

BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Interaksi Obat

Interaksi obat merupakan perubahan aktivitas farmakologi suatu obat karena pemakaian bersamaan dengan obat lain agen kimia lain. Interaksi obat dapat mengurangi efek obat, meningkatkan efek obat, atau meningkatkan toksisitas. Dalam beberapa hal, interaksi obat dapat menguntungkan tetapi interaksi obat dapat menjadi merugikan bahkan berbahaya bagi kesehatan.(BPOM RI, 2015)

a. Pengertian interaksi Obat

Secara umum suatu interaksi obat dapat digambarkan sebagai suatu interaksi antar suatu obat atau unsur lain yang dapat mengubah kerja salah satu atau keduanya, atau menyebabkan efek samping tak diduga. Kemungkinan terjadinya peristiwa interaksi harus selalu dipertimbangkan dalam klinik, manakala dua obat atau lebih diberikan secara bersamaan atau hamper bersamaan. Obat – obat dengan indeks terapi sempit dan obat – obat yang memerlukan kontrol dosis yang ketat (*antikoagulan, antihipertensi, antidiabetes*) adalah obat – obat yang paling sering terlibat (BPOM RI, 2015).

Interaksi obat dianggap penting secara klinik jika berakibat meningkatkan toksisitas atau mengurangi efektifitas obat yang

berinteraksi, jadi terutama jika menyangkut obat dengan batas keamanan yang sempit. Demikian juga interaksi yang menyangkut obat – obat yang biasa digunakan atau yang sering diberikan bersama tentu lebih penting dari pada obat yang jarang dipakai (Bismantara, 2020).

Menurut Hansten & Horn dalam bukunya yang berjudul *The Top 100 Drug Interaction 2014* (2014) dalam arti luas interaksi obat terjadi ketika satu obat mempengaruhi farmakokinetika, farmakodinamika, khasiat, atau toksisitas dari obat lain. Kedua obat tidak perlu secara fisik berinteraksi satu sama lain untuk menghasilkan efek. Ketika kombinasi obat menghasilkan efek yang tidak diinginkan, interaksi obat menjadi interaksi obat yang merugikan. Interaksi obat jauh lebih umum daripada interaksi obat yang merugikan (*adverse drug interactions*).

b. Jenis Interaksi Obat

1). Interaksi Farmakokinetika

Yaitu interaksi yang terjadi apabila satu obat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat lain. Dengan demikian interaksi ini meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang tersedia (dalam tubuh) untuk dapat menimbulkan efek farmakologinya. Tidak mudah untuk memperkirakan interaksi jenis ini dan banyak diantaranya hanya mempengaruhi pada sebagian kecil pasien yang mendapat kombinasi obat-obat tersebut. Interaksi farmakokinetik yang terjadi pada satu obat belum tentu akan terjadi

pula dengan obat lain yang sejenis, kecuali jika memiliki sifat-sifat farmakokinetik yang sama.(BPOM RI, 2015)

Interaksi obat secara farmakokinetik yang terjadi pada suatu obat tidak dapat diekstrapolasi (tidak berlaku) untuk obat lainnya meskipun masih dalam satu kelas terapi, disebabkan karena adanya perbedaan sifat fisikokimia, yang menghasilkan sifat farmakokinetik yang berbeda. (Asyros, 2016)

2). Interaksi Farmakodinamika

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat-obat yang mempunyai efek farmakologi atau efek samping yang serupa atau yang berlawanan. Interaksi ini dapat disebabkan karena kompetisi pada reseptor yang sama, atau terjadi antara obat-obat yang bekerja pada sistem fisiologik yang sama. Interaksi ini biasanya dapat diperkirakan berdasarkan sifat farmakologi obat – obat yang berinteraksi. Pada umumnya, interaksi yang terjadi dengan suatu obat akan terjadi juga dengan obat sejenisnya. Interaksi ini terjadi dengan intensitas yang berbeda pada kebanyakan pasien yang mendapat obat-obat yang saling berinteraksi. Interaksi farmakodinamik umumnya dapat diekstrapolasi ke obat lain yang tergolong dengan obat yang berinteraksi, karena klasifikasi obat adalah berdasarkan farmakodinamiknya sehingga interaksi obat dapat dihindari jika diketahui mekanisme kerja obatnya (BPOM RI, 2015).

Tabel 1. Identifikasi Interaksi Obat (*Galenika Journal of Pharmacy*, 2015)

Mekanisme	Obat A	Obat B	Efek
Farmakodinamika	Glimepirid	Bisoprolol Propranolol	Dapat meningkatkan resiko terjadinya hipoglikemia
	Glimepirid	Captopril lisinopril Ramipril	Peningkatan sementara sensitivitas insulin oleh ACE inhibitor
	Glimepirid	Amlodipin Nifedipin	Antagonis kalsium menghambat kerja sulfonilurea sehingga berkurangnya untuk memberikan efek
	Glimepirid	Furosemid	Furosemid dapat menurunkan toleransi glukosa, mengakibatkan hiperglikemia walaupun telah diberikan glimepirid
	Gliklazida	Bisoprolol Propranolol Karvedilol	Dapat meningkatkan resiko terjadinya hipoglikemia
	Gliklazida	Kaptopril Lisinopril Ramipril	Peningkatan sementara sensitivitas insulin oleh ACE inhibitor
	Gliklazida	Nifedipin	Antagonis kalsium menghambat kerja sulfonilurea berkurangnya untuk memberikan efek
Farmakokinetik	Metformin	Bisoprolol Propranolol karvedilol	Dapat meningkatkan resiko terjadinya hipoglikemia
	Metformin	Amlodipin Nifedipin	Amlodipin dapat meningkatkan absorpsi Metformin
	Metformin	Furosemid	Furosemide meningkatkan kadar metformin dalam darah saat penggunaan bersama sehingga menyebabkan hipoglikemia
<i>Unknown</i>	Metformin	Captopril Lisinopril	Dapat meningkatkan resiko hipoglikemia

2. Diabetes Melitus

a. Definisi

Menurut Kemenkes RI (2020), menjelaskan bahwa Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kronis atau menahun berupa gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah diatas normal. Diabetes Melitus adalah penyakit kronis yang kompleks yang membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dengan strategi pengurangan risiko multifaktor di luar kendali glikemik. Menurut P2PTM Kemenkes RI (2020), Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit menahun yang ditandai oleh kadar glukosa darah yang melebihi nilai normal. Dimana nilai normal gula darah sewaktu (GDS) / tanpa puasa adalah < 200 mg/dl sedangkan gula darah puasa (GDP) < 126 mg/dl. Diabetes Melitus disebabkan oleh kekurangan hormon insulin yang dihasilkan oleh pankreas untuk menurunkan kadar gula darah.

b. Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi Diabetes Melitus berdasarkan etiologinya dapat dilihat seperti dibawah ini (Kemenkes, 2021) :

1) DM tipe 1 (Diabetes Melitus Tergantung Insulin)

Diabetes tipe 1 atau IDDM (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) sangat tergantung pada insulin. Disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas sehingga tubuh tidak dapat memproduksi insulin alami untuk mengontrol kadar glukosa darah

2) DM tipe 2 (Diabetes melitus tidak tergantung insulin)

Diabetes tipe 2 atau NIDDM (*Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) tidak tergantung insulin. Disebabkan oleh gangguan metabolisme dan penurunan fungsi hormon insulin dalam mengontrol kadar glukosa darah dan hal ini bisa terjadi karena faktor genetik dan juga dipicu oleh pola hidup yang tidak sehat.

3) Diabetes melitus gestasional

Diabetes gestasional terjadi karena kelainan yang dipicu oleh kehamilan, diperkirakan karena terjadinya perubahan pada metabolisme glukosa (hiperglikemia akibat sekresi hormon-hormon plasenta). Teori yang lain mengatakan bahwa Diabetes Melitus tipe 2 ini disebut sebagai “*unmasked*” atau baru ditemukan saat hamil dan patut dicurigai pada wanita yang memiliki ciri gemuk, riwayat keluarga diabetes, riwayat melahirkan bayi > 4 kg, riwayat bayi lahir mati, dan riwayat abortus berulang.

4) Diabetes Tipe lain

Ada Diabetes yang tidak termasuk kelompok diatas, yaitu Diabetes yang terjadi sekunder atau akibat penyakit lain, yang mengganggu produksi insulin atau mempengaruhi kerja insulin, seperti radang pankreas (pankreatitis), gangguan kelenjar adrenal atau hipofisis, penggunaan hormon kortikosteroid, pemakaian beberapa obat antihipertensi atau antikolesterol, malnutrisi atau infeksi. Demikian juga pasien stroke, pasien infeksi berat, penderita yang dirawat

dengan berbagai keadaan kritis, akhirnya memicu kenaikan gula darah dan menjadi penderita diabetes

c. Manifestasi klinis

Berbagai gejala dapat ditemukan pada penderita diabetes. Kecurigaan adanya Diabetes Melitus apabila terdapat keluhan seperti di bawah ini (PERKENI, 2015) :

- 1) Gejala klasik DM berupa : *polyuria*, kelelahan, dan *polifagia*
 - a. *Poliuria* (banyak kencing) merupakan salah satu gejala awal diabetes. Hal ini terjadi Ketika kadar glukosa melebihi ambang batas toleransi ginjal yang mengakibatkan glukosa dalam urin menarik air sehingga urin menjadi banyak.
 - b. *Polidipsia* (banyak minum) disebabkan tingginya kadar glukosa darah menyebabkan dehidrasi berat pada sel tubuh akibat tekanan osmotik yang menyebabkan cairan dalam sel keluar. Keluarnya glukosa dalam urin akan menimbulkan keadaan diuresis osmotik. Efek keseluruhannya adalah kehilangan cairan yang sangat besar dalam urin.
 - c. Kelelahan disebabkan karena glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga tidak ada ATP yang dihasilkan, sedangkan ATP merupakan sumber utama energi dalam tubuh.
 - d. *Polifagia* (banyak makan) disebabkan rendahnya glukosa yang masuk ke dalam sel sehingga metabolisme tubuh terjadi dengan cepat untuk memenuhi kebutuhan glukosa dalam pembentukan

ATP, akibatnya tubuh merasa memerlukan asupan glukosa yang lebih banyak lagi dalam waktu yang relatif lebih singkat dari orang normal.

2) Keluhan lain dapat berupa : lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta *pruritus vulvae* pada wanita.

d. Diagnosa Diabetes Melitus Tipe 2

Diagnosa pada penyakit Diabetes Melitus dapat diketahui dengan kadar glukosa lebih dari 200 mg/dl, dan gejala klasik seperti *polyuria*, *polydipsia*, turunnya berat badan meskipun nafsu makan normal ataupun cenderung meningkat, *fatigue* dan penglihatan kabur, gejala tersebut terjadi dalam waktu kurang lebih 4 – 12 minggu. Diagnosis Diabetes Melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1C. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. HbA1C juga dapat untuk diagnosis kadar gula darah, hiperglikemia dapat meningkatkan kadar HbA1C. HbA1C adalah suatu produk non-enzim yang dapat menggambarkan level gula dalam darah. Pemeriksaan dengan menggunakan bahan darah untuk memperoleh kadar gula darah yang sesungguhnya karena pasien tidak dapat mengontrol hasil tes dalam waktu 2- 3 bulan. HbA1c menunjukkan kadar hemoglobin terglukosilasi yang pada orang normal antara 4 - 6%.

Semakin tinggi maka akan menunjukkan bahwa orang tersebut menderita DM dan beresiko terjadinya komplikasi.

e. Penatalaksanaan Terapi Pasien DM tipe 2

Strategi terapi yang dapat dilakukan dengan 2 cara, yaitu terapi non farmakologi dan terapi farmakologi.

1) Terapi non farmakologi yang dapat dilakukan dengan mengubah gaya hidup, antara lain : pengurangan berat badan, mengurangi asupan garam (natrium), melakukan olahraga secara teratur, tidak mengkonsumsi alkohol (PERKENI, 2015).

2) Terapi farmakologi

a. Terapi insulin

Terapi insulin merupakan satu keharusan bagi penderita Diabetes Melitus Tipe 1. Pada DM tipe 1 sel sel β Langerhans kelenjar pankreas penderita rusak, sehingga tidak lagi dapat memproduksi insulin. Sebagai penggantinya, maka penderita Diabetes Melitus Tipe 1 harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme karbohidrat di dalam tubuhnya berjalan normal. Walaupun Sebagian besar penderita Diabetes Melitus tipe 2 tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30% ternyata memerlukan terapi insulin disamping terapi hipoglikemik oral (PERKENI, 2015).

b. Terapi Obat Hiperglikemik Oral

Berdasarkan mekanisme kerjanya obat – obat hiperglikemik oral dapat dibagi menjadi 3 golongan , yaitu (PERKENI, 2015):

- 1) Obat – obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi obat hiperglikemik oral golongan sulfonilurea. Sulfonilurea diklasifikasikan mejadi dua generasi. Generasi pertama terdiri dari asetoheksamid, klorpropamid, tolazamide, dan tolbutamide, generasi kedua antara lain glimepiride, glipizide, gliburid. dan glinide (meglitinide dan turunan fenilalarin)
- 2) Sensitizer insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin), meliputi obat-obat hiperglikemik golongan biguanide (metformin) dan tiazolindion (pioglitazone dan rosiglitazone) yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara lebih efektif
- 3) Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor α -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi hiperglikemia post parandial (*post meal hyperglycemia*). Disebut juga “ *starch blocker* “.

3. Penyakit Degeneratif

a. Definisi Penyakit Degeneratif

Penyakit degeneratif merupakan penyakit tidak menular yang berlangsung kronis seperti penyakit Jantung, Hipertensi, Diabetes, kegemukan dan lainnya. Kontributor utama terjadinya penyakit kronis adalah pola hidup yang tidak sehat seperti kebiasaan merokok, minum alkohol, pola makan dan obesitas, aktivitas fisik yang kurang, stres, dan pencemaran lingkungan. (Handajani, 2015).

Penyakit degeneratif merupakan gangguan dimana terjadinya penurunan fungsi atau kerusakan struktur tubuh yang terjadi secara bertahap. Penyebab utama peningkatan penyakit ini adalah perubahan gaya hidup. Pola makan yang kurang memperhatikan keseimbangan antara asupan dan kebutuhan makan serta gaya hidup sedentary, disinyalir penyebab utama sebagian besar gangguan degeneratif (Suiroika, 2016).

Pergeseran pola penyakit dari penyakit infeksi ke penyakit non-infeksi (degeneratif) adalah akibat adanya pergeseran pola makan dan pola hidup. Di sini terjadi pergeseran dari pola makan tradisional yang tinggi karbohidrat, tinggi serat, dan rendah lemak ke pola makan modern yang tinggi lemak, tapi rendah serat dan karbohidrat. Kurangnya mengonsumsi buah-buahan dan sayur-sayuran membuat tubuh kekurangan serat dan dapat berisiko meningkatkan kadar kolesterol tubuh. Bila kondisi ini tidak segera diperbaiki dengan pola makan yang benar dan baik, maka dapat berakibat timbulnya berbagai penyakit,

terutama penyakit degeneratif (jantung, diabetes, bahkan kanker colon. (Handajani, 2015).

b. Faktor Resiko Penyakit Degeneratif.

Penyakit degeneratif adalah penurunan fungsi sel sebelum waktunya. Penyakit degeneratif dapat dicegah dengan menurunkan faktor-faktor resiko penyakit degeneratif. Faktor – faktor risiko utama penyebab penyakit degeneratif adalah pola 8 makan yang tidak sehat, kurangnya aktivitas fisik, konsumsi rokok, serta meningkatnya stressor dan paparan penyebab penyakit degeneratif.

1) Pola Makan Yang Tidak Sehat

Perubahan sosial ekonomi dan selera makan akan mengakibatkan perubahan pola makan masyarakat yang cenderung menjauhkan konsep makanan seimbang, sehingga berdampak negatif terhadap kesehatan dan gizi. Pola makan tinggi lemak jenuh dan gula, rendah serat dan rendah zat gizi mikro akan menyebabkan masalah kegemukan, gizi lebih, serta meningkatkan radikal bebas yang akhirnya mengakibatkan perubahan pola penyakit, dari infeksi ke penyakit kronis non infeksi atau memicu munculnya penyakit degeneratif (Suiraoaka, 2016).

2) Kurangnya Aktivitas Fisik.

Aktivitas fisik adalah pergerakan anggota tubuh yang menyebabkan pengeluaran tenaga yang sangat penting bagi pemeliharaan kesehatan fisik dan mental, serta mempertahankan kualitas hidup agar tetap

sehat dan bugar sepanjang hari. Kemajuan teknologi saat ini juga mempunyai pengaruh langsung dan tidak langsung terhadap kurangnya aktivitas fisik. Tidak hanya tersedianya alat-alat yang mengurangi aktivitas fisik tetapi juga beragam bentuk jasa yang ditawarkan untuk memberi kemudahan bagi orang yang membutuhkan (Suiraoaka, 2016).

3) Konsumsi Rokok

Masyarakat Indonesia adalah masyarakat yang sangat akrab dengan tembakau dan hasil olahannya seperti misalnya rokok. Seringkali rokok diibaratkan sebagai pabrik bahan kimia. Hal ini dikarenakan banyaknya bahan kimia yang berbahaya yang dikeluarkan dari satu batang rokok yang dihisap diantaranya adalah bahan kimia nikotin, tar dan karbondioksida (Suiraoaka, 2016).

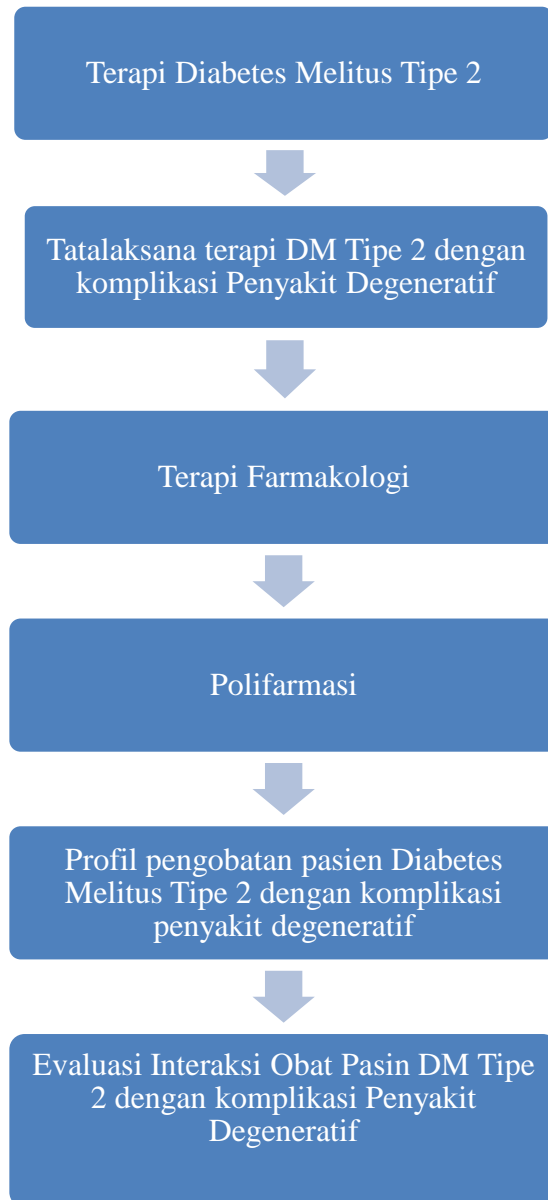
4) Meningkatnya *Stressor* dan Paparan Penyebab Penyakit Degeneratif.

Stress merupakan tekanan yang menimbulkan reaksi fisik dan emosional. Banyak hal yang berpotensi dapat menyebabkan stress atau yang dikenal dengan istilah *stressor*. Dampak stress terhadap kesehatan lebih berpengaruh secara nyata, karena kecenderungan yang dialami oleh orang yang mengalami stress untuk berperilaku tidak sehat seperti minum minuman beralkohol secara berlebihan, merokok, mengkonsumsi narkoba dan sebagainya (Suiraoaka, 2016). Perubahan gaya hidup merupakan kunci utama keberhasilan pencegahan penyakit degeneratif. Istilah perubahan gaya hidup atau

perubahan kebiasaan (*behavior*) mencakup tiga hal penting yaitu :
diet, aktivitas fisik, dan perubahan kebiasaan (Suiraoaka, I. 2016).

B. Kerangka Pemikiran

Kerangka pemikiran dari penelitian ini adalah sebagai berikut :



Gambar 1 Bagan Kerangka Pemikiran

C. Hipotesis

Adanya interaksi obat pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan komplikasi penyakit degeneratif di Instalasi Rawat Jalan RSUD Majenang periode Agustus – Oktober 2022.

