

**EVALUASI PENGGUNAAN OBAT ANTIHIPERTENSI PADA  
PENDERITA HIPERTENSI DENGAN DIABETES MELLITUS DI  
INSTALASI RAWAT INAP RUMAH SAKIT UMUM DAERAH  
Dr. M. ASHARI PEMALANG TAHUN 2008**

**SKRIPSI**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Fakultas Farmasi  
Universitas Muhammadiyah Surakarta  
di Surakarta**

**Oleh**

**AULIA DESSI RENATASARI  
K100050242**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2009**

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Tekanan darah tinggi merupakan masalah kesehatan di dunia yang sangat penting dikarenakan angka kejadiannya yang tinggi. Prevalensi tekanan darah tinggi meningkat seiring dengan peningkatan usia (Ridjab, 2007). Diabetes mellitus merupakan masalah nasional, dimana diabetes mellitus tercantum dalam urutan nomor 4 dari prioritas penelitian nasional untuk penyakit degeneratif (prioritas pertama adalah penyakit kardiovaskular, kemudian disusul oleh penyakit serebrovaskuler, geriatri, diabetes mellitus, rematik, dan katarak) (Tjokropawiro, 1999). Peningkatan pendapatan perkapita dan perubahan gaya hidup, menyebabkan peningkatan prevalensi penyakit degeneratif, seperti penyakit jantung koroner (PJK), hipertensi, hiperlipidemia, diabetes dan lain-lain (Suyono, 2005)

Paling sedikit 17 juta orang di United States mempunyai diabetes mellitus dan 50 juta orang mempunyai hipertensi (Sowers, 2004). Beberapa perkiraan dari 49-69 juta orang dewasa di United States dengan resistensi insulin mempunyai hipertensi dan seperempat pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 mempunyai hipertensi (Torre *et al.*, 2006).

Diabetes dan hipertensi adalah faktor pengaruh yang penting untuk perkembangan penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal. Perkembangan hipertensi mempercepat risiko makrovaskular dan mikrovaskular pada diabetes mellitus tipe 1 sedangkan pada diabetes tipe 2, dengan bertambahnya umur, obesitas dan serangan penyakit ginjal dapat meningkatkan kejadian hipertensi (Sowers, 2004).

Terapi hipertensi sangat penting untuk menurunkan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular pada individu dengan diabetes mellitus (Anonim, 2002).

Karena terapi pengobatan yang diterima pasien hipertensi dengan diabetes mellitus sangat kompleks, maka perlu ketepatan terapi terutama dalam penggunaan obat harus disesuaikan sehingga dapat mengendalikan progresifitas komplikasi lain yang menyertai. Terapi dengan penggunaan obat terutama ditujukan untuk meningkatkan kualitas atau mempertahankan hidup pasien. Namun ada hal-hal yang tak dapat disangkal dalam pemberian obat yaitu kemungkinan terjadinya hasil pengobatan tidak seperti yang diharapkan (*Drug Related Problem*) (Tan, 2003). Penggunaan obat yang rasional adalah sangat penting dalam terapi pengobatan pasien untuk mencegah adanya kegagalan dalam terapi pengobatan.

Penggunaan obat yang rasional merupakan suatu upaya yang penting dalam rangka pemerataan obat dan keterjangkauannya oleh masyarakat. Proses pemilihannya yang senantiasa dilakukan secara konsisten mengikuti standar baku akan menghasilkan penggunaan obat yang sesuai dengan kriteria kerasionalannya (Sastramihardja, 1997). Penulisan resep yang tidak rasional selain menambah biaya, kemungkinan juga dapat menimbulkan efek samping yang semakin tinggi serta dapat menghambat mutu pelayanan (Ashadi, 1997)

Evaluasi penggunaan obat merupakan proses jaminan mutu resmi dan terstruktur yang dilaksanakan terus menerus, yang ditujukan untuk menjamin obat yang tepat, aman dan efektif. Penggunaan obat dalam waktu yang lama seperti pada penderita hipertensi dengan diabetes mellitus dapat meningkatkan reaksi obat yang merugikan. Oleh karena itu penggunaan obat pada penderita dengan kondisi tersebut

diatas perlu dipantau dan dievaluasi untuk menjamin penggunaan obat yang aman, tepat dan rasional (Mulyani, 2005).

Evaluasi penggunaan obat dalam penelitian ini ditinjau dari aspek tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, tepat dosis dan frekuensi pemberian, karena hanya tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, tepat dosis dan frekuensi pemberian yang terjangkau oleh peneliti, dan kriteria rasional yang lain selain membutuhkan waktu yang lama juga biaya yang tidak sedikit.

Penelitian dilakukan di Rumah sakit umum dr. M. Ashari Pemalang, karena peringkat hipertensi di Rumah Sakit umum d.r. M. Ashari menduduki peringkat 10 besar penyakit terbanyak. Penelitian tentang hipertensi maupun penelitian yang lebih spesifik tentang hipertensi dengan diabetes mellitus belum banyak dilakukan di Rumah sakit umum dr. M. Ashari Pemalang sehingga kasus tersebut perlu diambil sebagai bahan penelitian.

### **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

Apakah penggunaan obat antihipertensi pada penderita hipertensi dengan diabetes mellitus pada instalasi rawat inap di rumah sakit umum dr. M. Ashari Pemalang sudah rasional (tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien dan tepat dosis) ?

### **C. Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui ketepatan penggunaan obat antihipertensi pada pasien hipertensi dengan diabetes mellitus di instalasi rawat inap rumah sakit umum dr. M. Ashari Pematang tahun 2008 ditinjau dari aspek tepat indikasi, tepat obat, tepat pasien, tepat dosis.

### **D. Tinjauan Pustaka**

#### **1. Penggunaan obat rasional**

##### **a. Batasan/pengertian**

Penggunaan obat rasional bila:

- 1) Pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhannya.
- 2) Untuk periode waktu yang adekuat.
- 3) Dengan harga yang paling murah untuknya dan masyarakat.

Secara praktis penggunaan obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria:

- a) Tepat diagnosis.

Penggunaan obat disebut rasional jika diberikan untuk diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan dengan benar maka pemilihan obat akan terpaksa mengacu pada diagnosis yang keliru (Anonim<sup>b</sup>, 2006). Ketepatan diagnosis diperoleh melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium, dan pemeriksaan penunjang lainnya. Kekeliruan diagnosis akan mengakibatkan kekeliruan dalam memilih obat yang diperlukan (Sastramihardja, 1997)

b) Tepat indikasi

Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik (Anonim<sup>b</sup>, 2006). Ketepatan indikasi berkaitan dengan penentuan perlu tidaknya suatu obat diberikan pada kasus tertentu (Sastramihardja, 1997)

c) Tepat pemilihan obat

Keputusan untuk melakukan upaya terapi diambil setelah diagnosis ditegakkan dengan benar (Anonim<sup>b</sup>, 2006). Ketepatan jenis obat berkaitan dengan pemilihan kelas terapi dan jenis obat berdasarkan pertimbangan manfaat, keamanan, harga dan mutu. Sebagai acuannya bisa digunakan buku pedoman pengobatan (Sastramihardja, 1997)

d) Tepat dosis

Dosis, cara dan lama pemberian obat sangat berpengaruh terhadap efek terapi obat (Anonim<sup>b</sup>, 2006). Ketepatan dosis, cara dan lama pemberian diperoleh dengan mempertimbangkan sifat farmakokinetik dan farmakodinamik obat, kondisi pasien, manifestasi respons individual, kepatuhan penderita, dan sifat penyakitnya (Sastramihardja, 1997)

e) Tepat cara pemberian

Cara pemberian obat hendaknya dibuat sesederhana mungkin dan praktis agar mudah ditaati oleh pasien.

f) Tepat interval waktu pemberian

Makin sering frekuensi pemberian obat per hari (misalnya 4 kali sehari) semakin rendah tingkat ketaatan minum obat.

g) Tepat lama pemberian

Lama pemberian obat harus tepat sesuai dengan penyakitnya.

h) Waspada efek samping

Pemberian obat potensial menimbulkan efek samping, yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi.

i) Penilaian terhadap kondisi pasien

Respons individu terhadap efek obat sangat beragam. Hal ini lebih jelas terlihat pada beberapa jenis obat seperti teofilin, dan aminoglikosida. Pada penderita dengan kelainan ginjal, pemberian aminoglikosida sebaiknya dihindarkan karena resiko terjadinya nefrotoksik pada kelompok ini meningkat secara bermakna.

j) Tepat informasi

Informasi yang tepat dan benar dalam penggunaan obat sangat penting dalam menunjang keberhasilan terapi.

k) Tepat dalam melakukan upaya tindak lanjut

Pada saat memutuskan pemberian terapi harus sudah dipertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan, misalnya jika pasien tidak sembuh atau mengalami efek samping dosis obat perlu ditinjau ulang atau mengganti obatnya.

l) Obat yang efektif, aman dan mutu terjamin dan terjangkau

Untuk efektif dan aman dan terjangkau digunakan obat-obat dalam daftar obat esensial. Pemilihan obat dalam daftar obat esensial didahulukan dengan mempertimbangkan efektivitas, keamanan dan harganya oleh para pakar dibidang pengobatan dan klinis.

Untuk jaminan mutu, obat perlu diproduksi oleh produsen yang menerapkan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) dibeli melalui jalur resmi.

m) Tepat penyerahan obat (Dispensing)

Penggunaan obat rasional melibatkan juga dispenser sebagai penyerah obat dan pasien sebagai konsumen. Pada saat resep dibawa ke apotik atau tempat penyerahan obat di pukesmas, apoteker/asisten apoteker/petugas penyerah obat akan melaksanakan perintah dokter /peresep yang ditulis pada lembar resep untuk kemudian diberikan kepada pasien.

n) Pasien patuh

Ketidaktaatan minum obat umumnya terjadi pada kejadian berikut:

- (1). Jenis dan atau jumlah obat yang diberikan terlalu banyak.
- (2). Frekuensi pemberian obat per hari terlalu sering.
- (3). Jenis sediaan obat terlalu beragam (misal pada saat yang bersamaan pasien mendapat sirup, tablet, tablet hisap, dan obat inhalasi).
- (4). Pemberian obat dalam jangka panjang (misalnya pada penderita tuberkulosis, diabetes melitus, hipertensi, dan artritis).
- (5). Pasien tidak mendapatkan informasi/penjelasan yang cukup mengenai cara minum/menggunakan obat.
- (6). Timbul efek samping (misal ruam kulit dan nyeri lambung), atau efek ikutan (urine menjadi merah karena minum rifampisin) (Anonim<sup>b</sup>, 2006)

Proses pengobatan rasional secara umum terdiri dari enam tahap yaitu:

- (a). Menentukan masalah yang dihadapi penderita (*define the patient's problem*).
- (b). Menentukan tujuan terapi (*specify the therapeutic objective*).



- (c). Mengevaluasi kecocokan pengobatan secara individual (*verify the suitability of your personal treatment*).
- (d). Memulai pengobatan (*start the treatment*).
- (e). Memberikan informasi, instruksi dan kewaspadaan (*give information, instructions and warnings*).
- (f). Memonitor/hentikan pengobatan (*monitor/stop treatment*) (Sastramihardja, 1997)

## **2. Penggunaan obat yang tidak rasional**

Penggunaan suatu obat dikatakan tidak rasional jika kemungkinan dampak negatif yang diterima oleh pasien lebih besar dibanding manfaatnya.

Penggunaan obat yang tidak rasional dapat dikategorikan sebagai berikut:

- a. Peresepan berlebih (*over prescribing*)  
yaitu jika memberikan obat yang sebenarnya tidak diperlukan untuk penyakit yang bersangkutan.
- b. Peresepan kurang (*under prescribing*)  
yaitu jika pemberian obat kurang dari yang seharusnya diperlukan, baik dalam hal dosis, jumlah maupun lama pemberian.
- c. Peresepan majemuk (*multiple prescribing*)  
yaitu jika memberikan beberapa obat untuk satu indikasi penyakit yang sama.
- d. Peresepan salah (*incorrect prescribing*)  
Mencakup pemberian obat untuk indikasi yang keliru, untuk kondisi yang sebenarnya merupakan kontraindikasi pemberian obat, memberikan kemungkinan

risiko efek samping yang lebih besar, pemberian informasi yang keliru mengenai obat yang diberikan kepada pasien dan sebagainya (Anonim<sup>b</sup>, 2006).

e. Peresepan yang boros (*extravagant prescribing*)

Keadaan ini ditemukan pada pemberian obat yang harganya mahal (biasanya obat baru), padahal masih ada obat lama yang harganya lebih murah dengan manfaat dan keamanan yang sama.

Penggunaan obat yang tidak rasional mempunyai beberapa dampak negatif sebagai berikut:

- 1). Dampak terhadap mutu pengobatan dan pelayanan, yaitu menghambat upaya penurunan morbiditas dan mortalitas penyakit, serta mencerminkan bahwa mutu pengobatan masih kurang.
- 2). Dampak terhadap biaya pengobatan, yaitu pemberian obat tanpa indikasi, pada keadaan tidak memerlukan obat atau penggunaan obat yang mahal, menyebabkan pemborosan biaya obat.
- 3). Dampak terhadap efek samping dan efek lain yang tidak diharapkan, yaitu makin banyak obat yang digunakan makin besar risiko terjadinya efek samping atau kemungkinan terjadinya penularan penyakit/terjadinya syok anafilaktik.
- 4). Dampak psikosial, yaitu ketergantungan pasien terhadap intervensi obat atau persepsi yang keliru terhadap pengobatan, misalnya kebiasaan menyuntik atau pemberian obat nafsu makan (Sastramihardja, 1997)

### **3. Diabetes mellitus dan Hipertensi**

#### **a. Hipertensi**

##### 1). Definisi hipertensi

Hipertensi adalah kondisi dimana jika tekanan darah sistole 140 mm Hg atau lebih tinggi dan tekanan darah diastole 90 mm Hg atau lebih tinggi (Chobanian *et al.*, 2004)

##### 2). Klasifikasi etiologis

Hipertensi dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologi yaitu dengan penyebab yang tidak diketahui (hipertensi esensial/ primer atau idiopatik) atau diketahui (hipertensi sekunder). Sebagian besar kasus hipertensi diklasifikasikan sebagai esensial, tetapi kemungkinan penyebab yang melatarbelakanginya harus selalu ditentukan.

##### a). Hipertensi esensial

Hipertensi esensial atau hipertensi primer atau idiopatik adalah hipertensi tanpa kelainan dasar patologi yang jelas. Lebih dari 90% kasus merupakan hipertensi esensial. Penyebabnya multifaktorial meliputi faktor genetik dan lingkungan. Faktor genetik mempengaruhi kepekaan terhadap natrium, kepekaan terhadap stress, reaktivitas pembuluh darah terhadap vasokonstriktor, resistensi insulin dan lain-lain. Sedangkan yang termasuk faktor lingkungan antara lain diet, kebiasaan merokok, stress emosi, obesitas dan lain-lain.

b). Hipertensi sekunder

Meliputi 5-10% kasus hipertensi. Termasuk dalam kelompok ini antara lain hipertensi akibat penyakit ginjal (hipertensi renal), hipertensi endokrin, kelainan syaraf pusat, obat-obatan dan lain-lain (Nafrialdi, 2007)

Tabel 1. Klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa menurut JNC VII

Klasifikasi tekanan darah	Tekanan darah sistolik (mmHG)	Tekanan darah diastolik (mmHG)
Normal	< 120	Dan <80
Prehipertensi	120-139	Atau 80-89
Hipertensi stage 1	140-159	90-99
Hipertensi stage 2	≥160	Atau ≥100

3). Diagnosis hipertensi

- a). Klasifikasi berdasarkan hasil rata-rata pengukuran tekanan darah yang dilakukan minimal 2 kali tiap kunjungan pada 2 kali kunjungan atau lebih dengan menggunakan *cuff* yang meliputi minimal 80% lengan atas pada pasien dengan posisi duduk dan telah beristirahat 5 menit.
- b). Pengukuran pertama harus pada kedua sisi lengan untuk menghindari kelainan pembuluh darah perifer.
- c). Pengukuran tekanan darah pada waktu berdiri diindikasikan pada pasien dengan risiko hipotensi postural (lanjut usia, pasien DM, dan lain-lain).
- d). Faktor risiko kardiovaskular:
  - (1). Hipertensi.
  - (2). Merokok.
  - (3). Obesitas (IMT>30).
  - (4). Inaktivitas fisik.

- (5). Dislipidemia.
- (6). Diabetes mellitus.
- (7). Mikroalbuminuria atau LFG<60 ml.
- (8). Usia (laki-laki>55 tahun, perempuan >65 tahun).
- (9). Riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskular dini (laki-laki<55 tahun atau perempuan <65 tahun).
- (10). Kerusakan organ sasaran:
  - (a). Jantung: hipertrofi ventrikel kiri, angina atau riwayat infark miokard, riwayat revaskularisasi koroner, gagal jantung.
  - (b). Otak: stroke atau *transient ischemic attack* (TIA)
  - (c). Penyakit ginjal kronik
  - (d). Penyakit arteri perifer
  - (e). Retinopati
- (11). Penyebab hipertensi yang telah diidentifikasi: *sleep apnea*, akibat obat atau berkaitan dengan obat, penyakit ginjal kronik, aldosteronisme primer, penyakit renovaskular, terapi steroid kronik dan sindrom cushing, feokromasitoma, koarktasi aorta, penyakit tiroid atau paratiroid (Rani *et al.*, 2006).

#### **b. Diabetes mellitus**

##### 1). Definisi diabetes mellitus

Diabetes mellitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kerusakan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes mellitus berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi (kelainan fungsi tubuh), kegagalan dari

berbagai organ tubuh terutama mata, ginjal, syaraf, jantung dan pembuluh darah (Anonim<sup>a</sup>, 2006)

2). Klasifikasi etiologis diabetes mellitus

a). Diabetes mellitus tipe 1

(destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut)

(1). Autoimun

(2). Idiopatik

b). Diabetes mellitus tipe 2

(bervariasi mulai yang terutama dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang terutama defek sekresi insulin disertai resistensi insulin)

c). Diabetes mellitus tipe lain

(1). Defek genetik fungsi sel beta

(2). Defek genetik kerja insulin

(3). Penyakit Eksokrin

(4). Endokrinopati

(5). Karena obat /zat kimia

(6). Infeksi

(7). Sebab imunologi yang jarang

(8). Sindroma genetik lain yang berkaitan dengan diabetes mellitus

d). Diabetes Mellitus Gestasional (Kehamilan) (Soegondo *et al.*, 2006)

### 3). Gejala dan diagnosis

#### a). Gejala diabetes

Gejala klasik diabetes adalah rasa haus yang berlebihan, sering kencing terutama pada malam hari, banyak makan serta berat badan yang turun dengan cepat, lemah, kesemutan pada jari tangan dan kaki, cepat lapar, gatal-gatal, penglihatan jadi kabur, gairah seks menurun, luka sukar sembuh, pada ibu-ibu sering melahirkan bayi di atas 4 kg (Suyono, 2005)

#### b). Diagnosis

Diagnosis diabetes dipastikan bila:

- (a). Terdapat keluhan khas diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya) disertai dengan satu nilai pemeriksaan glukosa darah tidak normal (glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl atau glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl).
- (b). Terdapat keluhan khas yang tidak lengkap atau terdapat keluhan tidak khas (lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi, pruritus vulvae) disertai dengan dua nilai pemeriksaan glukosa darah tidak normal (glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl dan/atau glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl yang diperiksa pada hari yang sama atau pada hari yang berbeda) (Suyono, 2005)

Salah satu faktor risiko DM sebagai berikut:

- (1). Usia  $\geq 45$  tahun.
- (2). Usia lebih muda, terutama dengan IMT  $> 23$  kg/m<sup>2</sup>, yang disertai dengan faktor risiko:

- (a). Kebiasaan tidak aktif.
- (b). Turunan pertama dari orang tua dengan DM.
- (c). Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi > 4000 gram, atau riwayat DM-gestasional.
- (d). Hipertensi ( $\geq 140/90$  mmHg).
- (e). Kolesterol HDL  $\leq 35$  mg/dl dan atau trigliserida  $\geq 250$  mg/dl.
- (f). Menderita *polycystic ovarial syndrome* (PCOS) atau keadaan klinis lain yang terkait dengan resistensi insulin.
- (g). Adanya riwayat toleransi glukosa yang terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya.
- (h). Memiliki riwayat penyakit kardiovaskular (Soegondo *et al.*, 2006)

#### **4. Hubungan hipertensi dengan diabetes mellitus**

Hubungan antara hipertensi dengan diabetes mellitus sangat kuat karena beberapa kriteria yang sering ada pada pasien hipertensi yaitu peningkatan tekanan darah, obesitas, dislipidemia dan peningkatan glukosa darah (Saseen and Carter, 2005). Hipertensi adalah suatu faktor resiko yang utama untuk penyakit kardiovaskular dan komplikasi mikrovaskular seperti nefropati dan retinopati (Anonim<sup>c</sup>, 2006). Prevalensi populasi hipertensi pada diabetes adalah 1,5-3 kali lebih tinggi daripada kelompok pada non diabetes. Diagnosis dan terapi hipertensi sangat penting untuk mencegah penyakit kardiovaskular pada individu dengan diabetes (Anonim, 2002). Pada diabetes tipe 1, adanya hipertensi sering diindikasikan adanya diabetes nefropati. Pada kelompok ini, penurunan tekanan darah dan angiotensin converting enzym menghambat kemunduran pada fungsi ginjal (Thomas, 2003).



Pada diabetes tipe 2, hipertensi disajikan sebagai sindrom metabolit (yaitu obesitas, hiperglikemia, dyslipidemia) yang disertai oleh tingginya angka penyakit kardiovaskular (Anonim<sup>c</sup>, 2006)

#### **a. Patofisiologi**

Pada orang dengan diabetes mellitus, hipertensi berhubungan dengan resistensi insulin dan abnormalitas pada sistem renin-angiotensin dan konsekuensi metabolik yang meningkatkan morbiditas. Abnormalitas metabolik berhubungan dengan peningkatan diabetes mellitus pada kelainan fungsi tubuh/ disfungsi endotelial. Sel endotelial mensintesis beberapa substansi bioaktif kuat yang mengatur struktur fungsi pembuluh darah. Substansi ini termasuk nitrit oksida, spesies reaktif lain, prostaglandin, endothelin, dan angiotensin II.

Pada individu tanpa diabetes, nitrit oksida membantu menghambat atherogenesis dan melindungi pembuluh darah. Namun bioavailabilitas pada endothelium yang diperoleh dari nitrit oksida diturunkan pada individu dengan diabetes mellitus.

Hiperglikemia menghambat produksi endothelium, mensintesis aktivasi dan meningkatkan produksi superoksid anion yaitu sebuah spesies oksigen reaktif yang merusak formasi nitrit oksida. Produksi nitrit oksida dihambat lebih lanjut oleh resistensi insulin, yang menyebabkan pelepasan asam lemak berlebih dari jaringan adipose. Asam lemak bebas, aktivasi protein kinase C, menghambat phosphatidylinositol-3 dan meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif.

Semua mekanisme ini secara langsung mengurangi bioavailabilitas (Rodbard, 2007)

**b. Sasaran**

- 1). Pasien dengan diabetes perlu diperlakukan pada tekanan darah sistolik <130 mmHg.
- 2). Pasien dengan diabetes perlu diperlakukan pada tekanan darah diastolik <80 mmHg (Anonim<sup>c</sup>, 2006)

**c. Terapi hipertensi dengan diabetes mellitus**

- 1). Terapi non-farmakologis

Pengobatan non farmakologis berupa pengurangan asupan garam, penurunan berat badan bagi pasien gemuk dan olahraga (Bakri, 2003)

- 2). Terapi farmakologis

Menurut JNC VII, pengobatan dengan diuretik, *ACE inhibitor*, beta blocker, angiotensin reseptor bloker, dan calcium antagonist mempunyai manfaat pada terapi hipertensi pada diabetes tipe 1 dan tipe 2 (Chobanian *et al.*, 2004). Obat antihipertensi yang ideal untuk penyandang diabetes mellitus sebaiknya memenuhi syarat-syarat:

- a). Efektif menurunkan tekanan darah
- b). Tidak mengganggu toleransi glukosa atau mengganggu respons terhadap hipoglikemia
- c). Tidak mempengaruhi fraksi lipid
- d). Tidak menyebabkan hipotensi postural, tidak mengurangi aliran darah tungkai, tidak meningkatkan risiko impotensi
- e). Bersifat kardio-protektif dan reno-protektif (Bakri, 2003)

(1). Diuretik

(a). Mekanisme

Diuretik bekerja meningkatkan ekskresi natrium, air dan klorida sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler. Akibatnya terjadi penurunan curah jantung dan tekanan darah. Selain itu beberapa diuretik juga menurunkan resistensi perifer sehingga menambah efek hipotensinya. Efek ini diduga akibat penurunan natrium di ruang interstisial dan di dalam sel otot polos pembuluh darah yang selanjutnya menghambat influks kalsium (Nafrialdi *et al.*, 2007)

(b). Manfaat

Diuretik thiazid bermanfaat pada diabetes, bisa sendiri atau sebagai bagian dari regimen terapi yang dikombinasikan. Terapi dengan *klortalidon* menurunkan titik akhir primer pada penyakit jantung kronis fatal dan infark miokard untuk tingkat derajat yang sama sebagai dasar terapi pada *lisinopril* atau *amlodipin*. Perhatian potensial adalah kecenderungan dari diuretik tipe thiazid untuk hiperglikemia buruk, tetapi efek yang ditunjukkan kecil dan tidak memproduksi kejadian kardiovaskular dibandingkan golongan obat yang lain (Chobanian *et al.*, 2004)

(2). ACE Inhibitor (ACEI)

(a). Mekanisme

*ACE-inhibitor* menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron. Selain itu, degradasi bradikinin dalam darah meningkat dan berperan dalam efek vasodilatasi *ACE-inhibitor*. Vasodilatasi secara tidak langsung akan menurunkan tekanan darah,

sedangkan berkurangnya aldosteron akan menyebabkan ekskresi air dan retensi kalium (Nafrialdi *et al.*, 2007)

(b). Manfaat

Terapi dengan *ACE Inhibitor* juga komponen yang penting pada regimen untuk mengontrol tekanan darah pada pasien diabetes. *ACE Inhibitor* digunakan sendiri untuk menurunkan tekanan darah tetapi lebih banyak efektif ketika dikombinasikan dengan diuretik tiazid atau obat antihipertensi lain (Chobanian *et al.*, 2004)

(3). Angiotensin reseptor bloker (ARB)

(a). Mekanisme

Dengan mencegah efek angiotensin II, senyawa antagonis reseptor angiotensin II ( *losartan, kandesartan, irbesartan, valsartan dan erprosartan*) merelaksasi otot polos sehingga mendorong vasodilatasi, meningkatkan ekskresi garam dan air di ginjal, menurunkan volume plasma, dan mengurangi hipertropi sel (Oates *et al.*, 2008)

(b). Manfaat

Angiotensin reseptor bloker memproduksi perbaikan lebih besar dibandingkan dengan beta bloker pada 1,195 pasien dengan diabetes, termasuk menurunkan 37% mortalitas pada kejadian kardiovaskular. *ACE inhibitor* dan *angiotensin reseptor bloker* mempunyai efek yang baik pada fungsi renal dan memperbaiki sensitivitas insulin, oleh karena itu *ACE Inhibitor dan* angiotensin reseptor bloker adalah pilihan utama dan ideal pada terapi pasien dengan diabetes dengan hipertensi (Torre *et al.*, 2006)

#### 4). Beta bloker

##### (a). Mekanisme

- (1). Penurunan denyut jantung dan kontraktilitas miokard sehingga menurunkan curah jantung.
- (2). Hambatan sekresi renin di sel-sel jukstaglomeruler ginjal dengan akibat penurunan produksi angiotensin II
- (3). Efek sentral yang mempengaruhi aktivitas saraf simpatis, perubahan pada sensitivitas baroreseptor, perubahan aktivitas neuron adrenergik perifer dan peningkatan biosintesis prostasiklin.

##### b). Manfaat

Beta bloker, terutama beta-1 selektif agen, bermanfaat pada diabetes sebagai bagian pada terapi beberapa obat, tetapi sebagai monoterapi nilai mereka kurang jelas. Meskipun beta bloker menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan pada homeostasis glukosa pada diabetes, termasuk sensitivitas insulin yang buruk, dan penutup potensi epinefrin menengahi gejala dari hipoglikemia, masalah ini biasanya mudah di tangani dan bukan kontraindikasi yang absolut untuk penggunaan *beta bloker* (Chobanian *et al.*, 2004)

#### (5). Calsium channel bloker (CCB)

##### (a). Mekanisme

Antagonis kalsium menghambat influks kalsium pada sel otot polos pembuluh darah dan miokard. Di pembuluh darah, antagonis kalsium terutama menimbulkan relaksasi arteriol, sedangkan vena kurang dipengaruhi. Penurunan resistensi perifer ini sering diikuti oleh reflek takikardia dan vasokonstriksi, terutama

bila menggunakan golongan dihidropiridin kerja pendek (*nifedipin*). Sedangkan *diltiazem* dan *verapamil* tidak menimbulkan takikardi karena efek kronotropik negatif langsung pada jantung (Nafrialdi *et al.*, 2007)

(b). Manfaat

Calcium channel bloker digunakan pada diabetes, sebagai bagian kombinasi terapi untuk mengontrol tekanan darah. Calcium channel bloker menurunkan kejadian penyakit kardiovaskular pada diabetes dibandingkan plasebo pada beberapa hasil percobaan klinik (Chobanian *et al.*, 2004)

Table 2. Petunjuk pemilihan obat pada *Compelling indication* (Chobanian *et al.*, 2004)

Compelling indication	Obat Rekomendasi					
	Diuretik	$\beta$ -bloker	ACEI	ARB	CCB	Aldosteron antagonis
Gagal jantung	√	√	√	√		√
Infark miokard		√	√			√
Risiko Penyakit jantung koroner	√	√	√		√	
Diabetes mellitus	√	√	√	√	√	
Penyakit ginjal kronis			√	√		
Pencegahan Stroke Kambuhan	√		√			