

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus adalah sekumpulan gangguan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemi dan abnormalitas metabolisme dari karbohidrat, lemak, dan protein (Priyanto, 2008). Mayoritas pasien diabetes merupakan DM tipe 2. Angka insiden DM tipe 2 meningkat dengan bertambahnya umur (Davis dan Granner, 2008). Beberapa ahli berpendapat bahwa dengan meningkatnya umur, intoleransi terhadap glukosa juga meningkat (Ikram, 2004). Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insiden dan prevalensi DM tipe 2 di berbagai penjuru dunia. WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah diabetisi yang cukup besar untuk tahun-tahun mendatang. Untuk Indonesia WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (Anonim<sup>a</sup>, 2006). Kecenderungan peningkatan prevalensi akan membawa posisi DM semakin menonjol yang ditandai dengan perubahan atau kenaikan peringkatnya dikalangan 10 besar penyakit. DM telah menduduki peringkat ke-6 penyebab kematian (Bustan, 2007).

Dewasa ini pelayanan kefarmasian telah bergeser dari *drug oriented* ke *patient oriented (pharmaceutical care)*. Peran farmasis dalam *pharmaceutical care* adalah memaksimalkan optimasi hasil terapi pada pasien dengan mengeliminasi atau menpghilangkan *Drug Related Problems (DRPs)* (Cipolle *et al.*, 1998).

DRPs terdiri dari tujuh kategori, dua diantaranya adalah salah obat dan interaksi obat (Strand *et al.*, 1998). Data dari *Minnesota Pharmaceutical Care Project* tercatat 17% dari DRPs teridentifikasi oleh komunitas farmasi melibatkan pasien yang menerima obat salah (Cipolle *et al.*, 1998).

Menurut penelitian sebelumnya tentang Identifikasi *Drug Related Problem (DRPs)* kategori obat salah pada pasien DM tipe 2 geriatri di instalasi rawat inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2007 didapatkan hasil pasien yang mendapatkan obat tidak aman sebanyak 22 kasus (5,06%), obat yang dikontraindikasikan sebanyak 7 kasus (1,61%), bukan *drug of choice* sebanyak 11 orang (2,53%), dan yang mendapatkan kombinasi obat tidak tepat sebanyak 5 kasus (1,15%) (Pujiyanti, 2009).

Proses menjadi tua adalah keadaan alamiah yang tidak dapat dihindarkan. Manusia seperti halnya makhluk hidup di dunia ini mempunyai batas keberadaannya dan akan berakhir dengan kematian (Ikram, 2004). Selain jenis penyakit yang berbeda, pada kelompok pasien berusia lanjut juga terjadi apa yang disebut multipatologi, satu pasien menderita beberapa penyakit. Pada beberapa situasi memang jumlah obat yang diberikan kepada pasien bisa lebih dari dua macam, lebih dari tiga macam, atau bahkan lebih dari empat macam. Hal ini terkait dengan multipatologi yang merupakan karakteristik pasien geriatri. Semakin banyak obat yang digunakan maka semakin banyak pula kemungkinan interaksi obat (Anonim<sup>c</sup>, 2006). Suatu penelitian melaporkan jumlah pasien dengan kemungkinan interaksi sebanyak 2,4% dengan 2 obat, 8,8% dengan 3 obat, 22,7% dengan 6 obat, dan 55,8% dengan 12 obat. Tidak semua

kemungkinan interaksi obat menunjukkan gejala klinik (Smonger dan Burbank, 1995). Jenis obat tersering digunakan (yang mengakibatkan efek samping) adalah NSAID, antibiotik, antikoagulan, diuretik, obat hipoglikemik dan penyekat beta (Anonim<sup>c</sup>, 2006).

Berdasarkan hal tersebut peneliti melakukan penelitian untuk menganalisis *Drug Related Problems (DRPs)* kategori interaksi obat dan salah obat pada pasien DM Tipe 2 geriatri di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta. Penelitian dilaksanakan di rumah sakit tersebut dikarenakan rumah sakit tersebut merupakan rumah sakit pendidikan dan menjadi rumah sakit rujukan tertinggi untuk daerah Surakarta dan sekitarnya. Sehingga peneliti mudah untuk mendapat data penelitian dikarenakan banyaknya pasien yang dirawat di rumah sakit tersebut. Angka kejadian penyakit DM tipe 2 pada geriatri di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta sebesar 100 pasien.

## **B. PERUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang masalah, maka dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu berapa besar angka kejadian *Drug Related Problems (DRPs)* pada kategori interaksi obat dan salah obat pada pasien DM tipe 2 geriatri di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta Periode Tahun 2010.

### C. TUJUAN PENELITIAN

Penelitian yang akan dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi bertujuan untuk mengetahui besar angka kejadian *Drug Related Problems (DRPs)* pada kategori interaksi obat dan salah obat pada pasien DM tipe 2 geriatri di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta Periode Tahun 2010.

### D. TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Diabetes Mellitus

##### 1. Pengertian

Diabetes melitus adalah sekumpulan gangguan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia dan abnormalitas metabolisme dari karbohidrat, lemak, dan protein (Priyanto, 2008). DM juga sebagai hasil dari komplikasi kronik meliputi mikrovaskular, makrovaskular, dan penyakit neuropati (Triplitt *et al.*, 2005).

##### 2. Etiologi dan patofisiologi

Klasifikasi etiologis DM menurut *American Diabetes Asssociation (ADA)* sesuai anjuran PERKENI adalah (Anonim<sup>a</sup>, 2006) :

##### a. DM tipe 1

DM tipe 1 disebut juga IDDM (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) (Tjay dan Rahardja, 2007). Diabetes tipe ini merupakan diabetes yang jarang atau sedikit populasinya, diperkirakan kurang dari 5-10 % dari keseluruhan populasi penderita diabetes. Gangguan produksi insulin pada DM tipe 1

umumnya terjadi karena kerusakan sel-sel  $\beta$  pulau langerhans yang disebabkan oleh reaksi autoimun (Anonim, 2005).

b. DM tipe 2

DM tipe 2 disebut juga NIDDM (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) DM tidak tergantung insulin atau DM dewasa karena umumnya muncul pada pasien usia > 40 tahun, jumlahnya kira-kira 90% dari total DM (Priyanto, 2008). DM tipe 2 adalah hasil interaksi faktor genetik dan keterpaparan lingkungan. Faktor genetik akan menentukan individu yang suseptibel atau rentan kena DM. Faktor lingkungan disini berkaitan dengan 2 faktor utama kegemukan dan kurang aktivitas fisik (Bustan, 2007).

c. Diabetes gestasional

Didefinisikan sebagai keadaan intoleransi glukosa yang timbul selama kehamilan. Diabetes gestasional mempersulit kira-kira 7% dari total kehamilan. Deteksi klinik sangat penting seperti terapi yang akan mengurangi angka keparahan dan kematian dari perinatal (Triplitt *et al.*, 2005).

d. DM tipe lain

Diabetes yang diakibatkan oleh faktor lain (1-2% dari semua kasus diabetes) termasuk gangguan endokrin (misalnya akromegali, sindrom *chusing*), penyakit pankreas eksokrin (pancreatitis), dan karena obat (glukokortikoid, pentamidin, niasin, dan  $\alpha$ -interferon) (Anonim<sup>b</sup>, 2008).

2. Komplikasi DM

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik dapat menimbulkan komplikasi akut dan kronis. Komplikasi yang sering terjadi dan harus diwaspadai pada penyakit DM adalah :

- a. Akut
  - 1) Ketoasidosis diabetik
  - 2) Hiperosmolar non ketotik
  - 3) Hipoglikemia
- b. Kronik
  - 1) Makroangiopati
    - a) Pembuluh koroner
    - b) Vaskular perifer
    - c) Vaskular otak
  - 2) Mikroangiopati
    - a) Kapiler retina
    - b) Kapiler renal
  - 3) Neuropati
  - 4) Gabungan
    - a) Penyakit jantung koroner
    - b) Kardiomiopati
  - 5) Rentan infeksi
  - 6) Kaki diabetik
  - 7) Disfungsi ereksi

( Anonim<sup>b</sup>, 2006)

### 3. Gejala

Diabetes sering muncul tanpa gejala. Namun demikian ada beberapa gejala yang harus diwaspadai sebagai isyarat kemungkinan diabetes.

- a. Pada DM tipe 1 gejala klasik yang sering dikeluhkan adalah poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, cepat merasa lelah (*fatigue*), *iritabilitas*, dan *pruritus* (gatal-gatal pada kulit).
- b. Pada DM tipe 2 gejala yang dikeluhkan umumnya hampir tidak ada. DM Tipe 2 sering kali muncul tanpa diketahui, dan penanganan baru dimulai beberapa tahun kemudian ketika penyakit sudah berkembang dan komplikasi sudah terjadi. Penderita DM tipe 2 umumnya lebih mudah terkena infeksi, sukar sembuh dari luka, daya penglihatan makin buruk, dan umumnya menderita hipertensi, hiperlipidemia, obesitas, dan juga komplikasi pada pembuluh darah dan syaraf (Anonim, 2005).

### 4. Diagnosis

- a. Skrinning untuk DM tipe 2 harus dilakukan setiap 3 tahun bagi orang yang usianya > 45 tahun, dan lebih sering bagi orang yang ada riwayat DM pada keluarganya, obesitas dan jarang olah raga.
- b. Normal jika glukosa darah puasa < 110 mg/dl
- c. Gangguan glukosa darah puasa, jika glukosa darah puasa >110 mg/dl tetapi <126 mg/dl
- d. Gangguan toleransi glukosa, jika setelah 2 jam dari tes toleransi glukosa kadarnya >140 mg/dl tetapi < 200 mg/dl
- e. Dikatakan DM jika :

- 1) Ada gejala DM + random plasma glukosa > 200 mg/dl
- 2) Kadar glukosa puasa > 126 mg/dl
- 3) Kadar glukosa 2 jam setelah tes toleransi glukosa > 200 mg/dl
- 4) Kadar glikosilat hemoglobin atau HbA<sub>1c</sub> > 8%

f. Konversi kadar gula darah

- 1) Kadar gula darah total (mg/dl) = kadar gula darah plasma (mg/dl) x 0,85
- 2) Kadar gula darah plasma (mmol/l) =  $\frac{\text{plasma glukosa (mg/dl)}}{18}$

(Priyanto, 2008)

## B. DM Pada Usia Lanjut

### 1. Pembagian usia lanjut

Menua adalah proses sepanjang hidup, yang dimulai sejak permulaan kehidupan itu sendiri. Segmen akhir kehidupan menurut Krammer dan Schrier dibagi menjadi tiga sub kelas, yaitu kelas *young old*, umur antara 65-75 tahun, kelas *aged (old)* umur antara 75-84 tahun, dan yang terakhir *oldest old* atau *extreme aged* ialah mereka yang berumur lebih dari 84 tahun (Rochmah, 2007).

### 2. DM pada usia lanjut

#### a. Epidemiologi dan prevalensi

Diabetes melitus pada pasien usia lanjut umumnya tipe DMTTI. Prevalensi DM makin meningkat dengan lanjutnya usia. Dinegara-negara barat ditemukan pada 1 dari 8 orang berusia diatas 65 tahun dan 1 dari 4 berusia di atas 85 tahun. Di Singapura ditemukan DM pada 23,7% penduduk berusia di atas 65 tahun. Sedangkan prevalensi DM pada usia lanjut di



Indonesia adalah 15,9 - 32,73%. Ini adalah angka dari rumah sakit di berbagai senter pendidikan di Indonesia (Ikram, 2004).

b. Etiologi dan patologi

Beberapa ahli berpendapat bahwa dengan meningkatnya umur, intoleransi terhadap glukosa juga meningkat (Ikram, 2004). Hal tersebut menggambarkan adanya penurunan kemampuan pengambilan glukosa oleh sel-sel jaringan sasaran, khususnya otot rangka (Rochmah, 2007).

Menurut Jeffrey (1991), peningkatan kadar gula darah pada usia lanjut disebabkan beberapa hal :

- 1) Fungsi sel pankreas dan sekresi insulin yang berkurang
- 2) Perubahan-perubahan karena usia lanjut sendiri yang berkaitan dengan resistansi insulin, akibat kurangnya massa otot dan perubahan vaskular
- 3) Aktivitas fisis yang berkurang, banyak makan, badan kegemukan
- 4) Keberadaan penyakit lain, sering menderita stress, operasi dan istirahat lain
- 5) Sering menggunakan bermacam-macam obat-obatan
- 6) Adanya faktor keturunan

c. Diagnosis

Para ahli masih berbeda pendapat mengenai kriteria diagnosis DM pada usia lanjut. Kemunduran toleransi glukosa bertambah sesuai dengan lanjutnya usia, jadi pada DM usia lanjut batas glukosa darah lebih tinggi dari pada orang dewasa non usia lanjut untuk menegakkan diagnosis DM.

Walaupun demikian disepakati kriteria diagnosis DM WHO 1985 yang berlaku untuk semua tingkat usia (Ikram, 2004).

Menurut Kane *et al* (1989), diagnosis pasti DM usia lanjut ditegakkan kalau didapatkan kadar glukosa darah puasa lebih dari 140 mg/dl. Apabila kadar glukosa darah kurang dari 140 mg/dl dan terdapat gejala/keluhan diabetes perlu dilanjutkan dengan pemeriksaan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO). Apabila TTGO abnormal pada dua kali pemeriksaan dalam waktu berbeda diagnosis DM dapat ditegakkan. Pada usia lanjut sangat dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan glukosa darah puasa secara rutin sekali setahun, karena pemeriksaan glukosuria tidak dapat dipercaya oleh sebab nilai ambang ginjal meninggi terhadap glukosa (Ikram, 2004).

Peningkatan TTGO pada usia lanjut ini disebabkan oleh karena turunnya sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin, baik pada tingkat reseptor (kualitas maupun kuantitas) maupun pasca reseptornya. Ini berarti bahwa sel-sel lemak dan otot pada pasien usia lanjut menurun kepekaanya terhadap insulin (Ikram, 2004).

#### d. Komplikasi

Gejala dan kelainan yang sering ditemukan akibat diabetes pada usia lanjut bervariasi luas. Komplikasi DM pada usia lanjut sering berhubungan dengan makroangiopati (*aterosclerosis*), mikroangiopati dan neuropati. Komplikasi akibat makroangiopati terutama akan meningkatkan mortalitas, sedangkan mikroangiopati akan meningkatkan morbiditas. Komplikasi makroangiopati dapat dicegah atau ditunda dengan cara mengendalikan

glukosa darah, tidak merokok, mengendalikan tekanan darah, lipid darah dan mempertahankan agar berat badan ideal/normal. Mikroangiopati mungkin dapat dikurangi atau ditunda bila glukosa darah selalu terkontrol dengan baik. Neuropati diabetik yang berlangsung pelan-pelan akan mengurangi kualitas hidup DM usia lanjut, kemudian diusahakan menguranginya ialah dengan mengontrol glukosa darah dan obat neurotropik (Ikram, 2004).

Komplikasi biokimia yang sering dijumpai pada DM usia lanjut ialah koma hiperosmolaritas. Pada koma hiperosmolaritas, kita mendapatkan glukosa darah yang sangat tinggi ( $>600$  mg/dl) kadang-kadang hipernatremia, osmolaritas tinggi ( $>350$  m Osm/l), pH serum normal, tidak ada keton. Dehidrasi (*hipovolemia*) pada koma hiperosmolaritas diobati dengan pemberian cairan NaCl 0,45%. Apabila ada asidosis laktat berat diberikan cairan permulaan berupa bikarbonat isotonik. Asidosis laktat perlu diwaspadai pada DM usia lanjut yang mendapat pengobatan dengan fenformin, karena merupakan komplikasi berat (Ikram, 2004).

### **C. Pengobatan**

Tujuan utama dalam pengobatan Diabetes Melitus adalah untuk mengurangi resiko dari komplikasi penyakit mikrovaskular dan makrovaskular, untuk gejala *ameliorate*, mengurangi kematian, dan meningkatkan harapan hidup (Triplitt *et al.*, 2005).

Pedoman penatalaksanaan diabetes usia lanjut adalah :

1. Menilai penyakitnya secara menyeluruh dan memberikan pendidikan kepada pasien dan keluarganya

2. Menghilangkan gejala-gejala akibat hiperglikemia (*quality of life*) seperti rasa haus, sering kencing, lemas, dan gatal-gatal
3. Lebih bersifat konservatif, usahakan agar glukosa darah tidak terlalu tinggi (200-220 mg/dl) post prandial dan tidak sampai normal betul karena bahaya terjadinya hipoglikemia
4. Mengendalikan glukosa darah dan berat badan sambil menghindari risiko hipoglikemia (Ikram, 2004).

Pada dasarnya ada dua pendekatan dalam penatalaksanaan diabetes, yang pertama pendekatan tanpa obat (non farmakologi) dan yang kedua adalah pendekatan dengan obat (farmakologi) (Anonim, 2005).

1. Terapi non farmakologi (terapi non obat)

- a. Diet

Terapi nutrisi pengobatan direkomendasikan pada semua orang dengan DM (Triplitt *et al.*, 2005). Diet yang baik merupakan kunci keberhasilan penatalaksanaan diabetes. Diet yang dianjurkan adalah makanan dengan komposisi yang seimbang dalam hal karbohidrat, protein, dan lemak, sesuai dengan kecukupan gizi baik sebagai berikut :

Karbohidrat : 60-70%

Protein : 10-15%

Lemak : 20-25%

Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stress akut dan kegiatan fisik, yang pada dasarnya ditujukan untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal.

Penurunan berat badan telah dibuktikan dapat mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki respon sel  $\beta$  terhadap stimulus glukosa. Dalam salah satu penelitian dilaporkan bahwa penurunan 5% berat badan dapat mengurangi kadar HbA<sub>1c</sub> sebanyak 0,6% (HbA<sub>1c</sub> adalah salah satu parameter status DM), dan setiap kilogram penurunan berat badan dihubungkan dengan 3-4 bulan tambahan waktu harapan hidup (Anonim, 2005).

b. Latihan jasmani (olah raga)

Diabetes merupakan penyakit sehari-hari. Penyakit yang akan berlangsung seumur hidup. Kadang diabetes dipandang sebagai tantangan, diwaktu lain dianggap sebagai beban. Tanggung jawab terhadap pengelolaan sehari-hari, merupakan milik masing-masing diabetisi. Mereka telah memutuskan untuk hidup dengan diabetes dalam keadaan sehat mempunyai satu persamaan, bahwa mereka harus melakukan kegiatan jasmani (Rochmah, 2007).

Olah raga yang disarankan adalah yang bersifat CRIPE (*Continuous, Rhythmical, Progressive, Endurance Training*). Sedapat mungkin mencapai zona sasaran 75-85% denyut nadi maksimal (220-umur), disesuaikan dengan kemampuan dan kondisi penderita. Beberapa contoh olah raga yang disarankan adalah jalan atau lari pagi, bersepeda, berenang, dan lain sebagainya. Olahraga aerobik ini paling tidak dilakukan dengan pemanasan 5-10 menit dan diakhiri pendinginan antara 5-10 menit. Olahraga akan memperbanyak jumlah dan meningkatkan aktivitas reseptor insulin dalam tubuh dan juga meningkatkan penggunaan glukosa (Anonim, 2005).

## 2. Terapi farmakologi (terapi obat)

### a. Insulin

Insulin berperan mengatur metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Insulin merupakan hormon polipeptida dengan struktur kompleks (Anonim<sup>a</sup>, 2008). Disimpan dalam bentuk kompleks dengan zinc <sup>2+</sup>, sintesis dan pelepasannya dipacu oleh glukosa, asam amino, dan asam lemak, serta dipacu oleh  $\beta$ -adrenergik dan dihambat oleh  $\alpha$ -adrenergik (Priyanto, 2008). Preparat insulin didapat dari ekstraksi pankreas babi atau sapi, berupa kristal putih tidak berbau (Ganiswara, 2008).

Pemberian insulin pada DM tipe 2 diperlukan pada keadaan penurunan berat badan yang cepat, hiperglikemia berat yang disertai ketosis, ketoasidosis diabetik, hiperglikemia hiperosmolar non ketotik, hiperglikemia dengan asidosis laktat, gagal dengan kombinasi OHO dosis hampir maksimal, stress berat (infeksi sistemik, operasi besar, IMA, stroke), kehamilan dengan DM/diabetes melitus gestasional yang tidak terkendali dengan TGM, gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat, kontraindikasi dan atau alergi terhadap OHO (Anonim<sup>a</sup>, 2006).

Indikasi pemberian insulin pada pasien DM yang berusia lanjut sama seperti pada non usia lanjut, yaitu adanya kegagalan terapi OHO, ketoasidosis, koma hiperosmolar, adanya infeksi (stress) dll. Dianjurkan memakai insulin *intermediate acting* yang dicampur dengan insulin *short acting*, dan dapat diberikan satu atau 2 kali sehari.

Kesulitan pemberian insulin pada pasien berusia lanjut ialah karena pasien tidak mampu menyuntik sendiri disebabkan persoalan matanya, tremor, atau keadaan fisis yang terganggu serta sering lupa. Dalam keadaan seperti ini tentulah sangat diperlukan bantuan keluarganya (Ikram, 2004). Terdapat berbagai produk insulin yang beredar di pasaran seperti pada tabel 1 berikut ini.

**Tabel 1. Sediaan Insulin yang Beredar Dipasaran**

| Nama   | Buatan                        | Efek Puncak (Jam) | Lama kerja (jam) |
|--|-------------------------------|-------------------|------------------|
| 1. Kerja cepat   |                               |                   |                  |
| Actrapid   | Novo Nordisk (U-40 dan U-100) | 2-4               | 6-8              |
| Humulin R  | Eli Lilly (U-100)             |                   |                  |
| 2. Kerja Menengah  |                               |                   |                  |
| Insulatard   | Novo Nordisk (U-40 dan U-100) | 4-12              | 18-24            |
| Monotard Human   | Novo Nordisk (U-40 dan U-100) |                   |                  |
| Humulin-N  | Eli Lilly (U-100)             |                   |                  |
| 3. Kerja Campuran  |                               |                   |                  |
| Mixtard 30   | Novo Nordisk (U-40 dan U-100) | 1-8               | 14-15            |
| Humulin-30/70  | Eli Lilly (U-100)             |                   |                  |
| 4. Kerja Panjang   |                               |                   |                  |
| Lantus   | Aventis                       | Tidak ada         | 24               |
| Bentuk penfill untuk Novopen 3 adalah Actrapid Human 100, Insulatard Human 100, Mixtard 30 Human 100 |                               |                   |                  |
| Bentuk penfill untuk Humapen Ergo adalah Humulin-R 100, Humulin-N 100, Humulin-30/70                 |                               |                   |                  |
| Bentuk penfill untuk Optipen adalah Lantus   |                               |                   |                  |

(Soegondo, 2004)

b. Obat hipoglikemik oral

Berdasarkan mekanisme kerjanya, obat-obat hipoglikemik oral dapat dibagi menjadi 3 golongan :

- 1) Obat yang meningkatkan sekresi insulin, meliputi OHO golongan sulfonilurea dan glinida (meglitinida dan turunan fenilalanin)

- 2) Sensitizer insulin (obat-obat yang dapat meningkatkan sensitifitas sel terhadap insulin) meliputi OHO golongan biguanida dan tiazolidindion, yang dapat membantu tubuh untuk memanfaatkan insulin secara efektif
- 3) Inhibitor katabolisme karbohidrat, antara lain inhibitor  $\alpha$ -glukosidase yang bekerja menghambat absorpsi glukosa dan umum digunakan untuk mengendalikan hiperglikemia post-prandial

(Anonim, 2005)

#### 1) Golongan Sulfonilurea

Merupakan OHO yang paling dahulu ditemukan. Sampai beberapa tahun yang lalu, dapat dikatakan hampir semua OHO merupakan golongan sulfonilurea. OHO golongan sulfonilurea merupakan obat pilihan (*drug of choice*) untuk penderita diabetes dewasa baru dengan berat badan normal dan kurang serta tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya (Anonim, 2005).

Kerja utama sulfonilurea adalah meningkatkan sekresi insulin sehingga efektif hanya jika masih ada aktivitas sel  $\beta$ -pankreas. Pada pemberian jangka lama sulfonilurea juga juga memiliki kerja diluar pankreas. Semua golongan sulfonilurea dapat menyebabkan hipoglikemia, tetapi hal ini tidak biasa terjadi dan biasanya menandakan kelebihan dosis (Anonim<sup>a</sup>, 2008). Mekanisme kerja insulin meningkatkan sekresi insulin, meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin, menurunkan sekresi glukagon (Priyanto, 2008).



Contoh obat golongan sulfonilurea adalah klorproramid, glikazid, glibenklamid, glipizid, glikuidon, glimepirid, dan tolbutamid (Anonim<sup>b</sup>, 2008). Pemilihan sulfonilurea diantara obat yang ada ditentukan berdasarkan efek samping dan lama kerja, usia pasien serta fungsi ginjal. Sulfonilurea kerja lama klorpropamid dan glibenklamid lebih sering menimbulkan hipoglikemia, oleh karena itu untuk pasien lansia obat tersebut sebaiknya dihindari dan sebagai alternatif digunakan sulfonilurea kerja singkat, seperti glikazid atau tolbutamid (Anonim<sup>a</sup>, 2008).

## 2) Biguanida

Biguanida bekerja menghambat glukoneogenesis dan meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan (Anonim<sup>b</sup>, 2008). Metformin satu-satunya golongan biguanid yang tersedia. Metformin merupakan obat pilihan pertama pasien dengan berat badan berlebih dimana diet ketat gagal untuk mengendalikan diabetes, jika sesuai bisa digunakan sebagai pilihan pada pasien dengan berat badan normal. Metformin tidak menyebabkan hipoglikemia pada pasien non diabetes kecuali diberikan dosis berlebih. Metformin dapat menyebabkan asidosis laktat yang banyak terjadi pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Oleh karena itu, jangan diberikan bahkan pada gangguan fungsi ginjal ringan (Anonim<sup>a</sup>, 2008).

## 3) Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada meningkatkan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu: repaglinid (derivat asam

benzoat) dan nateglinid (derivat fenilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati (Anonim<sup>a</sup>, 2006).

#### 4) Tiazolidindion

Tiazolidindion (rosiglitazon dan pioglitazon) berikatan pada *peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ )*, suatu reseptor inti di sel otot dan sel lemak. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa perifer. Tiazolidindion dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung klas I-IV karena dapat memperberat edema/retensi cairan dan juga pada gangguan faal hati. Pada pasien yang menggunakan tiazolidindion perlu dilakukan pemantauan faal hati secara berkala. Saat ini tiazolidindion tidak digunakan sebagai obat tunggal (Anonim<sup>a</sup>, 2006).

#### 5) Penghambat alfa glukosidase

Contoh obat golongan ini adalah akarbose. Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase didalam saluran cerna sehingga dengan demikian dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia postprandial. Obat ini bekerja di lumen usus dan tidak menyebabkan hipoglikemia dan juga tidak berpengaruh pada kadar insulin (Soegondo, 2007).

Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam memilih Obat Hipoglikemik

Oral :

- a) Dosis selalu harus dimulai dengan dosis rendah yang kemudian dinaikkan secara bertahap
- b) Harus diketahui betul bagaimana cara kerja, lama kerja dan efek samping obat-obat tersebut (misalnya klorpropamid jangan diberikan 3 kali 1 tablet, karena lama kerjanya 24 jam)
- c) Bila memberikannya bersama obat lain, pikirkan kemungkinan adanya interaksi obat
- d) Pada kegagalan sekunder terhadap obat hipoglikemik oral, usahakanlah menggunakan obat oral golongan lain, bila gagal, baru beralih kepada insulin
- e) Usahakan agar harga obat terjangkau oleh pasien

(Soegondo, 2007)

## D. ALGORITMA TERAPI

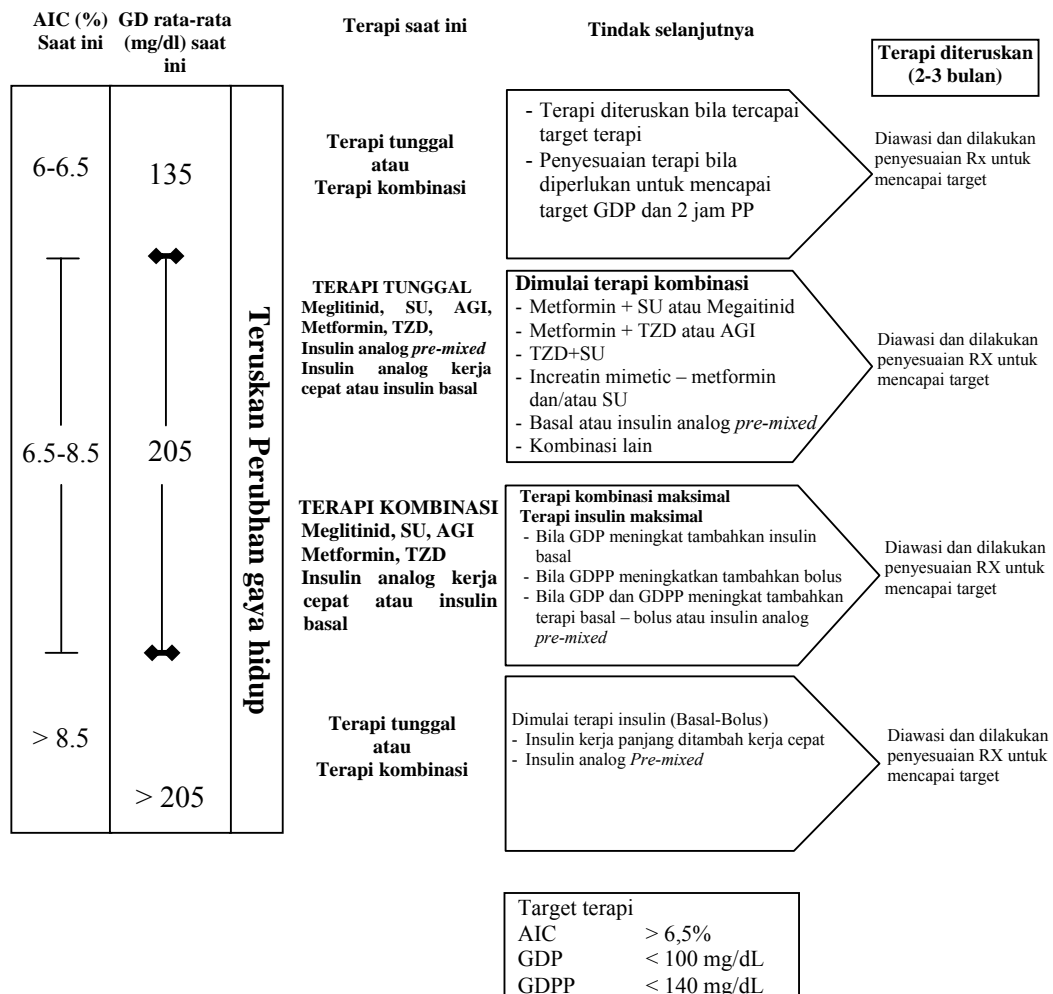
| AIC (%)<br>Awal | GD rata-rata<br>(mg/dl) saat<br>ini | Sasaran<br>terapi   | Terapi   | Rx<br>Titiasi diteruskan<br>(2-3 bulan)  | Bila target terapi<br>tak tercapai   |
|-----------------|-------------------------------------|---|--|--|--|
| 6-7             | 135-170                             | <b>Perubahan gaya hidup</b>   | <b>Target GDP dan GDPP</b><br><b>Terapi</b><br>- Metformin<br>- TZD<br>- AGI<br><b>Keadaan khusus</b><br>- Meghtinid<br>- SU<br>- Insulin analog kerja cepat   | Dilakukan monitoring dan penyesuaian Rx sampai dosis efektif maksimum untuk mencapai target terapi | Intensifikasi terapi atau terapi kombinasi                                   |
| 7-8             | 170-205                             |   | <b>Target GDP dan GDPP</b><br><b>Terapi</b><br>- Meghtinid<br>- AGI<br>- Metformin<br>- TZD<br>- SU<br><b>Keadaan khusus</b><br>- Insulin analog<br>- Kerja cepat<br>- Insulin analog <i>pre-mixed</i>                     | Dilakukan monitoring dan penyesuaian Rx sampai dosis efektif maksimum untuk mencapai target terapi | Intensifikasi terapi atau terapi kombinasi (dengan SU dan/ atau metformin)   |
| 8-9             | 205-240                             |   | <b>Target GDP dan GDPP</b><br><b>Terapi kombinasi untuk GDP &amp; GDPP</b><br>- Metformin<br>- TZD<br>- SU<br>- Glargine<br>- Insulin analog kerja cepat<br>- Insulin analog <i>pre-mixed</i><br>- NPH<br>- Kombinasi lain | Dilakukan monitoring dan penyesuaian Rx sampai dosis efektif maksimum untuk mencapai target terapi | Intensifikasi terapi atau terapi kombinasi termasuk kombinasi dengan insulin |
| 9-10            | 240-275                             |   | <b>Target GDP dan GDPP</b><br><b>Terapi kombinasi untuk GDP &amp; GDPP</b><br>- Metformin<br>- SU<br>- TZD<br>- NPH<br>- Glargine<br>- Insulin analog kerja cepat<br>- Insulin analog <i>pre-mixed</i><br>- Kombinasi lain | Dilakukan monitoring dan penyesuaian Rx sampai dosis efektif maksimum untuk mencapai target terapi | Dimulai terapi insulin atau intensifikasi terapi insulin yang telah ada      |
| >10             | >275                                |   | <b>Terapi insulin *</b><br>- Insulin analog kerja cepat dengan NPH atau Glargine<br>- Insulin analog <i>pre-mixed</i>  | Dilakukan monitoring dan penyesuaian Rx sampai dosis efektif maksimum untuk mencapai target terapi | Ditambahkan sensitiser insulin pada terapi insulin                           |
|                 |                                     | <b>Target terapi</b><br>AIC > 6,5%<br>GDP < 100 mg/dl<br>GDPP < 140 mg/dl |  |  |  |

\* Untuk beberapa pasien dengan AIC >10% kombinasi OHO kemungkinan juga efektif

### Singkatan:

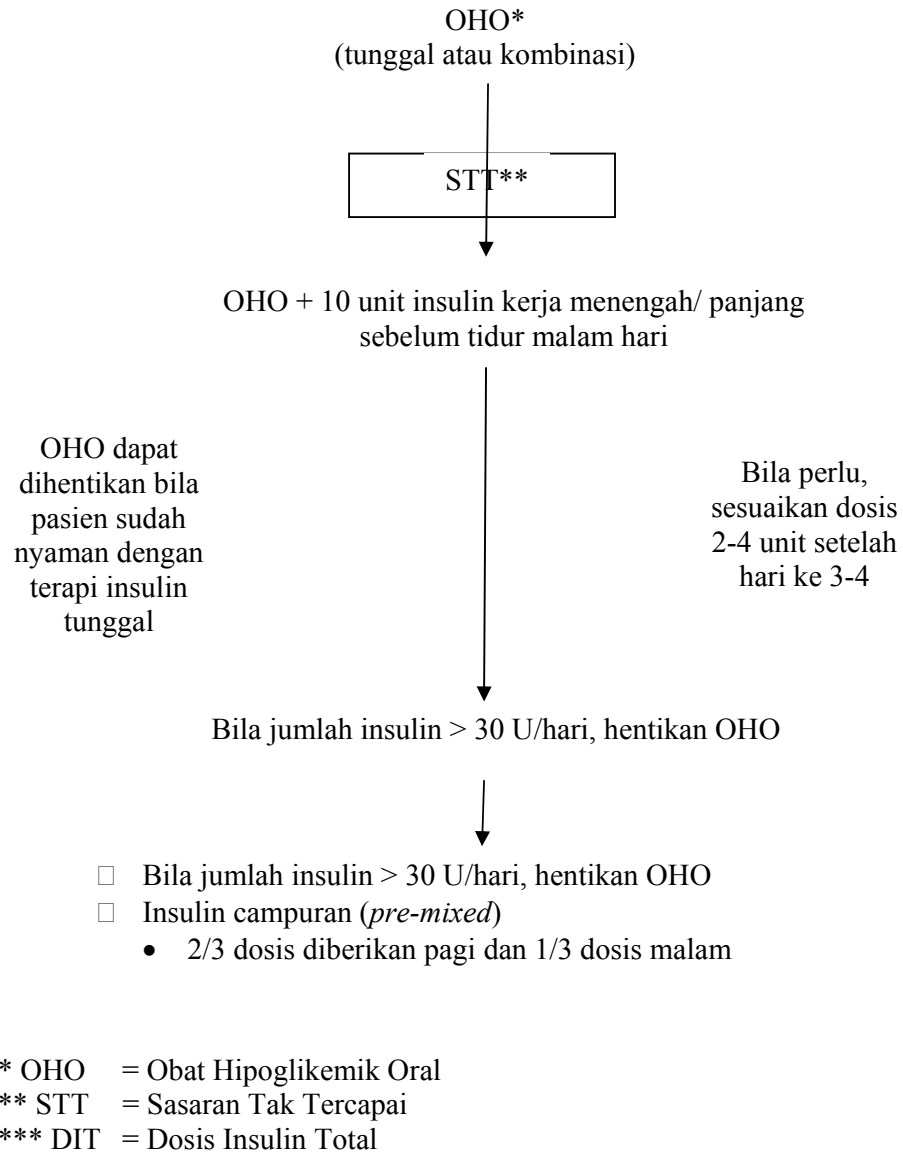
A1c = Hemoglobin A1c; AGI= $\alpha$ -glucosidase inhibitor; GD = Glukosa darah; HDL = *High-density lipoprotein*, GDPT = Glukosa darah puasa terganggu; TGT = Toleransi glukosa terganggu; TGM = Terapi gizi medis; TTGO = Tes toleransi glukosa oral; PPG = *Post prandial glucose*, Rx = Terapi; SU = Sulfonylurea, TZD = Thiazolidindion, DMG = Diabetes melitus gestasional, GDP = Glukosa darah puasa; GDPP = Glukosa darah 2 jam PP

**Gambar 1. Algoritma pengelolaan DM tipe-2 yang belum mendapat terapi (Anonim<sup>a</sup>, 2006)**

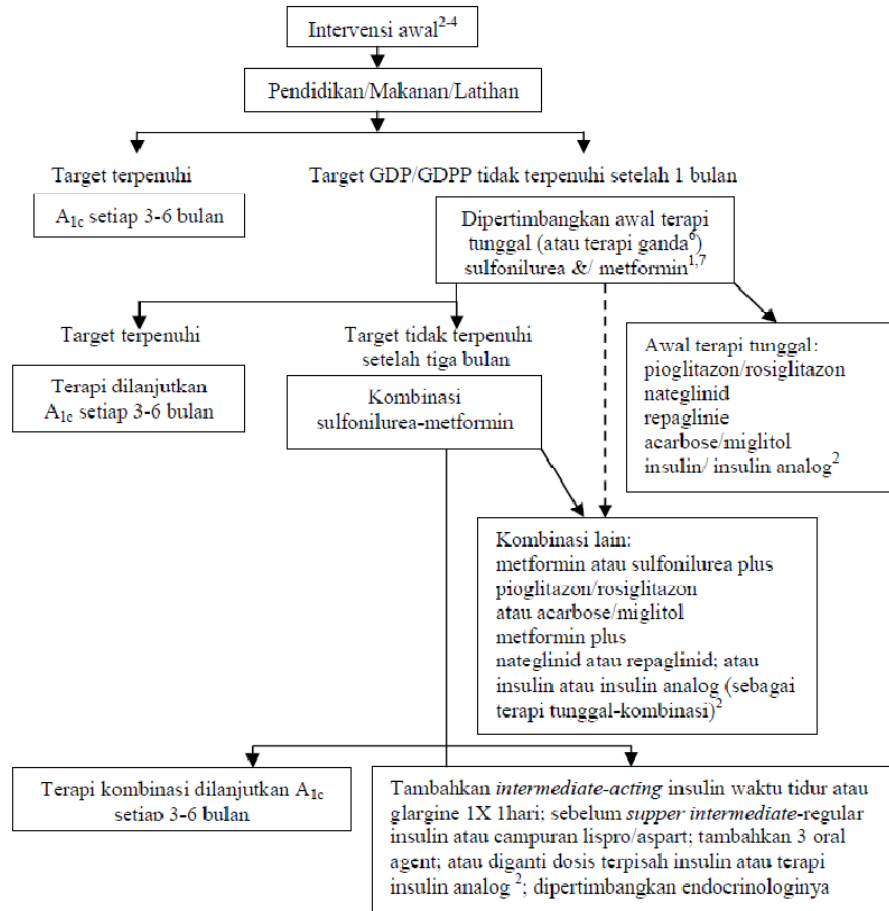
**Singkatan:**

A1C = Hemoglobin A1c; AGI= $\alpha$ -glucosidase inhibitor; GD = Glukosa darah; HDL = *High-density lipoprotein*, GDPT = Glukosa darah puasa terganggu; TGT = Toleransi glukosa terganggu; TGM = Terapi gizi medis; TTGO = Tes toleransi glukosa oral; PPG = *Post prandial glucose*, Rx = Terapi; SU = Sulfonilurea, TZD = Thiazolidindion, DMG = Diabetes melitus gestasional, GDP = Glukosa darah puasa; GDPP = Glukosa darah 2 jam PP

**Gambar 2. Algoritma Upaya Mempertahankan Target Terapi DM Tipe 2 (Anonim<sup>a</sup>, 2006)**



**Gambar 3. Algoritma pemberian kombinasi insulin OHO (Anonim<sup>a</sup>, 2006)**



Keterangan:

1. Hanya metformin yang diakui oleh FDA sebagai agen diabetik oral untuk anak-anak ( $\geq$  umur 10); agen oral lainnya boleh digunakan dengan kebijakan klinik.
2. Dilihat algoritma insulin untuk DM Tipe 2 pada anak-anak dan dewasa.
3. Jika pemberian awal dengan GDP  $\geq$  260 mg/dL yang merupakan gejala pada pasien, dipertimbangkan intervensi awal insulin atau insulin analog.
4. Jika awal GDP  $\geq$  210 mg/dL atau A<sub>1c</sub>  $\geq$  9,0%, dipertimbangkan terapi kombinasi agen oral (metformin-sulfonilurea atau pilihan lainnya) pada pemberian.
5. Dilihat algoritma nutrisi secara medis, kehilangan berat dan latihan fisik.
6. Jika awal terapi kombinasi dimulai, ditentukan pilihan terapi tambahan sampai 3-6 bulan jika target glikemik tidak terpenuhi.
7. Lebih dipilih pada pasien kelebihan berat badan/obese atau pasien dislipidemia.

Gambar 4. Algoritma kontrol glikemi pada pasien diabetes melitus tipe 2 anak-anak dan dewasa (sumber : Triplitt *et al*,2005)

### **E. Drug Related Problems (DRPs)**

*Drug Related Problems (DRPs)* merupakan suatu kejadian yang tidak diharapkan dari pengalaman pasien atau diduga akibat terapi obat sehingga potensial mengganggu keberhasilan penyembuhan yang dikehendaki. *Drug Related Problems (DRPs)* dapat diatasi atau dicegah ketika penyebab dari masalah tersebut dipahami dengan jelas. Dengan demikian perlu mengidentifikasi dan mengkategorikan DRPs. Jenis-jenis DRPs dan penyebabnya menurut standar (Cipolleet *al.*, 1998).

#### **1. Perlu obat**

- a. Pasien dengan kondisi terbaru perlu terapi tambahan
- b. Pasien perlu lanjutan terapi obat
- c. Pasien perlu kombinasi terapi untuk mencapai efek sinergis

#### **2. Obat tanpa indikasi**

- a. Pasien diberi obat yang tidak tepat indikasi
- b. Pasien menjadi toksik karena obat
- c. Pengobatan pada pasien perokok, mengkonsumsi alkohol, dan obat
- d. Kondisi pasien perlu terapi *non drug*
- e. Pasien perlu *multiple drug* tetapi hanya diberikan *single drug*

#### **3. Salah obat**

- a. Pasien alergi
- b. Pasien menerima obat yang tidak efektif
- c. Pasien kontraindikasi dengan obat yang diberikan
- d. Pasien menerima obat yang efektif tidak aman



- e. Pasien resisten dengan obat yang diberikan

**4. Dosis terlalu rendah**

- a. Pasien menjadi sulit disembuhkan dengan obat yang digunakan
- b. Dosis terlalu rendah untuk menimbulkan respon
- c. Konsentrasi obat di serum terlalu rendah untuk menimbulkan respon
- d. Waktu profilaksis antibiotik diberikan terlalu cepat
- e. Pemberian obat terlalu cepat

**5. *Adverse drug reaction***

- a. Pasien dengan faktor resiko yang berbahaya bila obat digunakan
- b. Adanya interaksi obat dengan obat lain atau makanan
- c. Penggunaan obat dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium

**6. Kepatuhan**

- a. Pasien tidak menerima obat dengan aturan pakai yang tepat
- b. Pasien tidak mengikuti rekomendasi pengobatan
- c. Pasien tidak menerima obat karena mahal
- d. Pasien tidak melanjutkan terapi karena sudah merasa sehat

**7. Dosis terlalu tinggi**

- a. Dosis terlalu tinggi untuk pasien tertentu
- b. Konsentrasi obat di serum di atas range terapi yang diharapkan
- 8. Dosis obat dalam darah meningkat terlalu cepat

*Drug Related Problems (DRPs)* terdiri dari *Aktual DRPs* dan *Potensial DRPs*. *Aktual DRPs* adalah problem yang sedang terjadi berkaitan dengan obat yang sedang diberikan pada penderita. Sedangkan *Potensial*

*DRPs* adalah problem yang diperkirakan akan terjadi yang berkaitan dengan terapi obat yang digunakan oleh penderita (Sudoyo dkk, 2004).

## **F. Interaksi Obat**

### 1. Definisi

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai modifikasi efek satu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan; atau bila dua atau lebih obat berinteraksi sedemikian rupa sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih berubah. Bagaimanapun, harus diperhatikan bahwa makanan, asap rokok, etanol, dan bahan-bahan kimia lingkungan dapat mempengaruhi efek obat (Fradgley, 2003).

### 2. Mekanisme kerja

Pada penulisan resep sering beberapa obat diberikan secara bersamaan, sehingga memungkinkan terdapat obat yang kerjanya berlawanan. Mekanisme interaksi obat secara garis besar dapat dibedakan menjadi tiga mekanisme yaitu interaksi farmasetik/inkompatibilitas, interaksi dengan mekanisme farmakokinetika, dan interaksi dengan farmakodinamik (Ganiswara, 1995).

#### a. Interaksi farmasetik/inkompatibilitas

Inkompatibilitas ini terjadi di luar tubuh (sebelum obat diberikan) antara obat yang tidak dapat dicampur (*inkompatibel*). Pencampuran obat demikian menyebabkan terjadinya interaksi langsung secara fisik atau kimiawi, yang hasilnya mungkin terlihat sebagai pembentukan endapan,

perubahan warna dan lain-lain, atau mungkin juga tidak terlihat. Interaksi ini biasanya berakibat inaktivasi obat (Setiawati, 2008).

b. Interaksi farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik terjadi apabila salah satu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat kedua, sehingga kadar plasma obat kedua meningkat atau menurun. Akibatnya, terjadi peningkatan toksisitas atau penurunan efektivitas obat tersebut.

1) Interaksi dalam absorpsi di saluran cerna

- a) Interaksi langsung
- b) Perubahan pH saluran cerna
- c) Perubahan waktu pengosongan lambung dan waktu transit dalam usus (motilitas saluran cerna)
- d) Kompetisi untuk transporter membran di saluran cerna
- e) Perubahan flora usus
- f) Efek toksik pada saluran cerna
- g) Mekanisme tidak diketahui

2) Interaksi dalam distribusi

- a) Interaksi dalam ikatan protein plasma
- b) Kompetisi untuk *transporter membran* di sawar darah otak dan sawar darah dengan cairan serebrosinal

3) Interaksi dalam metabolisme

- a) Hambatan metabolisme obat
- b) Induksi metabolisme obat

- c) Perubahan alir darah hepar
  - d) Gangguan ekskresi empedu dan sirkulasi enterohepatik
- 4) Interaksi dalam ekskresi
- a) Gangguan ekskresi ginjal akibat kerusakan ginjal oleh obat
  - b) Kompetisi untuk sekresi aktif di tubulus ginjal
  - c) Perubahan pH urin
  - d) Perubahan kesetimbangan natrium tubuh total
- c. Interaksi farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada system reseptor, tempat kerja atau system fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik atau antagonistik, tanpa terjadi perubahan kadar obat dalam plasma (Setiawati, 2008).

### 3. Level signifikansi

*Clinical significance* merupakan derajat interaksi obat dimana obat yang berinteraksi akan mengubah kondisi pasien. *Clinical significance* dikelompokkan berdasarkan keparahan dan dokumentasi interaksi yang terjadi. Signifikansi ditunjukkan pada tabel berikut ini :

Tabel 2. Level signifikansi interaksi obat

| Nilai | Keparahan          | Dokumentasi                             |
|-------|--------------------|---|
| 1.    | Mayor              | <i>Suspected, Probable, Established</i> |
| 2.    | Moderat            | <i>Suspected, Probable, Established</i> |
| 3.    | Minor              | <i>Suspected, Probable, Established</i> |
| 4.    | Mayor atau moderat | <i>Possible</i>                         |
| 5.    | Minor              | <i>Possible</i>                         |
|       | Any                | <i>Unlikely</i>                         |

( Tatro, 2001)

a. Onset

- 1) Cepat: efek akan terlihat dalam 24 jam dari pemasukan obat. Dibutuhkan penanganan yang segera untuk mencegah efek interaksi.
- 2) Tertunda: efek tidak terlihat hingga beberapa hari atau minggu, tidak dibutuhkan penanganan yang segera.

b. Keparahan

- 1) Mayor: efek potensial mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan permanen.
- 2) Moderat/Menengah: efek dapat menyebabkan kemunduran status klinis pasien. Diperlukan penambahan terapi, masuk rumah sakit, atau memperpanjang rawat inap.
- 3) Minor: efeknya kecil, efeknya menyusahkan tetapi tidak signifikan pada outcome terapi. Tidak diperlukan terapi tambahan.

c. Dokumentasi

- 1) *Established* : dibuktikan dengan baik pada penelitian
- 2) *Probable* : sangat mungkin tetapi tidak terbukti secara klinis
- 3) *Suspected* : mungkin terjadi, sedikit data yang ada sehingga membutuhkan penelitian lebih lanjut
- 4) *Possible*/mungkin : dapat terjadi tetapi data sangat terbatas
- 5) *Unlikely*/Tidak mungkin : meragukan, tidak ada bukti yang kuat dapat mengubah efek klinis.

(Tatro, 2001)

#### 4. Penatalaksanaan interaksi obat

Waspada terhadap masalah yang muncul akibat interaksi obat penting bagi farmasis yang bekerja di rumah sakit maupun di apotek. Untuk dapat mencegah interaksi obat seorang farmasis harus waspada terhadap semua obat yang digunakan oleh pasien tersebut baik obat yang diresepkan maupun obat-obat yang dapat dibeli bebas.

Berikut ini adalah strategi dalam penatalaksanaan interaksi obat:

##### a. Hindari kombinasi obat yang berinteraksi

Jika resiko interaksi pemakaian obat lebih besar daripada manfaatnya maka harus dipertimbangkan memakai obat pengganti. Pemilihan obat pengganti tergantung pada apakah interaksi obat tersebut merupakan interaksi yang berkaitan dengan kelas obat tersebut atau merupakan efek obat yang spesifik.

##### b. Penyesuaian dosis

Jika hasil interaksi obat meningkatkan atau mengurangi efek obat, maka perlu dilakukan modifikasi dosis salah satu atau kedua obat untuk mengimbangi kenaikan atau penurunan efek obat tersebut.

##### c. Memantau pasien

Pamantauan dapat meliputi hal-hal berikut ini:

- 1). Pemantauan klinis untuk menemukan berbagai efek yang tidak diinginkan
  - 2). Pengukuran kadar obat dalam darah
  - 3). Pengukuran indikator interaksi
- ##### d. Melanjutkan pengobatan seperti sebelumnya

Jika interaksi obat tidak bermakna klinis atau jika kombinasi obat yang berinteraksi tersebut merupakan pengobatan yang optimal, pengobatan pasien dapat diteruskan tanpa perubahan (Fradgley, 2003).

Sangat mustahil untuk mengingat semua interaksi yang bermakna klinis dan bagaimana interaksinya. Berikut ini adalah prinsip umum yang diperlukan dalam monitoring interaksi obat:

- a. Berhati-hati pada obat yang memiliki jendela terapi sempit seperti antikoagulan, anti diabetes, anti epilepsi, antihipertensi, anti infeksi, antineoplastik sitotoksik, digitalis, immunosuppressants.
- b. Obat yang dapat menginduksi atau menghambat enzim
- c. Mengetahui tentang mekanisme farmakologi dasar yang terlibat dalam interaksi obat
- d. Waspada terhadap kelompok pasien lanjut usia yang rentan mengalami interaksi obat karena menurunnya fungsi hati dan ginjal.