oleh enzim DPP-4 akan bekerja pada waktu beberapa saat. Pekerjaan utama saluran pencernaan adalah menyerap karbohidrat dengan menggunakan enzim alfa glukosidase untuk memecah gula menjadi monosakarida, yang selanjutnya diserap oleh usus, sehingga terjadi peningkatan glukosa setelah makan. Acarbose adalah obat untuk mengatasi ini.

## 9. Ginjal

Ginjal menyaring 163 g glukosa setiap hari. Sekitar 10% direabsorpsi dengan Sodium Glucose Co-Transporter 1 (SGLT-1) melalui tubulus asenden dan desenden, yang pada akhirnya tidak adanya glukosa dalam urin dan sebanyak 90% glukosa yang disaring dengan enzim Sodium Glucose Co-Transporter (SGLT-2) pada tubulus proksimal. Namun penderita diabetes selalu adanya peningkatan reabsorpsi glukosa pada tubulus ginjalnya. Obat yang bekerja untuk menghambat reabsorpsi ini adalah canagliflozin, empagliflozin, dan dapagliflozin.

## 10. Lambung

Menurunnya amilin menyebabkan pengosongan pada lambung begitu cepat sehingga meningkatkan ambilan glukosa ke dalam usus halus dikaitkan dengan meningkatnya kadar glukosa setelah makan.

## 11. Sistem imun

Sistem imun terbukti menjadi patogenesis DM tipe 2 karena sitokin menginduksi respons fase akut yang berkaitan dengan komplikasi diantaranya dislipidemia dan aterosklerosis.

### 2.3.5 Diagnosis

Diabetes dapat dikaitkan dengan gejala kenaikan gula darah yang meliputi berat badan menurun, polidipsi, poliuria, dan polidipsi. Dengan ini memungkinkan untuk mengecek glukosa plasma puasa, glukosa plasma 2 jam pasca beban selama Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dan Hemoglobin A1c (HbA1c) (Bonora & A.DeFronzo, 2018). Diagnosis tes HbA1c dengan tujuan untuk memantau kontrol glikemik. HbA1c tidak boleh digunakan untuk diagnosis pada anak-anak, selama kehamilan, atau pada wanita yang sampai dua bulan pasca persalinan (BNF, 2020). Pengecekan kadar glukosa darah digunakan untuk memberikan pengukuran konsentrasi glukosa dalam darah (Walker, 2020).

Pengukuran glukosa darah tidak dapat didasarkan pada glukosa. Pemeriksaan yang direkomendasikan yaitu enzim yang mengandung plasma darah vena dan glucometer dapat digunakan untuk mengevaluasi hasil pengobatan (Perkeni, 2019).

<b>Pemeriksaan glukosa plasma puasa <math>\geq 126</math> mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.(B)</b>
Atau
<b>Pemeriksaan glukosa plasma <math>\geq 200</math> mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)</b>
Atau
<b>Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu <math>\geq 200</math> mg/dL dengan keluhan klasik.</b>
Atau
<b>Pemeriksaan HbA1c <math>\geq 6,5\%</math> dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP). (B)</b>

Gambar2. 2 Kriteria Diagnosis DM (Perkeni, 2019)

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau tergolong pra diabetes antara lain toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

- Glukosa darah puasa terganggu : Hasil pemeriksaan glukosa plasma antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam  $< 140$  mg/dL.
- Toleransi glukosa terganggu : Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2-jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa  $< 100$  mg/dL.
- Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT.
- Diagnosis prediabet dapat ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan hbA1c menunjukan angka 5,7 - 6,4%.

Tabel 2. 1 Tes yang Digunakan Dalam Diagnosis Diabetes (Walker, 2020)

Perlakuan tes yang dilakukan		Hasil
Tes Urine	Dengan cara menguji sampel urin menggunakan dipstick yang berubah warna sesuai dengan jumlah glukosa yang terkandung dalam urin. Kemudian dipstick dibandingkan dengan warna grafik untuk menentukan apakah ada atau tidaknya glukosa, apabila ada berapa tingkatannya.	Ada atau tidaknya glukosa dalam urin tidak selalu menunjukkan dalam keadaan diabetes. Jika urin mengandung glukosa atau memiliki gejala diabetes tetapi tidak ada glukosa maka dirujuk untuk tes darah lebih lanjut.
Tes tusuk jari	Diuji dengan menggunakan alat yang menusuk pada ujung jari untuk mendapatkan setetes darah. Tetesan darah pengujian dimasukan kedalam meteran glukosa darah.	Tingkat glukosa darah yang sehat berada dalam kisaran 4-6 mmol/L. Jika hasil tes 6 mmol/L dianjurkan untuk menjalani tes darah lebih lanjut karena tes ini saja tidak cukup untuk mendiagnosis diabetes.
Tes glukosa darah random	Di laboratorium. Sampel ini dapat diambil sebelum atau sesudah pasien makan.	Apabila memiliki gejala dan glukosa darah $> 11,1$ mmol/L maka didiagnosis diabetes. Namun jika tidak memiliki gejala dan hasilnya lebih rendah dari ini maka bisa dilakukan tes ulang saat puasa atau diberi glukosa oral tes toleransi.
Tes glukosa darah puasa	Dianjurkan untuk tidak makan kecuali minum air putih dalam semalam, kemudian di pagi hari akan diambil sampel darah di lengan kemudian dianalisis ke laboratorium.	Jika memiliki gejala dan glukosa darah $> 7$ mmol/L maka didiagnosis diabetes
Tes toleransi glukosa oral	Dianjurkan untuk tidak makan kecuali minum air putih dalam semalam, kemudian di pagi hari diambil sampel darah dan diberi glukosa setelah 2 jam dicek kembali kemudian dianalisis di laboratorium.	Apabila kadar glukosa darah puasa $\geq 7$ mmol/L atau lebih tinggi dan hasil tes setelah 2 jam $> 11,1$ mmol/L maka didiagnosis menderita diabetes.

Cara pelaksanaan TTGO menurut World Health Organization (WHO) (Perkeni, 2019) :

1. Sebelum 3 hari pemeriksaan dilakukan, pasien tetap melakukan kegiatan seperti hari biasa dan makan cukup karbohidrat.
2. Puasa minimal 8 jam sebelum dilakukan pemeriksaan, tetapi minum air bebas glukosa diperbolehkan.
3. Melakukan pengecekan kadar glukosa darah puasa.
4. Larutkan 75 gram glukosa (untuk dewasa) atau 1,75 gram per kilogram berat badan (untuk anak-anak) dalam 250 ml air dan diminum dalam jangka waktu 5 menit.
5. Puasa selama 2 jam sampai dilakukannya pemeriksaan kembali.
6. Pemeriksaan kadar glukosa sesudah diberikannya beban glukosa.
7. Pada saat pemeriksaan subjek tidak merokok dan tetap istirahat .

### **2.3.6 Penatalaksanaan**

Penatalaksanaan DM menurut Perkeni 2019 bertujuan untuk menaikkan kualitas hidup penderita diabetes yang meliputi sebagai berikut :

1. Jangka pendek : mengurangi risiko komplikasi diabetes akut, meningkatkan kualitas hidup, serta menghilangkan keluhan DM.
2. Jangka panjang : untuk mencegah perkembangan mikroangiopati dan penyakit mikroangiopati.
3. Tujuan akhir : mengurangi komplikasi dan kematian akibat DM.

Berikut langkah penatalaksanaan umum (Perkeni, 2019):

Perlu dilakukannya pemeriksaan medis secara menyeluruh dengan cakupan :

1. Riwayat Penyakit
  - a. Usia dan karakteristik timbulnya diabetes.
  - b. Diet, status gizi, status aktivitas fisik, dan riwayat perubahan berat badan.
  - c. Riwayat tumbuh kembang pasien anak dewasa.
  - d. Riwayat medis dokter termasuk konseling dan terapi nutrisi.
  - e. Perawatan saat ini, program makan dan pelatihan jasmani.
  - f. Riwayat penyakit komplikasi akut seperti ketoasidosis diabetikum, hipoglikemia dan hiperglikemia.
  - g. Riwayat penyakit infeksi sebelumnya seperti infeksi gigi, kulit, serta sistem urogenital.
  - h. Riwayat penyakit kronik seperti jantung, ginjal, kaki, saluran pencernaan, kaki, dan pembuluh darah.
  - i. Obat-obatan yang mempengaruhi glukosa.



- j. Banyak pemicu seperti tekanan darah tinggi, merokok, jantung koroner, riwayat penyakit keluarga dan juga kelebihan berat badan.
- k. Pengaruh budaya, pendidikan, psikososial serta status ekonomi

## 2. Pemeriksaan fisik

- a. Pengukuran berat dan tinggi badan.
- b. Dilakukannya pengukuran tekanan darah dalam kondisi duduk maupun berdiri untuk menilai kemungkinan hipotensi ortostatik.
- c. Dilakukannya pemeriksaan funduskopi.
- d. Pemeriksaan kelenjar tiroid serta rongga mulut.
- e. Pemeriksaan jantung.
- f. Mengevaluasi detak nadi baik palpasi ataupun dengan menggunakan stetoskop.
- g. Evaluasi kaki secara komprehensif untuk mengetahui apakah adanya kelainan neuropati, vaskular ataupun deformitas.
- h. Dilakukannya pemeriksaan kulit.
- i. Gejala dan tanda penyakit lain yang mengakibatkan DM.

## 3. Evaluasi laboratorium

- a. Pengecekan kadar HbA1c.
- b. Pengecekan kadar glukosa darah selama puasa dan dua jam setelah konsumsi glukosa.

## 4. Penapisan komplikasi

Hal ini dilakukan pada pasien dengan diabetes tipe 2 yang baru saja didiagnosis pada pemeriksaan fisik :

- a. Gambaran lipid puasa, kolesterol total, Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL), serta trigliserida.
- b. Pengecekan fungsi hati.
- c. Fungsi kreatinin dan estimasi gfr pada ginjal.
- d. Melakukan pengecekan urin dengan rutin.
- e. Albumin urin kuantitatif.
- f. Rasio albumin dan kreatinin sewaktu.
- g. Elektrokardiogram (EKG).
- h. Rontgen dada apabila ada kemungkinan jantung kongestif dan tuberkulosis.
- i. Pengecekan secara berkala terhadap kaki.
- j. Melakukan funduskopi untuk mengetahui retinopati diabet.

## **2.4. Terapi Pengobatan**

### **2.4.1 Terapi Non Farmakologi**

#### **A. Terapi nutrisi medis**

Terapi nutrisi medis adalah perawatan yang dirancang untuk mengobati diabetes dengan menggunakan rencana diet terstruktur. Tidak adanya standar diet diabetes dan distribusi makronutrien sehingga perencanaan makan nutrisi dilakukan secara individual dengan kondisi masing-masing orang (Dipiro dkk., 2020). Terapi nutrisi medis yang disarankan untuk pasien diabetes yaitu (Perkeni, 2015) :

##### **1) Karbohidrat**

Penderita diabetes disarankan makan karbohidrat berserat tinggi dengan total asupan energi sebesar 45-65% dan tidak dianjurkan sehari untuk tidak < 130 gram/hari.

##### **2) Lemak**

Dianjurkan untuk tidak melebihi 30% total asupan energi, kebutuhan kalori dengan rentang 20-25%. Untuk lemak kolesterol tidak boleh mengkonsumsi < 200 mg/hari.

##### **3) Protein**

Protein yang bagus berasal dari udang, cumi, ikan, daging tanpa lemak, tempe, tahu dan kacang-kacangan lainnya. Untuk penderita DM yang hemodialisis dianjurkan 1-1,2 g/kg BB perhari asupan protein.

##### **4) Natrium**

Dianjurkan natrium cukup dengan batas < 1500 mg per hari.

##### **5) Serat**

Konsumsi serat yang diperbolehkan untuk penyandang DM yaitu 20-35 gram per hari atau 14 gram/100 kalori.

##### **6) Pemanis alternatif**

Diperbolehkan mengkonsumsi pemanis alternatif tetapi tidak boleh melebihi batas Accepted Daily Intake (ADI). Namun pemanis fruktosa tidak dianjurkan karena bisa berakibat meningkatnya kadar LDL.

#### **B. Aktivitas Fisik**

Penderita diabetes kebanyakan mendapatkan manfaat dari aktivitas fisik dan olahraga secara teratur. Misalnya senam aerobik dapat meningkatkan kontrol glikemik, sensitivitas insulin, membantu pada pengendalian berat badan,

meminimalisir terjadinya risiko kardiovaskular dan meningkatkan kesejahteraan (Wells dkk., 2017).

## 2.4.2 Terapi Farmakologi

### A. Terapi Oral

Terapi penggunaan pengobatan antidiabetik oral dibagi menjadi beberapa golongan:

#### 1. Pemacu sekresi insulin

##### Sulfonilurea

Mekanisme kerja sulfonilurea dengan memproduksi lebih banyak sekresi insulin dengan mengikat reseptor sulfonilurea spesifik (SUR1) pada sel pankreas. Golongan obat ini merupakan obat oral kedua yang paling banyak diresepkan pada DM tipe 2. Tetapi terapi menggunakan obat ini dalam kontroversial. Berdasarkan efektivitas dan keamanan yang luas, biaya yang rendah, dan banyak dokter yang merasa nyaman menggunakan obat ini namun para ahli dan organisasi diabetes menyarankan hati-hati karena memiliki risiko hipoglikemia dan penambahan berat badan. Contoh obat generasi pertama yaitu klorpropamid, tolazamid, dan tolbutamida. Untuk generasi kedua yaitu glyburide, glipizide dan glimepiride (Dipiro dkk., 2020).

##### Glinid

Glinid memiliki mekanisme yang hampir mirip dengan sulfonilurea dengan menekan sekresi insulin. Contoh obatnya yaitu repaglinid dan nateglinid (Perkeni, 2019).

#### 2. Peningkatan sensitivitas insulin

##### Metformin

Metformin pada tingkat sel mengaktifkan AMP kinase. Metformin terbukti dapat menurunkan produksi gula di hati namun tidak semua efek yang ditimbulkan oleh metformin tidak dapat dijelaskan dengan mekanisme itu karena banyak bukti memiliki mekanisme di usus. Selain itu metformin meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel-sel otot dengan meningkatkan kepekaan insulin di jaringan otot perifer (Dipiro dkk., 2020).

##### Tiazolidindion (TZD)

TZD bekerja dengan mengikat peroksisom reseptor aktivator- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) yang terletak pada sel vaskular dan sel lemak. Aktivasi transkripsi ini mengubah banyak gen yang terlibat dalam metabolisme lipid dan glukosa. Contoh obatnya adalah pioglitazone (Perkeni, 2019).

### 3. Penghambat alfa glukosidase

Obat ini memiliki mekanisme pada bagian usus halus dengan menghambat absorpsi glukosa yang menimbulkan efek penurunan kadar glukosa setelah makan. Namun obat ini memiliki efek samping penumpukan gas dalam usus yang menyebabkan flatulensi. Acarbose merupakan contoh dari obat ini (Perkeni, 2019).

### 4. Penghambat enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4 inhibitor)

Yang termasuk dalam obat ini yaitu saxagliptin, sitagliptin, alogliptin, dan linagliptin. Setelah makan kadar GIP dan GLP-1 endogen terus meningkat karena pengaruh inhibitor DPP-4. Sehingga mengakibatkan sekresi insulin dan juga supresi sekresi glukagon (Simatupang, 2019). Obat ini tidak menyebabkan mual atau membuat lambung menjadi kosong dan efek signifikan pada rasa kenyang. Obat berdampak netral pada berat badan dan manjur dalam penurunan glukosa sedang dengan rata-rata penurunan A1C sebesar 0,5% hingga 0,9% apabila digunakan pada dosis maksimum.

### 5. Penghambat enzim sodium glucose co-transporter 2 (SGLT-2 inhibitor)

Empat obat inhibitor yang disetujui oleh FDA yaitu empagliflozin, dapagliflozin, canagliflozin, dan ertugliflozin. Inhibitor SGLT-2 mengurangi glukosa plasma dengan mencegah ginjal menyerap kembali glukosa ke dalam aliran darah yang mengakibatkan peningkatan ekskresi glukosa dalam urin (Dipiro dkk., 2020).

Tabel 2. 2 Profil Obat DM yang Tersedia Di Indonesia (Perkeni, 2019)

Golongan obat	Cara kerja utama	Efek samping utama	Penurunan HbA1c
Metformin	Penurunan produksi glukosa hati dan peningkatan sensitivitas insulin	Diare, asidosis laktat, dispepsia	1,0 - 1,3%
Thiazolidinidione	Meningkatkan sensitivitas pada insulin	Edema	0,5 - 1,4%
Sulfonilurea	Meningkatkan sekresi insulin	Naiknya berat badan, turunnya kadar gula dalam darah	0,4 - 1,2%
Inhibitor alfa glukosidase	Menghambat sekresi insulin	Tinja lembek,	0,5 - 0,8%

Golongan obat	Cara kerja utama	Efek samping utama	Penurunan HbA1c
		kentut	
Inhibitor DPP-4	Meningkatkan sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon	Muntah	0,5 - 0,9%
Inhibitor SGLT-2	Menghambat penyerapan kembali glukosa pada ginjal	Infeksi saluran genital dan kemih	0,5 – 0,9%

## 2.5. Rumah Sakit

Rumah sakit adalah pelayanan kesehatan tunggal dan menyeluruh yang menyelenggarakan pelayanan rawat jalan, rawat inap, dan gawat darurat (Permenkes RI, 2016). Rumah sakit berdasarkan jenis pelayanannya dikategorikan menjadi :

- Rumah sakit umum adalah rumah sakit yang memberikan pelayanan kesehatan di segala bidang dan jenis penyakit.
- Rumah sakit khusus adalah rumah sakit yang memberikan pelayanan pada bidang atau kategori penyakit tertentu menurut spesialisasi keilmuan, kelompok umur, organ, jenis penyakit, atau penyakit spesifik lainnya (Permenkes RI, 2019).

## 2.6. Interaksi Obat

Interaksi obat yaitu saling mempengaruhi antara obat satu dengan yang lainnya yang menyebabkan adanya perubahan pada efek obat. Di dalam tubuh obat melalui banyak proses yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi. Selama proses itu apabila obat digunakan secara bersamaan dapat menyebabkan interaksi. Obat-obatan juga dapat berinteraksi apabila bersamaan dikonsumsi bersama makanan. Berdasarkan mekanismenya, interaksi obat ada dua, yaitu interaksi farmakodinamik dan farmakokinetik. Interaksi farmakodinamik merupakan interaksi yang menyebabkan efek antagonis ataupun sinergis yang disebabkan oleh pemberian obat pada reseptor yang sama secara bersamaan. Interaksi farmakokinetik merupakan interaksi yang mempengaruhi proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi yang apabila diberikan secara bersamaan antar obat yang mengakibatkan adanya peningkatan atau penurunan salah satu dari kadar obat di dalam darah (Nuryati, 2017).

### A. Interaksi Obat Dengan Makanan

Obat dan makanan akan saling berinteraksi apabila makanan yang dimakan dapat mempengaruhi efek obat. Selain dari hal itu mengkonsumsi suplemen herbal dan

vitamin secara bersamaan dengan obat juga dapat menyebabkan terjadinya efek samping (Noviani & Nurilawati, 2017). Beberapa contoh makanan yang dapat berinteraksi dengan obat yaitu : (Noviani & Nurilawati, 2017):

- 1) Jus jeruk. Jeruk dapat menghambat enzim yang terlibat dengan metabolisme, sehingga menyebabkan efek intensif yang cukup berpengaruh pada obat-obat tertentu. Peningkatan ini mungkin saja terlihat baik. Namun, apabila obat diserap melebihi yang diharapkan akan menyebabkan efek berlebihan.
- 2) Kalsium. Seperti produk susu lainnya dapat mengurangi penyerapan antibiotik tetrasiklin.
- 3) Makanan kaya vitamin K. Bayam, brokoli, kubis, alpukat, dan selada seharusnya dibatasi ketika menjalani terapi antikoagulan seperti warfarin karena dapat terjadinya peningkatan risiko thrombosis dan penurunan efektivitas pengobatan.
- 4) Kafein. Karena dapat meningkatkan resiko overdosis antibiotik seperti norfloksasin, ciprofloxacin, dan enoxacin.

#### B. Interaksi Obat Dengan Obat

Interaksi obat yang signifikan dapat terjadi apabila dua atau lebih obat digunakan secara bersama-sama. Studi Amerika menunjukkan setiap 100.000 orang tiap tahun harus dirawat di rumah sakit dan bahkan meninggal karena interaksi obat. Sulit untuk memprediksi terjadinya interaksi obat-obatan dalam praktek klinis karena beberapa hal : (Nuryati, 2017).

- 1) Dokumentasi yang buruk.
- 2) Minimnya pengetahuan tentang mekanisme obat.
- 3) Adanya variasi individu dan penyakit (komplikasi).

Pasien yang rentan terhadap interaksi obat adalah (Nuryati, 2017) :

- 1) Pasien usia lanjut.
- 2) Pasien yang menggunakan lebih dari satu jenis obat.
- 3) Penderita gangguan fungsi hati dan ginjal.
- 4) Pasien yang tidak stabil.
- 5) Pasien dengan karakteristik genetik tertentu.
- 6) Pasien yang dirawat oleh lebih dari satu dokter.
- 7) Wanita hamil dan menyusui.