

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Hipertensi

2.1.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi merujuk pada kondisi di mana tekanan darah seseorang melebihi tingkat normal yang ditetapkan, yaitu jika tekanan sistolik mencapai angka 140 mmHg atau lebih tinggi, dan tekanan diastolik mencapai angka 90 mmHg atau lebih tinggi (Dinkes Kota Malang, 2022). Hipertensi menjadi tantangan kesehatan global yang berdampak pada peningkatan angka kesakitan dan kematian, serta menimbulkan beban ekonomi dalam sektor kesehatan di Indonesia (PERHI, 2021)

2.1.2 Klasifikasi Hipertensi

Seseorang yang mengalami peningkatan tekanan darah dapat dikenali melalui pengukuran tekanan darah yang dilakukan minimal dua kali atau lebih. Tujuan dari klasifikasi Hipertensi dalam Fourth Report of the Joint National Committee (JNC) adalah untuk memfasilitasi manajemen terapi dan mengidentifikasi jenis Hipertensi secara spesifik. Terdapat empat kategori klasifikasi yang meliputi tekanan darah normal, pre normal, Hipertensi stadium 1, dan Hipertensi stadium 2 (Bell, 2018).

Tabel II. 1 Tekanan Darah Pada Dewasa Menurut JNC VIII

Kategori	Tekanan Darah Diastolik	Tekanan Darah Sistolik
Normal	< 120 mmHg	(dan) < 80 mmHg
Pre-hipertensi	120-139 mmHg	(atau) 80-89 mmHg
Stadium 1	140-159 mmHg	(atau) 90-99 mmHg
Stadium 2	>= 160 mmHg	(atau) >= 100 mmHg

Berdasarkan etiologinya, Hipertensi dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu Hipertensi primer dan Hipertensi sekunder. Hipertensi primer merujuk pada kondisi hipertensi yang tidak memiliki penyebab yang pasti atau teridentifikasi secara jelas. Sekitar 90% dari individu yang mengidap Hipertensi menderita bentuk primer ini. Hipertensi primer diduga terkait dengan faktor genetik yang ada pada seseorang. Di sisi lain, Hipertensi sekunder merujuk pada hipertensi yang penyebabnya dapat diidentifikasi dengan jelas. Biasanya, kondisi ini

disebabkan oleh adanya penyakit lain yang menjadi dasar terjadinya hipertensi, seperti tumor adrenal, gagal ginjal, atau penyakit tiroid (Musa, 2021).

2.1.3 Epidemiologi Hipertensi

Hipertensi merupakan permasalahan kesehatan yang signifikan di seluruh dunia. Menurut *World Health Organization* (WHO), saat ini diperkirakan sekitar 22% dari populasi global menderita hipertensi. Dari jumlah tersebut, hanya kurang dari seperlima yang benar-benar melakukan upaya untuk mengendalikan tekanan darah mereka. Tingkat prevalensi hipertensi tertinggi, sekitar 27% terdapat di wilayah Afrika, sementara Asia Tenggara menempati peringkat ketiga dengan tingkat prevalensi sekitar 25% terhadap total populasi (Pangribowo, 2020). Prevalensi hipertensi di Indonesia mengalami peningkatan menjadi 34,1%, dibandingkan dengan data RISKESDAS tahun 2013 yang mencatat prevalensi hipertensi sebesar 25,8%. Hasil RISKESDAS 2018 menunjukkan bahwa di Provinsi Jawa Timur, prevalensi penduduk dengan tekanan darah tinggi mencapai 36,3%. Prevalensi ini terus meningkat seiring dengan bertambahnya usia penduduk. Jika dibandingkan dengan data RISKESDAS 2013 yang mencatat prevalensi sebesar 26,4%, terjadi peningkatan yang signifikan (RISKESDAS, 2018).

2.1.4 Patofisiologi Hipertensi

Ada dua kategori utama penyebab hipertensi: faktor sekunder, yang memiliki asal usul yang jelas, dan faktor primer atau esensial yang mekanisme patofisiologisnya tidak diketahui penyebabnya. Penyakit ginjal kronis (CKD) atau penyakit pembuluh darah ginjal merupakan kontributor utama penyebab sekunder hipertensi, terhitung sekitar 10% dari semua kasus. Hipertensi sekunder juga dapat disebabkan oleh sindrom Cushing, koarktasio aorta, apnea tidur obstruktif, hiperparatiroidisme, pheochromocytoma, aldosteronisme primer, dan hipertiroidisme. Selain itu, beberapa obat juga diketahui dapat meningkatkan tekanan darah antara lain; Steroid, estrogen, NSAID, venlafaxine, sibutramine, cyclosporine, tacrolimus, erythropoietin, dan amfetamin (Dipiro et al., 2015).

Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan hipertensi esensial adalah: penyakit yang melibatkan sistem *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS), hormon natriuretik atau resistensi insulin dan hiperinsulinemia, penyakit pada sistem saraf pusat, serabut saraf otonom, reseptor adrenergik atau baroreseptor

abnormal, kelainan sekresi natrium, volume plasma dan penyempitan arteri selama autoregulasi ginjal atau jaringan, sintesis vasodilator yang tidak mencukupi (prostasiklin, bradikinin, dan oksida nitrat) atau vasokonstriksi berlebihan (angiotensin II, endotelin I) di endotel vaskular dan asupan natrium tinggi atau kekurangan kalsium dalam makanan .

Angiotensin I-converting enzyme (ACE) memainkan peran fisiologis penting dalam pengaturan tekanan darah, yakni konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi di hati. Angiotensinogen kemudian diubah menjadi angiotensin I oleh enzim renin yang diproduksi di ginjal, kemudian melalui ACE angiotensin I diubah menjadi angiotensin II di paru-paru. Setelah angiotensin I diubah menjadi angiotensin II, yang kemudian bekerja pada ginjal, korteks adrenal, arteriol, dan otak dengan mengikat reseptor angiotensin II tipe 1 (ATR1) dan tipe 2 (ATR2). Meskipun fungsi reseptor AT masih belum jelas, pengikatan angiotensin II pada reseptor AT dapat menyebabkan vasokonstriksi (Fountain et al., 2020).

Pada *proximal convoluted* di tubulus ginjal, angiotensin II berperan meningkatkan pertukaran Na-H serta meningkatkan reabsorpsi natrium. Peningkatan kadar Na dalam tubuh dapat meningkatkan tekanan osmotik darah, sehingga dapat menyebabkan peralihan cairan ke dalam darah dan ruang ekstraseluler (Extracellular fluid/ECF). Hal ini dapat meningkatkan tekanan darah arteri (Fountain et al., 2020).

Angiotensin II juga bekerja di korteks adrenal, khususnya zona glomerulosa. Angiotensin II bekerja dengan cara merangsang divestasi aldosteron. Aldosteron artinya hormon steroid yg menstimulasi reabsorpsi natrium serta ekskresi kalium di tubulus distal dan duktus pengumpul nefron. imbas yang diberikan berupa peningkatan reabsorpsi natrium. Hal ini memiliki dampak yang mirip seperti yang disebutkan sebelumnya: peningkatan total natrium tubuh mengakibatkan peningkatan osmolaritas serta selanjutnya peningkatan volume darah serta ECF. Berbeda dengan angiotensin II, aldosteron artinya hormon steroid yang melakukan perubahan menggunakan pengikatan reseptor dan mengganti transkripsi gen. dengan demikian, efek aldosteron mungkin membutuhkan waktu berjam-jam

sampai berhari-hari untuk memberikan dampak, sedangkan efek angiotensin II terjadi dengan cepat (Fountain et al., 2020).

Angiotensin II mempunyai efek vasokonstriksi yang terjadi pada arteriol sistemik. Pada arteriol sistemik angiotensin II berikatan dengan G proteincoupled receptors, yang mengarahkannya ke kaskade utusan sekunder yang membentuk vasokonstriksi arteriol yang kuat. Terjadinya hal ini berfungsi untuk menaikkan resistensi perifer total, sehingga mengakibatkan peningkatan tekanan darah arteri (Fountain et al., 2020).

Angiotensin II juga bisa bekerja pada otak, angiotensin II mempunyai tiga dampak. Pengaruh pertama, yaitu dengan mengikat hipotalamus, merangsang rasa haus dan menaikkan kebutuhan air. Kedua, merangsang divestasi hormon anti diuretik (ADH) oleh hipofisis posterior. ADH, atau vasopressin, bertindak untuk menaikkan reabsorpsi air pada ginjal dengan memasukkan saluran aquaporin pada saluran pengumpul. Ketiga, angiotensin II bekerja dengan menurunkan sensitivitas refleksi baroreseptor. Hal ini mengurangi respons baroreseptor terhadap peningkatan tekanan darah. Dampak yang terjadi akibat interaksi ini adalah meningkatnya jumlah natrium total tubuh, total kadar air dalam tubuh, serta curah jantung (Fountain et al., 2020).”

2.1.5 Etiologi Hipertensi

Hipertensi dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis berdasarkan faktor penyebabnya, yaitu hipertensi esensial atau primer, dan hipertensi sekunder;

1. Hipertensi Esensial (Primer)

Hipertensi esensial, yang juga dikenal sebagai hipertensi primer atau idiopatik, merupakan kondisi hipertensi yang etiologinya tidak jelas. Keadaan ini umumnya ditemukan pada sekitar 90% kasus hipertensi yang masuk ke dalam kelompok ini (Kemenkes RI, 2014). Hipertensi primer sering terjadi pada sebagian besar populasi dewasa, yaitu sekitar 90% hingga 95%. Kondisi ini ditandai dengan peningkatan tekanan darah yang tidak memiliki penyebab klinis yang dapat diidentifikasi secara jelas. Hipertensi primer diyakini bersifat multifaktor, artinya terdapat beberapa faktor yang berperan dalam perkembangan kondisi ini. Meskipun tidak dapat disembuhkan sepenuhnya, hipertensi primer dapat dikendalikan melalui penggunaan terapi yang sesuai.

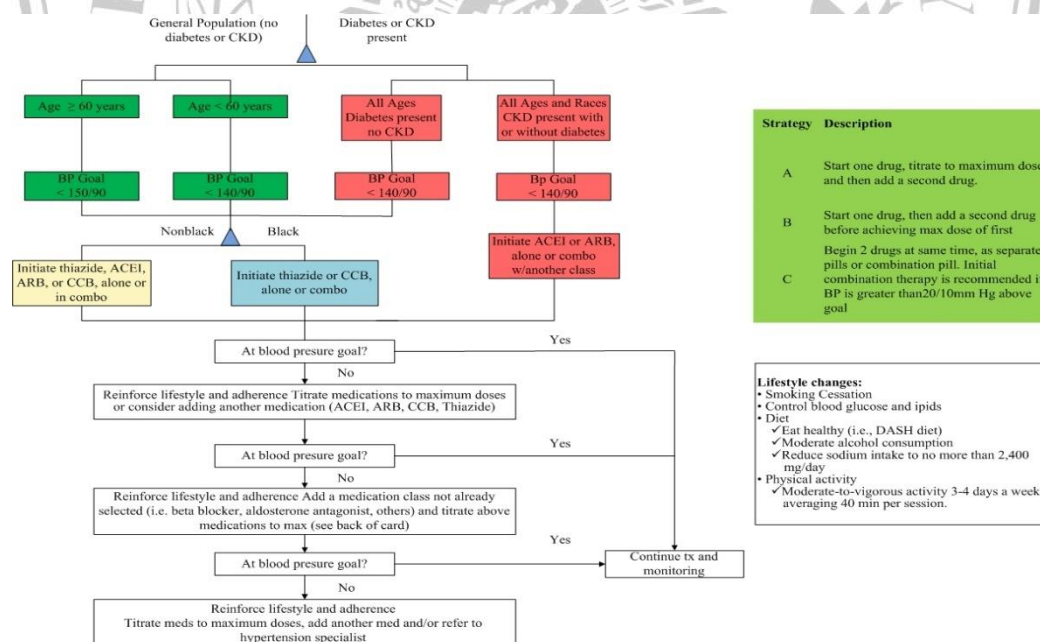
Dalam konteks ini, faktor genetik memiliki peran yang signifikan dalam pengembangan hipertensi primer, di mana tekanan darah cenderung meningkat secara bertahap selama periode bertahun-tahun (Bell, 2018)

2. Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder merujuk pada suatu bentuk hipertensi yang timbul akibat adanya kondisi atau penyakit tertentu yang dapat diidentifikasi secara spesifik. Dalam Hipertensi sekunder, tekanan darah tinggi bukanlah suatu kondisi yang muncul sendiri, tetapi merupakan akibat dari masalah kesehatan yang mendasari. Hal ini berbeda dengan Hipertensi primer, yang merupakan jenis Hipertensi yang tidak memiliki penyebab yang jelas (Mancia et al., 2018). Penyebab Hipertensi sekunder dapat bervariasi, termasuk gangguan ginjal, gangguan hormonal seperti hiperaktivitas kelenjar adrenal atau gangguan tiroid, penyakit pembuluh darah, penggunaan obat-obatan tertentu, atau kondisi lainnya (Whelton et al., 2018).

2.1.6 Penatalaksanaan Hipertensi

1. Terapi Farmakologi



Gambar 2. 1 Evidence-based Guideline for Management of Adult Hypertension

Berikut penjelasan dari bagan 2.1

- Pasien hipertensi yang juga mengalami diabetes dengan atau tanpa CKD, maka sasaran nilai tekanan darah adalah <140/90 mmHg

- b. Pasien hipertensi dengan diabetes tanpa CKD, untuk orang yang berkulit hitam, maka pengobatannya diawali dari golongan thiazid atau CCB (Tunggal atau kombinasi)
- c. Pasien hipertensi dengan diabetes tanpa CKD, untuk orang yang tidak berkulit hitam, maka pengobatannya diawali dari golongan thiazid, ACE I, ARB, atau CCB (Tunggal atau kombinasi)
- d. Pasien hipertensi dengan diabetes dan CKD, maka pengobatannya diawali dari golongan ACE I atau ARB (Tunggal atau kombinasi dengan obat lain)
- e. Jika nilai sasaran TD pada poin b,c dan d telah tercapai, maka lanjutkan terapi dan pemantauan. Jika belum tercapai, maka pasien harus memperkuat gaya hidup dan kepatuhan. Titrasi pengobatan ke dosis maksimal atau mempertimbangkan menambah pengobatan lain (ACE I, ARB, CCB, thiazid).
- f. Jika nilai sasaran TD pada poin e telah tercapai, maka lanjutkan terapi dan pemantauan. Jika belum tercapai, maka pasien harus memperkuat gaya hidup dan kepatuhan. Menambah sebuah pengobatan dari kelas yang belum dipilih (yaitu β -blocker, aldosterone antagonist, dan lain-lain) dan titrasi beberapa pengobatan diatas ke dosis maksimal.
- g. Jika nilai sasaran TD pada poin f telah tercapai, maka melanjutkan terapi dan pemantauan. Jika belum tercapai, maka pasien harus memperkuat gaya hidup dan kepatuhan. Titrasi beberapa pengobatan ke dosis maksimal, menambah pengobatan lain atau rujuk ke spesialis hipertensi.

Terapi farmakologi Hipertensi mencakup penggunaan obat-obatan untuk mengendalikan tekanan darah tinggi. Tujuan dari terapi ini adalah untuk menurunkan tekanan darah dan mengurangi risiko komplikasi yang terkait dengan Hipertensi, seperti penyakit jantung, stroke, dan gangguan ginjal. Referensi dari *team medical mini notes* membagi obat Antihipertensi ke dalam 5 kelompok besar, diantaranya diuretik, CCB, *Inhibitor* Sistem Renin Angiotensin, Vasodilator, dan Adrenergik *Inhibitor* (Notes, 2019). Akan tetapi, ada 6 golongan obat Antihipertensi yang dapat digunakan dalam terapi farmakologi pasien DM tipe 2 dengan komplikasi Hipertensi, yaitu *thiazide*, ACE I, ARB, β -blocker, CCB, dan *aldosterone antagonist* (PERHI, 2021).

a. Obat Golongan Diuretik

Diuretik tiazid bekerja melalui penghambatan proses penyerapan kembali natrium dan air di tubulus ginjal yang berlokasi jauh dari pusat ginjal, sehingga menyebabkan peningkatan dalam pembuangan urine (Brunton, 2018). Thiazide secara umum merupakan pilihan diuretik utama untuk mengatasi hipertensi, dan semua diuretik tersebut sama-sama efektif dalam menurunkan tekanan darah. Pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal (yaitu, Glomerulus Filtration Rate (GFR) >30 ml/menit), thiazide diuretik lebih efektif dibandingkan dengan loop diuretik. Namun, ketika terjadi penurunan fungsi ginjal, terjadi akumulasi natrium dan air dalam tubuh, dan penggunaan loop diuretik menjadi diperlukan guna mengatasi efek peningkatan volume dan peningkatan kadar natrium terhadap tekanan darah arteri (Dipiro et al., 2015). Penggunaan obat ini harus dalam pemantauan yang ketat, karena dapat menyebabkan ketidak seimbangan elektrolit yang berat dalam tubuh. Contoh obat ini Hidroklorotiazid, Klorotiazid (Notes, 2019).

Diuretik loop adalah kelompok obat yang menghambat reabsorpsi natrium dan klorida di lingkup Henle ginjal. Mereka memiliki efek diuretik yang kuat dan digunakan untuk mengobati edema yang disebabkan oleh gagal jantung, gangguan ginjal, atau kondisi lain dengan retensi cairan yang signifikan (Brunton, 2018). Diuretik loop digunakan dalam Hipertensi jika respons terhadap diuretik tiazid tidak memadai, tetapi durasi kerja yang singkat dari diuretik loop menjadi kekurangan dalam kondisi ini. Furosemide adalah agen loop diuretik yang khas. Furosemide, bumetanide, dan torsemide adalah turunan sulfonamida. Diuretik loop umumnya memiliki efek yang relatif singkat (biasanya diuresis terjadi selama periode 4 jam setelah pemberian dosis). Ototoksisitas adalah efek toksik penting dari agen loop, pemberian jumlah natrium yang besar ke tubulus pengumpul dapat menyebabkan pembuangan kalium yang signifikan dan ekskresi proton dapat menyebabkan alkalosis metabolik hipokalemik (Trevor & Katzung, 2010).

b. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE I)*

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE I) biasa dikenal sebagai penghambat enzim konversi angiotensin, secara umum obat ini digunakan

untuk mengobati penyakit hipertensi, gagal jantung, serta gagal ginjal. Obat ini bekerja untuk mengurangi tekanan darah dengan menghambat aksi enzim konversi angiotensin, yang bertanggung jawab untuk mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Dengan memblokir enzim ini, ACE I membantu relaksasi dan pelebaran pembuluh darah, mengurangi volume darah, serta menurunkan tekanan darah (MIMS, 2020). Captopril, enalapril, lisinopril, perinopril, ramipril, fasinopril, quinopril, trandolapril, dan fesinopril adalah contoh obat di kelas ini.

c. *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)*

Angiotensin II didapatkan melalui keterlibatan dua enzim yaitu *Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS)* yang melibatkan ACE I dan jalur alternatif menggunakan enzim kinase (Dipiro et al., 2015). ARB bekerja dengan menghalangi aksi angiotensin II yang dapat menyebabkan peningkatan arterioli (MIMS, 2020). Sedangkan obat ACE I bekerja dengan menghambat angiotensin yang diperoleh melalui RAAS. Beberapa obat yang termasuk dalam kategori ini antara lain: losartan, candesartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, dan olmesartan. (Notes, 2019).

d. *β -blocker*

Agen ini menurunkan Hipertensi dengan cara menurunkan kecepatan dan kekuatan jantung saat memompa darah ke system peredaran darah (MIMS, 2020). obat golongan ini adalah propranolol, bisoprolol, atenolol dan metoprolol (Notes, 2019).

e. *Calcium Channel Blocker (CCB)*

Agen ini juga dapat disebut sebagai antagonis kalsium. Agen ini mempengaruhi saluran kalsium dan mencegah ion kalsium memasuki darah, hal ini menyebabkan efek vasodilatasi. Alat ini digunakan untuk memperluas pembuluh darah perifer dan koroner pada pasien yang menderita Hipertensi. Setelah dilakukan dilatasi, tekanan darah pada dinding pembuluh darah akan mengalami penurunan (MIMS, 2020). Contoh obat golongan ini dibagi menjadi tiga kelompok. Golongan 1 adalah fenilalkilamin yaitu verapamil, Golongan 2 adalah benzothiazepin yaitu diltiazem, dan golongan 3 adalah

dihidropiridin yaitu nifedipin, felodipin, amlodipin, nitrendipin, lasidipin, lerkandipin dan benidipin (Notes, 2019).

f. *Aldosterone Antagonist*

Zat ini termasuk dalam kategori diuretik, sehingga mekanisme kerjanya hampir sama dengan tiazid. Zat ini juga bisa disebut sebagai diuretik hemat kalium. Obat ini adalah diuretik ringan untuk digunakan dalam kombinasi dengan diuretik lain seperti hydrochlorothiazide (HCT) atau furosemide. Contoh obat dari golongan ini adalah spironolakton (Notes, 2019).

2. Terapi Non Farmakologi

Pasien harus mengubah gaya hidup mereka untuk mencegah atau memperlambat perkembangan Hipertensi dengan lebih baik dan mengurangi risiko kardiovaskular. Misalnya membatasi asupan garam, mengubah pola makan, menurunkan berat badan hingga mencapai berat badan ideal, rajin berolahraga, dan berhenti merokok (PERHI, 2021).

2.2 Tinjauan Tentang Diabetes Mellitus

2.2.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) adalah terganggunya metabolisme dikarenakan kurangnya insulin dalam tubuh atau tubuh tidak merespon insulin secara normal (MIMS, 2020). Menurut Lemone (2015) Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemi akibat dari kerusakan sekresi insulin, kinerja insulin, dan keduanya. Insulin berfungsi sebagai pengatur keseimbangan kadar gula dalam darah, dan jika kadar glukosa atau karbohidrat terlalu banyak maka insulin tidak dapat menyeimbangkan kadar gula sehingga menyebabkan terjadinya hiperglikemi.

2.2.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Menurut *American Diabetes Association* (2018) mengklasifikasikan DM sebagai berikut (ADA, 2018) :

1. Diabetes Mellitus tipe 1

DM tipe 1 atau yang biasa disebut *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IIDM) disebabkan oleh aksi autoimun dimana sel pertahanan tubuh menyerang sel beta pankreas hal ini mengakibatkan tubuh tidak dapat memproduksi insulin dengan normal.

2. Diabetes Mellitus tipe 2

DM tipe 2 biasa disebut *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM). Pada kondisi ini biasanya disebabkan karena kelainan sekresi insulin dimana tubuh masih bisa memproduksi insulin, tetapi resisten terhadap insulin itu sendiri sehingga menyebabkan insulin tidak efektif. Kondisi ini menyebabkan kadar glukosa darah meningkat.

3. Diabetes pada kehamilan / Gestational Diabetes Mellitus (GDM)

Kondisi ini terjadi selama kehamilan, biasanya dimulai pertama kali saat trimester kedua dan ketiga yang ditandai dengan intoleransi glukosa. Saat kehamilan akan lebih banyak membutuhkan insulin untuk menjaga metabolisme karbohidrat agar tetap normal. Diabetes Gestasional terjadi pada 7% kehamilan dan dapat menyebabkan resiko kematian pada ibu dan janin.

4. Diabetes Mellitus tipe lain / Other Specific Types

Pada kondisi ini biasanya disebabkan karena adanya penyakit lain yang dapat mempengaruhi kerja insulin. misalnya, sindrom diabetes monogenik atau diabetes neonatal, penyakit pada pankreas eksokrin seperti sistik fibrosis pankreatitis, dan diabetes yang diinduksi bahan kimia (penggunaan glukokortikoid dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).

2.2.3 Gejala Diabetes Mellitus

Adapun gejala yang terjadi pada penyakit Diabetes Mellitus diantaranya 3P yaitu :

1. Poliuria (sering buang air kecil)
2. Polifagia (kebiasaan makan meningkat)
3. Polidipsia (rasa haus meningkat)

(MIMS, 2020)

Beberapa tanda tambahan yang dapat muncul akibat diabetes mellitus meliputi penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, kelelahan, sensasi kesemutan, rasa gatal yang terjadi pada kulit, pengaburan penglihatan, gangguan fungsi ereksi pada pria, dan rasa gatal pada area vulva pada wanita (Soelistijo et al., 2021).

2.2.4 Diagnosis Diabetes Mellitus

Pasien didiagnosis menderita Diabetes Mellitus (DM) berdasarkan kadar glukosa darahnya, baik kadar glukosa darah puasa maupun 2 jam postprandial, serta kadar HbA1c di atas batas normal. Berikut adalah Kriteria diagnostik DM yaitu :

1. Tes kadar gula darah puasa di atas 126 mg/dL. Puasa adalah Ketika tubuh tidak mengkonsumsi kalori selama minimal 8 jam
2. Periksa kadar gula darah 2 jam setelah beban glukosa $75 \text{ g} \geq 200 \text{ mg/dl}$ dalam tes toleransi glukosa oral (OGTT) yang mengukur toleransi terhadap minuman atau makanan glukosa.
3. Pemeriksaan kadar gula darah sewaktu dibawah 200 mg/dL disertai gejala lain (3P) atau mengalami krisis hiperglikemik.
4. Menggunakan metode National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP) dan Diabetes Control and Complications Test (DCCT) untuk memeriksa kadar HbA1c ≥ 6.5 .

(Soelistijo et al., 2021)

2.2.5 Patofisiologi DM tipe 2

Patofisiologi diabetes mellitus tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin dan defisiensi insulin. Resistensi insulin dapat ditandai dengan Peningkatan lipolisis dan produksi asam lemak bebas, peningkatan produksi glukosa di hati, dan penurunan penyerapan glukosa di otot rangka. Kebanyakan penderita diabetes tipe 2 disebabkan dengan pola makan dan kebiasaan olahraga yang buruk. (Sukandar et al., 2013).

2.2.6 Penatalaksanaan Terapi

1. Terapi Farmakologi
 - a. Obat Antihiperplekim Oral

Menurut cara kerjanya, obat ini dikelompokkan menjadi enam kategori:

1) Pemacu Sekresi Insulin

- a. Sulfonilurea

Efek utama dari obat ini adalah merangsang sel beta pankreas untuk memproduksi lebih banyak insulin. Hipoglikemia (gula darah rendah) dan penambahan berat badan adalah efek yang tidak diinginkan yang paling umum. Glibenclamide, glipizide,

glimpiride, glucidone, dan gliclazide adalah contoh obat yang termasuk dalam kelas ini.

b. Glinid

Glinid adalah obat yang mekanisme kerjanya mirip dengan sulfonilurea, tetapi pada reseptor yang berbeda, dan hasil akhirnya berupa penekanan pada peningkatan sekresi insulin pada fase pertama. Golongan ini terdiri dari dua jenis obat yaitu repaglinide (turunan asam benzoat) dan nateglinide (turunan fenilalanin). Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia.

2) Peningkatan Sensitivitas Terhadap Insulin

a. Metformin

Efek utama metformin adalah menurunkan glukoneogenesis (produksi glukosa oleh hati) dan meningkatkan pengambilan glukosa (konsumsi glukosa oleh tubuh) di jaringan perifer. Untuk alasan ini, metformin sering diresepkan sebagai terapi awal untuk pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Namun, dosis metformin harus diturunkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal ketika laju filtrasi glomerulus (LFG) antara 30 dan 60 ml/menit/menit. $1,73 \text{ m}^2$. Efek samping yang mungkin timbul antara lain gangguan saluran cerna seperti dyspepsia, diare dan lain-lain.

b. Tiazolidinedion (TZD)

Thiazolidinedion merupakan agonis dari Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-gamma), suatu reseptor inti yang terdapat antara lain di sel otot, lemak, dan hati. Kelompok ini mengurangi resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein transpor glukosa, yang meningkatkan glukosa di jaringan perifer. Pioglitazone adalah contoh obat di kelas ini.

3) Penghambat Alfa Glukosidase

Mekanisme kerja obat ini yaitu dengan cara menghambat aktivitas enzim alfa glukosidase di saluran pencernaan, akibatnya absorpsi glukosa dalam usus terhambat. Kemungkinan efek samping berupa

bloating (pembengkakan di usus) sehingga sering menyebabkan kembung. Contoh obat golongan ini adalah acarbose.

4) Penghambat enzim Dipeptidyl Peptidase-4

Enzim serin dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) tersebar luas di seluruh tubuh manusia. Enzim ini membelah peptida pada posisi N-terminal kedua untuk melepaskan dua asam amino, biasanya alanin atau prolin. vildagliptin, linagliptin, sitagliptin, saxagliptin, dan alogliptin adalah bagian dari golongan ini.

5) Penghambat enzim Sodium Glucose Co-Transporter 2

Obat ini meningkatkan ekskresi glukosa dalam urin dengan menghalangi reabsorpsinya di tubulus proksimal. Obat-obatan yang termasuk dalam kategori ini dapat membantu pasien menurunkan berat badan dan menurunkan tekanan darah. Penggunaan obat ini memiliki efek samping seperti infeksi genital dan saluran kemih. Pasien dengan diabetes mellitus yang juga memiliki gangguan ginjal harus disesuaikan dosisnya, dan obat ini tidak boleh digunakan jika laju filtrasi glomerulus (GFR) pasien kurang dari 45 ml/menit. Penting untuk berhati-hati karena obat ini juga dikaitkan dengan pemicu ketoasidosis.”

6) Obat Antihiperqlikemia Suntik

Obat yang termasuk anti hiperqlikemia suntik, yaitu insulin, GLP-1 RA dan kombinasi insulin dan GLP-1 RA.

7) Insulin

Insulin digunakan pada kondisi :

- a. Kadar HbA1c $\geq 7,5\%$ dimana pasien telah menggunakan 1 atau 2 obat antidiabetes
- b. Kadar HbA1c $> 9\%$
- c. Hiperqlikemi berat yang disertai ketosis
- d. Krisis hiperqlikemia
- e. Penurunan Berat Badan (BB) yang cepat
- f. Kegagalan dosis optimal kombinasi OHO
- g. Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke)

h. Diabetes gestasional yang tidak terkontrol meskipun perencanaan makan yang cermat

i. Kontraindikasi dan/atau alergi terhadap OHO”

Berdasarkan lamanya kerja insulin, insulin dibagi menjadi 6 macam, yaitu:

- a) Insulin kerja cepat (Rapid-acting insulin)
- b) Insulin kerja pendek (Short-acting insulin)
- c) Insulin kerja menengah (Intermediate-acting insulin)
- d) Insulin kerja panjang (Long-acting insulin)
- e) Insulin kerja ultra panjang (Ultra long-acting insulin)
- f) Insulin campuran tetap, kerja pendek dengan menengah dan kerja cepat dengan menengah (Premixed insulin)
- g) Insulin campuran tetap, kerja ultra panjang dengan kerja cepat.

8) Agonis GLP-1 /Incretin Mimetic

Saluran pencernaan mengeluarkan hormon peptida yang disebut inkretin setelah memecah makanan. Dengan menaikkan gula darah, hormon ini menyebabkan pankreas memproduksi lebih banyak insulin. Namun, penggunaan obat-obatan dalam kategori ini dapat menimbulkan efek samping yang tidak menyenangkan seperti sakit perut dan mual. Liraglutide, Exenatide, Albiglutide, Lixisenatide, dan Dulaglutide adalah contoh obat yang termasuk dalam kategori ini. (Soelistijo et al., 2021)

2.3 Hubungan DM Tipe 2 Dengan Hipertensi

Pada diabetes melitus (DM), kadar gula darah yang tinggi (hiperglikemia) dapat menyebabkan komplikasi serius. Hipertensi merupakan faktor risiko utama untuk komplikasi ini. Kerusakan pada pembuluh darah besar (makrovaskular) dan kecil (mikrovaskular) merupakan komplikasi yang mungkin terjadi. Penderita DM tipe 2 lebih mungkin mengalami hipertensi dibandingkan penderita DM tipe 1. Penderita diabetes juga lebih cenderung memiliki tekanan darah tinggi dibandingkan mereka yang tidak menderita diabetes. (Maimanah et al., 2018).

Hal ini mungkin karena hiperglikemia pada diabetes tipe 2 dapat menyebabkan gula darah naik di atas batas normal saat melewati pembuluh darah dan mengendap

di dinding pembuluh, sehingga dapat meningkatkan stres oksidatif dan menyebabkan tekanan darah tinggi (Winta et al., 2018).

2.4 Farmakoekonomi

2.4.1 Definisi farmakoekonomi

Analisis farmakoekonomi menurut murti (2013) adalah metode komprehensif untuk menentukan dampak ekonomi dari terapi obat alternatif atau intervensi kesehatan lainnya. Farmakoekonomi adalah deskripsi dan analisis biaya pengobatan untuk sistem kesehatan dan masyarakat. Penelitian farmakoekonomi berfokus pada mengidentifikasi, mengukur, dan membandingkan biaya dan manfaat produk dan layanan (Andi, 2018)

2.4.2 Biaya

Analisis biaya merupakan metode untuk menghitung besarnya biaya dalam unit moneter (rupiah), baik yang langsung (*direct cost*) maupun tidak langsung (*indirect cost*), untuk membantu dalam pengambilan keputusan dengan membandingkan manfaat yang diharapkan dengan biaya yang dikeluarkan (Andi, 2018).

Dalam kajian farmakoekonomi, biaya selalu menjadi pertimbangan penting karena adanya keterbatasan sumberdaya, terutama dana. Dalam pandangan ahli farmakoekonomi, biaya kesehatan melingkupi biaya yang diperlukan oleh pasien sendiri. Biaya diklasifikasikan menjadi empat kategori, yaitu biaya medik langsung, biaya non-medik langsung, biaya tidak langsung, dan biaya tidak teraba (Fadia et al., 2016).

a. Biaya Medik Langsung

Biaya Medik Langsung adalah biaya yang secara langsung terkait dengan perawatan medis atau pengobatan pasien. Ini mencakup seperti biaya konsultasi, biaya pengobatan, monitoring terapi, administrasi pasien, test diagnostic, biaya rawat inap, biaya kunjungan dokter, kunjungan di unit gawat darurat, kunjungan medik ke rumah, jasa ambulans dan jasa perawat (Fadia et al., 2016).

b. Biaya Non Medik Langsung

Biaya non medik langsung merujuk pada pengeluaran yang tidak secara langsung terkait dengan perawatan medis atau pengobatan pasien, tetapi masih terkait dengan terapi. Ini bisa mencakup berbagai hal, seperti biaya transportasi

ke fasilitas medis, akomodasi jika pasien harus bepergian jauh untuk perawatan, makanan dan perawatan pribadi selama masa penyembuhan (Fadia et al., 2016).

c. Biaya Tidak Langsung

Biaya tidak langsung adalah biaya yang disebabkan hilangnya produktivitas karena penyakit atau kematian yang dialami oleh pasien. Contohnya produktivitas pasien yang hilang, produktivitas dari caregiver yang tidak terbayarkan, dan produktivitas pasien yang hilang karena mortalitas dini (Fadia et al., 2016).

d. Biaya Tidak Teraba

Biaya tidak teraba merujuk pada biaya-biaya yang sulit diukur atau diperkirakan secara pasti dalam analisis keperawatan kesehatan. Contohnya biaya kualitas hidup mungkin timbul akibat penyakit (setres, cemas dan depresi), biaya sosial, biaya kehilangan produktivitas, serta biaya resiko kesehatan di masa depan (Fadia et al., 2016).

2.4.3 Metode Kajian Farmakoekonomi

Terdapat empat metode yang digunakan dalam farmakoekonomi yaitu metode *Cost Minimization Analysis* (CMA), *Cost Effectiveness Analysis* (CEA), *Cost Benefit Analysis* (CBA) dan *Cost Utility Analysis* (CUA). Keempat metode analisis ini tidak hanya memperhitungkan efektivitas, keamanan dan kualitas obat yang dibandingkan, tetapi juga aspek ekonominya. Karena pertimbangan ekonomi atau unit moneter adalah prinsip panduan studi farmakoekonomi, diharapkan hasil studi yang dilakukan dapat digunakan untuk menetapkan penggunaan yang paling efisien dari sumber daya kesehatan yang terbatas jumlahnya. (Khoiriyah & Lestari, 2018).

a. *Cost Minimization Analysis* (CMA)

CMA adalah analisis yang membandingkan biaya yang diperlukan untuk dua atau lebih program kesehatan atau pengobatan yang tujuannya untuk mengetahui dan mengidentifikasi pengobatan yang paling hemat biaya dengan hasil akhir yang sama. Perhitungan CMA dilakukan dengan menghitung rata-rata total biaya dari masing-masing perlakuan kemudian membandingkan rata-rata total biaya dari perlakuan yang akan dianalisa dengan CMA. Untuk CMA pengobatan yang memiliki biaya paling hemat dalam setiap periode pengobatan dengan memberikan

efek yang diharapkan maka dapat diasumsikan sebagai pengobatan paling *cost-minimize* (Khoiriyah & Lestari, 2018).

b. *Cost Effectiveness Analysis* (CEA)

CEA adalah analisis untuk seleksi dan evaluasi program kesehatan atau pengobatan yang terbaik dari beberapa pilihan pengobatan yang memiliki tujuan pengobatan yang sama. CEA mengubah biaya dan efektivitas dalam bentuk rasio. Pengobatan terhadap CEA merupakan pengobatan farmakologis alternatif dengan efikasi dan keamanan yang bervariasi. CEA dapat dilakukan dengan membandingkan dua atau lebih pengobatan alternatif (Khoiriyah & Lestari, 2018).

Untuk melakukan CEA (*Cost-Effectiveness Analysis*), diperlukan informasi mengenai pengeluaran medis dan parameter efektivitas terkait pengobatan serta hasilnya. Biaya medis yang dimaksud merujuk pada pengeluaran langsung yang dibebankan kepada pasien selama proses perawatan. Pengeluaran ini mencakup biaya administrasi medis, biaya konsultasi dengan dokter, biaya perangkat medis, biaya laboratorium, biaya kamar rawat inap, dan biaya pelayanan tambahan (seperti layanan kamar) yang terkait dengan pasien yang dirawat di rumah sakit (Khoiriyah & Lestari, 2018)

CEA biasanya dijelaskan dalam perhitungan ACER dan ICER. ACER adalah nilai yang menyatakan besaran biaya yang dibutuhkan untuk setiap peningkatan hasil pengobatan, perawatan dengan ACER terendah adalah perawatan yang paling hemat biaya. ICER adalah nilai yang menunjukkan biaya tambahan yang diperlukan untuk mencapai setiap unit perubahan outcome pengobatan (Khoiriyah & Lestari, 2018).

Tabel II. 2 Efektivitas Biaya

Efektivitas Biaya	Biaya Lebih Rendah	Biaya Sama	Biaya Lebih Tinggi
Efektivitas lebih rendah	A (perlu perhitungan RIEB)	B	C (Didominasi)
Efektivitas sama	D	E	F
Efektivitas lebih tinggi	G (Dominan)	H	I (Perlu perhitungan RIEB)

Sel G menunjukkan terapi yang lebih efektif dengan biaya yang lebih rendah. Sel H menunjukkan terapi yang lebih efektif dengan biaya yang sama, sedangkan sel D memiliki efek yang sama dengan biaya yang lebih rendah. Sel G, H, D menunjukkan terapi yang cost-effective. SEL B, C, dan F adalah pilihan pengobatan yang tidak cost-effective. Sel C merupakan pilihan pengobatan yang kurang efektif dan memiliki biaya yang lebih tinggi. Sel F menunjukkan pengobatan efektif yang sama tetapi dengan biaya yang lebih tinggi. Untuk sel B menunjukkan biaya yang sama dengan terapi yang kurang efektif. Biaya mahal dengan aktivitas terapi yang tinggi (Sel I), biaya murah dan terapi yang kurang efektif (Sel A), biaya standar dengan aktivitas terapi yang standar (Sel E). faktor lain harus dipertimbangkan jika obat termasuk sel E, tetapi untuk sel A dan I, perhitungan ICER harus dilakukan untuk menentukan biaya tambahan per unit efek traupetik (Khoiriyah & Lestari, 2018).

1. *Average Cost Effectiveness* (ACER)

Metode CEA dapat digunakan dalam memilih intervensi kesehatan yang dapat memberikan nilai efektivitas tertinggi dengan pengeluaran biaya yang minim. Penggunaan metode CEA perlu dilakukan perhitungan rasio biaya rerata yang digunakan untuk membandingkan biaya yang dikeluarkan antara penggunaan dua intervensi yang berbeda dengan tujuan yang sama, dengan mengubah biaya (*cost*) dan hasil pengobatan (*outcome*) dalam *average cost effectiveness* (ACER) dua obat (Muniati, 2018). Meskipun ACER memberikan informasi yang berguna, *incremental cost effectiveness* (ICER) merupakan ciri dan harus dilakukan dalam CEA.

$$ACER = \frac{\text{Cost}}{\text{Efektivitas}}$$

2. *Incremental Cost Effectiveness* (ICER)

ICER dapat menunjukkan jumlah keuntungan yang mampu dihasilkan oleh suatu pengobatan tertentu, dibandingkan dengan pengobatan lainnya. Dalam konsep farmakoekonomi, perbedaan biaya (pembilang) dinilai dalam ukuran moneter, sedangkan outcome (penyebut) bukan dalam ukuran moneter (Ulfah et al., 2022).

$$ICER = \frac{\text{Cost obat A} - \text{Cost obat B}}{\text{Efektivitas obat A} - \text{Efektivitas obat B}}$$

c. *Cost Utility Analysis (CUA)*

CUA adalah metode analisis farmakoekonomi yang membandingkan biaya terapi dengan kualitas hidup yang dicapai oleh terapi yang diberikan. Hasil analisis farmakoekonomi menurut metode CUA dapat memberikan informasi tentang ekonomi pengobatan yang nantinya dapat digunakan sebagai kompensasi bagi penyedia layanan kesehatan dan juga bagi negara sebagai pengambil keputusan dalam menentukan pengobatan yang paling efektif (Khoiriyah & Lestari, 2018).

d. *Cost Benefit Analysis (CBA)*

CBA adalah sebuah analisis farmakoekonomi yang bertujuan untuk membandingkan manfaat dari suatu terapi dengan biaya yang diperlukan untuk memberikan terapi tersebut. Dengan menggunakan metode CBA, kita dapat mengoptimalkan penggunaan sumber daya dengan efisien. Untuk melakukan analisis CBA, diperlukan informasi mengenai data manfaat dan biaya yang terkait dengan pengobatan, yang kemudian diekspresikan dalam bentuk uang. Nilai dari layanan yang diberikan dalam hal ini dapat mencakup pendapatan yang diperoleh oleh penyedia layanan kesehatan melalui intervensi tersebut (Khoiriyah & Lestari, 2018).

