

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Akhir-akhir ini penyakit hipertensi dan diabetes mellitus merupakan penyakit yang jadi perhatian di masyarakat, karena kedua penyakit ini merupakan penyakit kronik yang sering dialami oleh sebagian masyarakat baik hipertensi maupun diabetes mellitus dan bahkan seseorang dapat mengalami komplikasi keduanya (Bakri, dkk., 2004). Kedua penyakit tersebut merupakan penyakit degeneratif dan merupakan penyakit yang belum bisa disembuhkan tetapi bisa dikendalikan agar tidak terjadi komplikasi (Anonim, 2007^a).

Penyakit kardiovaskular bukan merupakan hal yang aneh jika ditemukan pada pasien diabetes. Kemungkinan penyakit makrovaskular sekurang-kurangnya dua sampai tiga kali pada pasien diabetes dibandingkan pada pasien non diabetes (Anonim, 2002). Hipertensi lebih banyak 1,5 sampai 3 kali lipat ditemukan pada penderita diabetes mellitus dibandingkan dengan yang tanpa diabetes mellitus. Setiap kenaikan 5 mmHg tekanan darah sistolik atau diastolik akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular sebesar 20-30% pada penderita diabetes mellitus (Radi, 2007).

Kejadian hipertensi pada penderita diabetes melitus lebih tinggi apabila dibandingkan dengan penderita tanpa diabetes melitus, dan pada beberapa penelitian dibuktikan, kenaikan tersebut sesuai dengan kenaikan

umur dan lama diabetes. Diperkirakan 30-60% penderita diabetes melitus mempunyai hubungan dengan hipertensi. Munculnya diabetes berhubungan erat dengan adanya zat angiotensin II dalam penderita hipertensi. Angiotensin II adalah mikrovaskular penghambat aliran darah dalam tubuh yang mengakibatkan hipertensi. Namun, zat itu juga menghambat produksi pelepasan insulin. Akibatnya, penderita hipertensi bisa terkena penyakit baru, yaitu diabetes mellitus (Anonim, 2002).

Diabetes dengan komplikasi hipertensi juga merupakan salah satu penyakit dengan angka kejadian yang cukup tinggi di Rumah Sakit Islam Surakarta (RSIS). Hal ini didukung dengan data yang menyatakan bahwa diabetes masuk dalam 5 besar penyakit yang paling banyak diderita yang dirawat inap di RSIS, yaitu sekitar 8 % dari total 2206 pasien pada tahun 2004-2005, sedangkan hipertensi merupakan peringkat pertama penyakit penyerta diabetes selama tahun 2004-2005 yaitu 10 % (20 pasien) dari total 194 pasien yang menderita DM (Hendraswara, 2007).

Kejadian DRPs terjadi tetapi kebanyakan diabaikan oleh dokter terutama pada pemberian obat kepada pasien tersebut itu dapat mengakibatkan tidak tercapainya hasil yang diinginkan bahkan bisa terjadi kematian. Sebuah penelitian di Inggris yang dilakukan pada salah satu unit perawatan umum menemukan 8,8% kejadian DRPs pada 93% pasien darurat. Dapat dilihat dari sejarah bahwa di Amerika pada tahun 1997 terdapat 140 ribu kematian dari 1 juta pasien yang dirawat sakit akibat adanya DRPs dari obat yang diresepkan (Cipolle, dkk., 1998).

Ketidaktepatan pemilihan obat pada pasien merupakan salah satu kejadian DRPs yang perlu diperhatikan karena obat merupakan salah satu unsur terpenting dalam upaya pelayanan kesehatan. Penanganan dan pencegahan berbagai penyakit tidak dapat lepas dari tindakan terapi obat. Berbagai pilihan obat saat ini telah tersedia, sehingga perlu pertimbangan yang cermat dalam memilih suatu obat untuk penyakit, sehingga apabila terjadi kesalahan dalam pemilihan obat maka akan mengakibatkan kegagalan dalam terapi. Apalagi untuk seseorang yang mengalami komplikasi penyakit seperti diabetes mellitus dengan hipertensi obat sangatlah menentukan keberhasilan terapi. Penelitian di Amerika menunjukkan bahwa beberapa obat hipertensi dapat meningkatkan risiko diabetes terutama pada mereka yang sudah mempunyai risiko diabetes (Anonim, 2004). Selain itu juga ditemukan 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).

Mortalitas dan morbiditas yang diakibatkan oleh obat adalah masalah yang penting dan membutuhkan perhatian yang mendesak. Berdasarkan data dari program riset *Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BCDSP)* ditemukan bahwa diantara 26462 pasien perawatan medis diketahui 0,9% meninggal akibat obat atau kelompok obat (Cipolle, dkk., 1998).

Penelitian yang telah dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya mengenai Kajian *Drug Related Problems* pada pasien

diabetes mellitus tipe 2 dengan hipertensi di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya. Hasil analisis yang didapat adalah pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan hipertensi yang juga disertai dengan penyakit lain tetapi pasien tidak mendapat semua obat yang dibutuhkan untuk mengobati penyakit-penyakit yang dideritanya sebesar 25%, persentase pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan hipertensi, yang diberikan obat diabetes mellitus tipe 2 dengan hipertensi namun juga diberikan obat lain yang sepertinya tidak diperlukan oleh pasien karena tidak adanya indikasi untuk diberikan obat tersebut sebesar 5,56%, persentase ketidaktepatan pemilihan obat pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan hipertensi yang disebabkan oleh kondisi pasien yang dengan adanya penyulit yang dideritanya sebesar 12,04% (Artemisia, dkk., 2006).

Berdasarkan penelitian menunjukkan *Minnesota Pharmaceutical Care Project* sebanyak 9399 pasien yang dirawat terdapat 23% pasien mengalami masalah dengan obat, 15% pasien menerima obat yang salah 8% pasien mendapatkan obat yang tidak tepat indikasi, 6% mendapatkan obat dengan dosis yang lebih tinggi dari yang dibutuhkan pasien dan 16% pasien mendapatkan obat dengan dosis yang terlalu rendah (Cipolle, dkk., 1998).

Berdasarkan uraian latar belakang di atas menunjukkan bahwa pentingnya pemilihan obat pada pasien terutama pada pasien komplikasi hipertensi dengan diabetes. Hal tersebut membuat penulis tertarik melakukan penelitian yang lebih lanjut tentang kejadian DRPs terutama yang berkaitan dengan pemilihan obat yang tidak tepat agar tercapai keberhasilan suatu terapi.

B. PERUMUSAN MASALAH

Berapakah angka kejadian DRPs potensial dengan kategori pemilihan obat yang tidak tepat pada pasien rawat inap hipertensi dengan diabetes mellitus di Rumah Islam Surakarta tahun 2007.

C. TUJUAN MASALAH

Untuk mengetahui angka kejadian DRPs potensial dengan kategori pemilihan obat yang tidak tepat pada pasien rawat inap hipertensi dengan diabetes mellitus di Rumah Sakit Islam Surakarta tahun 2007.

D. TINJAUAN PUSTAKA

1. *Pharmaceutical Care*

Pharmaceutical Care adalah sebuah praktek dimana farmasis bertanggung jawab atas kebutuhan yang berhubungan dengan obat pasien (Cipolle, dkk., 1998). *Pharmaceutical Care* (asuhan kefarmasian) adalah tanggung jawab pemberian obat yang bertujuan untuk mencapai outcome yang dapat meningkatkan kualitas hidup penderita (Seto, dkk., 2004).

Di bawah asuhan kefarmasian, farmasis mempunyai tiga sasaran utama yaitu:

- a. Mengidentifikasi *Actual problem* dan *Potential* yang berkaitan dengan obat (*Actual and Potential DRPs*)
- b. Penyelesaian *actual problem* yang berkaitan dengan obat (*Actual DRPs*)

- c. Pencegahan *Potential problem* yang berkaitan dengan obat (*Potential DRPs*) (Seto, dkk., 2004).

Sedangkan fungsi utama dari seorang farmasis klinik, adalah sebagai berikut :

- a. Pengumpulan data penderita (*Collection of patient data*).
- b. Identifikasi masalah (*Identification of problems*).
- c. Menyusun *outcome* yang diinginkan (*Establishing outcome goals*).
- d. Mengevaluasi pilihan terapi (*Evaluating therapeutics options*).
- e. Individualisasi terapi obat (*Individualising drug regimens*).
- f. Pemantauan *outcome* (*Monitoring outcome*).

2. Drug Related Problems (DRPs)

DRPs adalah suatu kejadian yang tidak diinginkan yang dialami oleh pasien yang mana melibatkan atau diduga melibatkan terapi obat dan itu sebenarnya atau berpotensi berpengaruh terhadap hasil yang diinginkan pasien (Cipolle, dkk., 1998).

DRPs terdiri dari *Actual DRPs* dan *Potential DRPs*. *Actual DRPs* adalah masalah yang sedang terjadi berkaitan dengan terapi obat yang sedang diberikan pada penderita. Sedangkan *Potential DRPs* adalah masalah yang diperkirakan akan terjadi yang berkaitan dengan terapi obat yang sedang digunakan oleh penderita.

Ketika sebuah DRPs terdeteksi, maka sangat penting untuk merencanakan bagaimana cara mengatasinya. Kita harus memberikan skala prioritas untuk DRPs tersebut, yang manakah yang harus

diselesaikan terlebih dahulu. Prioritas masalah tersebut didasarkan pada risiko yang mungkin timbul pada penderita. Hal- hal yang harus diperhatikan dalam menentukan skala prioritas DRPs adalah :

- a. Masalah yang manakah yang dapat diselesaikan atau dihindari segera , dan yang manakah yang dapat diselesaikan kemudian.
- b. Masalah yang merupakan bagian dari tugas atau tanggung jawab seorang farmasis.
- c. Masalah yang dapat diselesaikan dengan cepat oleh seorang farmasis dan penderitanya.
- d. Masalah yang dalam penyelesaiannya, memerlukan bantuan dari tenaga kesehatan lainnya (dokter, perawat, keluarga penderita, dan lain- lain) (Seto, dkk., 2004).

Tabel 1. Kategori *Drug Related Problem*

Macam- macam <i>Drug Related Problem</i>	Kemungkinan penyebab <i>Drug Related Problem</i>
Mebutuhan terapi tambahan obat	1. Pasien mempunyai kondisi medis baru yang membutuhkan terapi awal pada obat. 2. Pasien mempunyai penyakit kronik yang membutuhkan terapi obat berkesinambungan. 3. Pasien mempunyai kondisi kesehatan yang membutuhkan farmakoterapi kombinasi untuk mencapai efek sinergis atau potensiasi. 4. Pasien dalam keadaan risiko mengembangkan kondisi kesehatan baru yang dapat dicegah dengan penggunaan alat pencegahan penyakit pada terapi obat dan/atau tindakan pra medis.
Terapi obat yang tidak perlu.	1. Pasien yang sedang mendapatkan pengobatan yang tidak tepat indikasi pada waktu itu. 2. Pasien yang tidak sengaja maupun sengaja memasukkan sejumlah racun dari obat atau kimia, sehingga menyebabkan rasa sakit pada waktu itu. 3. Pengobatan pada pasien pengonsumsi obat, alkohol dan rokok. 4. Kondisi kesehatan pasien lebih baik diobati dengan terapi tanpa obat. 5. Pasien yang mendapatkan beberapa obat untuk kondisi yang mana hanya satu terapi obat yang terindikasi. 6. Pasien yang mendapatkan terapi obat untuk pengobatan yang tidak dapat dihindarkan dari reaksi efek samping yang disebabkan dengan pengobatan lainnya.
Terapi salah obat	1. Pasien dimana obat tidak efektif. 2. Pasien yang mempunyai riwayat alergi. 3. Pasien penerima obat yang paling tidak efektif untuk indikasi pengobatan. 4. Pasien dengan faktor risiko pada kontraindikasi penggunaan obat. 5. Pasien menerima obat efektif tetapi <i>least costly</i>. 6. Pasien menerima obat efektif tetapi tidak aman. 7. Pasien yang terkena infeksi resisten terhadap obat yang digunakan. 8. Pasien menerima kombinasi produk yang tidak perlu dimana <i>single drug</i> dapat memberikan pengobatan yang tepat.
Dosis terlalu rendah	1. Pasien menjadi sulit disembuhkan dengan terapi obat yang digunakan. 2. Dosis yang digunakan terlalu rendah untuk menimbulkan respon. 3. Konsentrasi obat dalam serum dibawah range teraupetik yang diharapkan. 4. Waktu <i>prophylaxis</i> (presugikal) antibiotik diberikan terlalu cepat. 5. Dosis dan fleksibilitas tidak cukup untuk pasien. 6. Terapi obat berubah sebelum teraupetik percobaan cukup untuk pasien. 7. Pemberian obat terlalu cepat.
Reaksi obat yang merugikan	1. Pasien yang faktor risiko yang berbahaya bila obat digunakan.

Table 1. Lanjutan

Dosis terlalu tinggi.	2. Ketersediaan dari obat dapat menyebabkan interaksi dengan obat lain/makanan pasien. 3. Efek dari obat dapat diubah oleh substansi makanan pasien. 4. Efek dari obat dapat diubah penghambat enzim/ pemacu obat lain. 5. Efek dari obat dapat diubah dengan pemindahan obat dari <i>binding site</i> oleh obat lain. 6. Hasil laboratorium dapat berubah karena gangguan obat lain.
Kepatuhan	1. Pasien dengan dosis tinggi 2. Konsentrasi obat dalam serum pasien diatas range terapuetik obat yang diharapkan. 3. Dosis obat meningkat terlalu cepat. 4. Obat, dosis, rute, perubahan formulasi yang tidak tepat. 5. Dosis dan interval flexibility tidak tepat 1. Pasien tidak menerima aturan pakai obat yang tepat (penulisan, obat, pemberian, pemakaian) 2. Pasien tidak menuruti rekomendasi yang diberikan untuk pengobatan. 3. Pasien tidak mengambil obat yang diresepkan karena mahal. 4. Pasien tidak mengambil beberapa obat yang diresepkan karena tidak mengerti. 5. Pasien tidak mengambil beberapa obat yang diresepkan secara konsisten karena merasa sudah sehat.

(Cipolle, dkk., 1998).

3. Pemilihan obat yang tidak Tepat

Seseorang pasien tidak mengalami hasil yang diinginkan dari obat tertentu, kemudian dokter menganggap pasien mungkin menerima atau memperoleh obat yang salah. Kemungkinan pasien itu untuk mengalami masalah terapi obat ini terlalu sering. Terapi obat dapat menunjukkan obat yang salah jika pasien tidak mengalami hasil yang memuaskan dari pengobatan tersebut. Ketika pasien menentukan pengobatan untuk suatu penyakit yang dideritanya maka pasien beranggapan bahwa obat itu akan menghasilkan kesembuhan yang lebih besar, sehingga pasien mungkin akan mengatakan tidak mengalami masalah dalam terapi obat tersebut. Dan apabila pasien dengan terapi obat tersebut tidak menghasilkan *outcome* apapun maka pasien akan mengatakan bahwa pasien menerima obat yang salah.

Pasien yang mempunyai alergi dengan obat-obat atau yang menerima terapi obat ketika ada kontraindikasi mungkin mempunyai masalah terapi obat dari jenis “obat yang salah”. Semua terapi obat harus mempertimbangkan pasien tertentu, bukan sekedar penyakit tertentu. Tiap pemberian obat mungkin dianggap salah untuk pasien tertentu pada waktu pemberian jika bentuk dosis tidak tepat, adanya kontraindikasi, kondisi pasien sukar disembuhkan dengan obat, obat tidak menunjukkan kondisi pasien, atau tersedianya terapi obat yang lebih efektif (Cipolle, dkk., 1998).

4. Hipertensi

a. Definisi

Hipertensi adalah kenaikan tekanan darah arteri melebihi normal dan kenaikan ini bertahan. Menurut WHO, tidak bergantung pada usia, pada keadaan istirahat batas normal teratas untuk tekanan sistolik 140 mmHg, sedangkan tekanan diastolik 90 mmHg. Daerah batas yang harus diamati adalah bila sistolik 140-149 mmHg dan diastolik 90-94 mmHg (Anonim, 2000).

b. Klasifikasi

Hipertensi berdasarkan penyebabnya dibagi menjadi 2 yaitu :

1). Hipertensi Primer.

Hipertensi ini disebut juga hipertensi esensial atau idiopatik yaitu hipertensi yang tidak mempunyai penyebab khusus. Pada sebagian besar kasus, peningkatan tekanan darah diasosiasikan dengan

peningkatan keseluruhan tahanan aliran darah arteriolar, sedang curah jantung normal. Investigasi seksama pada fungsi sistem saraf otonom, reflek-reflek baroreseptor, sistem renin-angiotensin-aldosterone, dan ginjal tidak dapat mengidentifikasi kelainan primer penyebab terjadinya peningkatan tahanan vaskular perifer pada hipertensi esensial (Benowitz, 2002).

2). Hipertensi sekunder.

Hipertensi ini biasanya disebabkan oleh akibat penyakit lain. Sekitar 5% kasus Hipertensi telah diketahui penyebabnya, dan dapat dikelompokkan seperti dibawah ini :

- a) Penyakit parenkim ginjal (3%). Setiap penyebab gagal ginjal (glomerulonefritis, pielonefritis, sebab-sebab penyumbatan) yang menyebabkan kerusakan parenkim akan cenderung menimbulkan hipertensi dan hipertensi itu sendiri akan menyebabkan kerusakan ginjal.
- b) Penyakit renovaskuler (1%). Terdiri atas penyakit yang menyebabkan gangguan pasokan darah ginjal. Penurunan pasokan darah ginjal akan memacu produksi renin ipsilateral dan meningkatkan tekanan darah (Gray, dkk., 2006).
- c) 1% disebabkan kelainan endokrin lain seperti obesitas, resistensi insulin (Susalit, 2004).

Selain penyebab di atas hipertensi juga disebabkan oleh obat, penggunaan obat yang paling banyak berkaitan dengan hipertensi adalah

pil kontrasepsi oral atau *Oral Contraception Pil* (OCP), dengan 5% perempuan mengalami hipertensi dalam 5 tahun sejak mulai penggunaan (Gray, dkk., 2006). Adanya hipertensi juga menyebabkan penebalan arteri dan arteriol, mungkin sebagian diperantarai oleh faktor yang dikenal sebagai pemicu hipertrofi vaskular dan vasokonstriksi (insulin, katekolamin, angiotensi, hormone pertumbuhan), sehingga menjadi alasan sekunder mengapa terjadi kenaikan tekanan darah (Gray, dkk., 2006).

Tabel 2. Klasifikasi tekanan darah untuk dewasa.

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertensi	120-139	80-89
Hipertensi	-	-
Tingkat 1	140-159	90-99
Tingkat 2	• 160	• 100

(Chobanian, dkk., 2004).

5. Tatalaksana Hipertensi

a. Terapi non farmakologi

Terapi ini dapat dilakukan dengan mengubah gaya hidup seseorang. Semua pasien dan individu dengan riwayat keluarga hipertensi perlu dinasehati mengenai perubahan gaya hidup, seperti menurunkan kegemukan, asupan garam (total, <5 g/hari), asupan lemak jenuh dan alkohol (pria <21 unit dan perempuan <14 unit per minggu), banyak makan buah dan sayuran, tidak merokok dan berolah raga yang teratur, semua ini terbukti dapat merendahkan tekanan darah dan dapat menurunkan penggunaan obat-obat.

b. Terapi Farmakologi

Selain cara pengobatan non farmakologi, penatalaksanaan utama hipertensi adalah obat. Keputusan untuk memulai memberikan obat antihipertensi berdasarkan beberapa faktor seperti derajat peninggian tekanan darah, terdapatnya kerusakan organ target, dan terdapatnya manifestasi klinis penyakit kardiovaskular atau faktor risiko lain (Susalit, dkk., 2004).

Adapun obat-obat yang digunakan adalah : *Diuretics*, *Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor (ACE Inhibitor)*, *Angiotension Reseptor Bloker (ARB)*, *Beta Blokera (BBs)*, *Calcium Channel Bloker (CCB)* (Susalit, dkk., 2004).

6. Diabetes Mellitus

a. Definisi

Diabetes mellitus adalah suatu penyakit akibat gangguan metabolik meliputi karbohidrat, lemak, dan protein yang bertalian dengan defisiensi absolut atau sekresi insulin.

b. Diagnosis

Diagnosis DM biasanya diikuti dengan adanya gejala poliuria, polidipsia, polifagia dan berat badan turun. Diagnosa diabetes dipastikan bila :

- 1) Kadar glukosa darah sewaktu 200 mg/dl atau lebih ditambah gejala khas diabetes.
- 2) Kadar glukosa darah puasa 126 mg/dl atau lebih

c. Klasifikasi

1). Diabetes tipe 1 (diabetes yang tergantung insulin)

Diabetes tipe ini disebabkan oleh kerusakan sel β pankreas (diperantai-imun pada sebagian kasus. Diabetes tipe 1 merupakan bentuk diabetes parah yang berhubungan dengan terjadinya ketosis apabila tidak diobati. Diabetes tipe 1 tersebut sangat lazim terjadi pada anak remaja tetapi kadang-kadang juga terjadi pada orang dewasa, khususnya yang non obesitas dan mereka yang berusia lanjut ketika hiperglikemia tampak pertama kali.

Keadaan tersebut merupakan suatu gangguan katabolisme yang disebabkan karena hampir tidak terdapat insulin dalam sirkulasi, glukagon plasma meningkat dan sel- sel β pankreas gagal merespon semua stimulus insulinogenik. Oleh karena itu, diperlukan pemberian insulin eksogen untuk memperbaiki katabolisme, mencegah ketosis, dan menurunkan hiperglukagonemia dan peningkatan kadar glukosa darah.

Pada diabetes tipe 1, adanya hipertensi sering diindikasikan adanya diabetes nepropaty. Dalam kelompok ini, penurunan tekanan darah dan *ACE inhibitor* mempengaruhi kemunduran dari fungsi ginjal.

2). Diabetes tipe 2

Diabetes tipe 2 merupakan kelompok heterogen yang terdiri dari bentuk diabetes yang lebih ringan yang terutama terjadi pada

orang dewasa tetapi kadang-kadang juga terjadi pada remaja. Sirkulasi insulin endogen cukup untuk mencegah terjadinya ketoasidosis tetapi insulin tersebut sering dalam kadar kurang dari normal atau secara relatif tidak mencukupi karena kurang pekanya jaringan.

Obesitas, yang pada umumnya menyebabkan gangguan pada kerja insulin, merupakan faktor risiko yang biasa terjadi pada diabetes tipe ini, dan sebagian besar pasien dengan diabetes tipe 2 bertubuh gemuk. Selain terjadi penurunan kepekaan jaringan pada insulin, yang telah terbukti terjadi pada sebagian besar pasien dengan pasien diabetes tipe 2 terlepas pada berat badan, terjadi pula suatu defisiensi jaringan terhadap insulin maupun kerusakan respon sel β terhadap glukosa dapat lebih diperparah dengan meningkatnya hiperglikemi, dan kedua kerusakan tersebut dapat diperbaiki melalui manuver-manuver terapeutik yang mengurangi hiperglikemia tersebut.

Pada diabetes tipe 2, hipertensi adalah yang paling umum, 70% orang masuk dalam kelompok ini. diabetes berhubungan kuat dengan obesitas dan resistensi insulin dan kontrol tekanan darah lebih penting untuk pencegahan komplikasi dari pada kontrol glikemik yang ketat. Disini kecelakaan dan keselamatan untuk kontrol tekanan darah $<140/80$, dan ini biasanya akan membutuhkan kombinasi obat (Nolte dan Karam., 2002).

7. Tatalaksanaan Penyakit Diabetes Mellitus

a. Terapi Non Farmakologi

1). Diet

Terapi nutrisi direkomendasikan untuk semua pasien diabetes mellitus. Yang terpenting dari semua terapi nutrisi adalah pencapaian hasil metabolis yang optimal dan pencegahan serta perawatan komplikasi. Untuk pasien dengan penyakit diabetes tipe 1, perhatian utamanya pada regulasi administrasi insulin dengan diet seimbang untuk mencapai dan memelihara berat badan yang sehat. Walaupun masih diperdebatkan, banyak orang dengan diabetes membutuhkan perencanaan makanan yang mana mengandung karbohidrat sedang dan rendah lemak, dengan perhatian utamanya pada keseimbangan makanan. Penting sekali bagi pasien untuk memahami hubungan antara karbohidrat dan kontrol glukosa. Dan untuk pasien diabetes mellitus tipe 2 sering kali membutuhkan pembatasan kalori untuk menaikkan berat badan yang hilang. Disamping sekumpulan diet diabetik, yang mendukung diet dengan menggunakan makanan adalah kondisi finansial dan lingkungan pasien. Waktu tidur dan makanan ringan biasanya tidak dibutuhkan jika manajemen farmakologisnya sudah tepat (Triplitt, dkk., 2005).

b. Terapi Farmakologi

1). Insulin.

Insulin adalah hormon yang dihasilkan dari sel β pankreas dalam merespon glukosa (contoh: asam amino, asam lemak bebas, parasimpatik, rangsangan α adrenergik) (Carlis, dkk., 2005).

Insulin sebaiknya disuntikkan ditempat yang berbeda, tetapi paling baik dibawah kulit perut (Anonim, 2002).

2). Antidiabetik oral

a) Golongan sulfonylurea.

Kelompok ini bekerja merangsang sekresi insulin di pankreas sehingga hanya efektif bila sel beta pankreas masih dapat memproduksi. Terdapat beberapa jenis solfonilurea yang tidak terlalu beda dalam efektivitasnya, yaitu klorpropamid, glikazid, glibenklamid, glipizid, glikuidon, dan tolbutamid. Perbedaannya terletak pada farmakokinetik dan lama kerja. Klorpropamid misalnya, sering menimbulkan hipoglikemia pada pasien usia lanjut.

Mekanisme kerja obat golongan sulfonylurea:

- (1). Menstimulasi pelepasan insulin yang tersimpan.
- (2). Menurunkan ambang sekresi insulin.
- (3). Meningkatkan sekresi insulin sebagai akibat rangsangan glukosa (Soegondo, dkk., 2005).

b) Glinid

golongan obat ini merupakan golongan obat yang baru yang mempunyai kemiripan dengan golongan sulfonylurea dengan mekanisme kerja merangsang pelepasan insulin dari pankreas contoh obatnya : repaglinide, nateglinide).

c) Thiazolidindion

Thiazolidindion adalah golongan obat baru yang mempunyai efek farmakologis meningkatkan sensitifitas insulin. Golongan ini bekerja meningkatkan glukosa disposal pada sel dan mengurangi produksi glukosa di hati (Soegondo, dkk., 2005).

d) Golongan Biguanid.

Kelompok ini bekerja dengan menghambat glukoneogenesis dan meningkatkan penggunaan glukosa di jaringan. Jadi, obat ini efektif bila terdapat insulin endogen. Karena kerjanya yang berbeda tidak dapat dipertukarkan. Dapat digunakan sendiri atau bersama dengan golongan sulfonilurea Misalnya metformin.

e) Golongan penghambat α -glukosidase.

Adapun obat golongan ini adalah acarbose yang mana bekerja menghambat α glukosidase sehingga memperlambat dan menghambat penyerapan karbohidrat (Anonim, 2000).

8. Komplikasi Hipertensi dengan Diabetes

Secara umum diperkirakan hipertensi dijumpai dua kali lebih banyak pada populasi diabetes dibanding non diabetes. Hipertensi diketahui mempercepat dan memperberat penyulit-penyulit akibat diabetes seperti penyakit jantung koroner, stroke, nefropati diabetik, retinopati

diabetik, dan penyakit kardiovaskular akibat diabetes, yang meningkat dua kali lipat bila disertai hipertensi (Bakri, dkk., 2004).

Hipertensi merupakan faktor utama dari harapan hidup dan komplikasi pada pasien diabetes dan menentukan evaluasi dari nefropati dan retinopati penderita diabetes khususnya. Pasien dengan diabetes tipe 1 biasanya normotensif dari adanya nefropati, tetapi tekanan darah meningkat di tahun pertama hingga kedua setelah serangan nefropati pertama. Jadi, hipertensi pada pasien dengan diabetes tipe 2 biasanya berasal dari parenchymal ginjal (Saseen dan Carter, 2005^a).

Adapun salah satu penyebab terjadinya hipertensi adalah resistensi insulin/hiperinsulinemia. Kaitan hipertensi primer dengan resistensi insulin telah diketahui sejak beberapa tahun silam, terutama pada pasien gemuk. Insulin merupakan zat penekan karena meningkatkan kadar katekolamin dan reabsorpsi natrium (Gray, dkk., 2006).

Hubungan antara hipertensi dan diabetes tipe 2 lebih kompleks dan tidak berkaitan dengan nefropati. Pada diabetes tipe 2, hipertensi seringkali bagian dari sindrom metabolik dari resistensi insulin. Hipertensi mungkin muncul selama beberapa tahun pada pasien ini sebelum diabetes mellitus muncul. Hiperinsulinemia memperbesar patogenesis hipertensi dengan menurunkan ekskresi sodium pada ginjal, aktivitas stimulasi dan tanggapan jaringan pada sistem saraf simpatetik, dan meningkatkan resistensi sekeliling vaskular melalui hipertropi vaskular. Penatalaksanaan

yang giat dari hipertensi (<130/80 mmHg) mengurangi perkembangan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular (Saseen dan Carter, 2005^a).

Dalam *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), reduksi 5 mmHg dalam tekanan darah diastolik rata-rata menghasilkan reduksi komplikasi mikrovaskular sebesar 37%. Banyak pasien yang membutuhkan dua atau tiga pengobatan untuk mencapai target tekanan darah <130/80 mmHg. Reduksi tahanan dan latihan menurunkan resistensi insulin (hiperinsulinemia) dan akan mempengaruhi terhadap pengobatan dalam merendahkan tekanan darah. Diet restriksi sodium mengenai peningkatan total sodium tubuh yang terdapat dalam pasien ini untuk meningkatkan retensi sodium (Saseen dan Carter, 2005^a).

9. Tatalaksana Terapi Pada Komplikasi Hipertensi Dengan Diabetes Mellitus.

a. Terapi non farmakologi

Tujuan pengobatan hipertensi pada diabetes adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat hipertensi sendiri serta akibat diabetesnya. Dalam penanganan hipertensi pada diabetes mellitus, diperlukan perhatian khusus oleh karena penyandang diabetes mellitus mempunyai problem khusus seperti nefropati, retinopati, gangguan serebrovasakular, obesitas, hiperinsulinemia, hipokalemia, hiperkalemia, impotensi, penyakit vaskular perifer, neuropati autonom, dan dislipidemia. Pengobatan non farmakologi berupa pengurangan asupan garam,

penurunan berat badan untuk pasien gemuk, dan berolah raga (Bakri, dkk., 2004).

b. Terapi farmakologi

Penanggulangan farmakologi dilakukan secara individual dengan memperhatikan berbagai aspek pasien. Oleh karena penyandang diabetes mellitus mempunyai kelainan metabolik, hal ini harus diperhatikan dalam pemilihan obat.

Obat antihipertensi yang ideal untuk penyandang diabetes mellitus sebaiknya memenuhi syarat- syarat yaitu :

- 1). Efektif menurunkan tekanan darah
- 2). Tidak mengganggu toleransi glukosa atau mengganggu respons terhadap hipo-hiperglikemia.
- 3). Tidak mempengaruhi fraksi lipid.
- 4). Tidak menyebabkan hipotensi postural, tidak mengurangi aliran darah tungkai, tidak meningkatkan risiko impotensi.
- 5). Bersifat kardio-protektif dan reno-protektif (Bakri, dkk., 2004).

Adapun obat yang digunakan untuk pasien hipertensi dengan diabetes mellitus adalah sebagai berikut :

(1) ACE Inhibitor.

ACE inhibitor sangat dianjurkan dalam mengendalikan diabetes. Obat ini merupakan pilihan pertama untuk penyakit hipertensi dengan kondisi diabetes. Rekomendasi ini berdasarkan fakta yang menunjukkan penurunan hipertensi yang berhubungan dengan komplikasi, termasuk penderita sakit jantung, peningkatan

penyakit ginjal, dan stroke. Terapi *ACE inhibitor* mungkin merupakan bahan antihipertensif yang sangat penting bagi pasien diabetes (Saseen dan Carter, 2005^a).

Beberapa studi mengatakan bahwa *ACE inhibitor* mungkin lebih efektif mengurangi risiko kardiovaskular dari anti hipertensi lain. Pada diabetes tipe 2 *ACE inhibitor* lebih baik dari CCBs, bagaimanapun satu dari penelitian UKPDS menemukan captopril sebanding dengan atenolol dalam mencegah kejadian kardiovaskular pada pasien diabetes tipe 2. *ACE inhibitor* mengurangi kematian dan kesakitan pada pasien dengan gagal ginjal dan mengurangi penyakit gagal ginjal kronik. Selain itu *ACE inhibitor* mengurangi aldosteron dan meningkatkan konsentrasi potasium (Saseen dan Carter, 2005^b).

ACE inhibitor amat berguna untuk nefropati diabetik, dimana dilatasi arteriol eferen memperlambat penurunan progresif fungsi ginjal dan dapat mengurangi proteinuria. Juga dapat memperbaiki sensitivitas insulin dan tanpa efek pada lipid atau urat dalam serum (Gray, dkk., 2006). Keuntungan tersebut diduga terjadi karena perbaikan hemodinamika intrarenal, dengan penurunan tahanan arterioler eferen glomeruler dan hasil penurunan tekanan kapiler intraglomeruler (Benowitz, 2002).

Angiotensin-converting Enzyme inhibitor (ACE inhibitor) merupakan Obat yang mempunyai efek vasodilator yang membantu menurunkan tekanan darah dengan menghambat substansi dalam darah yang menyebabkan pembuluh darah akan mengerut (konstriksi). Beberapa studi baru-baru ini menyatakan bahwa golongan obat ini lebih baik dari pada lainnya untuk mencegah stroke, penyakit

jantung dan penyakit ginjal pada pasien-pasien (terutama mereka yang diabetes) dengan faktor risiko untuk penyakit vaskular / pembuluh darah. Obat-obatan ini juga bermanfaat pada pasien dengan yang telah menderita penyakit jantung (Anonim, 2003).

Studi *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)* telah menilai sekitar 9.000 pasien yang pada risiko tinggi untuk kardiovaskular atau mempunyai sakit diabetes selama 4 sampai 6 tahun. Mereka mengacak ramipril (hingga 10 mg tiap hari) atau placebo. Sangat menarik, pasien ini tidak perlu semua yang punya hipertensi (139/77 mmHg). Kebanyakan dari pasien berisiko tinggi ini mempunyai CAD (*Coronary Artery Disease*) (81%), hiperkolesterolemia (66%), MI (*Myocardial Infarction*) sebelumnya (53%), atau diabetes (38%, kebanyakan tipe 2). Titik akhir utama (komposit dari MI, stroke, atau kematian karena kardiovaskular) berkurang 32% dengan ramipril ($P < 0,001$). Substudi HOPE menunjukkan bahwa pada 3.577 pasien diabetes, ramipril mengurangi kardiovaskular secara signifikan dan neuropati yang jelas.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) mengelompokkan diabetes tipe 2 dalam beberapa pemeriksaan klinis. Sama dengan penemuan dari pemeriksaan yang lain, komplikasi berkurang dengan kadar tekanan darah yang lebih rendah. Keuntungan tambahan dari *ACE inhibitor* pada diabetes adalah *ACE inhibitor* tidak mempunyai efek biokimia yang merugikan pada regulasi glukosa seperti agen yang lainnya. Selain itu, bukti menunjukkan bahwa *ACE inhibitor* lebih baik jika dibandingkan diuretik dalam mengurangi risiko kardiovaskular pada diabetes. Demikian pula, ketika *ACE inhibitor* secara langsung dibandingkan

dengan *CCB*, *ACE inhibitor* menunjukkan reduksi yang lebih baik pada kardiovaskular. Hasil dari Fosinopril versus Amlodpine *Cardiovascular Events Randomized Trial* (FACET) dan pemeriksaan *Appropriate Blood pressure Control in Diabetes (ABCD)* menunjukkan bahwa *ACE inhibitor* lebih mencegah kardiovaskular dibandingkan CCB (Saseen dan Carter, 2005^a).

(1) *Angiotensi II Reseptor Blocker (ARB)*.

ARB mempunyai kemiripan dengan *ACE inhibitor* yaitu merupakan obat pilihan pertama dalam pengobatan hipertensi dengan kondisi diabetes (Vijan dan hayward., 2003). ARB lebih disukai sebagai bahan pertama untuk mengontrol hipertensi pada diabetes. Secara farmakologis, ARB akan memberikan neproproteksi pada vasodilasi dalam efferent arteriol dari ginjal selain itu ARB juga meningkatkan sensitifitas insulin. Semua pasien diabetes dan hipertensi seharusnya dirawat dengan resimen antihipertensif yaitu ARB (Saseen dan Carter 2005^b). Selain itu Angiotensin II adalah vasokonstriktor dan memacu produksi aldosteron, sehingga menyekat produksinya (*ACE inhibitor*) atau terikat pada reseptornya (penyekat reseptor A II), menurunkan resistensi vaskular perifer, dengan efek minimal atau tanpa efek terhadap denyut jantung, atau volume cairan tubuh (Gray, dkk., 2006).

ARBs digunakan untuk mengurangi progresi pada diabetik nefropati, diabetes tipe 2 dengan proteinuria dan kejadian penyakit ginjal. ARBs merupakan antihipertensi yang menunjukkan bukti pengurangan kerusakan ginjal pada pasien diabetes tipe 2 dan nepropati. ADA (*American Diabetes Association*)

merekomendasikan ARBs untuk mengurangi nepropati pada pasien hipertensi, diabetes dan protenuria (Saseen dan Carter, 2005^b).

Angiotensin II reseptor blocker (ARB) merupakan golongan obat baru ini menunjukkan hasil yang cukup baik dan menjanjikan dalam menurunkan komplikasi-komplikasi yang berhubungan dengan tekanan darah tinggi. Mereka mempunyai efek yang mirip dengan *ACE inhibitor* meskipun lebih spesifik pada aksinya dan memiliki efek samping yang lebih sedikit. Meskipun penyekat beta, *ACE inhibitor* dan diuretik pada saat ini lebih sering digunakan untuk mengobati tekanan darah tinggi, *angiotensin II reseptor blocker* nampaknya akan lebih banyak lagi diresepkan di masa datang (Anonim, 2003).

(2) *Diuretics*

Perubahan metabolisme glukosa merupakan suatu komplikasi yang telah dikenal dari terapi diuretik, tetapi responya bermacam-macam. Pasien diabetes dan menunjukkan toleransi glukosa yang merusak kebanyakan eksagregat glukosa meningkat, tetapi efek ini juga terlihat pada pasien tanpa diabetes. Diabetes tidak dikontraindikasi dengan penggunaan diuretik (Saseen dan Carter, 2005^a). Salah satu diuretik yang digunakan adalah tiazid yang mana tiazid mempunyai efek vasodilatasi langsung pada arteriol yang menyebabkan efek hipotensif berkelanjutan (Anonim, 2003).

Tiazide type diuretic adalah aman pada diabetes baik digunakan sendiri maupun dikombinasikan. Berdasarkan temuan ini, peneliti di ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) terapi yang dimulai dengan kortalidon mengurangi kegagalan pada MI

(*Myocardial Infarction*) untuk terapi yang sama pada penggunaan lisinopril atau amlodipin. Kemungkinan kecenderungan untuk diuretik tipe tiazid adalah memperburuk hiperglikemik, tetapi kecenderungan itu dapat diperkecil dan tidak dapat menimbulkan beberapa kejadian kardiovaskular dibandingkan untuk obat-obat golongan lain (Chobanian, dkk., 2004).

Hasil studi ini dalam 5 tahun kemudian, dibandingkan dengan obat lainnya yang digunakan dalam studi ini, diuretik tidak hanya lebih efektif secara signifikan dalam menurunkan tekanan darah, namun juga dalam menurunkan risiko kejadian kardiovaskular (misalnya stroke, angina, gagal jantung). Kategori penghambat alfa dihentikan pada tahun 2000 karena kejadian kardiovaskular dan perawatan yang lebih tinggi dibandingkan dengan diuretik. Berdasarkan temuan ini, peneliti di ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) menyimpulkan bahwa terapi obat-obatan dengan hipertensi sebaiknya dimulai dengan diuretik (Anonim, 2003).

Tetapi Efek hiperglisemik dari diuretik tiazid nampaknya menunjukkan hilangnya potasium paralel. Pasien dengan penurunan konsentrasi serum potasium menunjukkan lebih mengganggu toleransi glukosa, dan suplementasi potasium dapat mencegah tiasida yang memicu hiperglisemia. Mempertahankan konsentrasi potasium serum normal pada pasien yang dirawat dengan terapi diuretik merupakan hal yang penting (Saseen dan Carter, 2005^b).

(3) *Beta Blocker (̑blocker).*

̑blocker mengurangi serangan jantung, perkembangan penyakit ginjal, dan stroke pada pasien diabetes. Obat ini dapat menghambat sekresi insulin dan

menyebabkan hiperglisemia, tetapi risiko rendah yang relatif dari efek ini biasanya lebih banyak dari pada reduksi potensial pada hipertensi yang berkaitan dengan komplikasi. Jika glukosa darah meningkat, dosis $\hat{\alpha}$ blocker dapat dikurangi atau dapat dilakukan terapi diabetes. Semua dapat dilakukan sehingga dapat menutup gejala hipoglisemia yang berkaitan dengan pelepasan epinefrin (misalnya, palpitasi, gemetar, rasa lapar), tetapi tidak mencegah hipoglisemia yang berhubungan dengan berkeringat. Ketika $\hat{\alpha}$ blocker tidak menyebabkan hipoglisemia, maka $\hat{\alpha}$ blocker dapat memperburuk hipoglisemia dan mungkin memperlambat proses penyembuhan dari hipoglisemia (Saseen dan Carter, 2005^a).

Risiko dari pencegahan dan potensiasi hipoglisemia adalah bukan kontraindikasi yang pasti. Walaupun $\hat{\alpha}$ blocker merupakan yang paling baik dihindari dalam insulin bebas diabetes tipe 1, $\hat{\alpha}$ blocker dapat digunakan jika bahan lain gagal atau jika penyakit yang terjadi bersamaan muncul maka dibenarkan menggunakan $\hat{\alpha}$ blocker. Karena hipoglisemia kurang umum bagi pasien diabetes tipe 2 yang mana tidak membutuhkan insulin, $\hat{\alpha}$ blocker mungkin kurang menimbulkan efek merugikan pada populasi ini. Semua pasien diabetes yang menggunakan terapi $\hat{\alpha}$ blocker harus diawasi secara hati-hati dengan mengukur kadar glukosa secara teratur dan menargetkan pendidikan pasien mengenai bagaimana tanda dan gejala hipoglisemia berubah. $\hat{\alpha}$ blocker non selektif harus dihindari pada pasien diabetes yang dikontrol secara ketat, khususnya yang menerima terapi insulin (Saseen dan Carter, 2005^a).

(4) *CCB (Calcium Channel Blocker).*

CCB direkomendasikan sebagai pilihan untuk merawat hipertensi pada pasien diabetes. CCB tidak mempengaruhi sensitivitas insulin atau metabolisme glukosa dan nampak menjadi obat antihipertensif yang ideal untuk pasien diabetes dan hipertensi. Bagaimanapun, bukti menunjukkan penurunan kardiovaskular dengan CCB pada pasien diabetes tidak meyakinkan sebagaimana antihipertensif yang lain (*diuretik, α -blocker, ACE inhibitor, dan ARB*).

CCB tidak nampak berbahaya bagi manusia dengan penyakit diabetes, dan reduksi stroke adalah keuntungan yang terbukti. Meskipun demikian, CCB dianggap sebagai bahan kedua setelah *diuretik tipe tiasid, α -blocker, inhibitor ACE, dan ARB*. Target tekanan darah pada diabetes adalah <130/80 mmHg. 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^a).

Tabel 3. Daftar Obat Antihipertensi: Efek Penting Yang Merugikan Pada Pasien Diabetes

Obat	Glukosa darah	Profil lipid	Impotens	Sensitivitas insulin	Proteinuria	Uraian
<i>ACE Inhibitor</i>	•	Netral	Jarang	•	•	Mungkin menyebabkan hiperkalemia pada pasien dengan fungsi ginjal rusak
<i>ARBs (angiotensin II reseptor blocker)</i>	•	Netral	Jarang	•	•	Mungkin menyebabkan berkurangnya batuk dibandingkan <i>ACE inhibitor</i> .
<i>β-blocker adrenergik</i>	••	• TG • HDL	+	•	•	Dapat memperpanjang dan menutupi gejala hipoglisemik (paling penting pada pasien dengan insulin dan DM tipe 1). Respon terhadap hormon regulator mungkin eksagregat untuk melawan efek α (misalnya aritmia, hipertensi). Bahan

Tabel 3. Lanjutan

						kardiovaskular mungkin lebih baik. Penyakit non ketosis hiperosmolar mungkin terjadi pada pasien dengan insulin endogenous. Perlawanan efek α mungkin • sirkulasi periperal.
<i>Diuretics tiasid</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 2. Untuk meminimalisasi efek metabolik, jangan melebihi 25 mg/hari HCTZ atau gunakan indapamid 2,5 mg/
<i>Calcium channel blocker</i>	Tidak ada	Netral	Jarang	Tanpa efek	Variabel	Nifedipin mungkin memperburuk proteinuria

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

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

ACE Inhibitor, angiotensin pengubah inhibitor enzim; Chol, kolesterol; DM, diabetes mellitus; HCTL, hidroklorotiasid; HDL-C, kolesterol lipoprotein densitas tinggi; LDL-C, kolesterol lipoprotein densitas rendah; TG, trigliserid (Carlisle, dkk., 2005).