

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Penyakit hipertensi, mungkin belum banyak diketahui banyak kalangan sebagai penyakit berbahaya. Masyarakat awam lebih paham jika disebut penyakit darah tinggi. Sayangnya belum banyak pula yang paham, hipertensi tergolong penyakit pembunuh diam-diam (Anonim, 2007<sup>a</sup>). Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelainan metabolik kronik serius yang memiliki dampak signifikan terhadap kesehatan seseorang, kualitas hidup, harapan hidup pasien, dan pada sistem layanan hidup pasien (Subroto, 2006).

Penderita hipertensi di dunia sangat banyak. Hampir seperenam penduduk dunia atau sekitar satu milyar orang menderita hipertensi. Saat ini dengan pengobatan efektif dan berbagai sarana pengobatan hampir 70 persen tetap saja belum bisa mengontrol hipertensi dengan baik. Hipertensi yang tak terkontrol dengan baik bisa mengakibatkan komplikasi kesehatan yang lebih serius (Anonim, 2004<sup>b</sup>). Salah satu contohnya dapat mengakibatkan penyakit diabetes mellitus, munculnya diabetes pada hipertensi berhubungan erat dengan adanya zat angiotensin II dalam penderita hipertensi. Namun, zat itu juga menghambat produksi pelepasan insulin. Akibatnya, penderita hipertensi bisa terkena penyakit diabetes mellitus (Anonim, 2004<sup>c</sup>). Begitu juga sebaliknya penderita diabetes mellitus dapat mengakibatkan penyakit hipertensi. Hal tersebut berdasarkan informasi *American Diabetes Association* (ADA) 2005, yaitu ada peningkatan

drastis komplikasi penyakit diabetes sejak 2001 hingga 2004. Telah diketahui pada tahun 2001, 38 persen penderita diabetes mellitus berisiko alami hipertensi. Tahun 2004, angkanya mencapai 69 persen atau meningkat 31 persen (Anonim, 2005). Selain itu, menurut Perwitasari (2006) dalam penelitian pada Pola Pengobatan Hipertensi dan Diabetes Mellitus Tipe II Pada Pasien Geriatrik R.S. Dr. Sardjito Jogjakarta dan diperoleh kasus dengan komplikasi DM tipe II dan hipertensi pada pasien geriatrik sebesar 26,47% dengan jumlah pasien sebanyak 27 pasien.

Mortalitas dan morbiditas yang diakibatkan oleh obat merupakan masalah yang sangat penting karena diantara 26.462 pasien rawat medis, ditemukan 0,9% per 1000 telah meninggal akibat obat. Data ini diperoleh berdasarkan gambaran dari program *Riset Boston Collaborative Drug Surveillance Progame (BCDSP)* (Cipolle, dkk., 1998).

*Drug Related Problems (DRPs)* merupakan kejadian tidak diinginkan yang menimpa pasien yang berhubungan dengan terapi obat. Dalam penelitian di Inggris yang dilakukan oleh salah satu unit perawatan umum menemukan 8,8% kejadian *Drug Related Problems (DRPs)* yang terjadi pada 93% pasien. Kemudian data dari *Minnesota Pharmaceutical Care Project* menunjukkan bahwa 17% dari masalah terapi obat yang telah diidentifikasi dan ditetapkan oleh komunitas farmasis berkaitan dengan pasien yang menerima obat yang salah (Cipolle, dkk., 1998). Selain itu, menurut Artemisia, dkk., (2006) pada penelitian mengenai Kajian *Drug Related Problems* pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II dengan Hipertensi di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya,

menunjukkan persentase ketidaktepatan pemilihan obat pada pasien DM tipe II dengan hipertensi yang disebabkan oleh kondisi pasien yang dengan adanya penyulit yang dideritanya sebesar 12,04%.

Hipertensi dan diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit dengan angka kejadian yang cukup tinggi di Rumah Sakit Umum Daerah "R.A KARTINI" Jepara. Hal ini diketahui dari jumlah pasien diabetes mellitus yang cukup tinggi yaitu 326 pasien sedangkan hipertensi dengan jumlah 191 pasien dari 13.196 pasien yang dirawat inap tahun 2006. Baik pasien hipertensi maupun pasien diabetes mellitus mempunyai kecenderungan menderita kedua penyakit tersebut karena hipertensi dan diabetes mellitus merupakan penyakit degeneratif, yaitu penyakit yang diakibatkan karena fungsi atau struktur dari jaringan atau organ tubuh yang secara progresif menurun dari waktu ke waktu karena usia atau karena pilihan gaya hidup (Subroto, 2006). Selain itu, secara umum diperkirakan hipertensi dijumpai dua kali lebih banyak pada populasi diabetes dibanding non diabetes dan keduanya sering ditemukan secara bersamaan dalam masyarakat (Bakri, dkk., 2001). Kadang dengan adanya penyakit komplikasi seperti di atas dapat menimbulkan ketidaktepatan pemilihan obat, bisa saja obat untuk hipertensi dapat meningkatkan kadar gula darah pasien ataupun obat untuk diabetes dapat memperburuk penyakit hipertensinya.

Rumah Sakit Umum Daerah "R.A KARTINI" merupakan rumah sakit unggulan di Jepara. Rumah sakit yang sudah berdiri sejak 29 tahun lalu ini mempunyai pelayanan dan fasilitas yang cukup lengkap. Hal ini didukung dengan tenaga medis yaitu 17 dokter spesialis, 17 dokter umum, 2 dokter gigi, 446

karyawan medis dan nonmedis. Hal-hal inilah yang melatarbelakangi penulis melakukan penelitian mengenai identifikasi *Drug Related Problems* (DRPs) potensial kategori ketidaktepatan pemilihan obat pada pasien hipertensi dengan diabetes mellitus di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah "R.A KARTINI" Jepara. Mengingat rumah sakit tersebut mempunyai pelayanan dan menyediakan sarana dan prasarana yang cukup lengkap dalam perawatan pasiennya sehingga dapat menunjang penelitian yang akan dilakukan.

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan pada latar belakang di atas dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu berapa angka kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) potensial kategori ketidaktepatan pemilihan obat pada pasien hipertensi dengan diabetes mellitus di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah "R.A KARTINI" Jepara tahun 2007.

### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui angka kejadian *Drug Related Problems* (DRPs) potensial kategori ketidaktepatan pemilihan obat pada pasien hipertensi dengan diabetes mellitus di instalasi rawat inap Rumah Sakit Umum Daerah "R.A KARTINI" Jepara tahun 2007.

## D. Tinjauan Pustaka

### 1. *Pharmaceutical Care*

Peningkatan mutu pelayanan rumah sakit perlu terus diupayakan termasuk pelayanan farmasi di rumah sakit. Paradigma pelayanan farmasi yang sekarang berkembang adalah pelayanan kefarmasian yang berazaskan pada konsep *Pharmaceutical care* (Anonim, 2004<sup>a</sup>). *Pharmaceutical care* merupakan praktek yang mana farmasis bertanggung jawab atas kebutuhan pasien berkenaan dengan obat dan bertanggungjawab atas terapi obat yang disediakan untuk tujuan pencapaian hasil terapi pasien yang positif (Cipolle, dkk., 1998).

*Pharmaceutical care* tidak dimaksudkan untuk menggantikan peran dari dokter atau tenaga kesehatan lainnya tetapi untuk memenuhi kebutuhan dalam sistem perawatan kesehatan yang semakin meningkat karena resep obat bagi seorang pasien yang lebih kompleks, meningkatnya produk obat dan informasi obat yang ada di pasar, meningkatnya kompleksitas terapi obat, dan tingkat signifikan morbiditas yang berkaitan dengan obat dan mortalitas yang berkaitan dengan penggunaan obat, dan biaya finansial dan manusia yang tinggi dari kecelakaan obat (Cipolle, dkk., 1998).

Tujuan pelayanan farmasi rumah sakit adalah pelayanan farmasi yang paripurna sehingga dapat: tepat pasien, tepat dosis, tepat cara pemakaian, tepat kombinasi, tepat waktu dan tepat harga. Selain itu pasien diharapkan juga mendapatkan pelayanan penyuluhan yang dianggap perlu oleh farmasi sehingga pasien mendapatkan pengobatan yang efektif, efisien, aman, rasional bermutu dan terjangkau (Anonim, 2004<sup>a</sup>).

Dari uraian-uraian di atas dapat diketahui bahwa pelayanan farmasi sangat diperlukan untuk menjangkau ruang perawatan penderita. Hal ini disebabkan karena perkembangan masalah obat dan persepan yang lebih kompleks, antara lain:

- a. Peresepan yang tidak/kurang rasional, diantaranya :
  - 1) Peresepan boros
  - 2) Peresepan salah
  - 3) Peresepan berlebihan
  - 4) Peresepan kurang
  - 5) Peresepan majemuk
- b. Peresepan dua atau lebih bersamaan yang tidak tepat
- c. Cara pemakaian atau rute pemberian yang tidak tepat
- d. Pemberian obat yang salah
- e. Dosis pemberian yang kurang tepat
- f. Kegagalan dalam menyesuaikan dosis obat karena perubahan pola metabolisme dan ekskresi
- g. Kegagalan dalam mengenali dini efek samping obat atau interaksi obat
- h. Masalah ketidakpatuhan penderita terhadap aturan penggunaan obat

(Hubeis, 2002)

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

*Drug Related Problems (DRPs)* didefinisikan sebagai kejadian yang tidak diinginkan yang dialami oleh pasien yang melibatkan terapi obat dan cenderung

mengganggu kesembuhan yang pasien inginkan. *Drug Related Problems* mempunyai dua komponen utama :

- a. Peristiwa yang tidak diharapkan atau resiko dari peristiwa yang dialami oleh pasien. Kejadian ini dapat memberikan bentuk dari keluhan medis, gejala, diagnosis, penyakit, ketidakmampuan, atau sindrom. Peristiwa tersebut dapat disebabkan oleh kondisi psikologis, fisiologis, sosiokultural atau ekonomi.
- b. Adanya gejala antara kejadian yang tidak diharapkan pasien dan terapi obat. Keterkaitan ini dapat berupa konsekuensi dari terapi obat, saran yang berkaitan dengan sebab dan efek atau kejadian yang memerlukan terapi obat untuk resolusi dan pencegahannya.

Pada penelitian di *Minnesota Pharmaceutical Care Project*, kira-kira 10% dari semua pasien mempunyai dua atau lebih *Drug Related Problems* pada awal pemeriksaan oleh farmasis. Sekitar 5% dari pasien mempunyai lebih dari empat *Drug Related Problems* yang memerlukan prioritasasi dan pemecahan.

Daftar dari *Drug Related Problems* yang diprioritaskan berdasarkan resiko adalah sebagai berikut:

1. Problem mana yang harus diselesaikan (atau dicegah) dengan segera dan mana yang diselesaikan.
2. Problem mana yang akan diidentifikasi oleh farmasis sebagai perhatian utamanya.
3. Problem mana yang dapat dipecahkan oleh terapis dan pasien secara langsung.
4. Problem mana yang memerlukan intervensi orang lain (mungkin anggota keluarga, dokter, perawat, atau spesialis lainnya)

(Cipolle, dkk., 1998)

**Tabel 1. Jenis-jenis *Drug Related Problems* dan kemungkinan sebab yang terjadi**

DRPs	Kemungkinan penyebab pada DRPs
Terapi obat tambahan	Pasien dengan kondisi kesehatan terbaru membutuhkan terapi obat terbaru Pasien kronik membutuhkan terapi obat lanjutan Pasien dengan kondisi kesehatan yang membutuhkan kombinasi farmakoterapi untuk mencapai efek sinergis atau potensiasi Pasien dengan resiko perkembangan dalam kondisi kesehatan baru dapat dicegah dengan penggunaan terapi <i>prophylactic drug/premedication</i>
Terapi obat yang tidak perlu	Pasien mendapatkan obat yang tidak tepat indikasi Pasien mendapatkan obat atau hasil pengobatan yang toksik Pasien dengan masalah gabungan penyalahgunaan obat, pengguna alkohol, atau merokok Pasien dengan kondisi pengobatan yang lebih baik diobati dengan <i>non drug therapy</i> Pasien dengan <i>multiple drugs</i> tetapi hanya <i>single drug therapy</i> yang dapat digunakan Pasien dengan terapi obat untuk penyembuhan dapat menghindari reaksi yang merugikan dengan pengobatan lainnya
Obat salah	Pasien dengan masalah obat yang tidak efektif Pasien alergi dengan pengobatan Pasien menerima obat paling tidak efektif untuk indikasi pengobatan Pasien dengan faktor resiko pada kontraindikasi penggunaan obat Pasien menerima obat efektif tetapi mahal Pasien menerima obat efektif tetapi tidak aman Pasien yang terkena infeksi resisten terhadap obat yang digunakan Pasien menjadi sulit disembuhkan dengan terapi yang obat yang digunakan Pasien menerima kombinasi obat yang tidak perlu ketika obat tunggal dapat memberikan pengobatan yang tepat
Dosis terlalu rendah	Dosis yang digunakan terlalu rendah untuk memberikan respon pada pasien Konsentrasi obat dalam darah pasien dibawah batas terapeutik yang diharapkan Waktu prophylaxis antibiotik tidak mencukupi Obat, dosis, rute, atau formulasi tidak mencukupi untuk pasien Dosis dan interval fleksibilitas tidak mencukupi untuk pasien Terapi obat berubah sebelum terapeutik mencukupi untuk pasien
Reaksi obat yang merugikan	Pasien dengan pemberian obat yang terlalu cepat Pasien memperoleh reaksi alergi dalam pengobatan Pasien mendapatkan resiko yang berbahaya jika obat digunakan Ketersediaan obat dapat menyebabkan interaksi dengan obat lain atau makanan pasien Efek dari obat dapat diubah dengan enzyme inhibitor/induktor dari obat lain Efek dari obat dapat diubah oleh substansi makanan pasien Efek dari obat diubah dengan pemindahan obat dari <i>binding site</i> oleh obat lain Hasil tes laboratorium pasien dapat berubah karena gangguan obat lain
Dosis terlalu tinggi	Dosis terlalu tinggi untuk pasien Pasien dengan konsentrasi obat dalam darah diatas batas terapeutik obat yang diharapkan Pasien dengan dosis obat meningkat terlalu cepat Pasien dengan akumulasi obat dari pemberian obat kronik Obat, dosis, rute, perubahan formulasi yang tidak tepat untuk pasien Dosis dan frekwensi pemberian tidak tepat untuk pasien
Kepatuhan	Pasien tidak menerima aturan pemakaian obat yang tepat (penulisan, pengobatan, pemberian, pemakaian) Pasien tidak patuh dengan aturan yang diberikan untuk pengobatan Pasien tidak mengambil obat yang diresepkan karena harganya mahal Pasien tidak mengambil beberapa obat yang diresepkan karena kurang mengerti Pasien tidak mengambil beberapa obat yang diresepkan karena sudah merasa sehat

(Cipolle, dkk., 1998)



### 3. Ketidaktepatan Pemilihan Obat

Merupakan pemilihan obat yang dipilih bukan obat yang terbukti paling bermanfaat, paling aman, paling sesuai, dan paling ekonomis (Anonim, 2000). Terapi obat dapat menunjukkan obat yang salah jika pasien tidak mengalami hasil yang memuaskan. Artinya, Ketika pasien menentukan pengobatan dan terapi obat alternatif yang ada, dan obat alternatif tersebut menghasilkan kesembuhan yang lebih besar, maka pasien tersebut akan menganggap menerima obat yang salah. Jika pasien mendapatkan hasil yang diharapkan dari resep terapi obat yang benar, seseorang akan menyimpulkan bahwa pasien tidak mengalami *Drug Related Problems*. Adapun faktor-faktor keberhasilan dan keefektifan terapi obat tergantung pada identifikasi dan diagnosis akhir dari masalah medis pasien. Semua komponen yang ada dalam membuat terapi obat untuk pasien dapat juga berperan dalam terapi obat khususnya perawatan yang salah bagi pasien. Hal ini termasuk dalam kondisi medis pasien, kerasnya kondisi, proses infeksi dan organisme, dan akhirnya usia dan status kesehatan umum dari pasien meliputi ginjal, hepatitis, kardiovaskular, neurologis dan fungsi ketahanan tubuh. Sebagai contoh dari ketidaktepatan pemilihan obat yaitu seperti pada pasien yang mempunyai alergi dengan obat-obat tertentu atau menerima terapi obat ketika ada kontraindikasi, serta ada obat efektif tetapi obat tersebut mahal. Hal-hal tersebut dapat menunjukkan bahwa pasien telah menggunakan obat yang salah (Cipolle, dkk., 1998).

Oleh karena itu agar tercapai pengobatan yang efektif, aman, dan ekonomis maka harus memenuhi prinsip-prinsip sebagai berikut:

1. Indikasi tepat
2. Penilaian kondisi tepat
3. Pemilihan obat tepat
4. Dosis dan cara pemberian obat secara tepat
5. Informasi untuk pasien secara tepat
6. Evaluasi dan tindak lanjut dilakukan secara tepat

(Anonim, 2000)

#### 4. **Hipertensi dan Diabetes Mellitus**

##### 1. Hipertensi

Hipertensi adalah keadaan dimana tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih atau tekanan darah diastolik 90 mmHg atau lebih.

Berdasarkan penyebabnya hipertensi dibagi menjadi dua golongan yaitu :

- 1) Hipertensi essensial atau hipertensi primer yang tidak diketahui penyebabnya, atau disebut juga hipertensi idiopatik. Terdapat 95% kasus. Faktor-faktor yang mempengaruhinya seperti genetik, lingkungan, hiperaktivitas susunan saraf simpatis, sistem renin-angiotensin, defek dalam ekskresi Na, peningkatan Na dan Ca intraseluler, dan faktor-faktor yang meningkatkan resiko, seperti obesitas, alkohol, merokok, serta polisitemia.
- 2) Hipertensi sekunder atau hipertensi renal. Terdapat sekitar 5% kasus. Penyebab spesifiknya diketahui, seperti penggunaan estrogen, penyakit ginjal dan hipertensi yang berhubungan dengan kehamilan.

(Manjoer, dkk., 2000)

**Tabel 2. Klasifikasi tekanan darah untuk dewasa**

Klasifikasi Tekanan Darah	Tekanan Sistolik dan Diastolik (mmHg)
Normal	<120 dan <80
Prehipertensi	120-139 atau 80-89
Hipertensi Stadium I	140-159 atau 90-99
Hipertensi Stadium II	≥160 atau ≥100

(Chobanian, dkk., 2004)

## 2. Pengelolaan hipertensi

Target terapi antihipertensi adalah menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskuler dan penyakit ginjal serta menurunkan tekanan darah di bawah 140/90 mmHg. Pada pasien hipertensi dengan diabetes dan penyakit ginjal, target tekanan darah harus di bawah 130/80 mmHg.

Modifikasi gaya hidup yang utama adalah menurunkan berat badan pada pasien kelebihan berat badan atau obesitas, pembatasan garam, aktivitas fisik dan menghindari konsumsi alkohol.

Beberapa terapi obat yang dapat menurunkan tekanan darah antara lain adalah sebagai berikut: *Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor*, *Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)*, *Beta Blocker*, *Calcium Channel Blockers (CCBs)*, dan *Diuretics Thiazide* (Santoso, dkk., 2006)

**Tabel 3 . Standar Pemilihan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi dengan diabetes mellitus**

Compelling Indicator	Recommended Drugs						Clinical Trial Basis
	DIURETIC	BB	ACEI	ARB	CCB	ALDO	
Heart failure	•	•	•	•		•	ACC/AHA Heart Failure Guideline, <sup>132</sup> MERIT-HF, <sup>133</sup> COPERNICUS, <sup>134</sup> CIBIS, <sup>135</sup> SOLVD, <sup>136</sup> AIRE, <sup>137</sup> TRACE, <sup>138</sup> ValHEFT, <sup>139</sup> RALES, <sup>140</sup> CHARM <sup>141</sup>
Postmyocardial infarction		•	•			•	ACC/AHA Post-MI Guideline, <sup>142</sup> BHAT, <sup>143</sup> SAVE, <sup>144</sup> Capricorn, <sup>145</sup> EPHEUS;
High coronary disease risk	•	•	•		•		ALLHAT, <sup>109</sup> HOPE, <sup>110</sup> ANBP2, <sup>112</sup> LIFE, <sup>102</sup> CONVINCe, <sup>101</sup> EUROPA, <sup>114</sup> INVEST, <sup>147</sup>
Diabetes	•	•	•	•	•		NKF-ADA Guideline, <sup>88-89</sup> UKPDS, <sup>148</sup> ALLHAT <sup>109</sup>
Chronic kidney disease			•	•			NKF Guideline, <sup>89</sup> Captopril Trial, <sup>149</sup> RENAAL, <sup>150</sup> IDNT, <sup>151</sup> REIN, <sup>152</sup> AASK <sup>153</sup>
Recurrent stroke prevention	•		•				PROGRESS <sup>111</sup>

(Chobanian, dkk., 2004)

**Keterangan:**

AASK, African Study of Kidney Disease and Hypertension; ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; AAAAA; AIRE, Acute Infarction Ramipril Efficacy; Aldo ANT, aldosterone antagonist; ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ANBP2, Second Australian National Blood Pressure Study; ARB, angiotensin receptor blocker; BB, beta blocker; BHAT, -Blocker Heart Attack Trial; Capricorn, Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction; CCB, calcium channel blocker; CHARM, Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; CIBIS, Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; CONVINCe, Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points; COPERNICUS, Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study; EPHEUS, Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study; EUROPA, European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease; HOPE, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study; IDNT, Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; INVEST, The International Verapamil-Trandolapril Study; LIFE, Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study; MERIT-HF, Metoprolol CR/ XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; NKF-ADA, National Kidney Foundation-American Diabetes Association; PROGRESS, Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study; RALES, Randomized Aldactone Evaluation Study; REIN, Ramipril Efficacy in Nephropathy Study; RENAAL, Reduction of Endpoints in Non-Insulin Dependent Diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study; SAVE, Survival and Ventricular Enlargement Study; SOLVD, Studies of Left Ventricular Dysfunction; TRACE, Trandolapril Cardiac Evaluation Study; UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study; ValHEFT, Valsartan Heart Failure Trial

### 3. Diabetes mellitus

Diabetes adalah suatu sindroma yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah disebabkan oleh karena adanya kelainan pada sel beta pada pulau langerhans kelenjar pankreas.

Seseorang didiagnosis diabetes jika terdapat keluhan khas seperti poliuria, polidipsia, polipagia dan penurunan berat badan yang tidak diketahui sebabnya disertai dengan nilai pemeriksaan darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl atau glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl ataupun kadar glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dl pada pengukuran TTGO (tes toleransi glukosa oral) yang diukur kadar glukosa 2 jam setelah minum 75 g glukosa (Suyono, 2005).

Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit yang disebabkan karena peningkatan kadar gula dalam darah (hiperglikemi) akibat kekurangan hormon insulin baik absolut maupun relatif. Absolut berarti tidak ada insulin sama sekali sedangkan relatif berarti jumlahnya cukup/memang sedikit tinggi atau daya kerjanya kurang. Diabetes mellitus ada 2 macam tipe :

- 1) DM tipe I atau disebut DM yang tergantung pada insulin. DM ini disebabkan akibat kekurangan insulin dalam darah yang terjadi karena kerusakan dari sel beta pankreas. Gejala yang menonjol adalah terjadinya sering kencing (terutama malam hari), sering lapar dan sering haus, sebagian besar penderita DM tipe ini berat badannya normal atau kurus. Biasanya terjadi pada usia muda dan memerlukan insulin seumur hidup.
- 2) DM tipe II atau disebut DM yang tak tergantung pada insulin. DM ini disebabkan insulin yang ada tidak dapat bekerja dengan baik, kadar insulin

dapat normal, rendah atau bahkan meningkat tetapi fungsi insulin untuk metabolisme glukosa tidak ada/kurang. Akibatnya glukosa dalam darah tetap tinggi sehingga terjadi hiperglikemia (Anonim, 2003).

#### 4. Pengelolaan diabetes mellitus

Dalam mengelola diabetes mellitus langkah pertama yang dilakukan adalah pengelolaan non farmakologis, berupa perencanaan makan dan kegiatan jasmani. Kalau dengan langkah-langkah tersebut sasaran pengendalian diabetes yang ditentukan belum tercapai, dilanjutkan dengan pengelolaan farmakologis, dapat berupa:

##### 1) Obat hipoglikemik oral

###### a) Pemicu sekresi insulin :

###### (1) Sulfonilurea

Golongan obat ini bekerja dengan menstimulasi sel beta pancreas untuk melepaskan insulin yang tersimpan, menurunkan ambang sekresi insulin dan meningkatkan sekresi insulin sebagai akibat rangsangan glukosa. Karena itu hanya dapat bermanfaat pada pasien yang masih mempunyai kemampuan untuk mensekresi insulin. Obat golongan ini dapat menyebabkan hipoglikemi yang mungkin dapat fatal (Waspadji, 2005). Obat golongan ini merupakan pilihan untuk pasien diabetes dewasa baru dengan berat badan normal dan kurang serta tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya. Sulfonilurea sebaiknya tidak diberikan pada penyakit hati, ginjal dan tiroid. Contoh: Chlorpropamid,

Glibenklamid, Glikazid, Glipizid, Gliquidon dan Glimipirid (Soegondo, 2005).

(2) Glinid

Glinid merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan meningkatkan sekresi insulin.

Contoh: Repaglinid (derifat asam benzoat) dan Nateglinid (derifat felilalanin). Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekresi secara cepat melalui hati.

b) Penambah sensitivitas terhadap insulin :

(1) Biguanid

Golongan ini yang tersedia adalah metformin, metformin menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat selular dan menurunkan produksi gula hati. Selain itu, metformin meningkatkan pemakaian glukosa oleh usus sehingga menurunkan glukosa darah dan menghambat absorpsi glukosa dari usus. Metformin tidak menyebabkan kenaikan berat badan seperti pada pemakaian sulfonilurea.

(2) Thiazolidindion

Golongan obat baru ini bekerja meningkatkan glukosa disposal pada sel dan mengurangi produksi glukosa di hati. Thiazolidindion diharapkan dapat lebih tepat bekerja pada sasaran kelainan yaitu resistensi insulin tanpa menyebabkan hipoglikemia dan juga tidak

menyebabkan kelelahan sel beta pankreas. Contoh: Pioglitazone dan Rosiglitazone.

### (3) Penghambat glukosidase alfa

Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim glukosidase alfa di dalam saluran cerna sehingga dapat menurunkan hiperglikemia postprandial. Obat ini bekerja di lumen usus dan tidak menyebabkan hipoglikemia dan juga tidak berpengaruh pada kadar insulin. Contoh: Acarbose (Waspadji, 2005).

## 2) Insulin

Insulin adalah suatu hormon yang diproduksi oleh sel beta dari pulau-pulau langerhans kelenjar pankreas. Insulin eksogen diindikasikan bagi semua penyandang DM tipe I karena produksi insulin oleh sel beta tidak ada. Sedangkan penyandang DM tipe II tertentu membutuhkan insulin bila terapi jenis lain tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah ataupun kontraindikasi/alergi terhadap OHO.

Macam-macam insulin:

### a) Insulin kerja cepat

Insulin regular ini merupakan satu-satunya insulin jernih atau larutan insulin. Contoh: Actrapid dan Humulin R

### b) Insulin kerja sedang

NPH mengandung protamin dan sejumlah zink yang keduanya kadang kadang mempunyai pengaruh sebagai penyebab reaksi imunologik, seperti



urtikaria pada lokasi suntikan. Contoh: Insulatard, Monotard dan Humulin-N.

c) Insulin campur (campuran kerja cepat dengan kerja sedang)

Insulin jenis ini merupakan kombinasi insulin jenis cepat dan menengah.

Contoh: Mixtard 30 dan Humulin 30/70.

d) Insulin kerja panjang

Mempunyai kadar zink yang tinggi untuk memperpanjang waktu kerjanya.

Contoh: Lantus (Soegondo, 2005).

##### 5. Hubungan hipertensi dengan diabetes mellitus

Penyebab utama dari kematian pada diabetes adalah penyakit kardiovaskuler dan manajemen hipertensi merupakan strategi pengurangan resiko yang sangat penting (Saseen dan Carter, 2005). *American Diabetes Association* merekomendasikan sasaran yang agresif untuk tekanan darah adalah <130/80 mmHg pada pasien penyakit DM (Triplitt, dkk., 2005).

Adanya hipertensi pada penderita diabetes dapat merusak karena adanya hubungan yang kuat dari dua kondisi tersebut pada stroke, progresi sakit ginjal, dan retinopati diabetik. *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* melaporkan bahwa setiap peningkatan 10 mmHg dalam SBP (*Systolic Blood Pressure*) setara dengan rata-rata reduksi pada angka diabetes yang berkaitan dengan mortalitas (15%), *infark myokardial* (11%), dan komplikasi mikrovaskular dari retinopati atau nefropati (13%) (Chobanian, dkk., 2004).

Hipertensi diketahui mempercepat dan memperberat penyulit akibat diabetes seperti penyakit jantung koroner, stroke, nefropati diabetik, retinopati

diabetik dan penyakit kardiovaskuler. Riwayat penyakit hipertensi pada DM tipe I dan DM tipe II berbeda. Pada DM tipe I tekanan darah biasanya normal pada awal diabetes dan biasanya normal selama 5-10 tahun. Sedangkan pada DM tipe II biasanya telah ada hipertensi pada saat diagnosis diabetes ditegakkan. Hipertensi ini juga terbagi menjadi 2 yaitu DM tipe II tanpa disertai nefropati dan hipertensi pada DM tipe II disertai nefropati. Hipertensi pada DM tipe II tanpa disertai nefropati merupakan faktor prediktor komplikasi mikrovaskuler dan kardiovaskuler yang utama, sehingga pengendalian darah yang ketat dapat menurunkan frekuensi penyulit kardiovaskuler dan mikrovaskuler diabetes tersebut. Batas untuk pemberian antihipertensi pada kelompok ini adalah  $\geq 140/90$  mmHg dan sasaran pengobatan adalah  $\leq 140/90$  mmHg. Sedangkan untuk Hipertensi pada DM tipe II disertai nefropati pemberian antihipertensi terbukti memperlambat progresivitas nefropati (Bakri, dkk., 2001). Hipertensi mungkin muncul selama beberapa tahun atau dekat pada pasien ini sebelum diabetes mellitus muncul. Pada DM tipe II, hipertensi terutama biasanya mempengaruhi 75% pada kelompok ini yang terkait betul dengan obesitas dan daya tahan insulin serta pengaturan tekanan darah lebih penting untuk pencegahan komplikasi dari pada kesulitan pengaturan glikemik (Thomas, 2003).

#### 6. Pengobatan hipertensi dengan diabetes mellitus

Tujuan pengobatan hipertensi pada diabetes adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat hipertensi sendiri serta akibat diabetesnya. Dalam penanganan hipertensi pada DM, diperlukan perhatian khusus oleh karena penyandang DM mempunyai problem khusus seperti nefropati, retinopati,

gangguan serebrovaskuler, obesitas, hiperinsulinemia, hipo-hiperkalemia, impotensi, penyakit vascular perifer, neuropati outonom, dan dislipidemia. Pemberian antihipertensi diharapkan tidak memperburuk hal-hal tersebut di atas.

1) Pengobatan non farmakologis

- a) Berupa pengurangan asupan garam
- b) Penurunan berat badan bagi pasien gemuk
- c) Olahraga

2) Pengobatan farmokologis

Berupa penanggulangan hipertensi essensial yang dilakukan secara individual dengan memperhatikan berbagai aspek pasien. Obat antihipertensi untuk penyandang DM sebaiknya memenuhi syarat-syarat :

- a) Efektif menurunkan tekanan darah
- b) Tidak mengganggu toleransi glukosa
- c) Tidak mempengaruhi fraksi lipid
- d) Tidak menyebabkan hipotensi postural
- e) Tidak mengurangi aliran darah tungkai
- f) Tidak meninggalkan resiko impotensi
- g) Bersifat kardioprotektif dan renoprotektif

(Bakri, dkk., 2001)

*ACE Inhibitor* dan ARBs umumnya disarankan untuk terapi awal. Banyak pasien yang membutuhkan bahan obat yang beraneka ragam, rata-rata tiga bahan untuk mencapai sasaran, yaitu diuretik, CCBs, dan *Beta Blocker* yang sering berfungsi sebagai bahan kedua dan ketiga. Target tekanan darah biasanya lebih

sulit untuk dicapai dari pada target glukosa atau target lipid pada kebanyakan pasien diabetes (Triplitt, dkk., 2005).

Adapun obat-obat yang biasa digunakan untuk pengobatan hipertensi pada diabetes mellitus dijabarkan sebagai berikut :

a) *Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor*

*ACE Inhibitor* bekerja dengan cara menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II. Golongan obat ini diindikasikan untuk hipertensi pada diabetes tergantung insulin dengan nefropati, dan mungkin untuk semua pasien diabetes (Anonim, 2000).

Keuntungan dari *ACE Inhibitor* pada diabetes adalah *ACE Inhibitor* tidak mempunyai efek biokimia yang merugikan pada regulasi glukosa seperti agen yang lainnya (Saseen dan Carter, 2005<sup>a</sup>). Selain itu, pada pasien-pasien *nephropathia diabetica* *ACE Inhibitor* merupakan obat pilihan yang lebih baik dibanding dengan diuretik, karena *ACE Inhibitor* tidak menimbulkan gangguan pada regulasi glukosa dan fungsi ginjal (Saseen dan Carter, 2005<sup>b</sup>). Demikian pula, ketika *ACE Inhibitor* secara langsung dibandingkan dengan CCB, *ACE Inhibitor* menunjukkan reduksi yang lebih baik pada kardiovaskuler. Hal ini berdasarkan hasil penelitian dari *Fosinopril versus Amlodpine Cardiovascular Events Randomized Trial* (FACET) dan pemeriksaan *Appropriate Blood pressure Control in Diabetes* (ABCD) menunjukkan bahwa *ACE Inhibitor* lebih mencegah kardiovaskuler dibandingkan CCB (Saseen dan Carter, 2005<sup>a</sup>).

Golongan obat ini juga merupakan obat pilihan pertama untuk pasien hipertensi pada DM tipe II tanpa disertai nefropati dan hipertensi pada DM tipe II disertai nefropati (Bakri, dkk., 2001). Sedangkan pada komplikasi mikrovaskular, ADA telah merekomendasikan baik *ACE Inhibitor* dan ARB untuk penggunaan pada pasien diabetes tipe II dengan CKD (*Cronic Kidney Disease*) karena bahan ini memperlambat deteriorasi pada GFR (*Glomerular Filtration Rate*) dan memperburuk albuminuria (Chobanian, dkk., 2004). Golongan *ACE Inhibitor* merupakan pilihan utama oleh karena mempunyai efek anti-proteinuria dan memperlambat progresi dari mikroalbuminuria menjadi nefropati klinis. Golongan obat ini bersifat netral terhadap metabolisme glukosa dan lipid dan mempunyai efek renoprotektif dan kardioprotektif (Bakri, dkk., 2001).

Contoh obat-obat golongan ini yaitu: Kaptopril, Benazepril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril dan lain-lain (Saseen dan Carter, 2005<sup>b</sup>).

*b) Angiotensin Reseptor Blockers (ARBs)*

Seluruh pasien diabetes dan hipertensi seharusnya dirawat dengan regimen antihipertensif yang meliputi *ACE Inhibitor* atau ARBs. Seperti halnya *ACE inhibitor*, ARBs juga dapat meningkatkan sensitifitas insulin. Dengan terapi ARBs pada pasien diabetes tipe II dan nefropati, pergerakan nefropati menunjukkan berkurang secara signifikan (Saseen dan Carter, 2005<sup>b</sup>).

Obat-obat golongan ini semula hanya digunakan sebagai obat antihipertensi, tetapi setelah dilakukan penelitian dapat diketahui juga mampu

mencegah diabetes. Khususnya obat Valsartan, Menurut ahli penyakit jantung dan pembuluh darah dari RS dr Soetomo Surabaya, dr FP Rudyatmoko SpJP, keberhasilan Valsartan didasarkan pada penelitian VALUE (*Valsartan Antihypertensive Longterm Use Evaluation*) selama enam tahun di 31 negara. Penelitian ini melibatkan 15.245 pasien hipertensi usia 50 tahun ke atas, dengan risiko tinggi mengalami komplikasi penyakit kardiovaskuler. Dimana hasil penelitian tersebut menunjukkan, pemakaian Valsartan selain menurunkan angka kesakitan dan kematian kardiak, kematian akibat serangan jantung, juga menekan kejadian diabetes pada penderita hipertensi sampai 23 persen dibandingkan dengan pemakaian obat anti-hipertensi lainnya (Anonim, 2004<sup>c</sup>). Contoh obat-obat golongan ini adalah Losartan, Valsartan, Candesartan, Eprosartan, Ibersartan dan Telmisartan (Saseen dan Carter, 2005<sup>b</sup>).

c) *Diuretics*

Penggunaan diuretik pada diabetes tidak mengakibatkan kontraindikasi, tetapi sebenarnya mempunyai indikasi. Efek hiperglikemik yang ditimbulkan diuretik nampaknya menunjukkan dengan hilangnya potasium. Pasien dengan penurunan konsentrasi serum potasium menunjukkan lebih mengganggu toleransi glukosa dan dengan suplementasi potasium dapat mencegah terjadinya hiperglikemia. Mempertahankan konsentrasi serum potasium normal pada pasien yang dirawat dengan terapi diuretik merupakan hal yang penting (Saseen dan Carter, 2005<sup>a</sup>).

*Thiazide Diuretics* sangat bermanfaat pada para penderita diabetes, baik dalam bentuk tunggal maupun gabungan. Perhatian utamanya adalah kecenderungan menjadikan lebih buruk hiperglikemia, tetapi efek ini cenderung menjadi kecil dan tidak memproduksi kejadian kardiovaskuler lebih dibandingkan dengan kelas obat lainnya (Chobanian, dkk., 2004). Selain itu, merubah diet atau dosis pengobatan diabetes dapat mengatur hiperglikemia jika hal tersebut terjadi (Saseen dan Carter, 2005<sup>a</sup>).

*Thiazide Diuretics* merupakan obat pilihan kedua dalam hipertensi pada DM tipe I dengan nefropathi dan hipertensi pada DM tipe II tanpa nefropathi. *Thiazide Diuretics* dalam dosis besar dapat menyebabkan gangguan toleransi glukosa, memperburuk fraksi lipid, menyebabkan hipokalemia, dan impotensi (Bakri, dkk., 2001). Contoh obat-obat golongan *Thiazide Diuretics* adalah Khorthalidon, Hidrolorotiazid, Indapamid, dan Metolazon (Saseen dan Carter, 2005<sup>b</sup>).

d) *Calcium Channel Blockers* (CCBs)

CCB tidak nampak berbahaya bagi manusia dengan penyakit diabetes. Meskipun demikian, CCB dianggap sebagai bahan kedua setelah diuretik tipe *Thiazide*, *ACE Inhibitor*, dan ARB. Karena kebanyakan pasien diabetes membutuhkan tiga atau lebih antihipertensif untuk mencapai tujuan ini, CCB merupakan bahan yang berguna dalam populasi ini, khususnya bila dikombinasikan dengan bahan lain (Saseen dan Carter, 2005<sup>a</sup>).

Contoh obat-obat golongan ini yaitu Amlodipine, Felodipine, Nifedipin, Diltiazem dan Verapamil (Saseen dan Carter, 2005<sup>b</sup>).

e) *Beta Blocker*

*Beta Blocker* ditujukan untuk resiko kardiovaskuler pada pasien diabetes, dan bahan ini digunakan ketika dibutuhkan. *Beta Blocker* telah ditunjukkan paling tidak pada satu study menjadi sama efektif dengan *ACE Inhibitor* dalam hal perlindungan terhadap morbiditas dan mortalitas pasien diabetes (Saseen dan Carter, 2005<sup>b</sup>).

Obat ini dapat menghambat sekresi insulin dan menyebabkan hiperglikemia, tetapi resiko rendah yang relatif dari efek ini biasanya lebih banyak dalam penurunan pada hipertensi yang berkaitan dengan komplikasi. Jika glukosa darah meningkat, dosis *Beta Blocker* dapat dikurangi atau dapat dilakukan dengan terapi diabetes (Saseen dan Carter, 2005<sup>a</sup>).

*Beta Blocker* merupakan obat pilihan kedua dalam hipertensi pada DM tipe I dengan nefropati dan hipertensi pada DM tipe II tanpa nefropati. *Beta Blocker* bersifat netral terhadap metabolisme glukosa dan lipid serta mempunyai efek renoprotektif dan kardioprotektif. Efek samping dari obat ini selain menghambat sekresi insulin, juga mengaburkan gejala-gejala hipoglikemia serta memperberat gangguan aliran darah perifer yang biasa terjadi pada penyandang diabetes. Selain itu obat ini dapat memperburuk profil lipid. Efek samping ini dapat dikurangi dengan pemakaian *Beta Blocker* kardioselektif (Bakri, dkk., 2001). Contoh obat-obat golongan ini yaitu Betaxolol, Atenonol, Metoprolol, dan Bisoprolol (Saseen dan Carter, 2005<sup>b</sup>).

Adapun efek yang merugikan dari bahan antihipertensi yang penting bagi pasien diabetes dirangkum dalam tabel 3.



**Tabel 4. Bahan-bahan antihipertensi: efek penting yang merugikan pada pasien diabetes**

Obat	Glukosa darah	Profil lipid	Impotens	Sensitivitas insulin	Proteinuria	Uraian
<b>Bahan-bahan antihipertensif pertama<sup>a</sup></b>						
<i>ACE Inhibitor</i>	↑	Netral	Jarang	↑	↓	Mungkin menyebabkan hiperkalemia pada pasien dengan fungsi ginjal rusak
ARBs ( <i>Angiotensin Receptor Blockers</i> )	↑	Netral	Jarang	↑	↑	Mungkin menyebabkan berkurangnya batuk dibandingkan <i>ACEI</i>
<b>Bahan-bahan antihipertensif kedua<sup>b</sup></b>						
<i>Beta Adrenergik Blockers</i>	↑↓	↑ TG ↓ HDL	+	↓	↓	Dapat memperpanjang dan menutupi gejala hipoglikemik (paling penting pada pasien dengan insulin dan DM tipe I). Respon terhadap hormon regulator mungkin eksagregat untuk melawan efek (misalnya, hipertensi). Bahan kardioselective mungkin lebih baik.
<i>Thiazide Diuretics</i>	↑	↑ chol ↑ TG	+	↓	↓	Biasanya digunakan dalam dosis rendah. Hipokalemia dapat ↓ sekresi insulin, menyebabkan resistensi jaringan, dan meningkatkan aritmias. Efek diabetogenik lebih umum pada DM tipe II. Untuk meminimalisasi efek metabolik, jangan melebihi 25 mg/hari HCTZ atau gunakan indapamid 2,5 mg/dL
<b>Bahan- bahan antihipertensif ketiga</b>						
<i>Calcium Channel Bloker</i>	Tidak ada	Netral	Jarang	Tanpa efek	variabel	Nifedipin mungkin memperburuk proteinuria

Keterangan:

<sup>a</sup> Bahan ini lebih baik karena mempunyai efek metabolis yang minimal. Bahan terdaftar dalam penggunaan umum; pemilihan individual bagi kebutuhan pasien

<sup>b</sup> Bahan ini tidak kontraindikasi, tetapi tidak lebih baik karena efek yang merugikan pada metabolisme lipid dan glukosa atau fungsi seksual.

Inhibitor ACE: angiotensin pengubah inhibitor enzim; Chol: kolesterol; DM: diabetes mellitus; HCTL: hidroklorotiasid; HDL-C: kolesterol lipoprotein densitas tinggi.

(Carlisle, dkk., 2005)