

**SKRIPSI 2014**

**HUBUNGAN RIWAYAT KELUARGA DENGAN PENYAKIT DIABETES  
MELITUS, HIPERTENSI DAN KOLESTROL PADA CIVITAS  
AKADEMIKA UNIVERSITAS HASANUDDIN DI MAKASSAR**



**Oleh:**

**Maria Megan Taneh**

**C111 09 005**

**Pembimbing:**

**Dr. dr. A. Armyn Nurdin, M.Sc.**

**DIBAWAKAN DALAM RANGKA TUGAS KEPANITERAAN KLINIK**

**PADA BAGIAN ILMU KESEHATAN MASYARAKAT**

**DAN ILMU KEDOKTERAN KOMUNITAS**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2014**

**PANITIA SIDANG UJIAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

Skripsi dengan judul **“HUBUNGAN RIWAYAT KELUARGA DENGAN PENYAKIT DIABETES MELITUS, HIPERTENSI DAN KOLESTROL PADA CIVITAS AKADEMIKA UNIVERSITAS HASANUDDIN DI MAKASSAR”** telah diperiksa, disetujui untuk dipertahankan di hadapan Tim Penguji Skripsi Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada:

Hari/Tanggal : Senin / 3 Februari 2014

Waktu : 10.00 Wita

Tempat : Ruang Seminar IKM-IKK FKUH PB.622

**Ketua Tim Penguji:**

**(Dr. dr. A. Armyrn Nurdin, M.Sc)**

**Anggota Tim Penguji:**

**Anggota I**

**Anggota II**

**(Dr. dr. Sri Ramadhany, M.Kes)**

**(dr. Muh. Rum Rahim, M.Kes)**

**BAGIAN ILMU KESEHATAN MASYARAKAT DAN ILMU  
KEDOKTERAN KOMUNITAS FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**“HUBUNGAN RIWAYAT KELUARGA DENGAN PENYAKIT DIABETES  
MELITUS, HIPERTENSI DAN KOLESTROL PADA CIVITAS  
AKADEMIKA UNIVERSITAS HASANUDDIN DI MAKASSAR”**

**TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK**



**MAKASSAR, JANUARI 2014**

**PEMBIMBING**

**(Dr. dr. A. Armyn Nurdin, MSc)**

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. A. Armyn Nurdin, MSc, selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam menyusun skripsi ini;
2. Segenap Civitas Akademik Universitas Hasanuddin yang telah membantu dalam usaha memperoleh data yang saya perlukan;
3. Orang tua dan keluarga saya yang telah memberikan bantuan dukungan material dan moral; dan
4. Sahabat yang telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini.

Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Makassar, 14 Januari 2014

Penulis

**SKRIPSI**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**Januari, 2014**

**Maria Megan Taneh, C11109005**

**Andi Army Nurdin**

**Hubungan Riwayat Keluarga dengan Penyakit Diabetes Melitus, Hipertensi dan Kolestrol pada Civitas Akademika Universitas Hasanuddin di Makassar (xii + 89 halaman)**

**ABSTRAK**

**Latar belakang:** Sebagai dampak positif pembangunan yang dilaksanakan dalam kurun waktu 60 tahun merdeka, pola penyakit di Indonesia mengalami pergeseran yang cukup meyakinkan. Penyakit infeksi dan kekurangan gizi berangsur turun, sementara itu dilain pihak penyakit menahun yang disebabkan oleh penyakit degeneratif meningkat dengan tajam. Perubahan pola penyakit ini diduga berhubungan dengan gaya hidup yang berubah. Gaya hidup ini termasuk perubahan pola makan dan kurangnya aktifitas fisik. Pola hidup berisiko seperti inilah yang menyebabkan tingginya angka penyakit jantung koroner (PJK), hipertensi, diabetes, dan hiperlipidemia. Universitas Hasanuddin merupakan perguruan tinggi negeri terbesar di kawasan Indonesia timur dan menjadi tujuan belajar ribuan calon mahasiswa dengan beragam usia dari berbagai daerah di Indonesia. Staf pengajar dan staf administrasi merupakan civitas akademika Universitas Hasanuddin dan adalah aset yang berharga karena jumlahnya yang besar dan peranannya dalam proses pendidikan. Untuk memperoleh kinerja yang optimal dari civitas akademika ini diperlukan beberapa daya dukung, salah satunya adalah kesehatan yang prima. Untuk itu penting diketahui faktor-faktor risiko penyakit, salah satunya penyakit kardiometabolik sehingga perlu dilakukan penelitian yang menilai petanda kardiometabolik pada civitas akademika Universitas Hasanuddin yang sepanjang pengetahuan kami belum pernah dilakukan.

**Metode:** Sampel yang digunakan untuk penelitian ini berjumlah 60 orang. Jenis penelitian ini adalah *cross sectional study* dengan metode analisa statistik untuk melihat hubungan riwayat keluarga dengan penyakit diabetes melitus, hipertensi dan kolestrol. Cara pengumpulan sampel dilakukan dengan *sampling* (acak) dengan cara *simple random sampling*.

**Hasil:** Dengan menggunakan analisis statistik terhadap data yang telah dikumpulkan didapatkan hubungan yang bermakna antara riwayat keluarga dengan terjadinya diabetes melitus, hipertensi dan kolestrol melalui hasil analisa data dengan menggunakan uji statistik *one sample T test* didapatkan *Sig. (2-tailed)* ,000, dapat diartikan bahwa  $H_0$  ditolak atau dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara riwayat keluarga dengan kejadian diabetes melitus, hipertensi dan kolestrol. Dari 60 sampel, sebanyak 21 orang (35%) memiliki riwayat diabetes melitus dalam keluarga dan hanya 2 orang diantaranya (9,5%) memiliki kadar gula darah puasa yang tinggi dengan rata-rata gula darah puasa 107,643 mg/dL, dan diantara 60 orang, sebanyak 39 orang (65%) tidak memiliki riwayat diabetes melitus dalam keluarga dan hanya 2 orang diantara mereka (5,1%) memiliki kadar gula darah puasa yang tinggi dengan rata-rata gula darah puasa 98,890 mg/dL. Sementara itu, 34 dari 60 orang sampel (56,7%) memiliki riwayat hipertensi dalam keluarga dan 8 orang diantaranya (23,5%) memiliki tekanan darah diastolic yang tinggi dengan rata-rata tekanan darah diastolik 80 mmHg, dan sebanyak 27 dari 60 orang sampel (45%) tidak memiliki riwayat hipertensi dalam keluarga dan 3 orang diantaranya (11,1%) memiliki tekanan darah diastolik yang tinggi dengan rata-rata tekanan darah diastolik 75,77 mmHg. Sementara itu, 17 dari 60 orang sampel (28,3%) memiliki riwayat penyakit jantung dalam keluarga. 11 orang diantaranya (64,7%) memiliki kadar kolestrol total yang tinggi dengan rata-rata kolestrol total 216,059 mg/dL, 3 orang diantaranya (17,64%) memiliki kadar HDL (*High Density Lipoprotein*) yang rendah dengan rata-rata kadar HDL 52,794 mg/dL, 15 orang diantaranya (88,23%) memiliki kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) yang tinggi dengan rata-rata kadar LDL 141,118 mg/dL, dan 4 orang diantaranya (23,5%) memiliki kadar Trigliserida yang tinggi dengan rata-rata kadar Trigliserida 137,118 mg/dL. Sebanyak 43 dari 60 orang sampel (71,7%) tidak memiliki riwayat penyakit

jantung dalam keluarga. 28 orang diantaranya (65,1%) memiliki kadar kolestrol total yang tinggi dengan rata-rata kadar kolestrol total adalah 224,912 mg/dL, 11 orang diantaranya (25,6%) memiliki kadar HDL yang rendah dengan rata-rata kadar HDL adalah 50,721 mg/dL, 37 orang diantaranya (86,04%) memiliki kadar LDL yang tinggi dengan rata-rata kadar LDL adalah 145,279 mg/dL, dan 11 orang diantaranya (25,6%) memiliki kadar Trigliserida yang tinggi dengan rata-rata kadar Trigliserida adalah 132,233 mg/dL. Nilai OR = 1,94 pada penelitian mengenai hubungan riwayat keluarga dengan diabetes melitus yang berarti mereka yang memiliki riwayat keluarga menderita diabetes melitus memiliki risiko 1,94 kali lebih besar untuk menderita diabetes melitus dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat keluarga yang menderita diabetes melitus. Pada penelitian mengenai hubungan riwayat keluarga dengan hipertensi didapatkan nilai OR = 2,35 yang berarti mereka yang memiliki riwayat keluarga menderita hipertensi memiliki risiko 2,35 kali lebih besar untuk menderita hipertensi dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat keluarga yang menderita hipertensi. Dalam penelitian mengenai hubungan riwayat keluarga dengan kolestrol didapatkan nilai OR = 0,98 untuk hubungannya dengan kadar kolestrol total yang berarti pada orang yang memiliki riwayat penyakit jantung dalam keluarga memiliki peluang untuk memiliki kadar kolestrol total yang tinggi 0,98 kali lebih kecil daripada orang yang tidak memiliki riwayat penyakit jantung dalam keluarga, nilai OR = 0,62 untuk hubungannya dengan kadar HDL, yang berarti pada orang yang memiliki riwayat penyakit jantung dalam keluarga memiliki peluang untuk memiliki kadar HDL yang rendah 0,62 kali lebih kecil daripada orang yang tidak memiliki riwayat penyakit jantung dalam keluarga, nilai OR = 1,21 dalam hubungannya dengan kadar LDL yang berarti pada orang yang memiliki riwayat penyakit jantung dalam keluarga memiliki peluang untuk memiliki kadar LDL yang tinggi 1,21 kali lebih besar daripada orang yang tidak memiliki riwayat penyakit jantung dalam keluarga, dan nilai OR = 0,89 dalam hubungannya dengan kadar trigliserida yang berarti pada orang yang memiliki riwayat penyakit jantung dalam keluarga memiliki peluang untuk memiliki kadar Trigliserida yang tinggi 0,89 kali lebih kecil daripada orang yang tidak memiliki riwayat penyakit jantung dalam keluarga.

**Kesimpulan:** Didapatkan hubungan yang bermakna antara riwayat keluarga dengan terjadinya diabetes melitus, hipertensi dan kolestrol melalui hasil analisa data dengan menggunakan uji statistik *one sample T test* didapatkan *Sig. (2-tailed)* ,000, dapat diartikan bahwa  $H_0$  ditolak atau dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan antara riwayat keluarga dengan kejadian diabetes melitus, hipertensi dan kolestrol.

**Kata Kunci:** skripsi, daftar pustaka

**Daftar Pustaka:** 34 (2002 – 2013)

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b>	
<b>PERSETUJUAN PANITIA UJIAN.....</b>	<b>i</b>
<b>PERSETUJUAN CETAK.....</b>	<b>ii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRAK.....</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiv</b>
<b>BAB I. PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	2
1.4. Manfaat Penelitian.....	2
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
2.1. Penyakit Kardiometaabolik.....	4
2.2. Diabetes Melitus.....	5
2.3. Hipertensi.....	35
2.4. Kolestrol.....	46
<b>BAB III. HIPOTESIS.....</b>	<b>56</b>
<b>BAB IV. KERANGKATEORI, KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI</b>	
<b>OPERASIONAL.....</b>	<b>57</b>
4.1. Kerangka Teori.....	57
4.2. Kerangka Konsep.....	58
4.3. Definisi Operasional.....	59

<b>BAB V. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>61</b>
5.1. Jenis Penelitian.....	61
5.2. Desain Penelitian.....	61
5.3. Subyek Penelitian .....	61
5.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	61
5.5. Besar Sampel.....	62
5.6. Sampel Penelitian.....	62
5.7. Cara Pengambilan Sampel.....	62
5.8. Instrumen Penelitian.....	62
5.9. Variabel Penelitian.....	63
5.10. Jenis Data.....	63
5.11. Skala Pengukuran.....	63
5.12. Prosedur Pengambilan Data.....	63
5.13. Tempat dan Waktu Penelitian.....	64
5.14. Analisa Data dan Uji Statistik.....	64
<b>BAB VI. HASIL.....</b>	<b>65</b>
6.1. Analisa Univariat.....	65
6.1.1. Gula Darah Puasa.....	65
6.1.2. Tekanan Darah Diastolik.....	66
6.1.3. Kolestrol Total.....	67
6.1.4. HDL.....	68
6.1.5. LDL.....	69
6.1.6. Trigliserida.....	70
6.2. Analisa Bivariat.....	71
6.2.1. Hubungan Riwayat Diabetes Melitus dalam Keluarga dengan Diabetes Melitus.....	71
6.2.2. Hubungan Riwayat Hipertensi dalam Keluarga dengan Hipertensi.....	73
6.2.3. Hubungan Riwayat Penyakit Jantung dalam Keluarga dengan Kolestrol.....	75
A.Kolestrol Total.....	76

B. HDL.....	77
C. LDL.....	79
D. Triglicerida.....	80
<b>BAB VII. PEMBAHASAN.....</b>	<b>82</b>
7.1. Diabetes Melitus.....	82
7.2. Hipertensi.....	83
7.3. Kolestrol.....	85
<b>BAB VIII. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>88</b>
8.1. Kesimpulan.....	88
8.2. Pembahasan.....	89

#### **DAFTAR PUSTAKA**

#### **LAMPIRAN**

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Kriteria Sindrom Kardiometabolik Berdasarkan Kriteria <i>National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol</i> .....	4
Tabel 2.2. Klasifikasi Diabetes ADA dan Intoleransi Glukosa Abnormal.....	8
Tabel 2.3. Kriteria pengendalian Diabetes Melitus.....	17
Tabel 2.4. Obat Hipoglikemik Oral yang Tersedia di Indonesia.....	31
Tabel 2.5. Preparat Insulin yang Tersedia.....	33
Tabel 2.6. Klasifikasi Tekanan Darah menurut JNC 7.....	36
Tabel 2.7. Indikasi dan Kontraindikasi Kelas-kelas Utama Obat Antihipertensi.....	43
Tabel 2.8. Kadar Total Kolesterol.....	48
Tabel 2.9. Kadar HDL.....	48
Tabel 2.10. Kadar LDL.....	48
Tabel 2.11. Kadar Trigliserida.....	48
Tabel 2.12. Panduan Terapi ATP III oleh <i>National Cholesterol Education Program</i> .....	51
Tabel 6.1. Karakteristik Gula Darah Puasa.....	65
Tabel 6.2. Persentasi Gula Darah Puasa.....	65
Tabel 6.3. Karakteristik Tekanan Darah Diastolik.....	66
Tabel 6.4. Persentasi Tekanan Darah Diastolik.....	66
Tabel 6.5. Karakteristik Kolesterol Total.....	67
Tabel 6.6. Persentasi Kolesterol Total.....	67
Tabel 6.7. Karakteristik HDL.....	68
Tabel 6.8. Persentasi HDL.....	68
Tabel 6.9. Karakteristik LDL.....	69

Tabel 6.10. Persentasi LDL.....	69
Tabel 6.11. Karakteristik Trigliserida.....	70
Tabel 6.12. Persentasi Trigliserida.....	70
Tabel 6.13. <i>One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test</i> .....	71
Tabel 6.14. <i>One-Sample Statistics</i> .....	71
Tabel 6.15. <i>One-Sample Test</i> .....	72
Tabel 6.16. Jumlah Sampel Penderita Diabetes Melitus dengan Riwayat Keluarga dan Tanpa Riwayat Keluarga, serta Jumlah Sampel bukan Penderita Diabetes Melitus dengan Riwayat Keluarga dan Tanpa Riwayat Keluarga.....	72
Tabel 6.17. <i>One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test</i> .....	73
Tabel 6.18. <i>One-Sample Statistics</i> .....	73
Tabel 6.19. <i>One-Sample Test</i> .....	74
Tabel 6.20. Jumlah Sampel Penderita Hipertensi dengan Riwayat Keluarga dan Tanpa Riwayat Keluarga, serta Jumlah Sampel bukan Penderita Hipertensi dengan Riwayat Keluarga dan Tanpa Riwayat Keluarga.....	74
Tabel 6.21. <i>One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test</i> .....	75
Tabel 6.22. <i>One-Sample Statistics</i> .....	76
Tabel 6.23. <i>One-Sample Test</i> .....	76
Tabel 6.24. Jumlah Sampel yang Memiliki Kadar Kolestrol Total Tinggi dengan Riwayat Keluarga dan Tanpa Riwayat Keluarga, serta Jumlah Sampel yang Memiliki Kadar Kolestrol Total Normal dengan Riwayat Keluarga dan Tanpa Riwayat Keluarga.....	77
Tabel 6.25. <i>One-Sample Statistics</i> .....	77
Tabel 6.26. <i>One-Sample Test</i> .....	77
Tabel 6.27. Jumlah Sampel yang Memiliki Kadar HDL Rendah dengan Riwayat Keluarga dan Tanpa Riwayat Keluarga, serta Jumlah Sampel yang Memiliki Kadar HDL Normal dengan Riwayat Keluarga dan Tanpa Riwayat Keluarga.....	78
Tabel 6.28. <i>One-Sample Statistics</i> .....	79

Tabel 6.29. <i>One-Sample Test</i> .....	79
Tabel 6.30. Jumlah Sampel yang Memiliki Kadar LDL Tinggi dengan Riwayat Keluarga dan Tanpa Riwayat Keluarga, serta Jumlah Sampel yang Memiliki Kadar LDL Normal dengan Riwayat Keluarga dan Tanpa Riwayat Keluarga.....	80
Tabel 6.31. <i>One-Sample Statistics</i> .....	80
Tabel 6.32. <i>One-Sample Test</i> .....	80
Tabel 6.33. Jumlah Sampel yang Memiliki Kadar Trigliserida Tinggi dengan Riwayat Keluarga dan Tanpa Riwayat Keluarga, serta Jumlah Sampel yang Memiliki Kadar Trigliserida Normal dengan Riwayat Keluarga dan Tanpa Riwayat Keluarga.....	81

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Faktor Risiko dalam Sindrom Kardiometabolik.....	5
Gambar 2.2.	Etiologi dan Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2.....	14
Gambar 2.3.	Faktor-faktor yang Berpengaruh pada Pengendalian Tekanan Darah.....	37
Gambar 2.4.	Algoritme Pengobatan Hipertensi.....	42
Gambar 2.5.	Kejadian Penyakit Jantung Koroner per 1000 orang dalam Periode 6 Tahun Menurut Level HDL.....	47
Gambar 2.6.	Algoritme Pengobatan.....	55
Gambar 7.1.	Faktor-faktor yang Berpengaruh pada Pengendalian Tekanan Darah.....	84

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG**

Penyakit kardiometabolik (CMD), yaitu penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus, merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Salah satu penyakit kardiometabolik, yaitu penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian terbesar, diperkirakan 17 juta orang meninggal tiap tahunnya karena penyakit jantung koroner. Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya, prevalensi sindroma kardiometabolik cukup tinggi dan terus meningkat seiring bertambahnya umur.<sup>1,2</sup>

Sebagai dampak positif pembangunan yang dilaksanakan dalam kurun waktu 60 tahun merdeka, pola penyakit di Indonesia mengalami pergeseran yang cukup meyakinkan. Penyakit infeksi dan kekurangan gizi berangsur turun, sementara itu dilain pihak penyakit menahun yang disebabkan oleh penyakit degeneratif meningkat dengan tajam. Perubahan pola penyakit ini diduga berhubungan dengan gaya hidup yang berubah. Gaya hidup ini termasuk perubahan pola makan dan kurangnya aktifitas fisik. Pola hidup berisiko seperti inilah yang menyebabkan tingginya angka penyakit jantung koroner (PJK), hipertensi, diabetes, dan hiperlipidemia.<sup>3</sup>

Universitas Hasanuddin merupakan perguruan tinggi negeri terbesar di kawasan Indonesia timur dan menjadi tujuan belajar ribuan calon mahasiswa dengan beragam usia dari berbagai daerah di Indonesia. Staf pengajar dan staf administrasi merupakan civitas akademika Universitas Hasanuddin dan adalah aset yang berharga karena jumlahnya yang besar dan peranannya dalam proses pendidikan. Untuk memperoleh kinerja yang optimal dari civitas akademika ini diperlukan beberapa daya dukung, salah satunya adalah kesehatan yang prima. Untuk itu penting diketahui faktor-faktor risiko penyakit, salah satunya penyakit kardiometabolik sehingga perlu dilakukan penelitian yang menilai petanda kardiometabolik pada

civitas akademika Universitas Hasanuddin yang sepanjang pengetahuan kami belum pernah dilakukan.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Belum diketahui apakah riwayat keluarga memiliki hubungan dengan penyakit Diabetes Melitus, Hipertensi dan Kolestrol

## **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **1. Tujuan Umum**

Secara umum penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan riwayat keluarga dengan penyakit Diabetes Melitus, Hipertensi dan Kolestrol pada civitas akademika Universitas Hasanuddin.

### **2. Tujuan Khusus:**

- a. Mengetahui hubungan antara riwayat keluarga dengan penyakit Diabetes Melitus pada civitas akademika Universitas Hasanuddin
- b. Mengetahui hubungan antara riwayat keluarga dengan penyakit Hipertensi pada civitas akademika Universitas Hasanuddin
- c. Mengetahui hubungan antara riwayat keluarga dengan penyakit kolestrol pada civitas akademika Universitas Hasanuddin

## **1.4 MANFAAT PENELITIAN**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah:

1. Manfaat aplikasi yaitu sebagai bentuk peningkatan wawasan berpikir dan mengembangkan pengetahuan mengenai hubungan riwayat keluarga yang terkait dengan penyakit Diabetes Melitus, Hipertensi dan Kolestrol untuk dijadikan acuan untuk deteksi dini penyakit kardiometabolik di masyarakat.
2. Manfaat keilmuan yaitu diharapkan hasil penelitian ini dapat dijadikan salah satu sumber bacaan untuk memperoleh wawasan dan sebagai

bahan informasi bagi peneliti berikutnya, antara lain penelitian upaya preventif untuk pencegahan penyakit kardiometabolik.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Penyakit Kardiometabolik

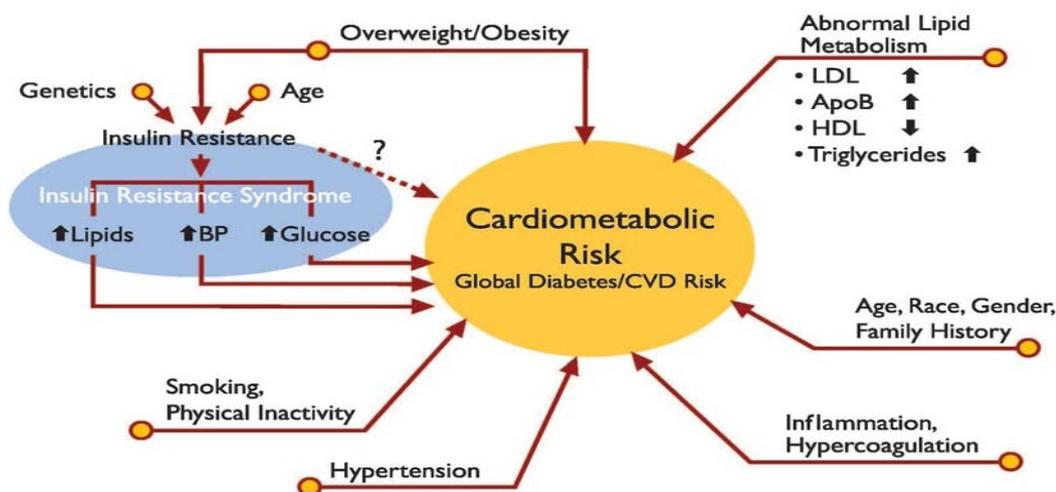
Penyakit kardiometabolik (CMD), yaitu penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus, merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Salah satu penyakit kardiometabolik, yaitu penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian terbesar, diperkirakan 17 juta orang meninggal tiap tahunnya karena penyakit jantung koroner. Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya, prevalensi sindroma kardiometabolik cukup tinggi dan terus meningkat seiring bertambahnya umur.<sup>1,2</sup>

Sebagai dampak positif pembangunan yang dilaksanakan dalam kurun waktu 60 tahun merdeka, pola penyakit di Indonesia mengalami pergeseran yang cukup meyakinkan. Penyakit infeksi dan kekurangan gizi berangsur turun, sementara itu dilain pihak penyakit menahun yang disebabkan oleh penyakit degeneratif meningkat dengan tajam. Perubahan pola penyakit ini diduga berhubungan dengan gaya hidup yang berubah. Gaya hidup ini termasuk perubahan pola makan dan kurangnya aktifitas fisik. Pola hidup berisiko seperti inilah yang menyebabkan tingginya angka penyakit jantung

	<b>NCEP ATP III*</b>	<b>WHO**</b>
1. Fasting blood glucose	≥100 mg/dL	IFG/IGT/T2DM
2. Abdominal obesity		
Men	>102 cm WC	>0.90 WHR (or BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> )
Women	>88 cm WC	>0.85 WHR (or BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> )
3. Triglycerides	≥150 mg/dL	≥1.7 mmol/L

4. HDL-cholesterol		
Men	<40 mg/dL	<0.9 mmol/L
Women	<50 mg/dL	<1.0 mmol/L
5. Blood pressure	≥130/85 mm Hg	≥140/90 mm Hg
6. Microalbuminuria	-	Yes

Tabel 2.1. Kriteria sindrom kardiometabolik berdasarkan kriteria *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol*<sup>4</sup>



Gambar 2.1. Faktor risiko dalam sindrom kardiometabolik<sup>1</sup>

## 2.2 Diabetes Melitus

Diabetes Melitus adalah suatu bentuk penyakit metabolik kronik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia) yang merupakan akibat dari defek sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya yang membutuhkan penanganan medis untuk mencegah terjadinya komplikasi akut dan mengurangi risiko dari komplikasi yang berkepanjangan dari penyakit ini.<sup>5,6,7,8</sup>

Pada tahun 1985, diperkirakan 30 juta orang diseluruh dunia didiagnosa dengan diabetes; pada tahun 2000, angka ini meningkat hingga 150 juta; dan pada tahun 2012, *The Internasional Diabetes Federation*

(IDF) memperkirakan 371 juta orang menderita diabetes. Dan angka ini diperkirakan akan meningkat hingga 552 juta (atau 1 dari 10 orang dewasa) akan menderita diabetes pada tahun 2030. Diabetes merupakan penyebab kematian ketiga di Amerika Serikat dan merupakan penyebab utama kebutaan pada orang dewasa akibat retinopati diabetik. Pada usia yang sama, penderita diabetes paling sedikit 2,5 kali lebih sering terkena serangan jantung dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita diabetes. Tujuh puluh lima persen penderita diabetes akhirnya meninggal akibat penyakit vascular. Serangan jantung, gagal ginjal, stroke dan gangrene adalah komplikasi yang paling utama. Selain itu, kematian fetus intrauterine pada ibu-ibu yang menderita diabetes tidak terkontrol juga meningkat. Dampak ekonomi pada diabetes jelas terlihat berakibat pada biaya pengobatan dan hilangnya pendapatan, selain konsekuensi finansial karena banyaknya komplikasi seperti kebutaan dan penyakit vascular.<sup>9,10</sup>

Karbohidrat terdapat dalam berbagai bentuk, termasuk gula sederhana atau monosakarida, dan unit-unit kimia yang kompleks, seperti disakarida dan polisakarida. Karbohidrat yang sudah ditelan akan dicerna menjadi monosakarida dan diabsorpsi, terutama dalam duodenum dan jejunum proksimal. Sesudah diabsorpsi, kadar glukosa darah akan meningkat untuk sementara waktu dan akhirnya akan kembali lagi ke kadar semula. Pengaturan fisiologis kadar glukosa darah sebagian besar bergantung pada hati yang mengekstraksi glukosa, menyintesis glikogen, dan melakukan glikogenolisis. Dalam jumlah yang lebih sedikit, jaringan perifer-otot dan adiposa- juga mempergunakan ekstrak glukosa sebagai sumber energi sehingga jaringan ini ikut berperan dalam mempertahankan kadar glukosa darah.<sup>10</sup>

Jumlah glukosa yang diambil dan dilepaskan oleh hati dan yang digunakan oleh jaringan-jaringan perifer bergantung pada keseimbangan fisiologis beberapa hormon yaitu hormone yang merendahkan kadar glukosa dan hormon yang meningkatkan kadar glukosa darah. Insulin merupakan hormon yang menurunkan glukosa darah, dibentuk oleh sel-sel

beta pulau Langerhans pankreas. Hormon yang meningkatkan kadar glukosa darah antara lain glukagon yang disekresi sel-sel alfa pulau Langerhans, epinefrin yang disekresi medulla adrenal dan jaringan kromafin lain, glukokortikoid yang disekresi oleh korteks adrenal, dan *growth hormone* yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior. Glukagon, epinefrin, glukokortikoid, dan *growth hormone*, membentuk suatu pelawan mekanisme regulator yang mencegah timbulnya hipoglikemia akibat pengaruh insulin.<sup>10</sup>

Kadar glukosa serum puasa normal (teknik autoanalisis) adalah 70 sampai 110 mg/dl. Hiperglikemia didefinisikan sebagai kadar glukosa puasa yang lebih tinggi dari 110 mg/dl, sedangkan hipoglikemia bila kadarnya lebih rendah dari 70 mg/dl. Glukosa difiltrasi oleh glomerulus ginjal dan hampir semuanya direabsorpsi oleh tubulus ginjal selama kadar glukosa dalam plasma tidak melebihi 160 sampai 180 mg/dl. Jika konsentrasi serum naik melebihi kadar ini, glukosa tersebut akan keluar bersama urin dan keadaan ini disebut sebagai glukosuria.<sup>10</sup>

Kemampuan seseorang untuk mengatur kadar glukosa plasma agar tetap dalam batas-batas normal dapat ditentukan melalui tes kadar glukosa serum puasa dan respon glukosa serum terhadap pemberian glukosa.<sup>10</sup>

Mempertahankan kadar glukosa puasa normal bergantung pada produksi glukosa hepar, ambilan glukosa jaringan perifer dan hormone yang mengatur metabolisme glukosa. Kegagalan fungsi ini menyebabkan peningkatan atau penurunan kadar glukosa puasa. Pada pasien dengan diabetes mellitus (suatu keadaan defisiensi insulin yang absolute atau relative), kadar glukosa puasa serum menjadi abnormal setelah diagnosis ditetapkan. Metode yang lebih sensitif untuk dapat mengetahui adanya kelainan dalam metabolisme glukosa darah adalah pengukuran kadar glukosa plasma setelah suatu pemberian beban glukosa. Individu nondiabetik yang memakan glukosa menunjukkan kenaikan kadar glukosa plasma sementara yang memicu sekresi insulin dan pembuangan glukosa yang diperantarai insulin akan kembali ke kadar normal. Tes tradisional

yang digunakan untuk menilai kadar buangan glukosa adalah tes toleransi glukosa oral (OGTT). Tes ini telah digunakan untuk mendiagnosis diabetes awal secara pasti, namun tes ini tidak dibutuhkan untuk penapisan dan sebaiknya tidak dilakukan pada pasien dengan manifestasi klinis diabetes dan hiperglikemia. Pada OGTT, kadar glukosa serum diukur setiap 30 menit selama 2 jam setelah pemberian glukosa. Pada keadaan sehat, kadar glukosa puasa individu yang dirawat jalan dengan toleransi glukosa normal adalah 70 hingga 110 mg/dl. Setelah pemberian glukosa, kadar glukosa akan meningkat pada awalnya namun akan kembali ke keadaan semula dalam waktu 2 jam. Kadar glukosa serum yang kurang dari 200 mg/dl setelah ½, 1 dan 1½ jam pemberian glukosa dan kurang dari 140 mg/dl setelah 2 jam ditetapkan sebagai nilai OGTT normal (*National Diabetes Data Group criteria*). Kriteria yang sedikit berbeda dari nilai ini telah diajukan oleh peneliti lain dan organisasi kesehatan.<sup>10</sup>

Gangguan toleransi glukosa dapat diklasifikasikan menjadi 4, yaitu: Diabetes Melitus Tipe 1, Diabetes Melitus Tipe 2, Diabetes Melitus tipe lain dan Diabetes Melitus gestasional. Dimana Diabetes Melitus Tipe 1, Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan yang tersering dijumpai. Dua kategori lain dari toleransi glukosa abnormal adalah gangguan toleransi glukosa dan gangguan glukosa puasa.<sup>6,7,10</sup>

<b>Klasifikasi Diabetes ADA dan Intoleransi Glukosa Abnormal</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Diabetes Melitus<ol style="list-style-type: none"><li>a. Tipe 1<ol style="list-style-type: none"><li>1) Autoimun</li><li>2) Idiopatik</li></ol></li><li>b. Tipe 2</li></ol></li><li>2. Diabetes Melitus kehamilan</li><li>3. Tipe spesifik lain</li></ol>

- a. Cacat genetik fungsi sel beta : MODY
  - b. Cacat genetik kerja insulin : sindrom resistensi insulin berat
  - c. Endokrinopati : Sindrom Cushing, akromegali
  - d. Penyakit eksokrin pankreas
  - e. Obat atau diinduksi zat kimia
  - f. Infeksi
4. Gangguan toleransi glukosa
  5. Gangguan glukosa puasa

Tabel 2.2. Klasifikasi Diabetes ADA dan Intoleransi Glukosa Abnormal<sup>10</sup>

Diabetes Melitus Tipe 1 dulu dikenal sebagai tipe *juvenile-onset* dan tipe dependen insulin merupakan penyakit kronik yang ditandai oleh ketidak mampuan tubuh untuk menghasilkan insulin sebagai akibat dari dekstruksi sel beta pankreas akibat autoimun. Diabetes Melitus tipe ini paling sering dijumpai pada anak, namun penyakit ini juga dapat berkembang pada usia dewasa yaitu pada akhir usia 30 atau awal usia 40. Insidens Diabetes Melitus tipe 1 sebanyak 30.000 kasus baru setiap tahunnya dan dapat dibagi dalam dua subtipe, yaitu autoimun, akibat disfungsi autoimun dengan kerusakan sel beta dan idiopatik, tanpa bukti adanya autoimun dan tidak diketahui sumbernya. Subtipe ini lebih sering timbul pada etnik keturunan Afrika-Amerika dan Asia. Diabetes Melitus tipe 1 adalah penyakit autoimun yang ditentukan secara genetik dengan gejala-gejala yang pada akhirnya menuju proses bertahap proses perusakan imunologik sel-sel yang memproduksi insulin. Individu yang peka secara genetik nampaknya memberi respon terhadap kejadian-kejadian pemicu yang diduga berupa infeksi virus, dengan memproduksi autoantibodi terhadap sel-sel beta, yang akan mengakibatkan kurangnya sekresi insulin yang dirangsang oleh glukosa. Bukti untuk determinan genetik Diabetes Melitus tipe 1 adalah adanya kaitan dengan tipe-tipe histokompatibilitas (*human leukocyte antigen [HLA]*) spesifik. Tipe dari gen histokompatibilitas yang berkaitan dengan Diabetes Melitus tipe 1 (DW3

dan DW4) adalah yang memberi kode kepada protein-protein yang berperan penting dalam interaksi monosit-limfosit. Protein-protein ini mengatur respon sel T yang merupakan bagian yang normal dari respon imun. Jika terjadi kelainan, fungsi limfosit T yang terganggu akan berperan penting dalam patogenesis kerusakan sel pulau Langerhans. Juga terdapat bukti adanya peningkatan antibodi-antibodi terhadap sel-sel pulau Langerhans yang ditujukan terhadap komponen antigenik tertentu dari sel beta. Kejadian pemicu yang menentukan proses autoimun pada individu yang peka secara genetik dapat berupa infeksi virus coxsackie B4 atau gondongan atau virus lain. Epidemi Diabetes Melitus tipe 1 awitan baru telah diamati pada saat-saat tertentu dalam setahun pada anggota-anggota dari sekelompok sosial yang sama. Obat-obat tertentu yang diketahui dapat memicu penyakit autoimun lain juga dapat memulai proses autoimun pada pasien-pasien Diabetes Melitus tipe 1. Antibodi sel-sel Langerhans memiliki presentasi yang tinggi pada pasien dengan Diabetes Melitus tipe 1 awitan baru dan memberikan bukti yang kuat adanya mekanisme autoimun pada patogenesis penyakit. Penapisan imunologik dan pemeriksaan sekresi insulin pada orang-orang dengan risiko tinggi terhadap Diabetes Melitus tipe 1 akan memberi jalan bagi obat immunosupresif dini yang dapat menunda awitan manifestasi klinis defisiensi insulin.<sup>7,10,11</sup>

Diabetes Melitus tipe 2 dulu dikenal sebagai tipe dewasa atau tipe onset maturitas dan tipe nondependen insulin yang mana ditandai dengan hiperglikemia yang merupakan hasil dari kombinasi dari defek sekresi insulin dan adanya resistensi insulin. Insidens Diabetes Melitus tipe 2 sebesar 650.000 kasus baru tiap tahunnya. Pada pasien-pasien dengan Diabetes Melitus tipe 2, penyakitnya memiliki pola familial yang kuat. Indeks untuk Diabetes Melitus tipe 2 pada kembar monozigot hampir 100%. Risiko berkembangnya Diabetes Melitus tipe 2 pada saudara kandung mendekati 40% dan 33% untuk anak cucunya. Transmisi genetik adalah paling kuat dan contoh terbaik terdapat dalam Diabetes Melitus awitan dewasa muda (MODY), yaitu suatu subtipe penyakit diabetes yang

diturunkan dengan pola autosomal dominan. Jika orang tua menderita Diabetes Melitus tipe 2, rasio diabetes dan nondiabetes pada anak adalah 1:1, dan sekitar 90% pasti membawa (carrier) Diabetes Melitus tipe 2. Diabetes Melitus tipe 2 ditandai dengan kelainan sekresi insulin serta kerja insulin. Pada awalnya tampak terdapat resistensi dari sel-sel sasaran terhadap kerja insulin. Insulin mula-mula mengikat diri kepada reseptor-reseptor permukaan sel tertentu, kemudian terjadi reaksi intraselular yang menyebabkan mobilisasi pembawa GLUT 4 glukosa dan meningkatkan transpor glukosa menembus membran sel. Pada pasien-pasien dengan Diabetes Melitus tipe 2 terdapat kelainan dalam pengikatan insulin reseptor. Kelainan ini dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor pada membran sel yang selnya responsif terhadap insulin atau akibat ketidak normalan reseptor insulin intrinsik. Akibatnya, terjadi penggabungan abnormal antara kompleks reseptor insulin dengan sistem transpor glukosa. Ketidaknormalan postreseptor dapat mengganggu kerja insulin. Pada akhirnya, timbul kegagalan sel beta dengan menurunnya jumlah insulin yang beredar dan tidak lagi memadai untuk mempertahankan euglikemia. Sekitar 80% pasien Diabetes Melitus tipe 2 mengalami obesitas. Karena obesitas berkaitan dengan resistensi insulin, maka kelihatannya akan timbul kegagalan toleransi glukosa yang menyebabkan Diabetes Melitus tipe 2. Pengurangan berat badan seringkali dikaitkan dengan perbaikan dalam sensitivitas insulin dan pemulihan toleransi glukosa.<sup>7,10,11</sup>

Sementara itu, Diabetes Melitus tipe lain dapat disebabkan karena defek genetik pada fungsi sel beta seperti yang dikenali pada MODY, defek genetik pada kerja insulin yang menyebabkan sindrom resistensi insulin berat dan akantosis nekrotik, penyakit pada eksokrin pankreas yang menyebabkan pankreatitis kronik, penyakit endokrin seperti sindrom Cushing dan akromegali, infeksi, dan yang disebabkan oleh pemakaian obat-obatan atau zat kimia. MODY memiliki prevalensi familial yang tinggi dan bermanifestasi sebelum usia 14 tahun. Pasien seringkali obesitas dan resisten terhadap insulin. Kelainan genetik telah dikenali dengan baik

dalam empat bentuk mutasi dan fenotif yang berbeda (MODY 1, MODY 2, MODY 3, MODY 4).<sup>7,10</sup>

Diabetes Melitus gestasional merupakan diabetes yang didiagnosa pada saat kehamilan. Diabetes Melitus gestasional mempengaruhi 4% dari semua kehamilan. Adapun faktor risiko terjadinya Diabetes Melitus gestasional, yaitu:<sup>7,10</sup>

- Usia
- Etnik
- Obesitas
- Multiparitas
- Riwayat keluarga
- Dan riwayat diabetes melitus gestasional terdahulu.

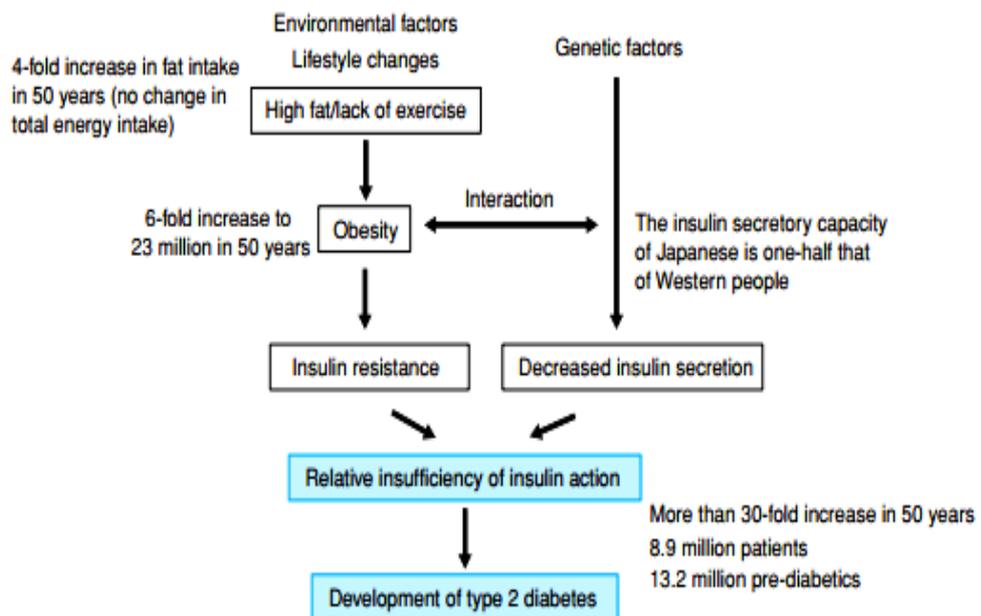
Karena terjadi peningkatan sekresi berbagai hormon yang mempunyai efek metabolik terhadap toleransi glukosa, maka kehamilan adalah suatu keadaan diabetogenik. Pasien-pasien yang mempunyai predisposisi diabetes secara genetik mungkin akan memperlihatkan intoleransi glukosa atau manifestasi klinis diabetes pada kehamilan. Kriteria diagnosis biokimia Diabetes Melitus gestasional yang dianjurkan adalah kriteria yang diusulkan oleh O'Sullivan dan Mahan (1973). Menurut kriteria ini, Diabetes Melitus gestasional terjadi apabila dua atau lebih dari nilai berikut ini ditemukan atau dilampai sesudah pemberian 75 g glukosa oral: puasa, 105 mg/dL; 1 jam, 190 mg/dL; 2 jam, 165 mg/dL; 3 jam 145 mg/dL. Pengenalan diabetes seperti ini penting karena penderita berisiko tinggi terhadap morbiditas dan mortalitas perinatal dan mempunyai frekuensi kematian janin viabel yang lebih tinggi. Kebanyakan perempuan hamil harus menjalani penapisan untuk diabetes selama usia kehamilan 24 hingga 28 minggu.<sup>10</sup>

Pasien dengan gangguan toleransi glukosa tidak dapat memenuhi kriteria Diabetes Melitus, tetapi tes toleransi glukosanya memperlihatkan kelainan. Pasien-pasien ini asimtomatis. Beberapa pasien dengan gangguan toleransi glukosa mungkin menderita keadaan lain yang mungkin bertanggung jawab atas diabetes tipe sekunder. Pada individu lain, gangguan toleransi glukosa mungkin menunjukkan adanya diabetes dalam stadium dini. Mereka ini tidak digolongkan sebagai penderita diabetes, tetapi dianggap berisiko lebih tinggi terhadap diabetes dibandingkan dengan masyarakat umum. Beberapa diantaranya mungkin tetap dalam golongan ini sampai betahun-tahun lamanya. Banyak yang akan kembali spontan pada toleransi glukosa normal, tetapi setiap tahunnya 1% hingga 5% dari mereka dengan gangguan toleransi glukosa dapat berlanjut menjadi diabetes. Meskipun pasien dengan gangguan toleransi glukosa secara klinis tidak menderita komplikasi mikroangiopati retian dan ginjal yang nyata, tetapi dari hasil penyelidikan ternyata mereka memperlihatkan kecenderungan yang meningkat pada penyakit arteria, kelainan elektrokardiografi, dan kematian akibat penyakit jantung atau peningkatan kepekaan terhadap penyakit aterosklerosis. Intervensi yang tepat antara lain dengan restriksi kalori dan mengurangi berat badan pada penderita yang obesitas, dapat memperbaiki toleransi glukosa dan mungkin mengurangi terjadinya komplikasi. Gangguan glukosa puasa ditetapkan dengan nilai 110 (diatas batas normal) dan 126 mg/100ml. Pasien-pasien dengan gangguan glukosa puasa juga meningkat risikonya terhadap diabetes dan komplikasi akibat gangguan toleransi glukosa.<sup>10</sup>

Ada bukti yang menunjukkan bahwa etiologi Diabetes Melitus bermacam-macam. Meskipun berbagai lesi dengan jenis yang berbeda akhirnya akan mengarah pada insufisiensi insulin, tetapi determinan genetik biasanya memegang peranan penting pada mayoritas penderita Diabetes Melitus.<sup>10</sup>

Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 1 diakibatkan oleh destruksi dari sel beta pankreas, dimana hal ini menyebabkan penurunan sekresi insulin

sampai akhirnya ketersediaan insulin tidak lagi adekuat untuk mempertahankan kadar gula darah yang normal. Setelah 80-90% dari sel beta rusak, hiperglikemia mulai berkembang dan akhirnya dapat didiagnosa sebagai diabetes. Sementara itu, Diabetes Melitus tipe 2 disebabkan oleh kombinasi dari faktor genetik yang berhubungan dengan gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin serta faktor lingkungan seperti obesitasm kurangnya olahraga, stress dan penuaan. Gangguan sekresi insulin adalah penurunan respon terhadap glukosa, yang mana diamati sebelum terjadinya onset klinis penyakit. Lebih spesifik, gangguan toleransi glukosa disebabkan oleh penurunan sekresi insulin respon glukosa tahap awal, dan penurunan sekresi insulin tambahan setelah makan yang menyebabkan hiperglikemia postprandial. Resistensi insulin adalah suatu kondisi dimana insulin dalam tubuh tidak melakukan kerja yang proporsional terhadap konsentrasi glukosa dalam darah.<sup>11,12,13</sup>



Gambar 2.2. Etiologi dan Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2<sup>11</sup>

Adapun faktor risiko untuk Diabetes Melitus tipe 1 masih dalam penelitian. Namun, jika memiliki anggota keluarga yang menderita Diabetes Melitus tipe 1, maka kemungkinan untuk menderita Diabetes Melitus tipe 1 juga akan cenderung meningkat. Sementara itu, menurut

*American Diabetes Association*, Diabetes Melitus tipe 2 memiliki faktor risiko sebagai berikut:<sup>7,12,13</sup>

- Pernah menderita prediabetes, atau Toleransi Glukosa Terganggu
- Usia 45 tahun atau lebih
- Memiliki riwayat keluarga menderita diabetes
- Mengalami kelebihan berat badan
- Kurang aktifitas fisik
- Menderita Hipertensi
- Memiliki kadar HDL yang rendah
- Wanita yang mengalami Diabetes Melitus gestasional, atau melahirkan bayi diatas 4 kg

Manifestasi klinis Diabetes Melitus diakitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Pasien-pasien dengan defisiensi insulin tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal, atau toleransi glukosa setelah makan karbohidrat. Jika hiperglikemianya berat dan melebihi ambang ginjal untuk zat ini, maka timbul glikosuria. Glikosuria ini akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urin dan timbul rasa haus. Karena glukosa hilang bersama urin, maka pasien mengalami keseimbangan kalori negatif dan berat badan berkurang. Rasa lapar yang semakin besar mungkin akan timbul sebagai akibat kehilangan kalori. Pasien mengeluh lelah dan mengantuk.<sup>10,14</sup>

Pasien dengan Diabetes Melitus tipe 1 sering memperlihatkan awitan gejala yang eksplosif dengan polidipsia, poliuria, turunnya berat badan, polifagia, lemah, somnolen yang terjadi selama beberapa hari atau beberapa minggu. Pasien dapat menjadi sakit berat dan timbul ketoasidosis, serta dapat meninggal kalau tidak mendapatkan pengobatan

segera. Terapi insulin biasanya diperlukan untuk mengontrol metabolisme dan umumnya penderita peka terhadap insulin, Sebaliknya, pasien dengan Diabetes Melitus tipe 2 mungkin sama sekali tidak memperlihatkan gejala apapun, dan diagnosis hanya dibuat berdasarkan pemeriksaan darah di laboratorium dan melakukan tes toleransi glukosa. Pada hiperglikemia yang lebih berat, pasien tersebut mungkin menderita polidipsia, poliuria, lemah dan somnolen. Biasanya mereka tidak mengalami ketoasidosis karena pasien ini tidak defisiensi insulin secara absolut namun hanya relatif. Sejumlah insulin tetapu disekresi dan masih cukup untuk menghambat ketoasidosis. Kalau hiperglikemia berat dan pasien tidak berespons terhadap terapi diet, atau terhadap obat-obat hipoglikemik oral, mungkin diperlukan terapi insulin untuk menormalkan kadar glukosanya. Pasien ini biasanya memperlihatkan kehilangan sensitivitas perifer terhadap insulin. Kadar insulin pada pasien sendiri mungkin berkurang, normal atau malahan tinggi, tetapi tidak memadai untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal. Penderita juga resisten terhadap insulin eksogen.<sup>10</sup>

Adapun diagnosa Diabetes Melitus harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah, tidak dapat ditegakan hanya atas dasar adanya glukosuria saja. Dalam menentukan diagnosa Diabetes Melitus harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosa Diabetes Melitus, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik dengan bahan darah kapiler.<sup>14</sup>

PERKENI membagi alur diagnosis Diabetes Melitus menjadi dua bagian besar bedasarkan ada tidaknya gejala khas Diabetes Melitus. Gejala khas Diabetes Melitus terdiri dari poliuriam polidipsia, polifagia dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas, sedangkan gejala tidak khas diantaranya lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi (pria) dan pruritus vulva (wanita). Apabila ditemukan gejala khas Diabetes Melitus, pemeriksaan glukosa darah abnormal satu

kali saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis, namun apabila tidak ditemukan gejala khas Diabetes Melitus, maka diperlukan dua kali pemeriksaan glukosa darah abnormal.<sup>14</sup>

Kriteria diagnosis Diabetes Melitus, yaitu:<sup>14</sup>

1. Gejala klasik Diabetes Melitus + GDS  $\geq$  200 mg/dL
2. Gejala klasik Diabetes Melitus + GDP  $\geq$  126 mg/dL
3. TTGO  $\geq$  200 mg/dL

Dalam jangka pendek penatalaksanaan Diabetes Melitus bertujuan untuk menghilangkan keluhan/gejala Diabetes Melitus. Sedangkan tujuan jangka panjang adalah untuk mencegah komplikasi. Tujuan tersebut dilaksanakan dengan cara menormalkan kadar glukosa, lipid, dan insulin. Untuk mempermudah tercapainya tujuan tersebut kegiatan dilaksanakan dalam bentuk pengelolaan pasien secara holistik dan mengerjakan kegiatan mandiri. Kriteria pengendalian Diabetes Melitus dapat dilihat pada tabel 2. Untuk pasien berumur 60 tahun ke atas, sasaran glukosa darah lebih tinggi daripada biasa (puasa < 150 mg/dl dan sesudah makan < 200 mg/dl).<sup>10,15</sup>

	<b>Baik</b>	<b>Sedang</b>	<b>Buruk</b>
Glukosa darah plasma vena (mg/dl)			
- Puasa	80-109	110-139	> 140
- 2 jam	110-159	160-199	> 200
HbA1c (%)	4-6	6-8	> 8
Kolestrol total (mg/dl)	< 200	200-239	> 240
Kolestrol LDL (mg/dl)	< 130	130-159	$\geq$ 160
- Tanpa PJK	< 100	100-129	$\geq$ 130

- Dengan PJK			
Kolestrol HDL (mg/dl)	> 45	35-45	< 35
Trigliserida (mg/dl)			
- Tanpa PJK	< 200	200-249	> 250
- Dengan PJK	< 150	150-199	> 200
BMI/IMT			
- Perempuan	18,5-23,9	23-25	>25 atau <18,5
- Laki-laki	20-24,9	25-27	>27 atau <20
Tekanan darah (mmHg)	<140/90	140-160/90-95	>160/95

Tabel 2.3. Kriteria pengendalian Diabetes Melitus<sup>15</sup>

Kerangka utama penatalaksanaan Diabetes Melitus yaitu perencanaan makan, latihan jasmani, obat hipoglikemik, dan penyuluhan.

#### 1. Perencanaan makan (*meal planning*)

Pada konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) telah ditetapkan bahwa standar yang dianjurkan adalah santapan dengan komposisi seimbang berupa karbohidrat (60-70%), protein (10-15%), dan lemak (20-25%). Apabila diperlukan, santapan dengan komposisi karbohidrat sampai 70-75% juga memberikan hasil yang baik, terutama untuk golongan ekonomi rendah. Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stres akut, dan kegiatan jasmani untuk mencapai berat badan ideal. Jumlah kandungan kolestrol <300 mg/hari. Jumlah kandungan serat  $\pm$ 25 g/hari., diutamakan

jenis serat larut. Konsumsi garam dibatasi bila terdapat hipertensi. Pemanis dapat digunakan secukupnya.<sup>15,16</sup>

Cara menghitung kalori pada pasien Diabetes Melitus yaitu dengan menentukan terlebih dahulu berat badan ideal untuk mengetahui jumlah kalori basal pasien Diabetes Melitus. Cara termudah adalah perhitungan menurut Bocca:<sup>15,16</sup>

$$\text{BB ideal} = (\text{TB dalam cm} - 100) - 10\% \text{ kg}$$

Pada laki-laki yang tingginya <160 cm atau perempuan yang tingginya <150 cm berlaku rumus:

$$\text{BB ideal} = (\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$$

Untuk kepentingan praktis di lapangan, digunakan rumus Bocca untuk penentuan kebutuhan kalori per hari:

a. Kebutuhan basal:

- Laki-laki : BB ideal (kg) x 30 kalori
- Perempuan : BB ideal (kg) x 25 kalori

b. Koreksi atau penyesuaian:

- Umur diatas 40 tahun : -5%
- Aktivitas ringan (duduk, nonton, dll) : +10%
- Aktivitas sedang (kerja kantor, IRT, perawat, dll) : +20%
- Aktivitas berat (olahragawan, tukang becak, dll) : +30%
- Berat badan gemuk : -20%
- Berat badan lebih : -10%
- Berat badan kurus : +20%

c. Stres metabolik (infeksi, operasi, stroke, dll) : +10-30%

- d. Kehamilan trimester I dan II : +300 kalori
- e. Kehamilan trimester III dan menyusui : +500 kalori

Makanan tersebut dibagi dalam 3 porsi besar untuk makan pagi (20%), makan siang (30%), makan malam (25%) serta 2-3 porsi ringan (10-15%) diantara makan besar. Pengaturan makan ini tidak berbeda dengan orang normal, kecuali dengan pengaturan jadwal makan dan jumlah kalori. Usahakan untuk merubah pola makan ini secara bertahap sesuai dengan kondisi dan kebiasaan penderita.<sup>16</sup>

## 2. Latihan Jasmani

Diabetes merupakan penyakit sehari-hari. Penyakit yang akan berlangsung seumur hidup. Kadang, diabetes dipandang sebagai tantangan, diwaktu lain dianggap sebagai beban. Tanggung jawab terhadap pengelolaan diabetes sehari-hari merupakan milik masing-masing penderita. Mereka yang telah memutuskan untuk hidup dengan diabetes dalam keadaan sehat mempunyai satu persamaan, bahwa mereka harus melakukan kegiatan fisik.<sup>16</sup>

Anjuran untuk melakukan kegiatan fisik bagi penderita diabetes telah dilakukan sejak seabad yang lalu oleh seorang dokter dari dinasti Sui di Cina, dan manfaat kegiatan ini masih terus diteliti oleh para ahli hingga kini. Kesimpulan sementara dari kegiatan fisik itu ialah bahwa kegiatan fisik diabetisi akan mengurangi risiko kejadian kardiovaskular dan meningkatkan harapan hidup. Kegiatan fisik akan meningkatkan rasa nyaman, baik secara fisik, psikis, maupun sosial. Kemajuan teknologi agak berseberangan dengan anjuran untuk melakukan kegiatan fisik, karena akan membuat seseorang kurang kegiatan fisik, karena akan membuat seseorang kurang bergiat. Mengingat hal

ini, maka harus dibuat suatu kegiatan fisik yang terencana dengan baik dan teratur bagi diabetisi.<sup>16</sup>

Latihan jasmani pada diabetisi akan menimbulkan perubahan metabolik, yang dipengaruhi selain oleh lama, berat latihan, dan tingkat kebugaran juga oleh kadar insulin plasma, kadar glukosa darah, kadar benda keton dan imbalan cairan tubuh. Pada diabetisi dengan gula darah tidak terkontrol, latihan jasmani akan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah dan benda keton yang dapat berakibat fatal. Satu penelitian mendapati bahwa pada kadar glukosa darah sekitar 332 mg/dl, bila tetap melakukan kegiatan jasmani, akan berbahaya bagi yang bersangkutan. Jadi sebaiknya, bila ingin melakukan kegiatan jasmani, seorang diabetisi harus mempunyai kadar glukosa darah tidak lebih dari 250 mg/dl. Ambilan glukosa oleh jaringan otot pada keadaan istirahat membutuhkan insulin, hingga disebut sebagai jaringan *insulin dependent*. Sedang pada otot aktif, walau terjadi peningkatan kebutuhan glukosa, tapi kadar insulin tak meningkat. Mungkin hal ini disebabkan karena peningkatan kepekaan reseptor insulin otot dan penambahan reseptor insulin otot pada saat melakukan latihan jasmani. Sehingga, jaringan otot aktif disebut juga sebagai jaringan *non insulin dependent*. Kepekaan ini akan berlangsung lama, bahkan hingga latihan telah berakhir. Pada latihan jasmani akan terjadi peningkatan aliran darah, menyebabkan lebih banyak jala-jala kapiler terbuka hingga lebih banyak tersedia reseptor insulin dan reseptor menjadi lebih aktif.<sup>16</sup>

Dianjurkan latihan jasmani teratur, 3-4 kali tiap minggu selama  $\pm$  30 menit yang sifatnya sesuai CRIPE (*Continuous, Rhythmical, Interval, Progressive, Endurance training*). Latihan dilakukan terus-menerus tanpa berhenti, otot-otot berkontraksi

dan relaksasi teratur., selang-seling antra gerak cepat dan lambat, berangsur-angsur dari sedikit ke latihan yang lebih berat secara bertahap dan bertahan dalam waktu tertentu. Latihan yang dapat dijadikan pilihan adalah jalan kaki, jogging, lari, renang, bersepeda, dan mendayung. Sedapat mungkin mencapai zona sasaran atau zona latihan, yaitu 70-85% denyut nadi maksimal. Denyut nadi maksimal dapat dihitung dengan menggunakan rumus berikut:<sup>15,16</sup>

Denyut nadi maksimal = 220 – umur (dalam tahun)

Hal yang perlu diperhatikan dalam latihan jasmani ini adalah jangan memulai olahraga sebelum makan, memakai sepatu yang pas, harus didampingi oleh orang yang tahu mengatasi serangan hipoglikemia, harus selalu membawa permen, membawa tanda pengenal sebagai pasien Diabetes Melitus dalam pengobatan, dan memeriksa kaki secara cermat setelah olahraga.<sup>15,16</sup>

### 3. Obat berkhasiat hipoglikemik

Jika pasien telah melakukan pengaturan makan dan kegiatan jasmani yang teratur tapi kadar glukosa darahnya masih belum baik, dipertimbangkan pemakaian obat berkhasiat hipoglikemik (oral/suntikan).<sup>15</sup>

#### Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

##### 1. Golongan *Insulin Sensitizing*

###### a. Biguanid

Biguanid menurunkan kadar glukosa darah tapi tidak sampai dibawah normal. Preparat yang ada dan aman adalah metformin. Metformin terdapat dalam konsentrasi yang tinggi di dalam usus dan hati, tidak dimetabolisme, tetapi secara cepat dikeluarkan melalui ginjal. Proses

tersebut berjalan dengan cepat sehingga metformin biasanya diberikan dua sampai tiga kali sehari kecuali dalam bentuk *extended release*. Setelah diberikan secara oral, metformin akan mencapai kadar tertinggi dalam darah setelah 2 jam dan disekresi lewat urin dalam keadaan utuh. Obat ini dianjurkan untuk pasien gemuk sebagai obat tunggal. Pada pasien dengan berat badan lebih, dapat dikombinasi dengan obat golongan sulfonilurea. Metformin menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat selular, distal reseptor insulin dan menurunkan produksi glukosa hati. Metformin meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel usus sehingga menurunkan kadar glukosa darah dan juga diduga menghambat absorpsi glukosa di usus sesudah asupan makan. Penelitian terakhir melaporkan bahwa efek metformin di atas diduga terjadi melalui peningkatan penggunaan glukosa oleh jaringan perifer yang dipengaruhi *AMP activated protein kinase* (AMPK), yang merupakan regulator selular utama bagi metabolisme lipid dan glukosa. Aktifasi AMPK pada hepatosit akan mengurangi aktifitas *Acetyl Co-A karboksilase* (ACC) dengan induksi oksidasi asam lemak dan menekan ekspresi enzim lipogenik. Metformin juga dapat menstimulasi produksi Iglucagon like peptide-1 (*GLP-1*) dari gastrointestinal yang dapat menekan fungsi sel alfa pankreas sehingga menurunkan glukagon serum dan mengurangi hiperglikemia saat puasa. Disamping berpengaruh pada glukosa darah, metformin juga berpengaruh pada komponen lain resistensi insulin yaitu pada lipid, tekanan darah, dan juga *plasminogen activator inhibitor* (PAI-1).<sup>15,17</sup>

Efek samping gastrointestinal tidak jarang didapatkan pada pemakaian awal metformin dan ini dapat dikurangi dengan memberikan obat dimulai dengan dosis rendah dan diberikan bersamaan dengan makanan. Efek samping lain yang dapat terjadi adalah asidosis laktat, meski kejadiannya cukup jarang, namun berakibat fatal pada 30-50% kasus. Pada gangguan fungsi ginjal yang berat, metformin dosis tinggi akan berakumulasi di mitokondria dan akan menghambat proses fosforilasi oksidatif sehingga mengakibatkan asidosis laktat. Untuk menghindarinya sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Metformin juga dikontraindikasikan pada gangguan fungsi hati, infeksi berat, penggunaan alkohol berlebihan serta penyandang gagal jantung yang memerlukan terapi. Pemberian metformin perlu dipantau ketat pada usia lanjut dimana massa otot bebas lemaknya sudah berkurang. Pada pasien yang akan menggunakan radiokontras disarankan untuk menghentikan metformin 24 jam sebelum dan 48 jam sesudah tindakan. Metformin juga dapat mengganggu absorpsi vitamin B12 dan dapat menurunkan konsentrasi vitamin B12 serum dengan mekanisme yang belum diketahui sepenuhnya. Pada suatu uji klinik didapatkan anemia pada 7% pengguna metformin dan kondisi ini membaik dengan cepat dengan penghentian obat. Oleh karena itu, disarankan untuk melakukan monitor hematologi.<sup>15,17</sup>

b. Glitazone

Glitazone diabsorpsi dengan cepat dan mencapai konsentrasi tertinggi terjadi setelah 1-2 jam. Makanan tidak mempengaruhi farmakokinetik obat ini. Waktu

paruh berkisar 3-4 jam bagi rosiglitaOne dan 3-7 jam bagi pioglitazone.<sup>15,17</sup>

Glitazone (Thiazolidindiones) merupakan golongan obat baru yang mempunyai efek farmakologi meningkatkan sensitivitas insulin, sehingga bisa mengatasi masalah resistensi insulin dan berbagai masalah akibat resistensi insulin tanpa menyebabkan hipoglikemia. Glitazone dapat merangsang ekspresi beberapa protein yang dapat memperbaiki sensitivitas insulin dan memperbaiki glikemia, seperti *glucose transporter 1* (GLUT 1), GLUT 4, p85aPI-3K dan *uncoupling protein 2* (UCP 2). Selain itu juga dapat mempengaruhi ekspresi dan pelepasan mediator resistensi insulin, seperti TNF-a dan leptin.<sup>15,17</sup>

Glitazone dapat meningkatkan berat badan dan edema pada 3-5% pasien akibat beberapa mekanisme antara lain:<sup>15,17</sup>

- Penumpukan lemak subkutan di perifer dengan pengurangan lemak visceral
- Meningkatnya volume plasma akibat aktivasi reseptor PPAR $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) di ginjal
- Edema dapat disebabkan penurunan ekskresi natrium di ginjal sehingga terjadi peningkatan natrium dan retensi cairan.

Rosiglitazon dan Pioglitazon saat ini dapat digunakan sebagai monoterapi dan juga sebagai kombinasi dengan metformin dan sekretagog insulin. Pemakaian bersama dengan insulin tidak disarankan

karena dapat mengakibatkan peningkatan berat badan yang berlebih dan retensi cairan.<sup>15,17</sup>

Efek samping Glitazone yaitu penambahan berat badan yang bermakna sama atau bahkan lebih dari Sulfonilurea serta edema. Keluhan infeksi saluran nafas atas (16%), sakit kepala (7,1%) dan anemia dilusional (penurunan hemoglobin sekitar 1gr%) juga dilaporkan. Insiden fraktur ekstremitas distal pada wanita pasca menopause dilaporkan meningkat.<sup>15,17</sup>

Pemakaian glitazone dihentikan bila terdapat kenaikan enzim hati lebih dari tiga kali batas atas normal. Pemakaiannya harus hati-hati pada pasien dengan riwayat penyakit hati sebelumnya, gagal jantung kelas 3 dan 4 (klasifikasi NYHA) dan pada edema. Meski pada hasil meta analisis dilaporkan risiko kematian akibat kardiovaskular meningkat 43% dan infark miokard 43%, belum ada simpulan yang jelas mengenai hal itu.<sup>15,17</sup>

## 2. Golongan Sekretagog Insulin

### a. Sulfonilurea

Sulfonilurea telah digunakan untuk pengobatan Diabetes Melitus tipe 2 sejak tahun 1950-an. Obat ini digunakan sebagai terapi farmakologis pada awal pengobatan diabetes dimulai, terutama bila konsentrasi glukosa tinggi dan sudah terjadi gangguan pada sekresi insulin. Sulfonilurea sering digunakan sebagai terapi kombinasi karena kemampuannya meningkatkan atau mempertahankan sekresi insulin. Mempunyai sejarah penggunaan yang panjang dengan sedikit efek samping dan relatif murah. Berbagai macam obat ini umumnya

mempunyai sifat farmakologis yang serupa, demikian juga efek klinis dan mekanisme kerjanya.<sup>15,17</sup>

Efek akut obat ini berbeda dengan efek pada pemakaian jangka lama. Glibenklamid misalnya mempunyai masa paruh 4 jam pada pemakaian akut, tetapi pada pemakaian jangka lama >12 minggu, masa paruhnya memanjang sampai 12 jam. (Bahkan sampai >20 jam pada pemakaian kronik dengan dosis maksimal). Karena itu, dianjurkan untuk memakai glibenklamid sehari sekali.<sup>15,17</sup>

Obat golongan Sulfonilurea bekerja dengan cara:<sup>15,17</sup>

- Menstimulasi pelepasan insulin
- Menurunkan ambang sekresi insulin
- Meningkatkan sekresi insulin sebagai akibat rangsangan glukosa

Obat golongan ini biasanya diberikan pada pasien dengan berat badan normal dan masih bisa dipakai pada pasien yang beratnya sedikit lebih. Pada pemakaian Sulfonilurea, umumnya selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk menghindari kemungkinan hipoglikemia. Pada keadaan tertentu dimana kadar glukosa darah sangat tinggi, dapat diberikan Sulfonilurea dengan dosis yang lebih besar dengan perhatian khusus bahwa dalam beberapa hari sudah dapat diperoleh efek klinis yang jelas dan dalam 1 minggu sudah terjadi penurunan kadar glukosa darah yang cukup bermakna.<sup>15,17</sup>

Dosis permulaan Sulfonilurea tergantung pada beratnya hiperglikemia. Bila konsentrasi glukosa puasa <200 mg/dl, Sulfonilurea sebaiknya dimulai dengan

pemberian dosis kecil dan titrasi secara bertahap setelah 1-2 minggu sehingga tercapai glukosa darah puasa 90-130 mg/dl. Bila glukosa darah puasa >200 mg/dl dapat diberikan setengah jam sebelum makan karena diserap dengan lebih baik. Pada obat yang diberikan satu kali sehari, sebaiknya diberikan pada waktu pagi atau pada makan makanan porsi besar.<sup>15,17</sup>

Kombinasi sulfonilurea dengan insulin diberikan berdasarkan rata-rata kadar glukosa darah sepanjang hari terutama ditentukan oleh kadar glukosa darah puasanya. Umumnya kenaikan kadar glukosa darah sesudah makan kurang lebih sama, tidak tergantung dari kadar glukosa darah pada keadaan puasa. Dengan memberikan dosis insulin kerja sedang atau insulin glargin pada malam hari, produksi glukosa hati malam hari dapat dikurangi sehingga kadar glukosa darah puasa dapat turun. Selanjutnya kadar glukosa darah siang hari dapat diatur dengan pemberian Sulfonilurea seperti biasanya.<sup>15,17</sup>

Hipoglikemi merupakan efek samping terpenting dari Sulfonilurea terutama bila asupan pasien tidak adekuat. Untuk mengurangi kemungkinan hipoglikemia, apalagi pada orang tua dipilih obat yang masa kerjanya paling singkat. Obat Sulfonilurea dengan masa kerja panjang sebaiknya tidak dipakai pada usia lanjut. Selain pada orang tua, hipoglikemia juga lebih sering terjadi pada pasien dengan gagal ginjal, gangguan fungsi hati berat dan pasien dengan asupan makanan yang kurang dan jika dipakai bersama obat sulfa. Obat yang mempunyai metabolit aktif tentu akan lebih mungkin menyebabkan hipoglikemia yang berkepanjangan jika

diberikan pada pasien dengan gagal ginjal atau gagal hati.<sup>15,17</sup>

Selain itu, terjadi kenaikan berat badan 4-6 kg, gangguan pencernaan, fotosensitifitas, gangguan enzim hati, dan *flushing*. Pemakaiannya dikontraindikasikan pada Diabetes Melitus tipe 1, hipersensitif terhadap sulfa, hamil dan menyusui.<sup>15,17</sup>

#### b. Glinid

Mekanisme kerja Glinid juga melalui reseptor sulfonilurea dan mempunyai struktur yang mirip dengan sulfoniurea, perbedaannya adalah pada masa kerjanya lebih pendek. Mengingat lama kerjanya yang pendek maka Glinid digunakan sebagai obat prandial. Repaglinid dan nateglinid kedua-duanya diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan cepat dikeluarkan melalui metabolisme dalam hati sehingga diberikan dua sampai tiga kali sehari. Mengingat efeknya terhadap glukosa puasa tidak begitu baik, maka glinid tidak begitu kuat menurunkan HbA1c.<sup>15,17</sup>

### 3. Penghambat Alfa Glukosidase

Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glikosidase di dalam saluran cerna, sehingga menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia pascaprandial. Acarbose hampir tidak diabsorpsi dan bekerja lokal pada saluran pencernaan. Acarbose mengalami metabolisme dalam saluran pencernaan, metabolisme terutama oleh flora mikrobiologis, hidrolisis intestinal dan aktifitas enzim pencernaan. Waktu paruh eliminasi plasma kira-kira 2 jam pada orang sehat dan sebagian besar disekresi melalui feses. Obat ini bekerja

secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase di dalam saluran cerna sehingga dengan demikian dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia postprandial. Obat ini bekerja di lumen usus dan tidak menyebabkan hipoglikemia dan juga tidak berpengaruh pada kadar insulin.<sup>15,17</sup>

Acarbose dapat digunakan sebagai monoterapi atau sebagai kombinasi dengan insulin, metformin, glitazon, atau sulfonilurea. Untuk mendapat efek maksimal, obat ini harus diberikan segera pada saat makan utama. Hal ini perlu karena merupakan penghambat kompetitif dan sudah harus ada pada saat kerja enzimatis pada saat yang sama karbohidrat berada di usus halus. Dengan memberikannya 15menit sebelum atau sesudahnya makan akan mengurangi dampak pengobatan terhadap glukosa post prandial. Monoterapi dengan acarbose dapat menurunkan rata-rata glukosa post prandial sebesar 40-60 mg/dl dan glukosa puasa rata-rata 10-20 mg/dl dan HbA1c 0,5-1%. Dengan terapi kombinasi bersama Sulfonilurea, Metformin dan insulin maka acarbose dapat menurunkan lebih banyak terhadap A1C sebesar 0,3-0,5% dan rata-rata glukosa post prandial sebesar 20-30 mg/dl dari keadaan sebelumnya.<sup>15,17</sup>

Efek samping akibat maldigesti karbohidrat akan berupa gejala gastrointestinal seperti; meteorismus, *flatulence* dan diare. *Flatulence* merupakan efek yang tersering terjadi pada hampir 50% pengguna obat ini. Penghambat alfa glukosidase dapat menghambat bioavailabilitas metformin jika diberikan bersamaan pada orang normal.<sup>15,17</sup>

Acarbose dikontraindikasikan pada kondisi *irritable bowel syndrome*, obstruksi saluran cerna, sirosis hati dan gangguan fungsi ginjal.<sup>15,17</sup>

	<b>Generik</b>	<b>Nama dagang</b>	<b>mg/tab</b>	<b>Dosis harian</b>	<b>Lama kerja</b>	<b>Frek/hr</b>
Biguanid	Metformin	Glucophage	500-850	250-3000	6-8	1-3
		Glumin	500	500-3000	6-8	2-3
	Metformin XR	Glucophage -XR	500-750			1
		Glumin-XR	500	500-2000	24	1
Tiazolidindion/ glitazone	Rosiglitazon	Avandia	4	4-8	24	1
	Pioglitazon	Actos	15,30	15-30	24	1
		Deculin	15,30	15-45	24	1
Sulfonilurea	Klorpropamid	Diabenese	100-250	100-500	24-36	1
	Glibenklamid	Daonil	2,5-5	2,5-15	12-24	1-2
		Euglukon				
	Glipizid	Minidiab	5-10	5-20	10-16	1-2
		Glucotrol-XL	5-10	5-20	12-16	1
	Gliklazid	Diamicron	80	80-240	10-20	1-2
		Diamicron-MR	30	30-120		
Glikuidon	Glurenorm	30	30-120			

	Glimepirid	Amaryl	1,2,3,4	0,5-6	24	1
		Gluvas	1,2,3,4	1-6	24	1
		Amadiab	1,2,3,4	1-6	24	1
		Metrix	1,2,3,4	1-6	24	1
Glinid	Repaglinid	Novonorm	0.5,1.2	1,5-6	-	3
	Nateglinid	Starlix	120	360	-	3
Penghambat Glukosidase alfa	Acarbose	Glucobay	50-100	100-300		3
Obat kombinasi tetap	Metformin + Glibenklamid	Glucovance	250/1,25 500/2,5 500/5			1-2
	Metformin + Rosiglitazon	Avandamet	2mg/500 mg 4mg/500 mg	4mg/ 1000 mg 8mg/ 1000 mg	12	2

Tabel 2.4. Obat Hipoglikemik Oral yang Tersedia di Indonesia<sup>17</sup>

### Insulin

Indikasi penggunaan insulin adalah: <sup>15,18</sup>

- Diabetes Melitus dengan berat badan menurun cepat/kurus
- Ketoasidosis, asidosis laktat, dan koma hiperosmolar
- Diabetes Melitus yang mengalami stres berat (infeksi sistemik, operasi berat, dan lain-lain)
- Diabetes Melitus dengan kehamilan / Diabetes Melitus gestasional yang tidak terkontrol dengan perencanaan makan

- Diabetes Melitus yang tidak berhasil dikelola dengan obat hipoglikemik oral dosis maksimal atau ada kontraindikasi dengan obat tersebut.

Jenis Kerja	Preparat
Kerja pendek	Actrapid Human 40/Humulin Actrapid Human 100
Kerja sedang	Monotard Human 100 Insulatard NPH
Kerja panjang	PZI
Campuran kerja pendek dan sedang/panjang	Mixtard

Tabel 2.5. Preparat Insulin yang Tersedia<sup>15</sup>

Dosis insulin oral atau suntikan dimulai dengan dosis rendah, lalu dinaikkan perlahan-lahan sesuai dengan hasil glukosa darah pasien. Jika pasien sudah diberikan Sulfonilurea atau Metformin sampai dosis maksimal namun kadar glukosa darah belum mencapai sasaran, dianjurkan penggunaan kombinasi sulfonilurea dan insulin.<sup>15,18</sup>

Insulin kerja sedang dipilih untuk penderita yang cenderung menderita ketoasidosis. Bila tidak ada komplikasi, dosis awal 10-20 unit diberikan 30-60 menit sebelum makan pagi. Tergantung dari respon yang didapat, dosis boleh ditambahkan 2-10 unit per hari sampai dicapai dosis optimal.<sup>15,18</sup>

Cara lain ialah pemberian 5-10 unit insulin kerja cepat 15-30 menit sebelum makan dan dosis disesuaikan menurut

petunjuk pemeriksaan urin. Bila pengendalian gula darah dengan insulin kerja cepat telah tercapai, pengobatan dapat diganti dengan insulin kerja sedang sebanyak dua per tiga dosis total semula. Cara kedua ini memerlukan waktu lebih lama untuk mencapai efek optimal tetapi pengendalian penderita yang cenderung mendapat ketoasidosis lebih mungkin dilaksanakan.<sup>15,18</sup>

Apabila gejala hipoglikemia timbul sebelum makan malam tetapi urin sebelum makan siang masih jelas positif, maka ditambahkan 4-10 unit insulin kerja cepat sebelum makan pagi dan dosis insulin kerja lama dikurangi. Glukosuria sebelum makan malam dapat diatasi dengan penambahan dosis insulin kerja sedang sebelum makan pagi, sedang glukosuria di pagi hari dengan mengurangi kalori makan malam dan bila perlu penambahan insulin kerja sedang sebelum makan malam.<sup>15,18</sup>

Terdapat banyak bukti yang menunjukkan bahwa seseorang dengan Diabetes Melitus tipe 2 berada pada resiko yang lebih tinggi untuk menderita penyakit kardiovaskular.<sup>19</sup>

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada 350.000 orang laki-laki berusia 35 hingga 57 tahun tanpa diabetes dan 5000 orang laki-laki dengan kisaran umur yang sama namun menderita diabetes, angka kejadian mortalitas akibat penyakit kardiovaskular dalam 12 tahun adalah 11,7% pada sampel dengan diabetes dan 2,6% pada sampel tanpa diabetes. Hal yang sama juga ditunjukkan dalam penelitian 5 tahun *Helsinki Heart* dimana orang-orang dengan diabetes memiliki kemungkinan dua kali lebih besar untuk mengalami infark miokard dan *cardiac death* dibandingkan orang-orang yang tidak menderita diabetes (7,4% dan 3,3%;  $p < 0,02$ ), sementara itu 13.000 orang Denmark yang diikuti selama 20 tahun menunjukkan bahwa mereka yang menderita diabetes memiliki kemungkinan 2 hingga 3 kali lebih besar menderita Infark Miokard atau stroke dibandingkan mereka yang tidak menderita diabetes.<sup>19</sup>

Data tersebut diatas menunjukkan bahwa mereka dengan diabetes memiliki resiko yang lebih besar untuk menderita penyakit kardiovaskular dibandingkan mereka yang tidak menderita Diabetes Melitus, sehingga hal ini cenderung meningkatkan angka kejadian penyakit kardiovaskular di tahun-tahun yang akan datang. Untuk melawan hal ini, strategi pencegahan penyakit kardiovaskular pada pasien dengan Diabetes Melitus menjadi lebih penting. Tindakan pencegahan yang dapat dilakukan salah satunya adalah modifikasi gaya hidup, termasuk mengurangi asupan kolesterol dan meningkatkan aktivitas fisik.<sup>19</sup>

### **2.3 Hipertensi**

Sampai saat ini, data hipertensi yang lengkap sebagian besar berasal dari negara-negara maju. Data dari *The National Health and Nutrition Examination Survey* (NHNES) menunjukkan bahwa dari tahun 1999-2000, insiden hipertensi pada orang dewasa adalah sekitar 29-31%, yang berarti terdapat 58-65 juta orang hipertensi di Amerika Serikat, dan terjadi peningkatan 15 juta dari data tahun 1988-1991. Hipertensi merupakan faktor risiko utama untuk stroke, infark miokard, penyakit pembuluh darah dan gagal ginjal kronik. Makin tinggi tekanan darah makin besar risikonya.<sup>20,21,22</sup>

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih, atau tekanan darah diastolik 90 mmHg atau lebih, atau orang yang menerima pengobatan antihipertensi.<sup>14</sup>

Perjalanan penyakit hipertensi sangat perlahan. Penderita hipertensi mungkin tidak menunjukkan gejala selama bertahun-tahun. Masa laten ini menyelubungi perkembangan penyakit sampai terjadi kerusakan organ yang bermakna. Bila terdapat gejala maka biasanya bersifat non-spesifik, misalnya sakit kepala atau pusing. Apabila hipertensi tetap tidak diketahui dan tidak dirawat, mengakibatkan kematian karena berakibat payah jantung, infark miokard, stroke, atau gagal ginjal. Namun deteksi dini dan perawatan hipertensi yang efektif dapat menurunkan jumlah morbiditas

dan mortalitas. Dengan demikian, pemeriksaan tekanan darah secara teratur mempunyai arti penting dalam perawatan hipertensi.<sup>22</sup>

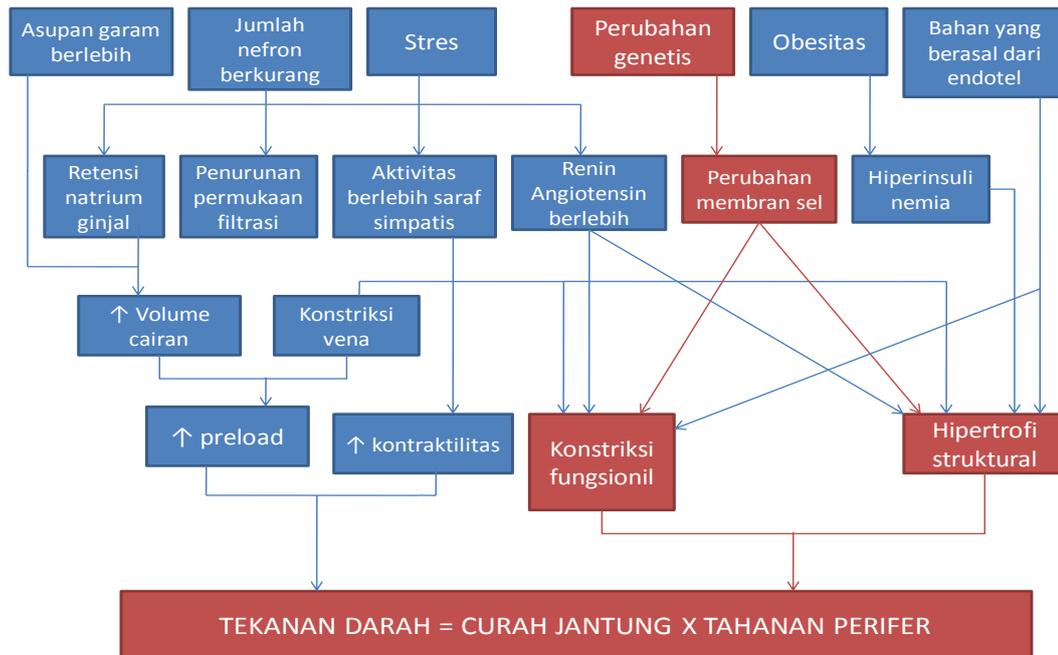
Menurut JNC 7, klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa terbagi menjadi kelompok normal, prahipertensi, Hipertensi derajat 1 dan derajat 2.<sup>20</sup>

Klasifikasi Tekanan Darah	Tekanan Darah Sistolik	Tekanan Darah Diastolik
Normal	< 120	< 80
Prahipertensi	120 – 139	80 – 89
Hipertensi derajat 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensi derajat 2	≥ 160	≥ 100

Tabel 2.6. Klasifikasi Tekanan Darah menurut JNC 7<sup>20</sup>

Hipertensi merupakan penyakit multifaktorial yang timbul terutama karena interaksi antara faktor-faktor risiko tertentu. Adapun faktor risiko yang mendorong timbulnya kenaikan tekanan darah yaitu:<sup>20</sup>

1. Faktor risiko, seperti: diet dan asupan garam, stres, ras, obesitas, merokok, genetis
2. Sistem saraf simpatik: tonus simpatik dan variasi diurnal
3. Keseimbangan antara modulator vasodilatasi dan vasokonstriksi
4. Pengaruh sistem otokrin setempat yang berperan pada sistem renin, angiotensin dan aldosteron.



Gambar 2.3. Faktor-faktor yang berpengaruh pada pengendalian tekanan darah<sup>20</sup>

Patogenesis pasti dari hipertensi tampaknya sangat kompleks dengan interaksi dari berbagai variabel. Mungkin pula ada predisposisi genetik. Mekanisme lain yang dikemukakan mencakup perubahan-perubahan berikut:<sup>21</sup>

1. Ekskresi natrium dan air oleh ginjal
2. Kepekaan baroreseptor
3. Respons vaskular
4. Sekresi renin

Mekanisme bagaimana hipertensi menimbulkan kelumpuhan atau kematian berkaitan langsung dengan pengaruhnya pada jantung dan pembuluh darah. Peningkatan tekanan darah sistemik meningkatkan resistensi terhadap pemompaan darah dari ventrikel kiri; sehingga beban kerja jantung bertambah. Sebagai akibatnya, terjadi hipertrofi ventrikel untuk meningkatkan kekuatan kontraksi. Akan tetapi, kemampuan ventrikel untuk mempertahankan curah jantung dengan hipertrofi kompensasi akhirnya terlampaui, dan terjadi dialtasi dan payah jantung.

Jantung menjadi semakin terancam oleh semakin parahnya aterosklerosis koroner. Bila proses aterosklerosis terus berlanjut, penyediaan oksigen miokardium berkurang. Peningkatan kebutuhan oksigen miokardium terjadi akibat hipertrofi ventrikel dan peningkatan beban kerja jantung sehingga akhirnya akan menyebabkan angina atau infark miokard. Sekitar separuh kematian akibat hipertensi disebabkan oleh infark miokard atau gagal jantung.<sup>21</sup>

Kerusakan pembuluh darah akibat hipertensi terlihat jelas di seluruh pembuluh darah perifer. Perubahan pembuluh darah retina yang diketahui melalui pemeriksaan oftalmoskopik, sangat berguna untuk menilai perkembangan penyakit dan respon terhadap terapi yang dilakukan. Aterosklerosis yang dipercepat dan nekrosis medial aorta merupakan faktor predisposisi terbentuknya aneurisma dan diseksi. Perubahan struktur dalam arteri-arteri kecil dan arteriola menyebabkan penyumbatan pembuluh darah progresif. Bila pembuluh darah menyempit maka aliran arteri terganggu dan dapat menyebabkan mikroinfark jaringan. Akibat perubahan pembuluh darah ini paling nyata terjadi pada otak dan ginjal. Obstruksi atau ruptura pembuluh darah otak merupakan penyebab sekitar sepertiga kematian akibat hipertensi. Sklerosis progresif pembuluh darah ginjal mengakibatkan disfungsi dan gagal ginjal yang juga dapat menimbulkan kematian. Hipertensi kronis merupakan penyebab kedua terjadinya gagal ginjal stadium akhir dan 21% kasus membutuhkan terapi pengganti ginjal.<sup>21</sup>

Evaluasi pada pasien hipertensi bertujuan untuk: 1) Menilai pola hidup dan identifikasi faktor-faktor risiko kardiovaskular lainnya atau menilai adanya penyakit penyerta yang mempengaruhi prognosis dan menentukan pengobatan. 2) Mencari penyebab kenaikan tekanan darah. 3) Menentukan ada tidaknya kerusakan target organ dan penyakit kardiovaskular. Evaluasi pasien hipertensi adalah dengan melakukan anamnesis tentang keluhan pasien, riwayat penyakit dahulu dan penyakit keluarga, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang.<sup>20</sup>

Anamnesis meliputi:<sup>20</sup>

1. Lama menderita hipertensi dan derajat tekanan darah
2. Indikasi adanya hipertensi sekunder
  - a. Keluarga dengan riwayat penyakit ginjal
  - b. Adanya penyakit ginjal, infeksi saluran kemih, hematuri, pemakaian obat-obatan analgesik dan obat atau bahan lainnya
  - c. Episode berkeringat, sakit kepala, kecemasan, palpitasi
  - d. Episode lemah otot dan tetani (aldosteronisme)
3. Faktor-faktor risiko
  - a. Riwayat hipertensi dan kardiovaskular pada pasien atau keluarga pasien
  - b. Riwayat hiperlipidemia pada pasien atau keluarganya
  - c. Kebiasaan merokok
  - d. Pola makan
  - e. Kegemukan, intensitas olahraga
  - f. Kepribadian
4. Gejala kerusakan organ
  - a. Otak dan mata: sakit kepala, vertigo, gangguan penglihatan, *transient ischemic attack*, defisit sensoris atau motoris
  - b. Jantung: palpitasi, nyeri dada, sesak, bengkak kaki
  - c. Ginjal: haus, poliuria, nokturia, hematuri
  - d. Arteri perifer: ekstremitas dingin, klaudikasio intermitten
5. Pengobatan antihipertensi sebelumnya
6. Faktor-faktor pribadi, keluarga dan lingkungan

Pemeriksaan fisis selain memeriksa tekanan darah, juga untuk evaluasi adanya penyakit penyerta, kerusakan organ target, serta kemungkinan adanya hipertensi sekunder. Pengukuran tekanan darah.<sup>20</sup>

- Pengukuran rutin di kamar periksa

- Pengukuran 24 jam
- Pengukuran sendiri oleh pasien

Pengukuran di kamar periksa dilakukan pada posisi duduk di kursi setelah pasien istirahat selama 5 menit, kaki di lantai dan lengan pada posisi setinggi jantung. Ukuran dan peletakan manset dan stetoskop harus benar. Pengukuran dilakukan dua kali dengan sela antara 1 sampai 5 menit, pengukuran tambahan dilakukan jika hasil kedua pengukuran sebelumnya sangat berbeda. Konfirmasi pengukuran pada lengan kontralateral dilakukan pada kunjungan pertama dan jika didapatkan kenaikan tekanan darah. Pengukuran denyut jantung dengan cara menghitung nadi dilakukan saat duduk segera sesudah pengukuran tekanan darah. Untuk orang usia lanjut, diabetes dan kondisi lain dimana diperkirakan ada hipotensi ortostatik, perlu dilakukan juga pengukuran tekanan darah pada posisi berdiri.<sup>20</sup>

Pemeriksaan penunjang pasien hipertensi terdiri dari:<sup>20</sup>

- Tes darah rutin
- Glukosa darh
- Kolestrol total serum
- Kolestrol LDL dan HDL serum
- Trigliserida serum
- Asam urat serum
- Kreatinin serum
- Kalium serum
- Hemoglobin dan hematokrit
- Urinalisis
- Elektrokardiogram

Beberapa pedoman penanganan hipertensi menganjurkan tes lain seperti:<sup>20</sup>

- Ekokardiogram

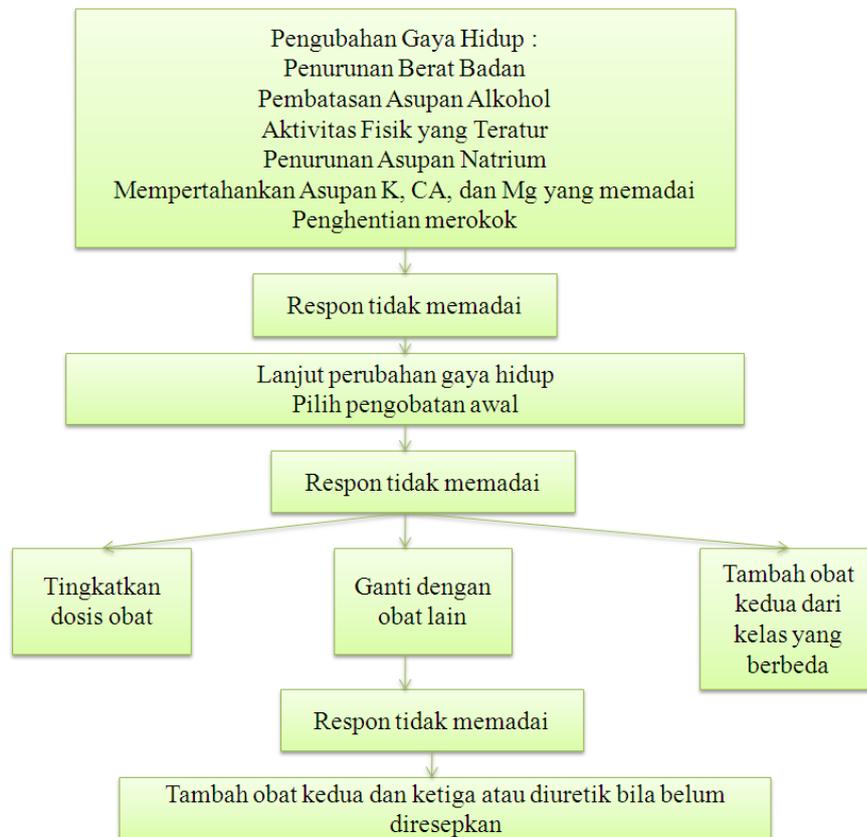
- USG karotis
- *C-reactive protein*
- Mikroalbuminuria atau perbandingan albumin/kreatinin urin
- Proteinuria kuantitatif
- Funduskopi

JNC 7 menyatakan bahwa tes yang lebih mendalam untuk mencari penyebab hipertensi tidak dianjurkan kecuali jika dengan terapi memadai tekanan darah tidak tercapai.<sup>20</sup>

Tujuan pengobatan penderita hipertensi adalah untuk mencegah morbiditas dan mortalitas yang disebabkan oleh gangguan dengan menggunakan cara yang paling nyaman. Tujuan utamanya adalah untuk mencapai tekanan darah kurang dari 140/90 mmHg dan mengendalikan setiap faktor risiko kardiovaskular melalui perubahan gaya hidup. Modifikasi gaya hidup cukup efektif, dapat menurunkan risiko kardiovaskular dengan biaya sedikit, dan risiko minimal. Tata laksana ini tetap dianjurkan meski harus disertai obat antihipertensi karena dapat menurunkan jumlah dan dosis obat. Langkah-langkah yang dianjurkan yaitu.<sup>21,22</sup>

- Menurunkan berat badan bila terdapat kelebihan
- Membatasi alkohol
- Meningkatkan aktivitas fisik aerobik
- Mengurangi asupan natrium
- Mempertahankan asupan kalium adekuat
- Mempertahankan asupan kalsium dan magnesium yang adekuat
- Berhenti merokok dan mengurangi asupan lemak jenuh dan kolestrol dalam makanan.

Apabila perubahan gaya hidup tidak cukup memadai untuk mendapatkan tekanan darah yang diharapkan, maka harus dimulai terapi obat. Pada awalnya sebaiknya diberikan satu jenis obat dengan dosis rendah kemudian ditingkatkan secara titrasi sesuai dengan umur dan kebutuhan. Terapi yang optimal harus efektif selama 24 jam, dan lebih disukai dalam dosis tunggal karena kepatuhan lebih baik, lebih murah, dapat mengontrol hipertensi terus-menerus dan melindungi pasien dari berbagai risiko dari kematian mendadak. Pengobatan utamanya dapat berupa diuretik, penyekat reseptor beta adrenergik, penyekat saluran kalsium, inhibitor ACE (*angiotensin converting enzyme*), atau penyekat reseptor alfa adrenergik, bergantung pada berbagai pertimbangan pasien termasuk mengenai biaya, karakteristik demografi, penyakit yang terjadi bersamaan, dan kualitas hidup.<sup>21,22</sup>



Gambar 2.4. Algoritme Pengobatan Hipertensi<sup>21</sup>

Kelas Obat	Indikasi	Kontraindikasi
------------	----------	----------------

		<b>Mutlak</b>	<b>Tidak Mutlak</b>
Diuretik (Thiazide)	Gagal jantung kongstif, usia lanjut, <i>isolated systolic hypertension</i> , ras afrika	Gout	Kehamilan
Diureti (Loop)	Insufisiensi ginjal, gagal jantung kongestif		
Diuretik (anti aldosteron)	Gagal jantung kongestif, pasca infark miokard	Gagal ginjal, hiperkalemia	
Penyekat beta	Angina pektoris, pasca infark miokard, gagal jantung kongestif, kehamilan, takiaritmia	Asma, PPOK, A-V block	Penyakit pembuluh darah perifer, intoleransi glukosa, atlet atau pasien yang aktif secara fisik
Calcium Antagonist (dihydroperidine)	Usia lanjut, <i>isolated systolic hypertension</i> , angina pektoris, penyakit pembuluh darah perifer, aterosklerosis karotis, kehamilan		Takiaritmia, gagal jantung kongestif

Calcium antagonist (verapamil, diltiazem)	Angina pektoris, aterosklerosis karotis, takikardia supraventrikuler	A-V block, gagal jantung kongestif	
Panghambat ACE	Gagal jantung kongestif, disfungsi ventrikel kiri, pasca infark miokard, non-diabetik nefropati, nefropati DM tipe 1, proteinuria	Kehamilan, hiperkalemia, stenosis arteri renalis bilateral	
Angiotensin II receptor antagonist (AT1-blocker)	nefropati DM,tipe 2, mikroalbuminuria diabetik, proteinuria, hipertrofi ventrikel kiri, batuk karena ACEI	Kehamilan, hiperkalemia, stenosis arteri renalis bilateral	
Alfa Blocker	Hiperplasia prostat, hiperlipidemia	Hipotensi ortostatis	Gagal jantung kongestif

Tabel 2.7. Indikasi dan Kontraindikasi Kelas-kelas Utama Obat Antihipertensi<sup>20</sup>

Pasien yang telah mulai mendapat pengobatan harus datang kembali untuk evaluasi lanjutan dan pengaturan dosis obat sampai target tekanan darah tercapai. Setelah tekanan darah tercapai dan stabil, kunjungan selanjutnya dengan interval 3-6 bulan tetapi frekuensi kunjungan ini juga ditentukan oleh ada tidaknya komorbiditas seperti gagal jantung, penyakit yang berhubungan seperti diabetes, dan kebutuhan akan pemeriksaan laboratorium.<sup>20</sup>

Adapun penyebab hipertensi resisten, yaitu:

1. Pengukuran tekanan darah yang tidak benar
2. Dosis belum memadai
3. Ketidak patuhan pasien dalam penggunaan obat antihipertensi
4. Ketidak patuhan pasien dalam memperbaiki pola hidup
  - a. Asupan alkohol berlebih
  - b. Kenaikan berat badan berlebih
5. Kelebihan volume cairan tubuh
  - a. Asupan garam berlebih
  - b. Terapi diuretik tidak cukup
  - c. Penurunan fungsi ginjal berjalan progresif
6. Adanya terapi lain
  - a. Masih menggunakan bahan/obat lain yang meningkatkan tekanan darah
  - b. Adanya obat lain yang mempengaruhi atau berinteraksi dengan kerja obat antihipertensi
7. Adanya penyebab hipertensi lain/sekunder

Jika dalam 6 bulan target pengobatan tidak tercapai, harus dipertimbangkan untuk melakukan rujukan ke dokter spesialis atau subspesialis. Bila selain hipertensi ada kondisi lain seperti diabetes melitus atau penyakit ginjal, baik *American Diabetes Association* (ADA) maupun *International society of nephrology* (ISN) dan NKF menganjurkan rujukan kepada seorang dokter yang ahli jika laju filtrasi glomerulus mencapai  $<60$  ml/men/1,73m<sup>2</sup>, atau jika ada kesulitan dalam mengatasi hipertensi atau hiperkalemia, serta rujukan kepada konsultan nefrologi jika laju filtrasi glomerulus mencapai  $<30$  ml/men/1,73m<sup>2</sup>, atau lebih awal jika pasien

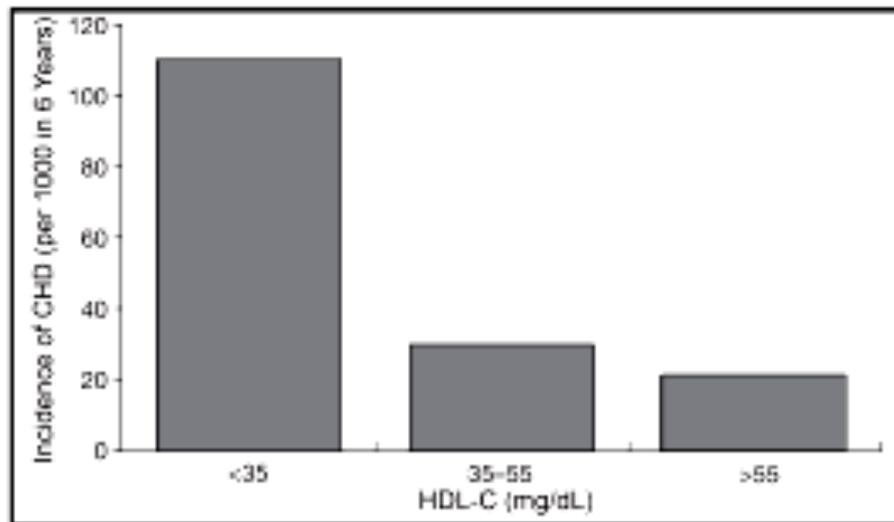
berisiko mengalami penurunan fungsi ginjal yang cepat atau diagnosis dan prognosis pasien diragukan.<sup>20</sup>

Pengobatan antihipertensi umumnya untuk selama hidup. Penghentian pengobatan cepat atau lambat akan diikuti dengan naiknya tekanandarah sampai seperti sebelum dimulai pengobatan antihipertensi. Walaupun demikian, ada kemungkinan untuk menurunkan dosis dan jumlah obat antihipertensi secara bertahap pada pasien yang diagnosis hipertensinya sudah pasti serta tetap patuh terhadap pengobatan non farmakologis. Tindakan ini harus disertai dengan pengawasan tekanan darah yang ketat.<sup>20</sup>

#### **2.4 Kolestrol**

Kolestrol adalah suatu substansi yang seperti lilin atau lemak yang berada pada dinding sel atau membran di tubuh. Tubuh menggunakan kolesterol untuk menghasilkan berbagai macam hormon, vitamin D, dan asam empedu yang digunakan untuk mencerna lemak. Namun, terlalu banyak kolesterol dalam darah dapat mengarah pada lambatnya aliran darah yang mana dapat mengakibatkan penyakit jantung, stroke dan penyakit arteri perifer.<sup>24</sup>

Penyebab tersering dari kadar kolesterol yang tinggi adalah diet tinggi lemak, kurangnya aktivitas dan obesitas. Tidak jarang juga, faktor genetik terlibat dalam tingginya kadar kolesterol. Kadar kolesterol yang tinggi tidak memberi gejala, namun ia merupakan faktor risiko dari terbentuknya atherosklerosis atau penyempitan pembuluh darah arteri dalam tubuh yang dapat mengarah ke serangan jantung, stroke, atau penyakit arteri perifer. Pemeriksaan darah digunakan untuk mengukur kolesterol sebagai rutinitas untuk screening faktor risiko dari penyakit jantung dan stroke.<sup>25</sup>



Gambar 2.5. Kejadian Penyakit jantung koroner per 1000 orang dalam periode 6 tahun menurut level *High Density Lipoprotein Cholesterol* (HDL-C)<sup>14</sup>

Total kolestrol adalah jumlah dari seluruh kolestrol dalam darah. Risiko untuk serangan jantung meningkat dengan meningkatnya kadar kolestrol total. Faktor risiko lainnya termasuk merokok, tekanan darah tinggi, diabetes, dan riwayat keluarga menderita penyakit jantung atau stroke.<sup>24</sup>

HDL (*High Density Lipoprotein*) merupakan kolestrol yang dianggap "baik" karena membantu mengurangi pembentukan kolestrol di dinding pembuluh darah.<sup>24</sup>

LDL (*Low Density Lipoprotein*) dianggap sebagai kolestrol "jahat". Risiko dari penyakit jantung meningkat seiring dengan meningkatnya LDL karena meningkatkan risiko penyempitan pembuluh darah.<sup>23</sup>

Trigliserida merupakan jenis lain dari lemak yang ada dalam aliran darah. Peningkatan kadar trigliseridamerupakan faktor risiko dari penyempitan pembuluh darah.<sup>24</sup>

<b>Total cholesterol</b>
Less than 200 mg/dL: desirable
200-239 mg/dL: borderline high risk
240 and over: high risk

Tabel 2.8. Kadar total kolestrol <sup>24</sup>

<b>HDL (high density lipoprotein)</b>
Less than 40 mg/dL (men), less than 50 mg/dL (women): increased risk of heart disease
Greater than 60mg/dL: some protection against heart disease

Tabel 2.9. Kadar HDL <sup>24</sup>

<b>LDL (low density lipoprotein)</b>
Less than 100 mg/dL: optimal
100-129 mg/dL: near optimal/above optimal
130-159 mg/dL: borderline high
160- 189 mg/dL: high
190 mg/dL and above: very high

Tabel 2.10. Kadar LDL <sup>24</sup>

<b>Triglycerides</b>
Less than n150 mg/dL: normal
150-199 mg/dL: borderline to high
200-499mg/dL: high
Above 500 mg/dL: very high

Tabel 2.11. Kadar Trigliserida <sup>24</sup>

Lipid plasma yaitu kolestrol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas berasal dari makanan (eksogen) dan dari sintesis lemak (endogen). Kolestrol dan

trigliserida adalah dua jenis lipid yang relatif mempunyai makna klinis penting sehubungan dengan atherogenesis. Lipid tidak larut dalam plasma, sehingga lipid terikat pada protein sebagai mekanisme transport dalam serum. Ikatan ini menghasilkan empat kelas utama lipoprotein yakni kilomikron, lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), lipoprotein densitas rendah (LDL), dan lipoprotein densitas tinggi (HDL). Kadar relatif lipid dan protein berbeda-beda setiap kelas tersebut. Dari keempat kelas lipoprotein yang ada, LDL yang memiliki kadar kolesterol paling tinggi, sedangkan kilomikron dan VLDL memiliki kadar trigliserida tertinggi. Sedang HDL memiliki kadar protein yang tertinggi.<sup>26,27,28</sup>

Istilah hiperlipidemia menyatakan peningkatan kolesterol dan/atau peningkatan trigliserida serum di atas batas normal. Kasus dengan kadar tinggi yang disebabkan oleh gangguan sistemik disebut sebagai hiperlipidemia sekunder. Penyebab utama hiperlipidemia adalah obesitas, asupan alkohol berlebihan, diabetes mellitus, hipotiroidisme, dan sindrom nefrotik. Hiperlipidemia akibat predisposisi genetik terhadap kelainan metabolisme lipid disebut sebagai hiperlipidemia primer.<sup>26,27,28</sup>

Hiperlipidemia primer terbukti terjadi akibat kelainan genetik yang mengode enzim, apoprotein, atau reseptor yang terlibat dalam metabolisme lipid. Beberapa tipe hiperlipidemia dapat ditandai dengan menentukan profil lipoprotein dalam plasma. Klasifikasi WHO membagi kasus menjadi tipe I hingga tipe V. Sayangnya, klasifikasi ini tidak menunjukkan penyebab terjadinya hiperlipidemia (primer maupun sekunder). Salah satu konsekuensi hiperlipidemia yang paling penting (terutama WHO tipe IIa) adalah peningkatan kolesterol serum, yang terutama mencerminkan kolesterol lipoprotein serum densitas rendah (LDL-C), merupakan faktor predisposisi terjadinya atheroma. Hiperkolestolemia familial (tipe IIa) merupakan suatu gangguan genetik kodominan autosomal yang terjadi dalam bentuk heterozigot pada sekitar 1 dari 500 individu. Yang lainnya memiliki peningkatan risiko poligenik. Hiperkolestolemia familial terjadi akibat mutasi dalam gen untuk reseptor LDL. Selain itu, satu lipoprotein tertentu (a) meningkatkan risiko penyakit jantung iskemik dan penyakit serebrovaskular, tidak

bergantung pada kadar LDL-C. Hiperkolestroemia familial yang tidak diobati memiliki prognosis sangat buruk: 50% kemungkinan hiperlipidemia aterosklerosis premature sebelum mencapai usia 50 tahun. Sebagian kasus ini memerlukan perhatian medis karena skrining rutin kolestrol serum. Yang lainnya berobat karena timbulnya komplikasi atheroma pada usia muda (misalnya, penyakit jantung iskemik atau serebrovaskular). Semua keluarga penderita hiperlipidemia familial atau penyakit jantung aterosklerotik premature harus menjalani skrining lipid yang teratur sehingga dapat diberikan terapi yang sesuai untuk menghambat atherogenesis dan konsekuensinya.<sup>26,27,28</sup>

Saat ini telah diketahui adanya hubungan antara peningkatan kolestrol serum dan peningkatan prematuritas dan keparahan aterosklerosis. Diperkirakan 99.500.000 orang di Amerika memiliki kadar kolestrol serum total yang meningkat (200mg/dl atau lebih). The Coronary Primary Prevention Trial (CPPT) memperlihatkan bahwa penurunan kadar kolestrol yang meningkat akan menurunkan jumlah kematian akibat infark miokardium. NCEP mengajukan panduan pengobatan pada tahun 1993 (Adult treatment Panel II [ATPII]) yang menemukan kolestrol LDL sebagai faktor penyebab penyakit jantung koroner. Jumlah reseptor LDL-C dan oksidasi LDL-C berperan penting dalam atherogenesis. Bagi penderita penyakit jantung koroner, NCEP ATP II memberikan batas terbaru yang lebih rendah yaitu  $\leq 100$ mg/dl. Panduan NCEP ATP III yang baru (2001) mempertahankan perhatian pada pengobatan penurunan LDL-C intensif penderita CHD dan menambah suatu gambaran baru: pencegahan primer pada orang yang memiliki banyak faktor risiko.<sup>26,27,28</sup>

Panduan terapi ATP III yang ditentukan oleh National Cholesterol Education Program memfokuskan pada kecocokan intensitas penurunan LDL terhadap risiko absolute. Dua metode utama terapi penurunan LDL adalah perubahan gaya hidup terapeutik (therapeutic lifestyle changes, TLC) dan terapi obat.<sup>26,27,28</sup>

<b>National Cholestrol Education Program (Adult Treatment Panel III): Tujuan dan Titik Temu LDL-C terhadap Perubahan Gaya Hidup Terapeutik dan Terapi Obat dalam Kategori Risiko Penyakit Jantung Koroner yang berbeda</b>			
Kategori Risiko	Tujuan LDL	Kadar LDL saat dimulainya perubahan gaya hidup	Kadar LDL saat dipertimbangkan perlunya terapi obat
1. CHD atau setara risiko CHD (risiko 10 tahun >20%)	<100mg/dl	≥100mg/dl	≥130mg/dl (100-129:obat pilihan)
2. Faktor risiko 2+ (risiko 10 tahun ≤ 20%)	<130mg/dl	≥130mg/dl	≥130mg/dl (risiko10 tahun 10-20%) ≥160mg/dl (risiko 10 tahun <10%)
3. Faktor risiko 0-1 (risiko 10 tahun <10%)	<160mg/dl	≥160mg/dl	≥190mg/dl (160-189: obat pilihan)

Tabel 2.12. Panduan Terapi ATP III oleh National Cholestrol Education Program<sup>26</sup>

Tabel di atas mengidentifikasi tiga kategori risiko yang mengubah tujuan dan titik temu antara TLC dan terapi obat. Penilaian status risiko merupakan langkah pertama yang dilakukan untuk menempatkan seseorang dalam kategori yang sesuai untuk terappi penurunan LDL. Penilaian risiko membutuhkan risiko membutuhkan profil lipoprotein puasa (kolestrol total, LDL-C, HDL-C, dan trigliserida, serta ada tidaknya CHD). Status risiko pada seseorang yang tidak memiliki manifestasi klinis CHD membutuhkan perhitungan faktor risiko utama yakni usia (laki-laki ≥45 tahun; perempuan ≥55 tahun atau menopause premature tanpa terapi penggantian estrogen), riwayat CAD pada keluarga (MI pada ayah atau ibu atau saudara perempuan sebelum berusia 65 tahun), hiperlipidemia ([LDLD-C]: batas atas, 130-159 mg/dl; tinggi ≥160 mg/dl), HDL-C rendah (≤40mg/dl), hipertensi (≥140/90 mmHg atau pada obat antihipertensi), merokok, diabetes mellitus, obesitas (terutama abdominal), kurang aktivitas fisik,

hiperhomosisteinemia ( $\geq 16 \mu\text{mol/L}$ ) dan perkiraan risiko CHD dalam 10 tahun. ATP memperkirakan faktor-faktor risiko utama (khususnya LDL-C) adalah merokok, hipertensi, kadar HDL-C rendah, riwayat HCD premature dalam keluarga dan usia (laki-laki  $\geq 45$  tahun atau perempuan  $\geq 55$  tahun). Bila seseorang memiliki banyak faktor risiko (2+), penilaian risiko 10-tahunnya dilakukan dengan menggunakan alat skor Framingham (terdaftar dalam NCEP ATP III sebagai usia, kolestrol total, HDL-C, tekanan darah, dan merokok).<sup>26,27,28</sup>

Kategori risiko tertinggi terdiri atas CHD dan setara risiko CHD. Risiko setara risiko CHD mencakup bentuk lain penyakit aterosklerotik (penyakit arteria primer, aneurisma aorta abdominalis, dan penyakit arteria karotis simtomatik), diabetes dan berbagai faktor risiko yang memberikan risiko 10 tahun timbulnya CHD 20% lebih besar. Tujuan terapi penurunan LDL adalah tercapainya penurunan lebih rendah dari 100 mg/dl oleh TLC dan bila LDL-C lebih dari 130 mg/dl, diberikan terapi obat. Kategori risiko tertinggi kedua terdiri atas individu yang memiliki banyak faktor (2+) dengan risiko 10 tahunnya untuk CHD mencapai 20%. Dalam kategori ini, tujuan LDL-C adalah dibawah 130 mg/dl. Apabila LDL-C tetap sedikitnya 130 mg/dl setelah 3 bulan penggunaan TLC, dipertimbangkan penggunaan obat penurun LDL bagi yang berisiko terkena CHD dalam 10 tahun kurang dari 10 hingga 20%. Terapi obat tidak dipertimbangkan bagi yang berisiko terkena CHD dalam 10 tahun kurang dari 10% hingga LDL-C sedikitnya 160 mg/dl. Kategori risiko yang ketiga atau yang terendah adalah orang yang tidak memiliki hingga memiliki 1 faktor risiko. Orang yang berada dalam kategori ini hampir selalu berisiko terkena CHD dalam 10 tahun kurang dari 10%. Tujuan LDL-C untuk kelompok ini adalah kurang dari 160 mg/dl.<sup>26,27,28</sup>

ATP III mengenali adanya faktor risiko lainnya, seperti faktor gaya hidup dan faktor risiko kedaruratan yang tidak termasuk dalam faktor risiko utama tetapi memengaruhi risiko timbulnya CHD. Faktor risiko gaya hidup termasuk obesitas, ketiadaan aktivitas fisik, dan diet aterogenik. Faktor risiko kedaruratan mencakup gangguan glukosa puasa, homosistein, lipoprotein (a), faktor proinflamasi dan protombik, serta bukti penyakit aterosklerotik subklinis. Faktor gaya hidup merupakan target langsung intervensi klinis tetapi tidak digunakan untuk terapi

LDL-C. Yang serupa dengan itu, faktor risiko kedaruratan tidak mengubah tujuan LDL-C tetapi dapat memandu menentukan intensitas terapi pengurangan risiko. Yang terakhir, suatu pola faktor risiko (disebut sindrom metabolik), dapat menjadi target sekunder terapi pengurangan risiko, setelah target primer yakni LDL-C. Sindrom metabolik mencakup faktor berikut : obesitas abdominal, dislipidemia (peningkatan trigliserida, partikel LDL kecil atau VLDL tergradasi), peningkatan tekanan darah, resistensi insulin (dengan atau tanpa intoleransi glukosa), dan keadaan proinflamasi serta protombik.<sup>26,27,28</sup>

Hiperkolestrolema sendiri diyakini mengganggu fungsi endotel dengan meningkatkan produksi radikal bebas oksigen. Radikal ini menonaktifkan oksida nitrat, yaitu faktor endothelial-relaxing utama. Apabila terjadi hiperlipidemia kronis, lipoprotein tertimbun dalam lapisan intima di tempat meningkatnya permeabilitas endotel. Pemajanan terhadap radikal bebas dalam sel endotel dinding arteri menyebabkan terjadinya oksidasi LDL-C, yang berperan dan mempercepat timbulnya plak ateromatosa. Oksidasi LDL-C diperkuat oleh kadar HDL-C yang rendah, diabetes mellitus, defisiensi estrogen, hipertensi dan adanya derivat merokok. Sebaliknya, kadar HDL-C yang tinggi bersifat protektif terhadap timbulnya CAD bila terdiri atas sedikitnya 25% kolesterol total. Hiperkolestrolema memicu adhesi monosit, migrasi sel otot polos subendotel, dan penimbunan lipid dalam makrofag dan sel-sel otot polos. Apabila terpajan dengan LDL-C yang teroksidasi, makrofag menjadi sel busa, yang beragregasi dalam lapisan intima, yang terlihat secara makroskopis sebagai bercak lemak. Akhirnya deposisi lipid dan jaringan ikat mengubah bercak lemak ini menjadi ateroma lemak fibrosa matur. Ruptur menyebabkan inti bagian dalam plak terpajan dengan LDL-C yang teroksidasi dan meningkatnya perlekatan elemen sel, termasuk trombosit. Akhirnya, deposisi lemak dan jaringan ikat mengubah plak fibrosa menjadi ateroma, yang dapat mengalami perdarahan, ulserasi, kalsifikasi, atau thrombosis, dan menyebabkan infark miokardium.<sup>26,27,28</sup>

Risiko merokok berkaitan dengan jumlah rokok yang dihisap per hari, dan bukan pada lama merokok. Seseorang yang merokok lebih dari satu pak rokok sehari menjadi dua kali lebih rentan terhadap penyakit aterosklerotik koroner

daripada mereka yang tidak merokok. Yang diduga menjadi penyebab adalah pengaruh nikotin terhadap pelepasan katekolamin oleh sistem saraf otonom.<sup>26,27,28</sup>

Perubahan gaya hidup terapeutik untuk menurunkan LDL-C mencakup terapi diet yang memperkuat penurunan asupan lemak tersaturasi (<7% kalori) dan kolestrol (200 mg/hari) dan peningkatan asupan stanol-sterol tumbuhan dan serat yang dapat larut (10 hingga 25 g/hari). Konsumsi makanan yang kaya kandungan kolestrol (misal, daging organ, kuning telur), dan konsumsi lemak binatang harus dikurangi; harus diperbanyak penggantian daging tanpa lemak, ikan, unggas, dan lemak sayur tak jenuh ganda. Makanan lazim orang di Amerika yakni makanan tinggi kalori, lemak total, lemak jenuh, gula dan garam yang turut berperan dalam berkembangnya hiperlipidemia dan obesitas. Obesitas meningkatkan kerja jantung dan kebutuhan oksigen dan berperan dalam gaya hidup pasif. Lemak tubuh yang berlebihan (terutama obesitas abdominal) dan ketidakaktifan fisik berperan dalam terbentuknya resistensi insulin. Berikutnya, ketidakaktifan fisik meningkatkan risiko CHD yang setara dengan hiperlipidemia atau merokok, dan seseorang yang tidak aktif secara fisik memiliki risiko 30-50% lebih besar untuk mengalami hipertensi. Selain meningkatkan perasaan sehat dan kemampuan untuk mengatasi stres, keuntungan latihan aerobik yang teratur adalah meningkatnya kadar HDL-C, menurunnya LDL-C, menurunnya tekanan darah, berkurangnya obesitas, berkurangnya frekuensi denyut jantung saat istirahat dan konsumsi oksigen miokardium, dan menurunnya resistensi insulin. Apabila kadar trigliserida meningkat, penting dilakukan pembatasan asupan alkohol dan normalisasi berat badan. Setelah pengurangan maksimal LDL-C melalui diet, penekanan lebih ditujukan pada penatalaksanaan sindrom metabolik melalui penurunan berat badan, dan meningkatkan aktivitas fisik. Sebagian besar penderita sindrom metabolik mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Latihan fisik yang teratur merupakan intervensi yang sangat penting karena mengurangi banyak faktor risiko CHD, termasuk meningkatkan HDL-C, menurunkan kadar LDL-C dan VLDL, mengurangi obesitas, menurunkan tekanan darah, menurunkan resistensi insulin, mengurangi stres, dan meningkatkan latihan kardiovaskular.<sup>26,27,28</sup>

Apabila terapi obat penurun LDL diindikasikan untuk mencapai tujuan LDL-C, tersedia beberapa pilihan, termasuk HMG CoA (3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A) inhibitor reduktase (statin), sekuestran asam empedu, asam nikotin, dan fabric acid. Obat penurun LDL yang pertama kali diberikan biasanya adalah statin (misal, atorvastatin [Lipitor], simvastatin [Zocor], lovastatin [Mevacor]), tetapi tersedia obat alternative yang merupakan obat bebas berupa sekuestran asam empedu (misal, cholestyramine, colestipol) atau asam nikotinat. Statin menghambat HMG CoA reduktase, yaitu suatu enzim dalam jalur biosintesis kolesterol. Akibatnya, sintesis LDL-C menurun, dan bersihan oleh hati menjadi makin kuat. Hipertrigliseridemia biasanya sangat sensitif terhadap derivate fabric acid dan asam nikotinat (misal, gemfibrozil, clofibrate).<sup>26,27,28</sup>



Gambar 2.6. Algoritme Pengobatan<sup>26</sup>