

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) adalah kelompok gangguan metabolisme yang memiliki glukosa darah meningkat secara kronis sebagai ciri utamanya (DiPiro *et al.*, 2020) Biasanya diabetes mellitus juga terjadi ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin dan didiagnosis dengan mengamati peningkatan kadar glukosa dalam darah (Azis *et al.*, 2020). Diabetes adalah suatu kondisi dimana glukosa terkonsentrasi di dalam darah terlalu tinggi karena tubuh tidak dapat menggunakannya dengan benar. Hal ini karena pankreas tidak menghasilkan insulin, atau tidak cukup insulin, untuk membantu glukosa masuk ke sel-sel tubuh atau bila insulin yang diproduksi tidak bekerja benar (dikenal sebagai resistensi insulin) (Wiffen *et al.*, 2017).

Diabetes Mellitus merupakan penyakit yang tersembunyi sebelum muncul gejala yang tampak seperti mudah lapar, haus, dan sering buang air kecil. Gejala tersebut seringkali disadari ketika pasien sudah merasakan keluhan, sehinggadisebut dengan *The Silent Killer* (Isnaini & Ratnasari, 2018). Menurut *American Diabetes Association* (ADA) Tahun 2016 diabetes mellitus sangatlah kompleks dan penyakit kronik yang memerlukan perawatan medis secara berlanjut dengan strategi pengontrolan indeks glikemik berdasarkan multifaktor resiko.

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Menurut *American Diabetes Mellitus* (ADA) Tahun 2016), klasifikasi diabetes mellitus yaitu diabetes *mellitus* tipe 1, diabetes mellitus tipe 2, diabetes mellitus gestasional dan diabetes mellitus tipe lain. Namun jenis diabetes mellitus yang paling umum yaitu diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2.

Tabel 2.1 Klasifikasi Diabetes Melitus Berdasarkan Etiologi

Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut 1. Autoimun 2. Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin

Diabetes mellitus tipe lain seperti (Insipidus, Insipidus nefrogenik, Insipidus sentral)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Defek genetik fungsi sel beta 2. Defek genetik kerjainsulin 3. Penyakit eksokrin pankreas 4. Endokrinopati 5. Karena obat atau zat kimia 6. Infeksi 7. Sebab imunologi yang jarang 8. Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes mellitus gestasional	Suatu kondisi dimana terjadi ketidak tahanan terhadap glukosa (<i>intolerance glucose</i>) pada wanita hamil. Wanita yang diketahui menderita diabetes mellitus sebelum hamil tidak dikategorikan dalam diabetes mellitus tipe ini.

(Sumber : K Safira, 2018)

2.1.3 Etiologi Diabetes Mellitus

Etiologi diabetes mellitus yaitu:

a. Usia

Usia 45 tahun keatas banyak menderita DM hal ini disebabkan oleh faktor degeneratif menurunnya fungsi tubuh, khususnya kemampuan dari sel betadalam memproduksi insulin untuk memetabolisme glukosa (Rendy & Margareth, 2019).

b. Genetik

Kecenderungan genetik ini ditentukan pada individu yang memiliki tipe antigen HLA (*Human Leucocyte Antigen*) tertentu. HLA merupakan kumpulan gen yang bertanggung jawab atas antigen transplantasi oleh proses imun lainnya (Rendy & Margareth, 2019).

c. Lingkungan/Pola hidup

Faktor eksternal yang dapat memicu destruksi sel beta pankreas sebagai contoh hasil penyelidikan menyatakan bahwa virus atau toksin tertentu dapat memicu proses autoimun yang dapat menimbulkan destruksi sel betapankreas (Rendy & Margareth, 2019).

d. Obesitas

Pengurangan berat badan seringkali dikaitkan dengan perbaikan dalam sensitivitas insulin dan pemulihan toleransi glukosa. Obesitas terjadi karena tubuh kelebihan lemak minimal 20% dari berat badan ideal (Rendy & Margareth, 2019).

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus Tipe 1

Perjalanan DM tipe 1 dimulai pada gangguan katabolik dimana insulin yang bersirkulasi sangat rendah atau tidak ada, glukagon plasma meningkat, dan sel beta pankreas gagal untuk merespon semua rangsangan sekresi insulin. Pankreas menunjukkan infiltrasi limfositik dan penghancuran sel-sel yang mensekresi insulin dari pulau Langerhans, menyebabkan kekurangan insulin (Mutia et al., 2018). Defisiensi insulin absolut memiliki banyak konsekuensi fisiologis, termasuk gangguan ambilan glukosa ke dalam sel otot dan adipositas tidak adanya efek penghambatan pada produksi glukosa hepar, lipolisis, dan ketogenesis. Defisiensi insulin yang ekstrim menyebabkan diuresis osmotik dan dehidrasi serta peningkatan kadar asam lemak bebas dan diabetes ketoasidosis (DKA), yang dapat mengancam jiwa (Jaberi et al., 2019). Ketika massa sel beta menurun, sekresi insulin menurun sampai insulin yang tersedia tidak lagi cukup untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal. Setelah 80-90% sel-sel beta dihancurkan, hiperglikemia berkembang dan DM dapat didiagnosis. Saat ini, autoimunitas dianggap sebagai faktor utama dalam patofisiologi DM tipe 1. Pada individu yang rentan secara genetik, infeksi virus dapat menstimulasi produksi antibodi terhadap protein virus yang memicu respons autoimun terhadap molekul sel beta antigen yang serupa (Halawa, 2016).

Diabetes Mellitus Tipe 2

Pankreas adalah sebuah kelenjar yang letaknya dibelakang lambung yang didalamnya terdapat kumpulan sel-sel beta yang memproduksi hormon insulin yang berperan dalam mengatur kadar glukosa dalam tubuh. Glukosa terbentuk dari karbohidrat, protein dan lemak yang kemudian akan diserap melalui dinding usus dan disalurkan ke dalam jaringan hati dan otot sebagai glikogen. Diabetes mellitus tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang disebabkan dua hal yaitu penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin yang disebut dengan resistensi insulin dan penurunan kemampuan sekresi insulin sel beta di pankreas untuk mensekresi insulin. Diabetes mellitus tipe 2 diawali akibat dari sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal, keadaan ini disebut dengan resistensi

insulin. Penyebab resistensi insulin adalah faktor obesitas, gaya hidup yang kurang gerak dan penuaan. Pada DM tipe 2 dapat terjadi akibat dari gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan, tetapi tidak terjadi kerusakan sel-sel beta di pankreas secara autoimun. Sel-sel beta di pankreas mensekresi insulin dalam 2 fase. Fase pertama sekresi insulin terjadi setelah stimulasi atau rangsangan glukosa yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah dan fase kedua terjadi sekitar 20 menit setelahnya. Pada awal perkembangan DM tipe 2, sel-sel beta di pankreas menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama yaitu insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin yang selanjutnya apabila tidak ditangani dengan cepat akan terjadi kerusakan sel-sel beta di pankreas yang terjadi secara progresif yang disebut dengan defisiensi insulin, sehingga akhirnya memerlukan insulin eksogen (Decroli, 2019).

2.1.5 Manifestasi Klinis Diabetes Mellitus

Manifestasi klinis DM tipe 1 dan DM tipe 2 berbeda. Meskipun DM tipe 1 dapat berkembang pada semua usia, kebanyakan pasien di diagnosis sebelumnya pada usia 20. Pasien dengan DM tipe 1 sering kurus atau kurus pada saat diagnosis. Dengan tidak adanya suplai insulin yang memadai, pasien dengan DM tipe 1 rentan berkembang menjadi ketoasidosis dan banyak yang awalnya muncul dengan DKA (DiPiro *et al*, 2020). Gejala yang muncul dari ketoasidosis diabetikum (DKA) yaitu mual, muntah, sakit perut, dehidrasi, dan sesak napas (sekunder setelah mencoba sistem pernapasan untuk mengkompensasi asidosis metabolik disebabkan oleh keton) dan dalam kasus ekstrim, koma (Whittlesea & Hodson, 2019). Gejala awal yang paling umum adalah poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan, dan kelesuan disertai hiperglikemia (DiPiro *et al*, 2017).

Menurut Rendy & Margareth Tahun 2019 gejala diabetes mellitus adalah kadar glukosa darah pada waktu puasa lebih dari 120 mg/dl dan kadar glukosa darah dua jam sesudah makan lebih dari 200 mg/dl. Mayoritas pasien DM tipe 2 tidak bergejala atau mengidap DM tipe 2 hanya kelelahan ringan pada saat diagnosis.

Banyak pasien yang kebetulan diketahui mengidap DM tipe 2 berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium rutin (misalnya, glukosa plasma atau A1C) atau perkembangan komplikasi (misalnya miokard infark, stroke, gangguan ginjal). Kemungkinan besar ada hiperglikemia ringan bertahun-tahun sebelum diagnosis dan dengan demikian menjelaskan mengapa mikrovaskular dan komplikasi makrovaskuler sering muncul pada saat diagnosis (DiPiro *et al*, 2020). Pasien seringkali asimtomatik dan dapat didiagnosis sekunder dari darah yang tidak berhubungan pengujian. Kelesuan, poliuria, nokturia, dan polidipsia dapat ditemukan. Penurunan berat badan yang signifikan kurang umum, kebanyakan pasien kelebihan berat badan atau obesitas (DiPiro *et al*, 2017).

2.1.6 Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis dapat ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar gula darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara senzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer (Soelistijo *et al.*, 2019). Tingkat glukosa darah normal untuk orang tanpa diabetes biasanya 4-7 mmol/L. Bagi penderita diabetes, biasanya tidak dapat mempertahankan kadar glukosa secara efektif dan perubahannya cenderung lebih besar dan lebih sering (Fried and Carlton, 2020). Diagnosis klinis DM umumnya apabila ada gejala klasik DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan yang tidak jelas penyebabnya. Keluhan ini yang mungkin disampaikan penderita antara lain badan terasa lemah, sering kesemutan, gatal-gatal, penglihatan kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan pruritus vulvae pada wanita. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria (Soelistijo *et al.*, 2019).

Diagnosis diabetes dapat dibuat dengan menggunakan salah satu kriteria berikut:

1. Glukosa plasma puasa (FPG) ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Puasa diartikan sebagai tidak ada asupan kalori selama minimal 8 jam.
2. Hemoglobin A1c (A1c) $\geq 6,5\%$ (0,065; 48 mmol/L). Pengujian harus dilakukan di laboratorium dengan menggunakan metode bersertifikat

National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) dan distandarisasi dengan pengujian DCCT.

3. Kadar glukosa plasma acak ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) ditambah dengan gejala klasik diabetes. pada pasien dengan gejala klasik hiperglikemia atau krisis hiperglikemia.
4. Glukosa plasma 2 jam ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) selama tes toleransi glukosa oral (OGTT) 75-g. Tes harus dilakukan seperti yang telah dijelaskan oleh WHO menggunakan beban glukosa yang mengandung setara dengan 75 g glukosa anhidrat yang dilarutkan dalam air.

Diagnosis menggunakan kriteria 1-3 diatas memerlukan dua hasil tes abnormal dari sampel glukor yang salam dalam dua sampel uji terpisah (Dipiro et al., 2020). Menurut Perkeni (2019), hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok pradiabetes yang meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebagai berikut:

1. Glukosa darah puasa terganggu (GDPT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam < 140 mg/dL;
2. Toleransi glukosa terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL;
3. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
4. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4%.

2.2 Hipertensi

2.2.1 Definisi

Hipertensi atau biasa dikenal sebagai tekanan darah tinggi, adalah tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg (Saputra & Anam, 2016). Biasanya hipertensi ini berhubungan erat dengangguan metabolik, hormonal, dan merupakan resiko utama untuk penyakit jantung koroner (Aziz & Arofiati, 2019). Dikatakan bahwa seseorang terkena hipertensi tidak hanya melakukan satu

kali pengukuran, akan tetapi harus melakukan pengukuran dua kali atau lebih pada waktu yang berbeda. Waktu yang paling tepat untuk melakukan pengukuran tekanan darah adalah saat istirahat dan diusahakan dalam keadaan duduk atau berbaring (Anam, 2016). Berdasarkan *Eighth Joint National Committee* (JNC 8), target pengobatan dari pasien hipertensi adalah <140/90 mmHg untuk usia <60 tahun dan <150/90 mmHg usia >60 tahun. Akan tetapi, pada pasien hipertensi yang disertai DM atau penyakit ginjal kronik, target tekanan darah harus mencapai <140/90 mmHg di segala usia (Efendi & Larasati, 2017).

Hipertensi berasal dari kata hiper dan tensi. Hiper artinya berlebihan, tensi artinya tekanan/tegangan. Apabila di definisikan secara keseluruhan hipertensi adalah suatu gangguan pada sistem peredaran darah yang dapat menyebabkan naiknya tekanan darah diatas nilai normal (Anam, 2016). Menurut *American Society of Hypertension* (ASH), hipertensi adalah gejala atau sindrom kardiovaskular yang disebabkan oleh penyakit kompleks dan saling berhubungan, sedangkan menurut WHO hipertensi mengacu pada peningkatan tekanan darah sistolik, yaitu lebih dari atau sama dengan 160 mmHg dan atau peningkatan tekanan darah diastolik sama atau lebih besar dari 95 mmHg (Nuraini, 2015). Hipertensi atau biasa disebut sebagai *the silent killer* merupakan salah satu penyakit yang tidak menular, dan menjadi masalah kesehatan yang sangat serius (Pristiyantoro & Fachry, 2015).

2.2.2 Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi hipertensi menurut JNC 7 dengan batasan usia diatas 18 tahun sebagai berikut:

Tabel 2.3 Klasifikasi Hipertensi menurut JNC 7 (Sessen dan Carter, 2005)

Klasifikasi Tekanan Darah	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Pra-hipertensi	120-139	80-89
Hipertensi stage I	140-159	90-99
Hipertensi stage II	> 160	>100
Hipertensi Sistolik Terisolasi	>140	<90

2.2.3 Etiologi

Menurut etiologinya, hipertensi digolongkan menjadi dua macam, yaitu:

a. Hipertensi primer

Penyebab pasti dari hipertensi primer belum dapat diketahui, sementara penyebab sekunder dari hipertensi esensial juga tidak ditemukan. Pada hipertensi primer tidak ditemukan penyakit renovaskular, gagal ginjal maupun penyakit lainnya, genetik setara menjadi bagian dari penyebab timbulnya hipertensi primer termasuk stress, alkohol, merokok, lingkungan dan gaya hidup (Copeland et al., 2018)

b. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder merupakan jenis hipertensi yang penyebabnya dapat diketahui seperti kelainan pembuluh darah ginjal, gangguan kelenjar tiroid (hipertiroid), hiperaldosteronisme, penyakit parenkimal (Huang et al., 2019). Hipertensi jenis ini terjadi kurang dari 10% dari jumlah seluruh kasus kenaikan tekanan darah yang persisten. Penyebab yang paling umum adalah terjadinya disfungsi ginjal akibat penyakit ginjal kronis. Selain itu, beberapa jenis obat-obatan dan substansi makanan juga dapat menjadi penyebab terjadinya hipertensi sekunder ini, seperti beberapa jenis steroid, NSAID (*inhibitor COX-2*), fenilpropanolamin dan analognya dan sebagainya (Dipiro, 2008).

2.2.4 Patofisiologi Hipertensi

Dalam kondisi normal, tekanan darah dalam tubuh diatur oleh banyak faktor, oleh karena itu, banyak kemungkinan gangguan yang mungkin menyebabkan terjadinya kenaikan tekanan darah. Faktor-faktor pengatur tekanan darah tersebut di antaranya sistem *Renin-Angiotensin-Aldosterone* (RAA), hormon-hormon pengatur keseimbangan natrium, kalium, dan kalsium, serta mekanisme neurologis.

Sistem RAA merupakan sistem endogen pengatur keseimbangan cairan, natrium, dan kalium, yang tidak termasuk dalam komponen regulasi tekanan darah di dalam tubuh. Sistem ini sendiri dikendalikan oleh ginjal. Pada bagian arteriola ginjal terdapat sel glomerular. Di dalamnya terdapat renin, suatu enzim yang akan disekresikan jika sel *juxtaglomerular* menangkap sinyal berupa terjadinya penurunan tekanan darah dalam tubuh. Setelah disekresikan, renin akan mengkatalisasi konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I kemudian dikonversi lagi menjadi angiotensin II oleh enzim *angiotensin-converting-enzyme* (ACE). Enzim ini memiliki beberapa reseptor di dalam tubuh yang dapat mempengaruhi tekanan darah, antara lain di otak, ginjal, *myocardium*, pembuluh perifer, dan di kelenjar adrenal. Dihasilkan angiotensin II dapat menyebabkan kenaikan tekanan darah melalui beberapa mekanisme, antara lain terjadinya vasokonstriksi, peningkatan aktivitas saraf simpatik, pelepasan katekolamin, serta pelepasan aldosteron, suatu hormon yang mengatur keseimbangan cairan, natrium, dan kalium (Dipiro, 2008).

Darah yang mengalir ditentukan oleh volume darah yang dipompakan oleh ventrikel kiri setiap kontraksi dan kecepatan denyut jantung. Tahanan vaskuler perifer berkaitan dengan besarnya lumen pembuluh darah perifer. Makin sempit pembuluh darah, makin tinggi tahanan terhadap aliran darah, makin besar dilatasinya makin tinggi kurangnya tahanan terhadap aliran darah. Jadi, semakin menyempit pembuluh darah, semakin meningkat tekanan darah. Dilatasi dan konstriksi pembuluh-pembuluh darah dikendalikan oleh sistem saraf simpatis dan sistem renin-angiotensin. Apabila sistem saraf simpatis dirangsang, katekolamin, seperti epinefrin dan norepinefrin akan dikeluarkan. Kedua zat kimia ini

menyebabkan konstriksi pembuluh darah, meningkatnya curah jantung, dan kekuatan kontraksi ventrikel. Sama halnya pada sistem renin-angiotensin, yang apabila distimulasi juga menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh-pembuluh darah (Baradero, 2010).

2.2.5 Manifestasi Klinis

Menurut Tambayong (dalam Nurafif & Kusuma 2016), tanda dan gejala hipertensi dibedakan menjadi:

a. Tidak ada gejala

Tidak ada gejala yang spesifik yang dapat dihubungkan dengan peningkatan tekanan darah, selain penentuan tekanan arteri oleh dokter yang memeriksa. Hal ini berarti hipertensi arterial tidak akan pernah terdiagnosa jika tekanan arteri tidak diukur.

b. Gejala yang lazim

Sering dikatakan bahwa gejala terlazim yang menyertai hipertensi meliputi nyeri kepala dan kelelahan. Dalam kenyataannya ini merupakan gejala terlazim yang mengenai kebanyakan pasien yang mencari pertolongan medis.

Beberapa pasien yang menderita hipertensi mengalami sakit kepala, pusing, lemas, kelelahan, sesak nafas, gelisah, mual, muntah, epistaksis, kesadaran menurun.

2.2.6 Diagnosa Hipertensi

Pada umumnya, penderita hipertensi primer tidak memiliki keluhan. Keluhan yang dapat muncul antara lain: nyeri kepala, gelisah, palpitasi, pusing, leher kaku, pengelihatian kabur, nyeri dada, mudah lelah, dan impotensi. Nyeri kepala umumnya pada hipertensi berat, dengan ciri khas nyeri regio oksipital terutama pada pagi hari. Diagnosis hipertensi primer dapat dilakukan dengan beberapa cara meliputi:

a. Pemeriksaan fisik

Penderita dapat terlihat sakit ringan hingga berat jika terjadi komplikasi dan tekanan darah meningkat. Pemeriksaan lain seperti status neurologis dan pemeriksaan fisik jantung.

b. Pemeriksaan laboratorium

Antara lain hemoglobin dan atau hematokrit, gula darah puasa, HbA_{1c}, profil lipid: kolesterol total, LDL, HDL, trigliserida, kadar natrium, kalium, dan kalsium, asam urat, *thyroid stimulating hormone* (TSH), kreatinin, dan eGFR. Urinalis mencakup pemeriksaan mikroskopis, protein urin *dipstick* atau rasio albumin: kreatinin dan EKG 12 *lead*.

c. Pengukuran tekanan darah

Diagnosis hipertensi dan tatalaksana yang tepat membutuhkan metode pengukuran tekanan darah yang akurat. Pengukuran tekanan darah menggunakan merkuri telah ditinggalkan terutama karena masalah toksisitas merkuri, digantikan dengan alat *oscillometer*, yang menggunakan sensor untuk mendeteksi pulsasi saat inflasi dan deflasi *cuff*.

2.3 Patofisiologi Diabetes dengan Kejadian Hipertensi

Hipertensi ini muncul diakibatkan dari kondisi hiperglikemia dan pembentukan AGEs yang menyebabkan meningkatnya tekanan oksidatif dan menyebabkan disfungsi endotelial dan disfungsi vaskular. Disfungsi endotelial dapat menurunkan nitrit oksida yang dapat mengganggu regulasi tekanan darah, sedangkan disfungsi vaskular menyebabkan kekakuan arteri yang meningkat, vasodilatasi menurun dan keadaan ini semua menyebabkan tekanan darah meningkat atau terjadinya hipertensi (Cheung dan Li, 2012)

2.4 Penatalaksanaan Terapi Pasien Diabetes Mellitus dengan Hipertensi

a. Tujuan terapi

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes. Tujuan penatalaksanaan meliputi:

1. Tujuan jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi resiko komplikasi akut.
2. Tujuan jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
3. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM.

Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif (PERKENI, 2021).

b. Sasaran terapi

1. Kadar glukosa darah setelah makan < 180 mg/dL
2. Kadar glukosa darah sewaktu 90-180 mg/dL
3. Nilai HbA1C > 7%
4. Nilai tekanan darah 130/80 mmHg (Sassen dan Carter, 2005).

c. Strategi terapi

Strategi terapi yang dapat dilakukan dengan 2 cara, yaitu terapi non farmakologi dan terapi farmakologi.

1. Terapi non farmakologi

Terapi yang dapat dilakukan dengan mengubah gaya hidup, antara lain:

- Pengurangan berat badan
- Mengurangi asupan garam (natrium)
- Melakukan olahraga secara teratur
- Tidak mengonsumsi alkohol (Saseen dan Carter, 2005)

2. Terapi farmakologi

Semua pasien DM dengan hipertensi dapat diterapi dengan regimen antihipertensi meliputi ACEI (*angiotensin converting enzim inhibitor*) atau ARB (*angiotensin reseptor blocker*), selain itu data menunjukkan bahwa ACEI dapat menurunkan resiko kardiovaskuler pada pasien dengan penyakit jantung. Penelitian menunjukkan adanya penggunaan ACEI terdapat pengurangan resiko kardiovaskuler, sedangkan pada penggunaan ARB terdapat resiko dari disfungsi ginjal pada pasien dengan DM (Sassen dan Carter, 2005).

2.5 Terapi Obat

2.5.1 Terapi DM

Tabel 2.3 Kadar Glukosa Indikasi DM

		Bukan DM	Belum DM	Pasti DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Plasma vena	<100	100-199	≥ 200
	Darah kapiler	<90	90-199	≥ 200

Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)	Plasma vena	<100	100-125	≥ 126
	Darah kapiler	<90	90-99	≥ 100

(Sumber: Tri Utami, 2018)

2.5.1.1 Terapi Insulin

Terapi insulin merupakan keharusan bagi penderita DM tipe 1. Pada DM tipe 1, sel-sel β Langerhans kelenjar pankreas penderita rusak, sehingga tidak dapat memproduksi insulin. Untuk penggantinya, maka penderita DM tipe 1 harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme karbohidrat di dalam tubuhnya dapat berjalan normal. Walaupun sebagian besar penderita DM tipe 2 tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30% ternyata memerlukan terapi insulin di samping terapi hipoglikemik oral (PERKENI, 2015).

Prinsip terapi insulin (PERKENI):

1. Semua penderita DM tipe 1 memerlukan insulin eksogen karena produksi insulin endogen oleh sel-sel β kelenjar pankreas tidak ada atau hampir tidak ada.
2. Penderita DM tipe 2 tertentu kemungkinan juga membutuhkan terapi insulin apabila terapi lain yang diberikan tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah.
3. Keadaan stress berat, seperti pada infeksi berat, tindakan pembedahan, infark miokard akut atau stroke.
4. DM Gestasional dan penderita DM yang hamil membutuhkan terapi insulin, apabila diet saja tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah.
5. Ketoasidosis diabetik
6. Insulin sering kali diperlukan pada pengobatan sindrom hiperglikemia hiperosmolar non-ketotik.
7. Penderita DM yang mendapatkan nutrisi parenteral atau yang memerlukan suplemen tinggi kalori untuk memenuhi kebutuhan energi yang meningkat, secara bertahap memerlukan insulin eksogen untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal selama periode resistensi insulin atau ketika terjadi peningkatan kebutuhan insulin.
8. Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat.

9. Kontraindikasi atau alergi terhadap obat hiperglikemi oral

Ada berbagai jenis sediaan insulin yang tersedia, yang terutama berbeda dalam hal mula kerja (onset) dan masa kerjanya (duration). Sediaan insulin untuk terapi dapat digolongkan menjadi 4 kelompok, yaitu:

1. Insulin masa kerja singkat (short acting), disebut juga insulin regular
2. Insulin masa kerja sedang (intermediate acting)
3. Insulin masa kerja sedang dengan myla kerja cepat
4. Insulin masa kerja panjang (long acting)

Tabel 2.4 Penggolongan Sediaan Insulin Berdasarkan Mula dan Massa Kerja (PERKENI)

Jenis Sediaan Insulin	Mula kerja (jam)	Puncak (jam)	Masa kerja (jam)
Masa kerja singkat (short acting/insulin), disebut juga insulin regular	0,5	1-4	6-8
Masa kerja sedang	1-2	6-12	18-24
Masa kerja sedang, mula kerja cepat	0,5	4-15	18-24
Masa kerja panjang	4-6	14-20	24-36

2.5.1.2 Terapi Obat Hiperglikemik Oral

Menurut PERKENI (2019) dan ADA (2018) berdasarkan cara kerjanya, obat antihyperglykemik oral dibagi menjadi 5 golongan:

a) Golongan Sulfonilurea

Golongan sulfonilurea merupakan pemacu sekresi insulin (insulin *secretagogue*) (ADA, 2018). Mekanisme kerja dari golongan jenis ini dengan cara merangsang sekresi insulin dari granula sel-sel β Langerhans pancreas dengan menutup kanal K ATP yang ada di membran sel β , sehingga memberikan efek merangsang untuk meningkatkan sekresi insulin. Generasi pertama dari sulfonilurea adalah tolbutamide dan klopropamide. Generasi kedua dari sulfonilurea yang umumnya digunakan adalah gliburid atau glibenklamid, glimepirid, glipizid,

glikazid, dan glukuidon (ADA, 2018) dengan data rincian terdapat pada tabel II.3. Efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan sedangkan efek samping lainnya adalah ruam kulit, pusing, gastrointestinal dan fasosensifitas. Perlu diperhatikan pada penggunaan obat ini pada penderita ginjal, gangguan faal hati, dan usia lansia (ADA, 2018).

b) Golongan Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdiri dari 2 macam obat yaitu repaglinid (derivate asam benzoate) dan nateglinid (derivate fenilalanin) dengan data rincian terdapat pada tabel II.3. Obat ini diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan diekskresi secara cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia. Efek samping lain yang mungkin terjadi yaitu gastrointestinal dan reaksi alergi (ADA, 2018).

c) Golongan Biguanid

Mekanisme dari golongan ini adalah menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitifitas jaringan otot dan adipose terhadap insulin karena adanya aktivasi kinase di sel (*AMP-activated protein kinase*) (ADA, 2018). Dikenal 3 jenis antidiabetik oral (ADO) dari golongan biguanida yaitu : fenformin, buformin, dan metformin dengan data rincian terdapat pada tabel II.3. Tetapi fenformin telah ditarik dari peredaran karena sering menyebabkan asidosis laktat. Saat ini yang banyak digunakan adalah metformin. Mekanisme obat biguanida bukan merupakan obat hipoglikemik tetapi suatu antihiperglikemik, tidak menyebabkan rangsangan sekresi insulin dan umumnya tidak menyebabkan hipoglikemia. Metformin menurunkan produksi glukosa di hepar dan meningkatkan sensitivitas jaringan otot dan adipose terhadap insulin. Meski masih kontroversial, adanya penurunan

produksi glukosa hepar, banyak data yang menunjukkan bahwa efeknya terjadi akibat penurunan gluconeogenesis (ADA, 2018).

d) Golongan Tiazolidindion (TZD)

Mekanisme kerja dari golongan ini adalah meningkatkan PPAR- Gamma (*Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma*), sehingga meningkatkan sensitivitas insulin melalui peningkatan AMP kinase yang merangsang transportasi glukosa ke sel dan jaringan tubuh (ADA, 2018). Golongan tiazolidinedion terdiri dari 1 jenis saja yaitu pioglitazon dengan data rincian terdapat pada tabel II.3 Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehinggameningkatkan ambilan glukosa di jaringan perifer. Tizaolidinedion meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien gagal jantung (NYHA FC III-IV) karena dapat memperberat edema/retensicairan obat yabg masuk dalam golonganini adalah pioglitazone. Efek samping yang terjadi yaitu edema,gastrointestinal, dan hipoglikemia. Hati-hati pada penderita gangguan faalhati dan perlu adanya pemantauan penggunaan obat dan faal hati secara berkala. Tiazolidinedion merupakan agonist den selectif peroxisome proferators activated reseptor (PPAR γ), mengaktifkan peroxisome proferators activated reseptor (PPAR γ) membentuk kompleks peroxisome proferators activated reseptor (PPAR γ)- retinoid X reseptor (RXR) dan terbentuklah GLUT baru. Di jaringan adipose peroxisome proferators activated reseptor (PPAR γ) mengurangi ke;uarnya asam lemak menuju otot, dan karenanya dapat membantu resistensi insulin (ADA, 2018).

e) Golongan inhibitor α -Glukosidase

Mekanisme kerja dari golongan ini adalah menghambat enzim α -glikosidase sehingga memperlambat absorpsi karbohidrat dan mencegah peningkatan glukosa di jaringan tubuh. Efek samping yang sering terjadi adalah flatulen, malabsorpsi, dan diare (ADA, 2018). Golongan penghambat Enzim α - glikosidase terdiri dari 1 jenis yaitu acarbose dengan data rincian terdapat pada tabel II.3. Golongan ini dapat memperlambat absorpsi polisakarida (*stratch*), dekstrin, dan disakarida di intestine, dapat mencegah peningkatan glukosa plasma pada orang normal dan pasien DM. karena kerjanya tidak mempengaruhi sekresi

insulin, maka tidak akan menyebabkan efek samping hipoglikemia. Contoh obat golongan ini adalah acarbose (Hanifah, 2020).



Tabel 2.5 Golongan dan Dosis Obat Antihiperqlikemik Oral

Golongan	Generik	Nama Dagang	Kekuatan (Mg/tab)	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (Jam)
Sulphonylurea	Glibenclamide	Condiabet	5	2,5-20	12-24
		Glidanil	5		
		Harmida	2,5-5		
		Renabetic	5		
		Daonil	5		
		Gluconic	5		
		Daonil	5		
	Glipizide	Glucotrol-XL	5-10	5-20	12-16
			Diamicon MR	30-60	24
	Gliclazide	Glurenorm	80		
		Diamicon			
		Glucored			
		Linodiab			
		Pedab			
		Glikamel			
		Glukolos			
		Meltika			
Glicab					
Glidabet					
Glucodex					

Golongan	Generik	Nama Dagang	Kekuatan (Mg/tab/)	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (Jam)
----------	---------	-------------	--------------------	-------------------	------------------

	Glikuidon	Glurenorm	30	15-20	1
		Actaryl			
		Amaryl			
		Diaglime	1-2-3-4		
		Gluvas			
		Metrix			
		Pimaryl			
		Simryl	2-3		
	Versibet	1-2-3			
	Glimepiride	Amadiab	1-2-3-4	1-8	
		Anpiride			
		Glimetic	2		
		Mapryl			
		Paride	1-2		
		Relide			
		Glamarol	2-4		
		Glimefion*			
		Velacom			
		2/Velacom 3	2-3		

Golongan	Generik	Nama Dagang	Kekuatan (Mg/tab)	Dosis Harian (mg)	Lama Kerja (Jam)
Glinide	Repaglinide	Dexanorm	0,5-1-2	1-16	4
	Neteglinide	Starlix	60-120	180-360	
Thiazolidinedion	Pioglitazone	Actos	15-30	15-45	24
		Gliabetes	30		
		Prabetic	15-30		
		Deculin			
		Pionix			
Penghambat Alfa-Glukosidase	Acarbose	Acrios	50-100	100-300	
		Glucose			
		Eclid			
		Glucobay			
Biguanide	Metformin	Adecco	500	500-3000	6-8
		Efomet	500-850		
		Formel			
		Gludepatic	500		
		Gradiab	500-800		
		Forbetes			
		Glucophage			
		Reglus Xr	500		
		Metphar Xr			
Zendiab					

2.5.2 Terapi Hipertensi

Tujuan umum pengobatan hipertensi adalah:

1. Penurunan mortalitas dan morbiditas (berhubungan dengan kerusakan organ target) yang berhubungan dengan hipertensi.
2. Mengurangi resiko

Target nilai tekanan darah yang di rekomendasikan dalam *JNC VII*

- Kebanyakan pasien < 140/90 mm Hg
- Pasien dengan diabetes < 130/80 mm Hg
- Pasien dengan penyakit ginjal kronis < 130/80 mm Hg

A. Terapi Non-farmakologi

Tabel 2. 6 Modifikasi Gaya Hidup untuk Mengontrol Hipertensi (Direktor Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006)

Modifikasi	Rekomendasi	Kira-kira penurunan tekanan darah, range
Penurunan berat badan (BB)	Pelihara berat badan normal (BMI 18.5-24.9)	5-20 mmHg/10-kg penurunan BB
Adopsi pola makan DASH	Diet kaya dengan buah, sayur, dan produk susu rendah lemak	8-14 mmHg
Diet rendah sodium	Mengurangi diet sodium, tidak lebih dari 100 meq/L (2,4 g sodium atau 6 g sodium klorida)	2-8 mmHg
Aktifitas fisik	Regular aktifitas fisik aerobik seperti jalan kaki 30 menit/hari, beberapa hari/minggu	2-9 mmHg
Minum alkohol sedikit saja	Limit minum alkohol tidak lebih dari 2/hari (30 ml etanol) mis.720 ml beer,	2-4 mmHg

	300ml wine untuk laki-laki dan 1/hari untuk perempuan	
--	--	--

2.5.2.1 Golongan Obat Anti Hipertensi

Diuretik adalah obat yang meningkatkan laju pembentukan urin. Fungsi utama dari diuretik adalah untuk memobilisasi cairan edema, artinya dapat mengubah keseimbangan cairan dan mengembalikan volume cairan ekstraseluler menjadi normal (Nurihardiyanti *et al.*, 2015). Mekanisme dari diuretik adalah meningkatkan laju glomerulus dan menghambat reabsorpsi Na^+ dan Cl^- sehingga terjadi peningkatan Na^+ dan air di tubulus ginjal (Muthia *et al.*, 2017).

1. Golongan Tiazide

Diuretik *thiazide* menghambat reabsorpsi natrium dengan cara memblokir kotransporter natrium-klorida elektroneutral yang terletak pada membran apikal di tubulus distal dimana 5 - 10% dari beban natrium yang disaring akan diserap kembali. Tiazid diserap oleh saluran pencernaan dan menunjukkan ikatan protein plasma tingkat tinggi, yang membatasi filtrasinya di glomerulus. Agar diuretik tiazid mencapai tempat target yang terletak di sisi luminal (filtrat) nefron, diuretik tiazid harus disekresikan secara aktif melalui transporter anion organik ginjal di tubulus proksimal (Blowey, 2016). Mekanisme kerja diuretik jenis ini adalah menghambat simpporter natrium klorida tubulus kontortus distal ginjal sehingga meningkatkan natrium dan ekskresi klorida. Hubungan antara khasiat antihipertensi dan efek samping diuretik golongan *thiazide* berkaitan dengan metabolik/elektrolit. Secara khusus, efek metabolik (hiperlipidemia dan hiperglikemia) dan efek terkait elektrolit (hipokalemia, hipomagnesemia, hiperurisemia, dan hiperkalsemia) dapat meningkat dengan dosis yang lebih tinggi. Efek ini dapat mempersulit manajemen pasien berisiko tinggi dengan komorbiditas umum seperti dislipidemia atau diabetes, atau bahkan mereka yang cenderung sensitif komplikasi dari hiperurisemia dan kalium (Chisholm-Burns *et al.*, 2019).

2. Golongan Diuretik Kuat (*Loop Diuretics*)

Loop diuretics adalah golongan diuretik yang dapat menghambat jumlah reabsorpsi Na^+ . Efek samping yang paling signifikan dari *loop diuretics* adalah diuresis berlebihan yang menyebabkan hiponatremia atau hipotensi. Selain itu, hipokalemia, hipomagnesemia, dan hipokalsemia dapat berkembang dari waktu ke waktu dan dapat menyebabkan terjadinya potensi aritmia jantung (Chisholm-Burns *et al.*, 2019).

Mekanisme dari *loop diuretic* adalah menghambat transporter $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ (NKCC2) di sisi apikal sel epitel dari *loop henle* dengan mengikat secara reversibel ke situs Cl^- nya. Penghambat NKCC2 dapat menurunkan reabsorpsi natrium, kalium, dan klorida sehingga menyebabkan diuresis. Hal ini juga dapat mengurangi *gradien interstitial meduler* sehingga menurunkan konsentrasi kemampuan distal nefron untuk memekatkan atau mengencerkan urine dengan osmosis yang menyebabkan diuresis relatif (Malha & Mann, 2016). Beberapa aspek penting yang harus diwaspadai saat meresepkan obat golongan ini adalah pengobatan oral dan intravena, dosis obat, secara terus menerus dan intrabolus, digunakan pada pasien ginjal kronis (CKD), dan efek samping (Oh & Han, 2015).

3. Golongan Diuretik Hemat Kalium

Diuretik hemat kalium (*Potassium sparing*) adalah antihipertensi yang berguna sebagai tambahan terapi yang tidak terkait dengan pengendalian tekanan darah sistolik. Kriteria yang mempengaruhi pengendalian tekanan darah sistolik dan kalium belum jelas sehingga menyebabkan kurangnya penggunaan pada golongan obat ini (Roush *et al.*, 2015). Dibandingkan dengan suplemen kalium, diuretik hemat kalium lebih efektif dalam menjaga kadar kalium serum dan intraseluler (Roush & Sica, 2016). Efek samping yang paling berbahaya dari diuretik hemat kalium adalah hiperkalemia, oleh karena itu pasien dengan penderita gagal ginjal tidak boleh mengonsumsi obat golongan ini. Diuretik hemat kalium dapat mengurangi tekanan darah yang efektifitasnya sama seperti menggunakan golongan tiazid dosis tinggi tanpa menyebabkan efek samping pada konsentrasi glukosa darah. Diuretik hemat kalium memiliki peran pada hipertensi primer, karena hiperaldosteronisme ini sangat signifikan, sehingga obat golongan tersebut semakin efektif digunakan pada manula (Sun & Sever, 2020). Diuretik hemat kalium, yang meliputi antagonis reseptor mineralokortikoid seperti spironolakton dan eplerenon, dan penghambat saluran natrium epitel (ENaC) seperti amilorida dapat digunakan pada hipertensi yang terkait dengan hiperaldosteronisme, gagal jantung, mutasi EnaC seperti sindrom Liddle, dan hipertensi yang resistan terhadap obat (Blowey, 2016).

4. Golongan Aldosterone Antagonist

Hiperaldosteronisme adalah penyebab umum terjadinya hipertensi resisten, terdapat peningkatan jumlah penelitian yang menunjukkan manfaat preferensial dari antagonis aldosteron untuk pengobatan hipertensi resisten. Obat yang sering

digunakan adalah spironolakton. Penggunaan spironolakton dalam terapi pengobatan pasien dengan hipertensi resisten dengan kadar aldosteron terbukti tinggi. Hal tersebut juga terjadi pada pasien dengan tingkat aldosteron yang normal atau rendah, yang menunjukkan penggunaan dari spironolakton untuk mengobati pasien yang gagal dalam kelas lain dari agen antihipertensi (Dudenbostel & Calhoun, 2017). Antagonis aldosteron termasuk lini keempat untuk pengobatan pada pasien dengan *Thyrotropin-Releasing Hormone* (TRH). Secara signifikan antagonis aldosteron dapat mengurangi tekanan darah sistolik tanpa menimbulkan efek samping hiperkalemia atau kerusakan ginjal akut yang signifikan pada pasien (Hwang *et al.*, 2017).

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)

ACE Inhibitor adalah zink terglukolisasi dipeptidyl carboxypeptidase yang berfungsi sebagai mengatur tekanan darah dan mengatur keseimbangan elektrolit melalui RAA. Penghambat *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI) bekerja dengan cara menghambat *converting enzyme* peptidil dipeptidase, yang menghidrolisis angiotensin I menjadi angiotensin II dan menghentikan bradikinin (Widiasari, 2018). ACE Inhibitor merupakan pilihan yang tepat baik sebagai hipertensi lini pertama atau kedua, dan merupakan terapi yang secara efektif mencapai tujuan target hipertensi untuk sebagian besar pasien dengan atau tanpa komorbiditas. ACE Inhibitor mempunyai efek samping utama yaitu hiperkalemia dan persisten batuk kering. Ciri-ciri batuk yang diinduksi ACEI adalah batuk kering, mengiritasi, dan tidak produktif. Hiperkalemia jarang terjadi, kecuali pada pasien dengan penyakit ginjal kronis dan gagal jantung atau diabetes, yang menerima diuretik hemat kalium atau suplemen kalium (Laurent, 2017). Secara umum, mekanisme kerja ACE Inhibitor adalah menghambat sintesis angiotensin II melalui penghambatan ACE (atau penyumbatan langsung angiotensin II reseptor oleh ARB) secara alami yang dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah dan dapat meningkatkan kerja jantung (Chisholm-Burns *et al.*, 2019).

Angiotensin Receptor Blocker (ARB)

Golongan ARB mampu melindungi organ target pada pasien hipertensi. Pemberian ARB jangka panjang dikaitkan dengan penurunan ventrikel kiri hipertrofi, peningkatan fungsi endotel, dan *de-stiffening* arteri. ARB merupakan obat yang

dapat ditoleransi dengan baik, sebab batuk dan angioedema lebih jarang terjadi pada ARB karena tidak berpengaruh pada kininase II atau enzim lain yang terlibat dalam metabolisme atau peptida lain (Laurent, 2017). Mekanisme dari *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) adalah menghambat reseptor angiotensin I, akibat dari penghambatan tersebut adalah reseptor angiotensin I secara langsung dapat mencegah respon dari katekolamin dan aldosteron, sehingga mengakibatkan peningkatan regulasi RAA. Tidak boleh menggunakan obat golongan ACEI dan ARB bersama-sama karena dapat meningkatkan efek samping hiperkalemia secara signifikan (Chisholm-Burns *et al.*, 2019).

Calcium Channel Blocker (CCB)

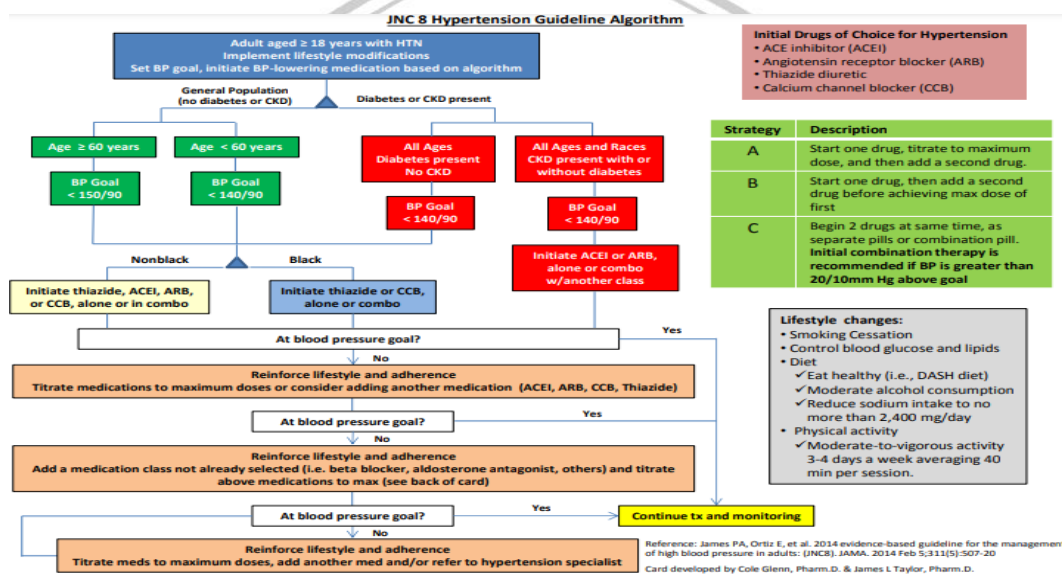
Calcium Channel Blocker (CCB) adalah golongan obat heterogen, yang meliputi verapamil (*benzothiazepine*), diltiazem (*phenylalkylamine*), dan *dihydropyridines* seperti nifedipine dan amlodipine (Laurent, 2017). CCB termasuk dihidropiridin dan jenis nondihidropiridin yang termasuk pilihan terapi lini pertama. CCB menyebabkan relaksasi otot jantung dan otot polos dengan cara memblokir sensitifitas tegangan saluran kalsium, sehingga mengurangi masuknya kalsium ekstraseluler ke dalam sel (Dipiro J *et al.*, 2015). Mekanisme kerja dari CCB adalah obat yang bekerja dengan cara merelaksasikan otot polos di dalam dinding arteri sehingga dapat mengurangi tekanan darah dan mengurangi resistensi perifer total (Kristianto, 2017). CCB dapat memengaruhi kepadatan mineral tulang, oleh karena itu CCB merupakan faktor utama resiko patah tulang (Gunawan *et al.*, 2020).

Beta Blocker

Cara pemilihan beta bloker berfokus pada tiga hal secara klinis, yaitu bioavailabilitas, kardioselektivitas, dan efek hemodinamik. Beta bloker biasa digunakan untuk pasien neurogenik, hipertensi, hiperkinetik, atau sebagai obat tambahan pada pasien dengan hipertensi resisten (Mann, 2017). Mekanisme dari *beta blocker* adalah menekan efek samping dari hormon yang berperan dalam mengalirkan darah sehingga membuat jantung berdenyut lebih lambat sehingga tekanan darah menjadi turun. *Beta blocker* memiliki sifat yang disebut *Intrinsic Sympathomimetic Activity* (ISA), yaitu efektif memblokir reseptor pada tingkat sirkulasi katekolamin yang lebih tinggi ke tingkat yang lebih rendah dengan cara yang kompetitif (Chisholm-Burns *et al.*, 2019). *Beta blocker* tidak boleh

digunakan pada pasien dengan asma sedang sampai berat, gagal jantung yang tidak stabil, dan pada penyakit blok atrioventrikular derajat kedua atau ketiga. Insomnia, halusinasi, dan depresi dapat terjadi selama terapi menggunakan *beta blocker*, lebih sering dengan *beta blocker* yang sangat larut dalam lemak (propranolol, metoprolol, pindolol) yang dapat menembus sistem saraf pusat dengan lebih baik (Laurent, 2017).

Gambar 2.1 algoritma terapi hipertensi (Pharmaceutical care untuk hipertensi, 2006)



Tabel 2.7 Golongan dan Dosis Obat Antihipertensi (Wells et al., 2017)

Golongan	Sub Golongan	Obat (nama dagang)	Rentang dosis mg/hari	Frekuensi
ACEI		Benazepril (Lotensin)	10–40	1 atau 2
		Captopril*	12.5–150	2 atau 3
		Enalapril (Vasotec)	5–40	1 atau 2
		Fosinopril (Monopril)	10–40	1
		Lisinopril (Prinivil, Zestril)	10–40	1 atau 2
		Moexipril (Univasc)	7.5–30	1
		Perindopril (Aceon)	4–16	1 atau 2
		Quinapril (Accupril)	10–80	1 atau 2
		Ramipril (Altace)	2.5–10	1
		Trandolapril (Mavik)	1–4	1 atau 2
ARB		Azilsartan (Edarbi)	40–80	1
		Candesartan (Atacand)	8–32	1 atau 2
		Eprosartan (Teveten)	600–800	1 atau 2
		Irbesartan (Avapro)	150–300	1
		Losartan (Cozaar)	50–100	1 atau 2
		Olmesartan (Benicar)	20–40	1
		Telmisartan (Micardis)	20–80	1
		Valsartan (Diovan)	80–320	1
CCB	<i>Dihydropyridine</i>	Felodipine (Plendil)	5–20	1
		Amlodipine*	2.5–10	1
		Isradipine (DynaCirc)	5–10	2
		Isradipine SR (DynaCirc SR)	5–20	1
		Nicardipine sustained release (Cardene SR)	60–120	2
	<i>Nondihydropyridine</i>	Nifedipine (Adalat Oros)*	30–90	1
		Nisoldipine (Sular)	10–40	1
		Diltiazem sustained release (Cardizem SR)	180–360	2
		Diltiazem sustained release (Cardizem CD, Cartia XT, Dilacor XR, Diltia XT, Tiazac, Taztia XT)	120–480	1
		Diltiazem extended release (Cardizem LA)	120–540	1 (pagi atau malam)

		Verapamil sustained release (Calan SR, Isoptin SR, Verelan)	180–480	1 or 2
		Verapamil controlled onset, extended release (Covera- HS)	180–420	1 (malam)
		Verapamil chronotherapeutic oral drug absorption system (Verelan PM)	100–400	1 (malam)
<i>Diuretic</i>	<i>Thiazide</i>	Chlorthalidone (Hygroton)	12.5–25	1
		Hydrochlorothiazide (Esidrix, HydroDiuril, Microzide, Oretic)	12.5–50	1
		Indapamide (Lozol)	1.25–2.5	1
		Metolazone (Zaroxolyn)	2.5–10	1
	<i>Loop</i>	Bumetanide (Bumex)	0.5–4	2
		Furosemide*	20–80	2
		Torsemide (Demadex)	5–10	2
	<i>Potassium sparing</i>	Amiloride (Midamor)	5–10	1 atau 2
		Amiloride/hydrochlorothiazide (Moduretic)	5–10/50– 100	1
		Triamterene (Dyrenium)	50–100	1 atau 2
		Triamterene/hydrochlorothiazide (Dyazide)	37.5– 75/25–50	1
	<i>Aldosterone antagonist</i>	Eplerenone (Inspra)	50–100	1 atau 2
		Spirolactone (Aldactone)	25–50	1 atau 2
		Spirolactone/hydrochlorothiazide (Aldactazide)	25–50/25– 50	1
<i>β-Blocker</i>	<i>Cardioselective</i>	Atenolol (Tenormin)	25–100	1
		Betaxolol (Kerlone)	5–20	1
		Bisoprolol (Zebeta)	2.5–10	2
		Metoprolol tartrate (Lopressor)	100–400	1
		Metoprolol succinate extended release (Toprol XL)	50–200	1
	<i>Nonselective</i>	Nadolol (Corgard)	40–120	1
		Propranolol (Inderal)	160–480	2

Lanjutan dari halaman 24

	Propranolol long acting (Inderal LA, Inderal XL, InnoPran XL)	80–320	1
	Timolol (Blocadren)	10–40	1
<i>Intrinsic sympathomi metic activity</i>	Acebutolol (Sectral)	200-800	2
	Carteolol (Cartrol)	2.5–10	1
	Pindolol (Visken)	10–60	2
<i>Mixed α- and β-blockers</i>	Carvedilol (Coreg)	12.5–50	2
	Carvedilol phosphate (Coreg CR)	20–80	1
	Labetalol (Normodyne, Trandate)	200–800	1
<i>Cardioselec- tive and vasodilatory</i>	Nebivolol (Bystolic)	5-20	1

2.6 Interaksi Obat

Diabetes merupakan penyakit jangka panjang atau kronis yang ditandai dengan kadar gula darah (glukosa) yang jauh di atas normal, apabila tidak dikontrol dengan ketat akan terjadi hal yang tidak diinginkan. Hipertensi banyak dijumpai pada pasien DM tipe 2 dimana diperkirakan prevalensinya mencapai 50-70% (Amiruddin, 2007).

Menurut penelitian Utami (2013) di Pontianak, dari 1.435 resep pasien diabetes mellitus rawat jalan, diperoleh bahwa interaksi obat terjadi pada 62,16% resep obat yang menerima obat antidiabetes oral, dan dalam penelitian tersebut disebutkan bahwa kejadian potensi interaksi obat 6 kali lebih besar pada resep yang mengandung jumlah obat ≥ 5 dibandingkan dengan resep yang mengandung jumlah obat < 5 ; adapun penelitian yang dilakukan Dinesh et al (2007) pada sebuah rumah sakit di Pokhara, Nepal, pasien diabetes yang berumur 51-60 tahun memiliki resiko lebih tinggi mengalami interaksi obat tingkat moderat, dimana yang paling banyak dalam potensial menyebabkan interaksi obat adalah penggunaan obat antara metformin dengan enalapril.

Interaksi obat merupakan perubahan aktivitas farmakologi suatu obat karena pemakaian bersamaan dengan obat lain agen kimia lain. Interaksi obat dapat mengurangi efek obat, meningkatkan efek obat, atau meningkatkan toksisitas. Dalam beberapa hal, interaksi obat dapat menguntungkan tetapi interaksi obat dapat menjadi merugikan bahkan berbahaya bagi kesehatan.

2.6.1 Pengertian Interaksi Obat

Secara umum suatu interaksi obat dapat digambarkan sebagai suatu interaksi antar suatu obat dan unsur lain yang dapat mengubah kerja salah satu atau keduanya, atau menyebabkan efek samping tak terduga. Kemungkinan terjadinya peristiwa interaksi harus selalu dipertimbangkan dalam klinik, manakala dua obat atau lebih diberikan secara bersamaan atau hampir bersamaan. Obat-obat dengan indeks terapi sempit (*misalnya fenitoin*) dan obat-obatan yang memerlukan kontrol dosis yang ketat (*antikoagulan, antihipertensi, dan antidiabetes*) adalah obat-obat yang paling sering terlibat (BPOM R1, 2008).

Interaksi obat dapat didefinisikan sebagai interaksi antara obat dengan zat lain yang mencegah obat melakukan efek seperti yang diharapkan. Definisi ini berlaku untuk interaksi obat dengan obat lain (*interaksi obat-obat*), serta obat dengan makanan (*interaksi obat-makanan*) dan zat yang lainnya (Arulselvi et al, 2013). Sedangkan menurut *Stockley* (2008) interaksi obat terjadi ketika efek dari satu obat yang dikonsumsi diubah oleh adanya obat lain, jamu, makanan, minuman, atau oleh beberapa agen kimia lainnya.

Tidak semua interaksi obat membawa pengaruh yang merugikan, beberapa interaksi justru diambil manfaatnya dalam praktek pengobatan, misalnya saja peristiwa interaksi antara probenesid dengan penisilin, di mana probenesid akan menghambat sekresi penisilin di tubuli ginjal, sehingga akan memperlambat ekskresi penisilin dan mempertahankan penisilin lebih lama dalam tubuh. Sedangkan interaksi obat dengan makanan adalah susu yang mengandung kalsium, magnesium, besi, dan aluminium bila dikonsumsi bersamaan dengan tetrasiklin akan membentuk khelat inaktif (tetrasiklin + logam) yaitu kompleks yang tidak larut. Susu juga mengandung protein dan lemak sehingga tetrasiklin tidak boleh diminum

bersamaan dengan susu karena dapat menurunkan absorpsi dari tetrasiklin oleh lambung. Sehingga dapat menimbulkan kegagalan terapi pengobatan (Tan Hoan Tjaya, Kirana Rahardja, 2007).

Menurut Hansten & Horn dalam bukunya yang berjudul *The Top 100 Drug Interactions 2014* (2014) dalam atri luas interaksi obat terjadi ketika satu obat mempengaruhi farmakokinetik, farmakodinamik, khasiat, atau toksisitas dari obat lain. Kedua obat tidak perlu secara fisik berinteraksi satu sama lain untuk menghasilkan efek. Ketika kombinasi obat menghasilkan efek yang tidak diinginkan, interaksi obat menjadi interaksi obat yang merugikan. Interaksi obat jauh lebih umum daripada interaksi obat yang merugikan (*adverse drug interactions*).

Interaksi obat dapat mungkin tidak terjadi pada setiap individu. Karena ada beberapa faktor yang mempengaruhi kemungkinan bahwa interaksi dapat terjadi atau tidak. Faktor-faktor ini termasuk perbedaan antara individu seperti gen, fisiologi, gaya hidup (*diet, olahraga*), penyakit yang diderita, dosis obat, durasi terapi kombinasi, dan waktu relatif administrasi dua zat (*terkadang interaksi dapat dihindari jika dua obat dikonsumsi pada waktu yang berbeda*) (Kashif et al, 2012).

2.5.3 Jenis interaksi obat

Interaksi obat sering diklasifikasikan sebagai interaksi farmakodinamik atau interaksi farmakokinetik. Interaksi farmakodinamik termasuk yang mengakibatkan aditif atau efek farmakologis antagonis. Interaksi farmakokinetik melibatkan induksi atau inhibisi enzim metabolisme di hati atau di tempat lain, situs perpindahan obat dari ikatan protein plasma, perubahan dalam penyerapan gastrointestinal, atau kompetisi untuk sekresi ginjal yang aktif (Bailie et al, 2004).

a. Interaksi Farmakokinetik

Menurut Stockley (2008) interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang dapat mempengaruhi proses dengan yang obat diserap, didistribusikan, dimetabolisme dan diekskresikan (*disebut juga interaksi ADME*). Interaksi dalam proses farmakokinetik, yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (*ADME*) dapat meningkatkan ataupun menurunkan kadar plasma obat.

Interaksi obat secara farmakokinetik yang terjadi pada suatu obat tidak dapat diekstrapolasikan (tidak berlaku) untuk obat lainnya meskipun masih dalam satu kelas terapi, disebabkan karena adanya perbedaan sifat fisikokimia, yang menghasilkan sifat farmakokinetik yang berbeda. Contohnya, interaksi farmakokinetik oleh simetidin tidak dimiliki oleh H₂-bloker lainnya; interaksi oleh terfenadin, aztemizole tidak dimiliki oleh antihistamin non sedatif lainnya (Gitawati, 2008).

Bailie et al (2004) menjabarkan interaksi-iteraksi yang terjadi pada tahap farmakokinetika obat, yaitu:

1. Interaksi akibat perubahan dalam penyerapan di gastrointestinal

Tingkat penyerapan obat setelah pemberian oral dapat mungkin untuk diubah oleh agen obat lainnya. Penyerapan obat merupakan fungsi dari kemampuan obat untuk disfungsi dari lumen saluran pencernaan ke dalam sirkulasi sistemik. Perubahan pH usus dapat sangat mempengaruhi difusi obat serta pelarutan bentuk sediaan. Sebagai contohnya penyerapan ketokonazole menjadi kurang karena adanya pemberian antasida atau antagonis H₂ yang mengurangi pelarut tablet ketokonazole.

2. Interaksi akibat perubahan dalam metabolisme enzim

Hati adalah tempat utama dalam metabolisme obat. Tempat lain yaitu ginjal dan lapisan saluran pencernaan. Dua tipe utama metabolisme obat di hati yaitu reaksi Tahap I dan Tahap II. Tahap I reaksi oksidatif adalah langkah awal dalam biotransformasi obat, dan dimediasi oleh sitokrom P-450 (CYP). Enzim ini dapat dirangsang atau dihambat oleh agen lain, sehingga menyebabkan peningkatan atau penurunan dalam metabolisme obat primer. Pada reaksi Tahap II terjadi setelah reaksi Tahap I, dalam proses ini metabolit obat diubah menjadi senyawa yang semakin larut dalam air sehingga dapat lebih mudah dieliminasi ginjal.

Induksi enzim dapat mengakibatkan peningkatan sintesis enzim CYP, obat lebih cepat di metabolisme, konsentrasi obat subterapeutik dan resiko terapi obat tidak efektif. Kecepatan dari induksi enzim tergantung pada paruh obat yang menginduksi serta laju sintesis enzim. Contoh obat yang menyebabkan induksi enzim adalah barbiturat, beberapa antikonvulsan dan rifampisin.

Sedangkan penghambatan enzim bisa terjadi akibat inhibisi non-kompetitif atau kompetitif dari enzim CYP oleh obat kedua, dan efek yang terjadi mungkin terjadi dengan cepat. Contoh dari inhibitor enzim di hati termasuk cimetidine, flukonazol, dan eritromisin. Hasil kompetitif enzim inhibisi dengan penghambatan agen kedua adalah metabolisme lebih lambat dari obat pertama, konsentrasi obat plasma yang lebih tinggi, dan resiko toksisitas. Dalam kasus penghambatan kompetitif, metabolisme kedua obat dapat dikurangi, sehingga konsentrasi yang diharapkan menjadi lebih tinggi dari masing-masing obat.

3. Interaksi akibat perubahan dalam pengikatan protein (protein binding)

Obat yang terdapat dalam plasma baik itu terikat secara reversibel pada protein plasma dapat pula dalam keadaan bebas/ tidak terikat. Protein plasma utama yang membentuk ikatan obat-protein plasma adalah albumin dan γ -globulin yang merupakan protein plasma yang dapat memberikan efek farmakologi. Obat dapat bersaing satu sama lain pada situs pengikatan protein plasma, dan ketika hal ini terjadi, satu obat dapat menggantikan lain yang sebelumnya terikat pada protein.

Pemindahan obat dari binding-sites ini akan meningkatkan konsentrasi agen yang tidak terikat dan kemungkinan dapat mengakibatkan toksisitas. Biasanya beberapa obat ada yang terdapat pada situs protein binding yang sangat tinggi sampai melebihi 90%. Jadi bahkan penurunan kecil protein-binding secara signifikan dapat meningkatkan konsentrasi bebas obat. Obat yang biasanya sangat terikat dengan protein (protein-binding), dan yang mungkin berpartisipasi dalam interaksi ikatan adalah obat antikonvulsan dan warfarin.

4. Interaksi akibat perubahan ekskresi ginjal

Sebagian besar obat yang dieliminasi oleh ginjal diekskresikan melalui filtrasi pasif glomerulus. Beberapa obat dieliminasi melalui sekresi tubular aktif yaitu seperti penisilin, sefalosporin, dan sebagian besar diuretik. Sekresi aktif dapat dihambat oleh agen sekunder seperti simetidin, obat-obat antiinflamasi nonsteroid dan probenesid, dengan mengakibatkan peningkatan konsentrasi obat dalam serum dan penurunan konsentrasi obat dalam kemih. Dalam beberapa kasus, dapat menyebabkan interaksi yang diinginkan, sementara yang lain dapat menyebabkan hasil terapi yang merugikan.

b. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologi yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergik, atau antagonis, tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya. Interaksi farmakodinamik umumnya dapat diekstrapolasikan ke obat lain yang segolongan dengan obat yang berinteraksi, karena klasifikasi obat adalah berdasarkan efek farmakodinamiknya. Selain itu, umumnya kejadian interaksi farmakodinamik dapat diramalkan sehingga dapat dihindari sebelumnya jika diketahui mekanisme kerja obat (Gitawati, 2008).

Contoh golongan obat antidiabetes yang terjadi interaksi dengan obat antihipertensi (Stockley, edisi 8):

Golongan obat	Efek obat yang terjadi
Antidiabetes + Beta blokker	Menyebabkan hipoglikemia
Antidiabetes + Thiazid diuretik	Menyebabkan penurunan sekresi insulin
Sulfonilurea + ACE Inhibitor	Dapat menyebabkan hipoglikemia
Insulin + Beta blokker	Mengurangi absorbs insulin
Insulin + Thiazid diuretik	Meningkatkan kadar glukosa puasa
Antidiabetes + ACE Inhibitor	Meningkatkan resiko terjadinya hipoglikemia
Sulfonilurea + Calcium Channel Blokker	Meningkatkan hiperglikemia
Antidiabetes + loop diuretik	Menyebabkan peningkatan kadar gula darah
Sulfonilurea + loop diuretik	Meningkatkan kadar gula darah
Thiazid diuretik + Calcium Chanel Bloker	Meningkatkan kadar AUC
ACE Inhibitor + Angiotensin reseptor bloker	Adverse renal effects dan menyebabkan hiperglikemia
Beta bloker + ACE Inhibitor	Meningkatkan efek hipotensin

2.7 Puskesmas

2.7.1 Pengertian Puskesmas

Menurut Permenkes No 43 Tahun 2019 Puskesmas atau Pusat Kesehatan Masyarakat merupakan fasilitas pelayanan kesehatan yang melaksanakan segala upaya kesehatan masyarakat dan upaya kesehatan perorangan tingkat pertama, dengan lebih mengutamakan upaya memajukan dan mencegah di wilayah kerjanya (Kemenkes RI, 2019).

Adapun prinsip adanya penyelenggaraan puskesmas menurut Permenkes nomor 43 tahun 2019, meliputi : (Kemenkes RI, 2019)

a. Paradigma sehat

Puskesmas menggerakkan semua pengelola penting yang berpartisipasi dalam upaya pencegahan dan menekan risiko kesehatan terhadap setiap individu, keluarga, kelompok, dan masyarakat melalui Gerakan Masyarakat Hidup Sehat.

b. Pertanggungjawaban wilayah

Puskesmas menggerakkan dan bertanggung jawab kepada pembangunan kesehatan di wilayah kerjanya.

c. Kemandirian masyarakat

Puskesmas juga menggerakkan kehidupan yang mandiri dan sehat bagi individu, keluarga, kelompok, dan masyarakat.

d. Ketersediaan akses layanan kesehatan

Puskesmas menyediakan layanan medis yang terjangkau bagi semua masyarakat di tempat kerjanya secara adil tanpa memandang status sosial, ekonomi, agama, budaya atau ideologi.

e. Teknologi tepat guna

Puskesmas menyelenggarakan pelayanan kesehatan dengan menggunakan teknologi yang memenuhi persyaratan pelayanan, mudah digunakan, dan tidak berdampak negatif terhadap lingkungan.

f. Keterpaduan dan kesinambungan

Puskesmas mengintegrasikan dan mengkoordinasikan pelaksanaan Upaya Kesehatan Masyarakat (UKM) dan Upaya Kesehatan Perorangan (UKP) lintas program dan sektor untuk melaksanakan Sistem Rujukan yang didukung oleh manajemen puskesmas.

2.8 Resep

Resep merupakan permintaan tertulis atau elektronik yang dibuat oleh dokter atau dokter gigi, kepada apoteker untuk menyediakan dan menyerahkan obat kepada pasien sesuai dengan peraturan yang berlaku. (Kemenkes RI, 2016).

Pelayanan persepan dimulai dengan penerimaan, pemeriksaan ketersediaan, dan penyiapan obat atau sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai termasuk peracikan obat, pemeriksaan, pengiriman dengan pemberian informasi. Upaya yang digunakan pada setiap tahap alur pelayanan resep dilakukan adalah pencegahan terjadinya kesalahan pemberian obat (*medication error*). Jika ada perbedaan ditemukan dalam evaluasi maka apoteker harus menghubungi dokter yang meresepkan. (Kemenkes RI, 2016).

