

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) menurut definisi Kemenkes RI (2020) adalah penyakit menahun atau menahun berupa gangguan metabolisme yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang lebih tinggi dari normal. Diabetes adalah penyakit kronis kompleks yang membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dan strategi pengurangan risiko multifaktorial di luar kendali glikemik (ADA, 2018).

Menurut P2PTM Kemenkes RI (2020), diabetes adalah penyakit kronis yang ditandai dengan kadar glukosa darah melebihi nilai normal. Nilai normal Glukosa Darah Puasa (GDS)/Glukosa Darah Puasa <200 mg/dl dan Glukosa Darah Puasa (GDP) <126 mg/dl. Diabetes disebabkan oleh kurangnya produksi hormon insulin yang menurunkan kadar gula darah oleh pankreas. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa diabetes adalah penyakit kronis berupa gangguan metabolisme yang disebabkan oleh kekurangan hormon insulin yang menyebabkan kadar gula darah di atas normal.

2.1.2 Etiologi Diabetes Melitus

Etiologi Diabetes Melitus menurut Decroli (2019) yaitu:

a) Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah adanya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal yang diperlukan untuk mempertahankan normoglikemia. Insulin tidak bekerja maksimal pada sel otot, lemak, dan hati sehingga memaksa pankreas untuk mengimbangnya dengan memproduksi lebih banyak insulin. Kadar gula darah meningkat ketika sel beta pankreas tidak menghasilkan cukup insulin untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin.

b) Disfungsi sel β pankreas

Disfungsi sel β pankreas adalah hasil dari kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Ada beberapa teori yang menjelaskan bagaimana kerusakan

sel beta terganggu, termasuk teori glukotoksisitas (peningkatan glukosa dalam jangka panjang), teori lipotoksisitas (sitotoksisitas akibat akumulasi

lemak yang tidak normal), dan teori amiloid (serat protein dalam tubuh). akumulasi.

c) Faktor Lingkungan

Beberapa faktor lingkungan juga berperan penting dalam terjadinya DM2 yaitu obesitas, makan berlebihan dan kurang olahraga. Studi baru mengungkapkan hubungan antara T2DM dan obesitas melibatkan proses seluler termasuk *sitokin proinflamasi*, *tumor necrosis factor alpha* (TNF α) dan *interleukin 6* (IL-6), resistensi insulin, gangguan metabolisme asam lemak, disfungsi mitokondria, dan stres retikulum endoplasma.

2.1.3 Patofisiologi

1. Patofisiologi DM Tipe 1

Pada DM tipe 1 sistem imunitas menyerang dan menghancurkan sel yang memproduksi insulin beta pankreas. Kondisi tersebut merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan ditemukannya anti insulin atau antibodi sel antiislet dalam darah. *Nasional Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)* tahun 2014 menyatakan bahwa autoimun menyebabkan infiltrasi limfositik dan kehancuran islet pankreas. Kehancuran memakan waktu tetapi timbulnya penyakit ini cepat dan tepat terjadi selama beberapa hari sampai minggu. Akhirnya, insulin yang dibutuhkan tubuh tidak dapat terpenuhi karena adanya kekurangan sel beta pankreas yang berfungsi memproduksi insulin, dan tidak akan merespon insulin yang menggunakan obat oral.

2. Patofisiologi DM Tipe 2

Kondisi ini disebabkan oleh kekurangan insulin namun tidak mutlak. Ini berarti bahwa tubuh tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk memenuhi kebutuhan yang ditandai dengan kurangnya sel beta atau defisiensi insulin resistensi insulin perifer. Resistensi insulin perifer berarti terjadi kerusakan pada reseptor-reseptor insulin sehingga menyebabkan insulin menjadi kurang efektif mengantar pesan-pesan biokimia menuju sel-sel. Dalam kebanyakan kasus DM tipe 2 ini, ketika obat oral gagal untuk merangsang pelepasan insulin yang memadai, maka pemberian obat melalui suntikan dapat menjadi alternatif.

3. Patofisiologi DM Gestasional

Gestasional diabetes terjadi ketika ada hormon antagonis insulin yang

berlebihan saat kehamilan. Hal ini menyebabkan keadaan resistensi insulin dan glukosa tinggi pada ibu yang terkait dengan kemungkinan adanya reseptor insulin yang rusak (IDF, 2020).

2.1.4 Klasifikasi Diabetes

Menurut klasifikasi diabetes (*International Diabetes Federation* (IDF), 2017), yaitu:

1. Diabetes Tipe 1

Diabetes jenis ini disebabkan oleh reaksi autoimun di mana sistem kekebalan tubuh menyerang sel beta penghasil insulin di pankreas. Akibatnya, tubuh memproduksi sangat sedikit insulin, dan terjadi defisiensi insulin relatif atau absolut. Kombinasi predisposisi genetik dan pemicu lingkungan (seperti infeksi virus, racun, atau faktor makanan tertentu) dikaitkan dengan diabetes tipe 1. Penyakit ini dapat dimulai pada usia berapa pun, tetapi diabetes tipe 1 paling sering terjadi pada anak-anak dan remaja. Orang dengan diabetes tipe 1 memerlukan suntikan insulin setiap hari untuk mempertahankan kadar glukosa dalam kisaran yang tepat dan tidak dapat hidup tanpa insulin.

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes tipe 2 merupakan tipe DM yang paling biasa didapati/umum, terhitung sekitar 90% dari semua kasus DM. Pada DM tipe 2, hiperglikemia adalah hasil dari produksi insulin yang tidak adekuat dan ketidakmampuan tubuh untuk merespon insulin secara sepenuhnya, didefinisikan sebagai resistensi insulin. Selama keadaan resistensi insulin, insulin tidak bekerja secara efektif dan oleh karena itu pada awalnya mendorong peningkatan produksi insulin untuk mengurangi kadar glukosa yang meningkat namun seiring waktu, suatu keadaan produksi insulin yang relatif tidak memadai dapat berkembang. DM tipe 2 biasanya sangat sering terlihat pada orang dewasa yang lebih tua, namun semakin terlihat pada anak-anak, remaja dan orang dewasa muda. Penyebab DM tipe 2 ada hubungannya dengan kelebihan berat badan dan obesitas, bertambahnya usia serta riwayat keluarga. Di antara faktor makanan, bukti terbaru juga menyarankan adanya hubungan antara konsumsi tinggi minuman manis

dan risiko DM tipe 2 (IDF, 2017).

3. DM Gestasional

DM gestasional adalah jenis DM yang mempengaruhi ibu hamil biasanya selama trimester kedua dan ketiga kehamilan meski bisa terjadi kapan saja selama kehamilan. Pada beberapa wanita DM dapat didiagnosis pada trimester pertama kehamilan namun pada kebanyakan kasus, DM kemungkinan ada sebelum kehamilan, namun tidak terdiagnosis. DM gestasional timbul karena aksi insulin berkurang (resistensi insulin) akibat produksi hormon oleh plasenta (IDF, 2017).

2.1.5 Gejala-gejala Diabetes Melitus

Terdapat beberapa gejala DM menurut Purwanto (2016), gejala khas yang muncul oleh pasien DM disebut TRIAS DM yaitu poliuria (sering BAK), polidipsia (mudah haus) dan poliphagia (mudah lapar) serta beberapa tanda gejala lainnya yaitu:

a. Poliuria

Kekurangan insulin untuk mengangkut glukosa melalui membrane dalam sel menyebabkan hiperglikemia sehingga serum plasma meningkat atau hiperosmolariti menyebabkan cairan intrasel berdifusi kedalam sirkulasi atau cairan intravaskuler, aliran darah keginjal meningkat sebagai akibat dari hiperosmolariti dan akibatnya akan terjadi diuresis osmotik (poliuria).

b. Polidipsia

Akibat meningkatnya difusi cairan dari intrasel kedalam vaskuler menyebabkan penurunan volume intrasel sehingga efeknya adalah dehidrasi sel akibat dari dehidrasi sel mulut menjadi kering dan sensor haus teraktivasi menyebabkan seseorang haus terus dan ingin selalu minum (polidipsia).

c. Poliphagia

Karena glukosa tidak dapat masuk ke sel akibat dari menurunnya kadar insulin maka produksi energi menurun, penurunan energi akan menstimulasi rasa lapar. Maka reaksi yang terjadi adalah seseorang akan lebih banyak makan (poliphagia).

d. Penurunan berat badan

Karena glukosa tidak dapat di transport kedalam sel maka sel kekurangan cairan dan tidak mampu mengadakan metabolisme, akibat dari itu maka sel akan menciut, sehingga seluruh jaringan terutama otot mengalami

atrofi dan penurunan secara otomatis.

- e. Malaise atau kelemahan.
- f. Kesemutan apada ekstremitas.
- g. Ketoasidosis & penurunan kesadaran bila berat.

2.1.6 Pemeriksaan Penunjang

Pada penegakan diagnosis DM tipe II yaitu dengan pemeriksaan glukosa darah dan pemeriksaan glukosa peroral (TTGO). Sedangkan untuk membedakan DM tipe II dan DM tipe I dengan pemeriksaan *C-peptide*. Berikut adalah pemeriksaan penunjang untuk diabetes (Hasriani, 2018):

1. Pemeriksaan glukosa darah

a. Glukosa Plasma Vena Sewaktu

Pemeriksaan gula darah vena sewaktu pada pasien DM tipe II dilakukan pada pasien DM tipe II dengan gejala klasik seperti poliuria, polidipsia, dan polifagia. Gula darah sewaktu diartikan kapanpun tanpa memandang terakhir kali makan. Dengan pemeriksaan gula darah sewaktu menegaskan diagnosis DM tipe II. Apabila kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl (plasma vena) maka penderita tersebut sudah dapat disebut DM. Pada penderita ini tidak perlu dilakukan pemeriksaan tes toleransi glukosa.

b. Glukosa Plasma Vena Puasa

Pada pemeriksaan glukosa plasma vena puasa, penderita dipuasakan 8-12 jam sebelum tes dengan menghentikan semua obat yang digunakan, bila ada obat yang harus diberikan perlu ditulis dalam formulir. Interpretasi pemeriksaan gula darah puasa sebagai berikut: kadar glukosa plasma puasa < 110 mg/dl dinyatakan normal, ≥ 126 mg/dl adalah diabetes melitus, sedangkan antara 110-126 mg/dl disebut glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Pemeriksaan gula darah puasa lebih efektif dibandingkan dengan pemeriksaan tes toleransi glukosa oral.

c. Glukosa 2 jam Post Prandial (GD2PP)

Tes dilakukan bila ada kecurigaan DM. Pasien makan-makanan yang mengandung 100 gr karbohidrat sebelum puasa dan menghentikan merokok serta berolahraga. Glukosa 2 jam Post Prandial menunjukkan DM bila kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dl, sedangkan nilai normalnya ≤ 140 . Toleransi mengandung 100 gr karbohidrat sebelum puasa dan menghentikan merokok serta berolahraga. Glukosa 2 jam Post Prandial

menunjukkan DM bila kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dl, sedangkan nilai normalnya ≤ 140 . Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) apabila kadar glukosa > 140 mg/dl tetapi < 200 mg/dl.

- d. Glukosa jam ke-2 pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) Pemeriksaan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dilakukan apabila padapemeriksaan glukosa sewaktu kadar gula darah berkisar 140 mg/dl untuk memastikan diabetes atau tidak.
- e. Toleransi glukosa ≥ 200 mg/dl disebut diabetes melitus.

2. Pemeriksaan HbA1C

HbA1C merupakan reaksi antara glukosa dengan hemoglobin, yang tersimpan dan bertahan dalam sel darah merah selama 120 hari sesuai dengan umur eritrosit. Kadar HbA1C bergantung dengan kadar gula darah selama 3 bulan. Sedangkan pemeriksaan gula darah hanya mencerminkan saat diperiksa, dan tidak menggambarkan pengendalian jangka panjang. Pemeriksaan gula darah diperlukan untuk pengelolaan diabetes terutama untuk mengatasi komplikasi akibat perubahan kadar glukosa yang berubah mendadak.

- a. HbA1C < 6.5 % Kontrol glikemik baik
- b. HbA1C 6.5-8 % Kontrol glikemik sedang
- c. HbA1C > 8 % Kontrol glikemik buruk

2.1.7 Penatalaksanaan Diabetes Melitus

Penatalaksanaan DM bertujuan untuk mengurangi gejala-gejala, mempertahankan berat badan ideal dengan mengatur pola makan dan mencegah terjadinya komplikasi. Dengan cara yaitu:

1. Diet

Konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) menetapkan bahwa asupan nutrisi yang dianjurkan pada penderita DM yaitu karbohidrat (60-70%), protein (10-15%), dan lemak (20-25%). Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stres akut, dan kegiatan jasmani untuk mencapai berat badan ideal. Penatalaksanaan nutrisi pada penderita DM untuk mencapai tujuan:

- a) Memberi semua unsur makanan esensial seperti vitamin dan mineral.
- b) Mencapai dan mempertahankan berat badan yang ideal.
- c) Memenuhi kebutuhan energi.
- d) Mencegah fluktuasi kadar glukosa darah dengan mengupayakan kadar

glukosa darah mendekati normal.

- e) Menurunkan porsi makan pada penderita DM.

2. Latihan Jasmani

Menurut PERKENI (2015) Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani secara teratur (3-5 hari seminggu selama sekitar 30-45 menit, dengan total 150 menit perminggu, dengan jeda antar latihan tidak lebih dari 2 hari berturut-turut. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang (50-70% denyut jantung maksimal) seperti jalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan berenang.

3. Obat-obatan

Terapi pengobatan pada pasien diabetes melitus meliputi :

1. Obat Antihiperglikemia Oral

Berdasarkan cara kerjanya, obat anti-hiperglikemia oral dibagi menjadi 6 golongan :

a) Pemacu sekresi insulin (*insulin Secretagogue*)

Efek utama sulfonilurea meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Hati-hati menggunakan sulfonilurea pada pasien dengan risiko tinggi hipoglikemia (orang tua, gangguan fungsi hati dan ginjal). Contoh obat dalam golongan ini adalah glibenclamide, glipizide, glimepiride, gliquidone dan gliclazide. Contohnya Glinid, Glinid merupakan obat yang cara kerjanya mirip dengan sulfonilurea, namun berbeda lokasi reseptor, dengan hasil akhir berupa penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu Repaglinid dan Nateglinid. Obat ini diabsorpsi cepat setelah pemberian secara oral dan dieskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia. Obat golongan glinid sudah tidak tersedia di Indonesia.

b) Peningkat sensitivitas terhadap insulin (*insulin sensitizers*)

Metformin

Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (*gluconeogenesis*), dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar 22 kasus DM

tipe 2. Dosis metformin diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (LFG 30-60 ml/menit/17,3 m²). Metformin tidak boleh diberikan pada beberapa keadaan seperti LFG < 30 ml/menit/17,3 m², adanya gangguan hati berat, serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia (misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan, PPOK, gagal jantung NYHA (*New York Heart Association*) fungsional kela III-IV. Efek samping yang mungkin terjadi adalah gangguan saluran pencernaan seperti dispepsia dan diare. *Tiazolidinedion* (TZD) Tiazolidinedion merupakan agonis dari *peroxisome Prolierator Activated Receptor Gamma (PPAR-gamma)*, suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidinedion menyebabkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA fungsional kela III-IV) karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah pioglitazone.

c) Penghambat Alfa Glukosidase

Obat ini bekerja dengan menghambat kerja enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan sehingga menghambat absorpsi glukosa dalam 23 usus halus. Penghambat glukosidase ala tidak digunakan pada keadaan LFG ≤ 30 ml/menit/17,3 m², gangguan faal hati yang berat. Efek samping yang mungkin terjadi berupa bloating (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Guna mengurangi efek samping tersebut dapat diberikan dengan dosis kecil. Contoh obat golongan ini *acarbose*.

d) Penghambat enzim *dipeptidil peptidase-4 DPP-4* adalah suatu serin protease, yang didistribusikan secara luas dalam tubuh. Enzim ini memecah dua asam amino dari peptide yang mengandung alanine atau prolin di posisi kedua peptide N-terminal. Enzim DPP-4 terekspresikan di berbagai organ tubuh, termasuk di usus dan *membrane brush border* ginjal, di hepatosit, endotelium vaskuler dari kapiler villi, dan dalam bentuk larut dalam plasma. Penghambat DPP-4 akan menghambat lokasi pengikatan pada DPP-4 sehingga mencegah inaktivasi dari *glucagon-like peptide*

glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) dalam bentuk aktif di sirkulasi darah, sehingga dapat memperbaiki toleransi glukosa, meningkatkan respons insulin, dan mengurangi sekresi glukagon. Penghambat DPP-4 merupakan agen oral, dan yang termasuk dalam golongan ini adalah vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin dan alogliptin.

e) Penghambat Enzim *Sodium Glucose co-Transporter 2*

Obat ini bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal dan meningkatkan ekskresi glukosa melalui urine. Obat golongan ini mempunyai manfaat untuk menurunkan berat badan dan tekanan darah. Efek samping yang dapat terjadi akibat pemberian obat ini adalah infeksi saluran kencing dan genital. Pada pasien DM dengan gangguan fungsi ginjal perlu dilakukan penyesuaian dosis, dan tidak diperkenankan menggunakan obat ini bila LFG kurang dari 45 ml/menit. Hati-hati karena obat ini juga dapat mencetuskan ketoasidosis.

2. Obat Antihiperglikemia

Suntik Insulin digunakan pada keadaan HbA1c saat diperiksa $\geq 7.5\%$ dan sudah menggunakan satu atau dua obat antidiabetes, penurunan berat badan yang cepat, hiperglikemia berat yang disertai ketosis, krisis hiperglikemia, gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat, dan kontraindikasi dan alergi terhadap obat hipoglikemik oral. Efek samping insulin adalah dapat terjadinya hipoglikemia dan reaksi alergi terhadap insulin. Cara penyuntikan insulin umumnya diberikan dengan suntikan di bawah kulit (subkutan), dengan arah alat suntik tegak lurus terhadap cubitan permukaan kulit. Kesesuaian konsentrasi insulin dalam kemasan (jumlah unit/mL) dengan semprit yang dipakai (jumlah unit/mL dari semprit) harus diperhatikan, dan dianjurkan memakai konsentrasi yang tetap. Saat ini yang tersedia hanya U100 (artinya 100 unit/mL). Penyuntikan dilakukan pada daerah perut dan sekitar pusat sampai ke samping, kedua lengan atas bagian luar (bukan daerah deltoid), kedua paha bagian samping luar.

3. Terapi kombinasi

Pengaturan diet dan kegiatan jasmani merupakan hal yang utama dalam penatalaksanaan DM, namun bila diperlukan dapat dilakukan bersamaan dengan pemberian obat antihiperglikemia oral tunggal atau kombinasi sejak dini. Pemberian obat antihiperglikemia oral maupun insulin selalu dimulai dengan

dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan secara bertahap sesuai dengan respon kadar glukosa darah. Kombinasi obat antihiperglikemia oral dengan insulin dimulai dengan pemberian insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang). Insulin kerja menengah harus diberikan menjelang tidur, sedangkan insulin kerja panjang dapat diberikan sejak sore sampai sebelum tidur, atau diberikan pada pagi hari sesuai dengan kenyamanan pasien. Pendekatan terapi tersebut pada umumnya dapat mencapai kendali glukosa darah yang baik dengan dosis insulin yang cukup kecil. Dosis awal insuli basal untuk kombinasi adalah 0,1-0,2 unit.kgbb. kemudian dilakukan evaluasi dengan mengukur kadar glukosa darah puasa keesokan harinya (PERKENI, 2021).

2.1.8 Komplikasi

Beberapa komplikasi diabetes menurut (Rendy & TH, 2019) yaitu:

1. Komplikasi akut

a. Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah kadar glukosa yang rendah. Biasanya terjadi pada penderita diabetes tipe 1, terkadang pada penderita diabetes tipe 2 obati dengan obat hipoglikemik tertentu. Ini sangat umum pada DM tipe 1 disebut insulin shock, reaksi insulin, atau penurunan respon insulin. Hipoglikemia terutama disebabkan oleh ketidaksesuaian asupan ketersediaan insulin yang tidak mencukupi (misalnya, dosis insulin yang salah), aktivitas fisik, dan karbohidrat (seperti melewati makan).

Hipoglikemia ditandai dengan menurunkan kadar gula darah hingga <60 mg/dl. Gejala hipoglikemia termasuk gejala adrenergik (jempol, berkeringat, tremor, lapar) dan gejala hipoglikemia saraf (pusing, lekas marah, kebingungan, koma)

b. Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah kadar gula darah melebihi normal, bila kadar glukosa darah sesaat > 200 mg/dl dan kadarnya glukosa darah puasa > 126 mg/dl merupakan standar untuk DM.

c. Ketoasidosis Diabetik

KAD merupakan komplikasi akut DM yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah tinggi (300-600 mg/dl), dengan tanda dan gejala asidosis dan keton plasma kuat (+). Osmolalitas plasma meningkat (300-320 mOs/MI) dan peningkatan anion gap.

2. Komplikasi Kronis Diabetes

- a. Penyakit makrovaskular (pembuluh darah besar): memengaruhi sirkulasi koroner, perifer dan serebrovaskular.
- b. Penyakit mikrovaskular (pembuluh darah kecil): mempengaruhi mata (retinopati) dan ginjal (nefropati).
- c. Neuropati: juga mempengaruhi saraf sensorik motorik dan otonom berperan dalam menyebabkan beberapa masalah seperti impotensi dan ulkus kaki diabetik.

2.2 Obat Penyakit Penyerta

2.2.1 Hipertensi

Terapi farmakologi yang digunakan untuk mengobati penyakit hipertensi menurut Dhipiro tahun 2015 dibagi menjadi beberapa golongan yang meliputi :

1. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE Inhibitor)* memiliki mekanisme dalam menghambat konversi (perubahan) angiotensin 1 menjadi 2 sehingga terjadi penurunan sekresi aldosteron yang berakibat tekanan darah menjadi lebih rendah. Contoh golongan *ACE Inhibitor* antara lain captopril, fosinopril, lisinopril, quinopril, enalapril, ramipril.
2. *Angiotensin II receptor blockers (ARB)* bekerja dengan cara memblokir *reseptor angiotensin II* tipe 1 (ATI) sehingga terjadi vasodilatasi, ekskresi Na meningkat serta dapat mengurangi volume plasma. ARB tidak mempengaruhi metabolisme bradykinin sehingga ARB tidak memiliki efek samping batuk kering seperti efek yang ditimbulkan dari *ACE inhibitor*. Contoh dari golongan obat ini yaitu valsartan, azilsartan, irbesartan, candesartan, losartan, olmesartan, eprosartan, telmisartan.
3. *Calcium channel blockers (CCB)* bekerja dalam memblokir saluran kalsium yang sensitif sehingga mengurangi kalsium ekstraseluler ke dalam sel yang menyebabkan relaksasi otot jantung, otot polos. Efek yang ditimbulkan terjadinya vasodilatasi dan penurunan tekanan darah pada pasien. Golongan CCB dibagi menjadi 2 yaitu CCB *Dihidropiridin* (amlodipine, felodipine, isradipine, nifedipine, nisoldipine) dan CCB *Nondihidropiridin* (Diltiazem, Verapamil).
4. Diuretik memiliki mekanisme meningkatkan ekskresi Na, H₂O, dan Cl sehingga volume darah dan cairan ekstraseluler menurun, efek yang terjadi yaitu penurunan volume curah jantung dan tekanan darah.

Penurunan awal curah jantung menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah perifer. Diuretik dibagi menjadi 3 golongan yaitu pertama diuretic golongan thiazide (*chorthalidone, hydrochlorothiazide, indapamide metolazone, triamterene*), kedua diuretic golongan loops (*bumetanide, furosemide, torsemide*), dan diuretic golongan hemat kalium (*spironolacton, amiloride*).

5. *B-Blockers* bekerja dengan penghambatan reseptor beta adrenergic di beberapa organ seperti organ bronkus, pankreas, jantung, pembuluh darah perifer, dan hati sehingga tekanan darah turun.

- 1) Penghambat beta kardioselektif : menghambat reseptor β_1 dengan efek mempengaruhi kerja jantung tetapi tidak pada jalur pernafasan. Obat yang termasuk golongan ini meliputi atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol.
- 2) Penghambat beta non selektif : menghambat reseptor β_1 dan β_2 dengan efek mempengaruhi jantung, pembuluh darah, jalur pernafasan. Obat yang masuk dalam golongan ini yaitu nadolol, propranolol, timolol.

2.2.2 *Congestive heart failure (CHF)*

Terapi farmakologi yang diberikan untuk mengobati penyakit CHF menurut Dipiro tahun 2015 yaitu :

1. Diuretik pada CHF bekerja merangsang retensi natrium dan air yang berlebihan. Berikut contoh obat dari golongan ini yaitu furosemide, bumetamide, torsemide.
2. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE Inhibitor)* memiliki mekanisme dalam menghambat perubahan angiotensin 1 menjadi angiotensin 2 sehingga terjadi vasodilatasi. Golongan ACE Inhibitor untuk mengobati CHF antara lain captopril, fosinopril, lisinopril, quinapril, enalapril, ramipril.
3. *B-Blockers* bekerja dengan penghambatan reseptor *beta adrenergic* di beberapa organ seperti jantung, pembuluh darah perifer, bronkus, pankreas, dan hati. Contoh obat pada golongan ini yaitu *carvedilol, metoprolol, bisoprolol*.
4. *Aldosterone antagonist* yang bekerja menghambat reabsorpsi natrium. Contoh obatnya meliputi *spironolactone, eplerenone, digoxin*.

5. *Angiotensin II receptor blockers* (ARB) bekerja dengan cara memblokir reseptor angiotensin ii tipe 1 maka terjadi vasodilatasi. Contoh dari golongan obat ini yaitu *valsartan, azilsartan, irbesartan, candesartan, losartan, olmesartan, eprosartan, telmisartan*.

2.2.3 Dyspepsia

Terapi farmakologi yang digunakan untuk mengobati penyakit dyspepsia yaitu :

1. *Proton pump inhibitor* (PPI) memiliki mekanisme penghambat asam lambung yaitu bekerja dengan cara memberi hambatan terhadap enzim K^+H^+ATP agar dapat dikeluarkan asam klorida melalui kanakuli sel parietal menuju lumen lambung. Contoh obat dari golongan PPI meliputi obat *omeprazole, obat lansoprazole, obat rabeprazole, obat pantoprazole, dan obat esomeprazole*.
2. *Antagonis H2* memiliki mekanisme menghambat reseptor histamin sel parietal sehingga sel parietal tersebut tidak bisa dirangsang untuk mengeluarkan asam lambung. Contoh obat meliputi *ranitidine, simetidine, famotidine, nizatidine*.
3. Antasida memiliki mekanisme kerja dalam membuat asam lambung menjadi netral sehingga iritasi yang terjadi mukosa pada lambung yang disebabkan asam lambung yang berlebihan dapat berkurang (Habibie, 2021).

2.2.4 Coronary Artery Disease (CAD)

Terapi farmakologi yang digunakan untuk mengobati penyakit CAD menurut *American Heart Association* tahun 2020 yaitu :

1. *Antiplatelet*
Asam asetil salsilat bekerja menghambat enzim *cox-1* kemudian menghambat produksi tromboksan. Dosis 150-300 mg *clopidogrel* bekerja menghambat pembentukan trombosit. Dosis awal 1x300 mg/hari.
2. *Blood pressure* yang termasuk dalam golongan ini meliputi *ACE inhibitor/ARB, CCB, B-blockers, Aldosterone antagonist, Thiazid diuretic*.
3. Lipid
 - a. *Niacin (asam nikotinat)* bekerja mengurangi sintesis VLDL hati dan mengurangi sintesis LDL. Niacin juga bekerja meningkatkan

HDL dengan mengurangi katabolismenya. Contoh niacin 0.5-1 gr 3x sehari.

- b. Fibrate bekerja dalam menurunkan kadar trigliserida serum. Contoh dari golongan obat ini yaitu gemfibrozil 600 mg 2x sehari, fenofibrate : 54 mg atau 67 mg.

- 4. *Glycemic control* yang termasuk dalam golongan ini meliputi metformin, SGLT2, GLP-1 reseptor antagonis, thiozolidinedion, DPP4 *inhibitor*, insulin, sulfonilurea.

2.3 Interaksi Obat

2.3.1 Definisi Interaksi Obat

Interaksi obat adalah efek suatu obat dengan penggunaan obat lain atau melalui makanan, obat tradisional, dan senyawa kimia lainnya. Interaksi obat terjadi ketika suatu zat mempengaruhi kerja obat, misalnya dengan menambah atau mengurangi efeknya, membuat efek samping baru atau yang direncanakan. Interaksi obat dapat terjadi antara obat dan makanan atau obat herbal. Interaksi obat harus dihindari karena potensi hasil yang buruk atau tidak diinginkan (Nuryati, 2017).

2.3.2 Mekanisme Interaksi Obat

Interaksi obat dapat bersifat sinergis/resonan dan antagonis. Interaksi sinergis/resonansi adalah interaksi menghasilkan efek samping, berbeda dengan diabetes, interaksi obat harus diperhatikan karena dapat menyebabkan hipoglikemia. Sedangkan interaksi antagonis adalah interaksi yang mengurangi efek samping dan efek samping (Gupta dkk, 2017).

Mekanisme interaksi obat terjadi pada proses farmakodinamik dan farmakokinetik. Interaksi farmakodinamik ialah interaksi antara obat yang mempunyai efek sama atau berlawanan. Interaksi ini mungkin hasil dari kompetisi untuk reseptor yang sama, atau mungkin terjadi antara obat yang bekerja pada sistem fisiologis yang sama. Interaksi ini sering dapat diperkirakan berdasarkan sifat farmakologis dari obat yang berinteraksi. Pada umumnya interaksi yang terjadi dengan satu obat juga akan terjadi dengan obat yang sejenis. Interaksi ini terjadi dengan intensitas yang bervariasi pada sebagian besar pasien yang menerima obat yang berinteraksi. Mekanisme potensial interaksi obat yang terjadi dengan kombinasi glimepiride dan kaptopril. Penggunaan Glimepiride dan Captopril secara bersamaan dapat menimbulkan efek agonis, sehingga efek

samping dari kedua obat tersebut adalah stimulasi sekresi insulin yang meningkatkan efek hipoglikemik (Karliedde, 2010). Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang terjadi ketika satu obat mengubah penyerapan, distribusi, metabolisme, atau ekskresi obat lain. Dengan demikian, interaksi ini meningkatkan atau menurunkan jumlah obat yang tersedia (dalam tubuh) untuk dapat memberikan efek farmakologisnya. Jenis interaksi ini tidak mudah diprediksi, dan banyak yang hanya mempengaruhi sebagian kecil pasien yang menggunakan kombinasi obat ini. Interaksi farmakokinetik yang terjadi pada satu obat belum tentu terjadi dengan obat lain yang sejenis kecuali keduanya memiliki sifat farmakokinetik yang sama. (BPOM, 2015). Salah satu kemungkinan hubungan obat menggunakan prosedur farmakokinetik merupakan kombinasi ondansetron & asetaminofen (parasetamol). Jika parasetamol diminum bersamaan dengan Ondansetron, efek farmakologis parasetamol dapat terhambat saat dikonsumsi bersama Ondansetron (Lexicomp, 2019).

2.3.3 Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Tingkat keparahan interaksi obat dibagi menjadi tiga derajat yaitu:

- a. Keparahan *minor* jika efek yang terjadi ringan, dan resiko terjadinya efek samping mungkin tidak terlalu berpengaruh mempengaruhi hasil terapi yang diberikan. Interaksi obat terhadap level keparahan yang kecil sekadar memberi setidaknya efek pada respon terapeutik obat di mana pengaruh klinis yang masih tidak terlalu besar serta belum diperlukan renjimen terapi yang berubah (Feinstein *et al.*, 2015). Contoh interaksi acarbose dengan metformin, *acarbose* dapat menurunkan kadar metformin dalam darah. Interaksi masuk dalam kategori *minor* maka diperlukan pemantauan rutin kadar glukosa darah (Tatro, 2014).
- b. Keparahan *moderate*, jika efek yang terjadi dapat menyebabkan penurunan kondisi kesehatan pasien sehingga pengobatan tambahan, rawat inap mungkin diperlukan pasien. Interaksi ini dapat terjadi sehingga bisa meningkatkan efek samping obat (Agustin dan Fitrianiingsih, 2020). Contoh potensi interaksi obat diabetes melitus yang mengalami tingkat keparahan *moderate* yaitu kombinasi meloxicam dengan glimepiride dapat mengakibatkan terjadinya efek hipoglikemia (lacy *et al.*, 2012).
- c. Keparahan *major* jika efek yang ditimbulkan berpotensi membahayakan jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan yang serius sehingga diperlukan

2.4 Resep

monitoring/intervensi (Agustin dan Fitrianiingsih, 2020). Contoh tingkat keparahan *major* yaitu interaksi pioglitazone dengan gemfibrozil, dimana gemfibrozil menghambat kerja enzim CYP450-2C8 pada proses metabolisme obat pioglitazone meningkat efek yang ditimbulkan juga meningkat (Handayani dan Saibi, 2019).

2.4.1 Pengertian Resep

Resep adalah permintaan tertulis seorang dokter, dokter gigi atau dokter hewan yang diberi ijin berdasarkan peraturan perundang-undangan yang berlaku kepada apoteker pengelola apotek untuk menyediakan dan menyerahkan obat kepada pasien. Suatu resep yang lengkap harus memuat tanggal dan tempat ditulisnya resep (*inscriptio*), aturan pakai dari obat yang tertulis (*signatura*), paraf/tanda tangan dokter yang menulis resep (*subscriptio*), tanda buka penulisan resep dengan R/ (*invocatio*) dan nama obat, jumlah dan aturan pemakaian (*praescriptio* atau *ordination*) (Permenkes RI, 2016).

Resep merupakan permintaan tertulis oleh dokter atau dokter gigi kepada apoteker, dalam bentuk kertas atau elektronik, untuk menyediakan dan memberikan obat kepada pasien sesuai resep (Permenkes, 2016). Resep harus ditulis dengan jelas, lengkap, sesuai dengan hukum dan mudah dibaca oleh apoteker. Penulisan resep yang salah akan mengakibatkan kesalahan pada saat menggabungkan atau menyiapkan obat dan pemberian obat sesuai resep (Romdhoni, 2020).

2.4.2 Skrining Resep

Skrining resep atau biasa dikenal pengkajian resep merupakan kegiatan apoteker dalam mengkaji sebuah resep merupakan kegiatan apoteker dalam mengkaji sebuah resep yang meliputi pengkajian administrasi, farmasetik, dan klinis sebelum resep diracik. Tujuannya untuk menjamin keamanan dan kemanjuran dari obat dalam resep ketika digunakan pasien serta memaksimalkan tujuan terapi (Rifqi, 2016). Menurut Permenkes No. 72 Tahun 2016 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit mengenai pelayanan farmasi klinis meliputi pengkajian dan pelayanan resep meliputi 3 aspek diantaranya :

1. Administrasi

- a. Nama, umur, jenis kelamin, dan berat badan pasien.
- b. Nama dan paraf dokter Tanggal resep.

- c. Ruang atau unit asal resep.

2. Farmasetik

- a. Bentuk dan kekuatan sediaan.
- b. Dosis dan jumlah obat.
- c. Stabilitas dan ketersediaan.
- d. Aturan dan cara penggunaan.
- e. Inkompatibilitas (ketidakcampuran obat).

3. Klinis

- a. Ketepatan indikasi, dosis obat, dan waktu penggunaan obat.
- b. Duplikasi pengobatan.
- c. Alergi, interaksi, dan efek samping Obat.
- d. Kontra indikasi.
- e. Efek adiktif.

2.4.3 Penulisan Resep yang Rasional

Resep yang tepat, aman, dan rasional adalah resep yang memenuhi lima tepat, yaitu sebagai berikut :

1. Tepat Obat

Obat dipilih dengan mempertimbangkan manfaat dan resiko, rasio antara manfaat dan harga, dan rasio terapi.

2. Tepat Dosis

Dosis ditentukan oleh faktor obat (sifat kimia, fisika, dan toksisitas), cara pemberian obat (oral, rektal, lokal), faktor penderita (umur, berat badan, jenis kelamin, obesitas, sensitifitas individu, dan patofisiologi).

3. Tepat Bentuk Sediaan Obat

Menentukan bentuk sediaan berdasarkan efek terapi maksimal, efek samping minimal, aman, cocok, mudah, praktis, dan harga murah.

4. Tepat Cara dan Waktu Penggunaan Obat

Obat dipilih berdasarkan daya kerja obat, bioavailabilitas, serta pola hidup penderita (pola makan, tidur, defekasi dan lain-lainnya).

5. Tepat Penderita

Obat disesuaikan dengan keadaan penderita yaitu bayi, anak-anak, dewasa dan orang tua, ibu menyusui, obesitas, dan malnutrisi (Bilqis, 2015).

2.5 Kesalahan Medis (*Medication Error*)

Kesalahan pengobatan (*medication error*) merupakan suatu indikasi tingkat pencapaian keselamatan pasien (*patient safety*), khususnya terhadap tujuan tercapainya medikasi yang aman. *Medication error* adalah kejadian yang dapat dicegah, yang dapat menyebabkan penggunaan obat menjadi tidak tepat atau membahayakan pasien. Sementara pengobatannya masih berada dalam kendali tenaga kesehatan, pasien atau konsumen (NCCMERP, 2016).

Medication error dapat terjadi pada 4 fase yaitu *prescribing error*, *transcribing error*, *dispensing error*, dan *administration error*. *Medication error* pada fase *prescribing* adalah kesalahan yang terjadi pada fase penulisan resep. *Dispensing error* merupakan ketidaksesuaian antara obat yang diresepkan dengan obat yang diberikan oleh instalasi farmasi kepada pasien atau didistribusikan ke suatu bangsal termasuk pemberian obat dengan kualitas informasi yang rendah. Pada fase *transcribing*, kesalahan terjadi pada saat pembacaan resep untuk proses dispensing, antara lain salah membaca resep karena tulisan tidak jelas, informasi tidak jelas atau penggunaan singkatan tidak tepat (Fajarini dan Widodo, 2020)

2.6 Rumah Sakit Daerah Abepura



Gambar 1. 1 Rumah Sakit Umum Daerah Abepura

(Sumber: Dokumentasi Pribadi, 2023)

Rumah Sakit Umum Daerah Abepura adalah rumah sakit pemerintah yang terletak di Distrik Abepura dan beralamat di Jalan Kesehatan 1 No 09 kota Jayapura Provinsi Papua. Dahulu RSUD Abepura dikenal dengan sebutan Rumah Sakit Pembantu Abepura yang dibangun pada masa penjajahan Belanda dimana saat itu pemberian nama rumah sakit disesuaikan dengan kota atau distrik dimana rumah sakit tersebut berada. Seiring dengan perjalanan waktu dan pertambahan jumlah penduduk di sekitar wilayah kota Abepura, maka Rumah Sakit Pembantu

berbenah diri untuk meningkatkan pelayanan kepada masyarakat. Pemerintah daerah mulai membangun beberapa fasilitas tambahan sebagai upaya meningkatkan kapasitas pelayanan pada Rumah Sakit Pembantu Abepura dengan harapan penambahan ini dapat memudahkan akses pelayanan dan dapat menjangkau semua lapisan masyarakat di Abepura, demikian pula dengan status sebagai rumah sakit pembantu sesuai surat Keputusan Gubernur KDH Provinsi Irian Jaya Nomor 445/1019/SET/1990, tanggal 23 Maret 1990 dan Surat Dirjen Yanmed No 601/Yanmed/RS/Budik/YMU/90, tertanggal 24 Agustus 1990 maka telah diterbitkan Surat Keputusan Gubernur KDH Tk. I Irian Jaya No 204 Tahun

1990 tentang penetapan Rumah Sakit pembantu Abepura menjadi Rumah Sakit Umum Abepura, dengan kapasitas tempat tidur 50 buah yang disesuaikan dengan tingkat pelayanan kepada masyarakat. Selanjutnya sesuai Surat Keputusan Menteri Kesehatan No 1183/MenKes/SK/XI/1994 dan Keputusan Menteri Dalam Negeri No 117 Tahun 1996 Rumah Sakit Umum Abepura ditetapkan menjadi rumah sakit kelas D yang diresmikan oleh Gubernur Irian Jaya Tahun 1997. Upaya RSUD Abepura dalam mengoptimalkan pelayanannya kepada masyarakat tidak hanya sebatas meningkatkan jumlah fasilitas tetapi juga memperhatikan mutu pelayanan yang tentunya berpengaruh terhadap kepuasan masyarakat terhadap pelayanan di Rumah Sakit. Selanjutnya, berdasarkan Surat Keputusan Menteri Kesehatan nomor 491/Menkes/SK/V/1997 tanggal 20 Mei 1997, RSUD Abepura menjadi Rumah Sakit Tipe C.