

**KAJIAN PENGGUNAAN OBAT ANTIHIPERTENSI DAN
ANTIDIABETIK PADA PASIEN HIPERTENSI DAN DIABETES
MELLITUS TIPE II DI RS UNHAS MAKASSAR**

*STUDY OF USE OF ANTIHYPERTENSION AND
ANTIDIABETIC DRUGS IN HYPERTENSION AND DIABETES
MELLITUS TYPE II PATIENTS IN UNHAS MAKASSAR
HOSPITAL*

HASTETI HUSNI



**S2 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

TESIS

**KAJIAN PENGGUNAAN OBAT ANTIHIPERTENSI DAN
ANTIDIABETIK PADA PASIEN HIPERTENSI DAN DIABETES
MELLITUS TIPE II DI RS UNHAS MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

(HASTETI HUSNI)

(N012191002)



**S2 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**KAJIAN PENGGUNAAN OBAT ANTIHIPERTENSI DAN
ANTIDIABETIK PADA PASIEN HIPERTENSI DAN DIABETES
MELLITUS TIPE II DI RS UNHAS MAKASSAR**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

HASTETI HUSNI

kepada

**S2 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

KAJIAN PENGGUNAAN OBAT ANTIHIPERTENSI DAN ANTIDIABETIK PADA PASIEN HIPERTENSI DAN DIABETES MELLITUS TIPE II DI RS UNHAS MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh

HASTETI HUSNI
NIM N012191002

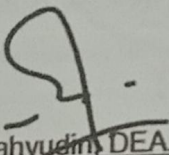
telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Magister Farmasi
Sains Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin


pada tanggal 22 Februari 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
Menyetujui,

Pembimbing Utama

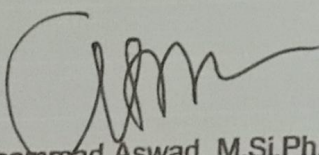
Pembimbing Pendamping


Prof. Dr. Apt. Elly Wahyudin, DEA.
NIP. 19560114 198601 2 001

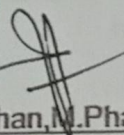

Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH.
NIP. 19591024 198710 1 001

Ketua Program Studi Magister
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi,

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin,


Muhammad Aswad, M.Si, Ph.D, Apt.
NIP. 19800101 20031 2 1004




Prof. Subehan, M.Pharm.Sc., Ph.D, Apt.
NIP. 19750925 20012 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Hasteti Husni
NIM : N012191002
Program studi : Farmasi Klinik
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

“Kajian Penggunaan Obat Antihipertensi dan Antidiabetik Pada Pasien Hipertensi dan Diabetes Mellitus Tipe II di RS UNHAS Makassar”

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 17 Agustus 2021

Yang Menyatakan



Hasteti Husni
Hasteti Husni

PRAKATA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatu.

Segala puji dan syukur alhamdulillah penulis panjatkan kepada Allah SWT, atas segala Rahmat dan Hidayah-Nya yang telah diberikan sehingga dapat menyelesaikan tesis ini dengan sebaiknya.

Tesis ini dibuat sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi di Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis menyadari bahwa selama penyusunan tesis ini terdapat kendala dan hambatan, namun dengan bantuan dari berbagai pihak, sehingga tesis ini dapat terselesaikan. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt dan Bapak Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD. KGH, selaku komisi penasihat yang telah banyak memberi masukan, arahan dan bimbingan kepada penulis mulai dari perencanaan dan pelaksanaan penelitian hingga mengarahkan, memotivasi penulis serta meluangkan waktu dan pikiran sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.
2. Ibu Prof. Dr. Latifah Rahman DESS, Apt., Ibu Dr. Aliyah, M.S., Apt., dan Ibu Dr. Risfah Yulianty, S.Si., M.Si., Apt., selaku tim komisi penguji yang telah memberikan banyak kritik dan saran yang sangat membantu dalam penyusunan tesis ini.

3. Dekan, Wakil Dekan, Bapak-Ibu dosen, serta seluruh staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah mendidik, memberikan sarana dan memotivasi penulis dari awal memasuki bangku kuliah hingga saat ini.
4. Kedua orang tua penulis, Ayahanda Husni dan Ibunda Aliwati untuk semua doa, dukungan materil dan nonmateril serta kasih sayang tulus yang telah diberikan yang tidak akan mampu penulis balas. Adik penulis, Febryanti Husni, untuk motivasi serta kepada sanak keluarga yang turut mendoakan.
5. Rekan-rekan magister pascasarjana angkatan 2019 yang telah banyak membantu, khususnya Nurhidayah, semoga kesuksesan menyertai kita semua.
6. Semua pihak yang terlibat, yang tidak sempat tersebut namanya.

Makassar, 22 Februari 2022

Hateti Husni

ABSTRAK

HASTETI HUSNI. *Kajian Penggunaan Obat Antihipertensi dan Antidiabetik Pada Pasien Hipertensi dan Diabetes Mellitus Di RS UNHAS Makassar* (dibimbing oleh Elly Wahyudin dan Hasyim Kasim)

Antihipertensi adalah kelompok obat yang digunakan untuk menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi, dan Antidiabetik adalah obat yang digunakan untuk membantu penderita diabetes dengan mengontrol tingkat glukosa (gula) dalam darah. Penggunaan obat antihipertensi dan antidiabetik pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus sangat diperlukan dan memerlukan penanganan khusus dikarenakan jika penggunaan obat tersebut tidak ditangani dengan benar akan menyebabkan berbagai komplikasi penyakit lainnya mulai dari stroke, serangan jantung, gagal jantung hingga gagal ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil dan golongan terapi penggunaan obat antihipertensi dan antidiabetik yang digunakan pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus di RS UNHAS Makassar periode 1 Januari 2019 sampai 31 Desember 2020. Penelitian dilakukan secara retrospektif berupa penelusuran data penggunaan terapi antihipertensi dan antidiabetik pada pasien berdasarkan rekam medik pasien. Subyek penelitian dipilih dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi. Data rekam medik pasien dianalisis secara statistik SPSS 21.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pola penggunaan terapi untuk antihipertensi dan antidiabetik pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus di RS UNHAS Makassar terdiri dari terapi tunggal dan terapi kombinasi. Profil penggunaan golongan obat untuk terapi tunggal antihipertensi yang digunakan ialah golongan CCB, ACEI dan ARB dan yang paling banyak digunakan yaitu golongan CCB sebesar 53,6%. Golongan obat untuk terapi kombinasi antihipertensi yang digunakan ialah golongan ARB+Diuretik Loop, CCB+Agonis Alpha, ARB+CCB, ACEI+CCB, ACEI+BB, ACEI+Diuretik Loop, ARB+Agonis Alpha dan yang paling banyak digunakan yaitu kombinasi golongan ARB+CCB sebesar 14,3%.

Profil penggunaan golongan obat untuk terapi tunggal antidiabetik yang digunakan ialah golongan ADO biguanid, insulin long acting dan rapid acting dan yang paling banyak digunakan yaitu golongan biguanid sebesar 10,7%. Golongan obat untuk terapi kombinasi antidiabetik yang digunakan ialah golongan Sulfonilurea+Biguanid, Biguanid+Long Acting, Rapid Acting+Long Acting, Sulfonilurea+Rapid Acting+ Long Acting, Biguanid+ sulfonilurea+Long Acting dan yang paling banyak digunakan yaitu kombinasi obat insulin rapid acting dan long acting yakni 60,7%. Hasil uji statistik *chi-square* di dapatkan tidak adanya hubungan antara tekanan darah sistolik dan HbA1c dengan hasil $p=0.789$ ($p>0,05$).

Kata Kunci : Diabetes Mellitus, Hipertensi, Terapi Tunggal, Terapi Kombinas

ABSTRACT

HASTETI HUSNI. *Study on the use of antihypertensive and antidiabetic drugs in patients with hypertension and diabetes mellitus at UNHAS Hospital Makassar* (supervised by Elly Wahyudin and Hasyim Kasim)

Antihypertensive is a group of drugs used to reduce blood pressure in hypertensive patients, and antidiabetic is a drug used to help diabetics by controlling glucose in the blood. The use of antihypertensive and antidiabetic drugs in hypertensive patients and diabetes mellitus is very necessary and requires special handlers because if the use of the drug is not handled correctly it will cause various complications of other diseases from stroke, heart attacks, heart failure to kidney failure. This study aims to find out the profile and class of the use of antihypertensive and antidiabetic drugs used in hypertensive patients and diabetes mellitus at the Makassar UNHAS Hospital period 1 January 2019 to 31 December 2020. The study was conducted retrospectively in the form of search for data on the use of antihypertensive and antidiabetic therapy in patients based on patients Medical record of patients. The research subjects were selected from affordable populations that met the inclusion criteria. Medical record data of patients analyzed statistically SPSS 21.

The results showed that the pattern of use of therapy for antihypertensive and antidiabetic in hypertensive patients and diabetes mellitus at UNHAS Makassar Hospital consisted of single therapy and combination therapy. Profile of the use of drug groups for single antihypertensive therapy used is the CCB, Acei and ARB groups and the most widely used, namely CCB group of 53.6%. Group of drugs for antihypertensive combination therapy used is the arb class + loop diuretic, CCB + alpha agonist, ARB + CCB, ACEI + CCB, ACEI + BB, ACEI + loop diuretic, ARB + alpha agonist and the most widely used is a combination of class ARB + CCB is 14.3%.

Profile of the use of drug groups for single therapy Antidiabetic used is the Ado Biguanid group, insulin long acting and rapid acting and the most widely used is a biguz group of 10.7%. The group of drugs for antidiabetic combination therapy used is the sulfonilurea + Biguanid, Biguanid + long acting, rapid acting + long acting, sulfonilurea + rapid acting + long acting, biguid + sulfonilurea + long acting and the most widely used is a combination of insulin rapid acting and long Acting is 60.7%. The results of the chi-square statistical test showed that there was no relationship between systolic blood pressure and HbA1c with $p=0.789$ ($p>0.05$).

Keywords: Diabetes Mellitus, Hypertension, Single Therapy, Combination Therapy

DAFTAR ISI

	halaman
PRAKATA	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	8
A. Hipertensi	8
B. Diabetes Mellitus	10
C. Diabetes Mellitus Komplikasi Hipertensi	12
D. Kerangka Teori	28
E. Kerangka Konsep	29

F. Definisi Operasional	30
BAB III. Metode Penelitian	32
A. Rancangan Penelitian	32
B. Waktu dan Lokasi Penelitian	32
C. Populasi dan Teknik Sampel	32
D. Prosedur Penelitian	34
E. Analisis Data	35
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	36
BAB V. Penutup	82
A. Kesimpulan	82
B. Saran	83
DAFTAR PUSTAKA	84
LAMPIRAN	91

DAFTAR TABEL

Nomor		halaman
Tabel 1.	Klasifikasi Hipertensi Menurut JNC 7	9
Tabel 2.	Distribusi frekuensi pasien hipertensi dan diabetes mellitus	36
Tabel 3.	Distribusi frekuensi antihipertensi dan antidiabetik pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus berdasarkan jenis terapi	44
Tabel 4.	Distribusi Penggunaan Obat Antihipertensi dan antidiabetik pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus berdasarkan golongan dan jenis terapi	46
Tabel 5.	Penggunaan Terapi Antihipertensi dan Antidiabetik pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus	59
Tabel 6.	Hubungan antara penggunaan OHO tunggal dan kombinasi dengan kadar HbA1c responden	71
Tabel 7.	Hubungan antara penggunaan OAD tunggal dan kombinasi pada DM dengan kadar HbA1c	74
Tabel 8	Hubungan antara tekanan darah sistolik dengan HbA1c pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus	77
Tabel 9	Hubungan antara golongan terapi antihipertensi dengan lama rawat	78
Tabel 10	Hubungan antara golongan terapi antidiabetik dengan lama rawat	80

DAFTAR GAMBAR

Nomor		halaman
Gambar 1	Kerangka Teori	28
Gambar 2	Kerangka Konsep	29

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		halaman
Lampiran 1	Skema Kerja	91
Lampiran 2	Rekomendasi Kode Etik	92
Lampiran 3	Surat Keterangan Selesai Pengambilan Data	93
Lampiran 4	Surat Keterangan Selesai Penelitian	94
Lampiran 5	Data Statistik SPSS	95
Lampiran 6	Lembar Penilaian Indeks Masa Tubuh	106
Lampiran 7	Daftar Golongan Obat Antihptensi dan Antidiabetik	107

DAFTAR SINGKATAN DAN SIMBOL

Singkatan	Arti dan Keterangan
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACEI	Angiotensin converting enzyme inhibitor
ARB	Angiotensin reseptor blocker
CCB	Calsium channel blocker
BB	Beta Blocker
HT	Hipertensi
DM	Diabetes mellitus
HbA1C	Hemoglobin A1C
JNC VII	The joint national committee
Kg	Kilogram
mmHg	Milimeter hydragyrum
TDD	Tekanan darah diastole
TDS	Tekanan darah sistole
DM	Diabetes Mellitus
HT	Hipertensi
OHO	Obat Hipertensi Oral
ADO	Anti Diabetik Oral

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Melitus merupakan salah satu jenis penyakit degeneratif yang setiap tahun selalu mengalami peningkatan di negara-negara seluruh dunia dan merupakan suatu penyakit kronik yang ditandai dengan keadaan dimana tubuh tidak dapat memproduksi insulin atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif dan sebagaimana mestinya (IDF, 2013). Diabetes mellitus adalah masalah kesehatan masyarakat yang penting, dan menjadi salah satu dari empat penyakit tidak menular prioritas yang menjadi target tindak lanjut oleh para pemimpin dunia. Jumlah kasus dan prevalensi diabetes terus meningkat selama beberapa dekade terakhir (WHO, 2016).

Prevalensi diabetes mellitus terus meningkat di seluruh dunia, Diperkirakan terdapat 463 juta orang dengan usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes atau setara dengan 9,3% dari seluruh penduduk di usia yang sama pada tahun 2019. Berdasarkan usia, pada orang dengan usia 65-79 diperkirakan terdapat 19,9% pada tahun 2019 dan diprediksi meningkat menjadi 20,4% pada tahun 2030 dan 20,5% pada tahun 2045. Prevalensi diabetes pada tahun 2019 sebanyak 9% wanita dan 9,6% laki-laki. Angka diprediksi akan meningkat hingga 578,4 juta di tahun 2030 dan 700,2 juta di tahun 2045. (Diabetes Federation International, 2019)

Negara dengan jumlah penderita terbanyak pada tahun 2019 dengan usia 20-79 tahun adalah China, India, Amerika Serikat. Indonesia berada pada peringkat ke 7 dari 10 negara dengan jumlah penderita terbanyak, yaitu sebesar 10,7 juta orang. Wilayah Asia Tenggara dimana Indonesia termasuk didalamnya, menempati peringkat ketiga dengan prevalensi penderita diabetes sebesar 11,3%. (Diabetes Federation International, 2019). Indonesia menjadi satu-satunya negara di Asia Tenggara yang masuk kedalam daftar tersebut, sehingga dapat diperkirakan besarnya kontribusi Indonesia terhadap prevalensi diabetes di Asia Tenggara (Kementrian Kesehatan RI, 2020). Terkhusus prevalensi DM kota Makassar, menurut data Dinas Kesehatan Kota Makassar pada tahun penyakit DM menempati peringkat lima dari sepuluh penyebab utama kematian yaitu sebanyak 65 kasus. Angka kejadian penyakit ini terus mengalami peningkatan yang cukup tajam. Pada tahun 2011 ditemukan sebanyak 5700 kasus dan melonjak pada tahun 2012 sebanyak 7000 kasus (Dinkes Kota Makassar, 2016).

Tujuan penatalaksanaan pasien DM dalam jangka pendek adalah agar tercapainya target pengendalian glukosa darah pada kadar normal serta hilangnya gejala-gejala klinik yang menyertainya. Sedangkan pada jangka panjang adalah dapat mencegah atau mengurangi komplikasi (Dipiro, 2008).

Pengelolaan pasien DM tipe-2 secara umum dapat berupa terapi non farmakologi dan farmakologi. Terapi non farmakologi meliputi perubahan

gaya hidup dengan melakukan pengaturan pola makan (diet), meningkatkan aktivitas jasmani dan edukasi berbagai masalah yang berkaitan dengan penyakit diabetes melitus. Sedangkan terapi farmakologi dilakukan dengan pemberian obat antidiabetik, baik berupa obat antidiabetik oral maupun insulin. Terapi farmakologi pada prinsipnya diberikan jika terapi non farmakologi yang telah dilakukan tidak dapat mengendalikan kadar gula darah hingga mendekati batas kadar normal. Akan tetapi pemberian terapi ini tetap tidak meninggalkan terapi non farmakologis yang telah diterapkan sebelumnya (Inzucchi, 2005).

Hipertensi adalah suatu kondisi di mana tekanan sistolik darah > 140 mmHg dan/atau diastolik > 90 mmHg. Tekanan darah sistolik merupakan tekanan paling tinggi pada pembuluh darah dan terjadi ketika jantung berkontraksi atau memompa (WHO, 2013). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilakukan Kementerian Kesehatan tahun 2018 menghasilkan peningkatan kejadian hipertensi dibandingkan hasil pada tahun 2013. Prevalensi kejadian hipertensi berdasarkan hasil riskesdas 2018 adalah 34,1%. Angka tersebut lebih tinggi dibandingkan tahun 2013 yang menyentuh angka prevalensi 25,8% (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Prevalensi Hipertensi di Sulawesi Tenggara berdasarkan data dari dinas kesehatan provinsi Sulawesi Selatan tahun 2016, di kota Makassar berada pada urutan ke-3 dari 24 kabupaten/kota dengan jumlah prevalensi hipertensi mencapai 11,59%, sehingga hipertensi di kota Makassar berada pada urutan ke-2 dari 10 penyakit terbanyak dengan prevalensi hipertensi

di Kota Makassar mencapai 27,61% sedangkan angka mortalitasnya mencapai 18,6% (Jumriani, 2019).

Pada penderita hipertensi tujuan utama terapi hipertensi adalah mencegah komplikasi, menurunkan kejadian kardiovaskular, serebrovaskular, dan renovaskular, dengan kata lain menurunkan efek tekanan darah tinggi terhadap kerusakan organ (Tedjasukmana, 2012). Berdasarkan algoritma yang disusun *The Joint National Committee* (JNC) VII, terapi paling dini adalah mengubah gaya hidup. Jika hasil yang diinginkan tidak tercapai maka diperlukan terapi dengan obat. Secara umum, golongan obat antihipertensi yang digunakan yaitu, Diuretik, ACE inhibitor (ACEI), *Angiotensin-Receptor Blocker* (ARB), *Calcium Channel Blocker* (CCB), dan *Beta blocker* (Chobanian, 2003). Terapi farmakologi yang didapatkan pasien dapat berupa obat antihipertensi tunggal atau obat antihipertensi kombinasi. Terapi kombinasi diperlukan apabila antihipertensi tunggal belum mampu mengendalikan target tekanan darah yang diinginkan.

Hipertensi dapat terjadi bersamaan dengan diabetes mellitus atau merupakan akibat proses patologis diabetes. Hipertensi adalah komorbiditas umum pada pasien diabetes mellitus, dengan prevalensi hingga dua pertiga dari populasi, dan mungkin muncul pada saat Diabetes mellitus didiagnosis atau bahkan sebelum onset hiperglikemia (ADA, 2012). Ketika pasien hipertensi juga didiagnosis dengan diabetes mellitus, banyak obat dapat dianggap sebagai terapi yang tepat. Namun terdapat begitu

banyak obat yang perlu dilakukan uji tuntas serta kajian dalam pemilihan dan kombinasinya (Triplitt, 2006).

Munculnya keadaan hipertensi pada diabetes mellitus dapat disebabkan oleh hiperglikemia pada diabetes mellitus yang dapat meningkatkan angiotensin II sehingga dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah atau hipertensi, timbulnya hipertensi ini kemudian dapat menyebabkan komplikasi yang lebih lanjut seperti jantung koroner, nefropati diabetes, dan retinopati diabetes. Diabetes Mellitus tipe 2 dan hipertensi merupakan dua penyakit kronik yang cukup banyak ditemukan di masyarakat serta sering ditemukan secara bersamaan pada satu pasien karena kedua penyakit tersebut merupakan penyakit degeneratif, yaitu penyakit yang timbul akibat penurunan fungsi atau struktur dari jaringan atau organ tubuh yang secara progresif dari waktu ke waktu karena usia atau pilihan gaya hidup. Tanpa penanganan yang baik dan akurat kedua komplikasi ini akan berakhir dengan risiko kematian karena kardioserebrovaskular dan gagal ginjal (Samoh, 2014).

Penggunaan obat dengan kombinasi yang berbeda-beda untuk terapi hipertensi dan diabetes mellitus bisa disebabkan karena adanya perbedaan terhadap kondisi medis pasien dan tingkat kepatuhan pasien, karena terapi pengobatan yang diterima oleh pasien hipertensi dan pasien diabetes mellitus sangatlah kompleks maka telah dilakukan suatu penelitian mengenai kajian terhadap penggunaan terapi antihipertensi dan antidiabetik pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus dengan

mengetahui profil pengobatan terapi antihipertensi dan antidiabetik yang digunakan pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar.

B. Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penulisan ini adalah:

1. Bagaimana profil terapi penggunaan obat antihipertensi dan antidiabetik pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus?
2. Apa saja jenis atau golongan terapi antihipertensi dan antidiabetik yang digunakan pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus di rumah sakit Universitas Hasanuddin Makassar ?
3. Bagaimnana hubungan tekanan darah sistolik dengan kadar HbA1c pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai pada penelitian ini adalah:

1. Mengetahui profil terapi penggunaan obat antihipertensi dan antidiabetik pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus di rumah sakit Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Untuk mengetahui jenis/golongan penggunaan terapi antihipertensi dan antidiabetik pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus.
3. Untuk mengetahui hubungan tekanan darah sistolik dan kadar HbA1c pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan:

1. Untuk menambah pengetahuan tentang penggunaan terapi antihipertensi dan antidiabatik pada pasien hipertensi dan diabetes mellitus di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar
2. Dengan penelitian ini diharapkan dapat diperoleh data-data ilmiah yang memberkan informasi tentang penggunaan obat antihipertensi dan antidiabetic pada pasien Hipertensi dan Diabetes Mellitus
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan pengetahuan tambahan bagi penelitian lain yang serupa
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi bagi tenaga kesehatan serta masyarakat dalam penggunaan obat antihipertensi dan antidiabetik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hipertensi

1. Definisi Hipertensi

Hipertensi merupakan suatu keadaan patologis dimana kondisi pembuluh darah mengalami peningkatan secara terus menerus yang ditandai dengan tekanan darah sistolik yang mencapai > 140 mmHg dan tekanan darah diastolik > 90 mmHg (WHO, 2013). Menurut The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg. Hipertensi lebih sering ditemukan 1,5 sampai 3 kali pada penderita diabetes dibandingkan dengan yang tanpa diabetes (WHO, 2006). Hal ini dikarenakan pada penderita diabetes melitus tipe 2 mengalami resistensi insulin dan atau hiperinsulinemia. Kondisi hiperinsulinemia dapat menyebabkan retensi natrium, meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatik dan meningkatkan kalsium intraseluler yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah (Saseen, 2008).

Berdasarkan *Framingham Heart Study*, sebesar 90% seseorang dengan tekanan darah normal memiliki risiko terjadi hipertensi pada usia 55 tahun dan diperkirakan bahwa jumlah penderita hipertensi akan terus bertambah seiring dengan semakin meningkatnya jumlah populasi geriatri dan semakin tingginya prevalensi obesitas (Chobanian *et al.*, 2004).

2. Etiologi Hipertensi

a. Hipertensi esensial.

Lebih dari 90% penderita hipertensi mengalami hipertensi esensial. Berbagai mekanisme telah diidentifikasi dapat berkontribusi pada patogenesis hipertensi ini. Faktor genetik mungkin memainkan peran penting dalam perkembangan hipertensi esensial. Ada bentuk monogenik dan poligenik disregulasi BP yang mungkin bertanggung jawab untuk hipertensi esensial. Banyak dari ciri-ciri genetik menampilkan gen yang mempengaruhi keseimbangan natrium, mutasi genetik yang mengubah ekskresi kallikrein urin, pelepasan nitrat oksida, dan ekskresi aldosteron, steroid adrenal, dan angiotensinogen (Dipiro *et al.*, 2008).

b. Hipertensi sekunder.

Kurang dari 10% pasien memiliki hipertensi sekunder di mana penyakit komorbid atau penggunaan obat-obatan bertanggung jawab untuk meningkatkan tekanan darah. Dalam kebanyakan kasus ini, disfungsi ginjal akibat penyakit ginjal kronis parah atau penyakit renovaskular adalah penyebabnya. Obat-obatan tertentu, baik secara langsung maupun tidak langsung, dapat menyebabkan hipertensi atau memperparah hipertensi dengan meningkatkan tekanan darah (Dipiro *et al.*, 2008).

c. Klasifikasi Hipertensi

Pengukuran tekanan darah merupakan satu hal yang sangat utama dalam penegakan diagnosis hipertensi. Adanya klasifikasi ini akan

membantu tenaga medis dalam rencana terapi yang akan diberikan. Klasifikasi ini ditentukan berdasarkan tekanan sistolik dan diastolik pasien. Berikut disajikan klasifikasi tekanan darah menurut JNC (*Joint National Committee*) 7 dimana terdapat sedikit perubahan dari sebelumnya yaitu JNC 6.

Tabel 1. Klasifikasi Hipertensi Menurut JNC 7 (Chabonian *et al.*, 2004)

<i>JNC 6 category</i>	SBP/DBP	<i>JNC 7 category</i>
Optimal	<120/80	Normal
Normal	120-129/80-84	Prehypertension
Borderline	130-139/85-89	Prehypertension
Hypertension	≥140/90	Hypertension
Stage 1	140-159/90-99	Stage 1
Stage 2	160-179/100-109	Stage 2
Stage 3	≥180/110	Stage 2

B. Diabetes Mellitus

1. Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Adi *et al.*, 2019). Diabetes mellitus adalah sebuah penyakit dengan kelainan endokrinologis degeneratif kronis yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang tinggi karena kurangnya sekresi insulin oleh pankreas, penggunaan insulin yang tidak tepat oleh sel target atau karena keduanya. Komplikasi semacam itu timbul karena adanya gangguan pada sistem pengaturan penyimpanan dan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein yang berubah (Suresha *et al.*, 2012; Udia *et al.*, 2013).

2. Klasifikasi

Diabetes dapat diklasifikasikan ke dalam kategori umum sebagai berikut:

- a. Diabetes Tipe 1 (karena kerusakan autoimun sel- β biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut).
- b. Diabetes tipe 2 (karena hilangnya sekresi insulin sel- β secara progresif yang sering disebabkan oleh resistensi insulin)
- c. Gestational diabetes mellitus (GDM) (diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan)

Jenis diabetes tertentu karena penyebab lain, misalnya, sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan diabetes onset maturitas pada usia muda (MODY), penyakit pankreas eksokrin (seperti cysticfibrosis dan pankreatitis), dan obat-obatan atau diabetes yang diinduksi bahan kimia (seperti dengan penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ) (Diabetes Care, 2019).

3. Patofisiologi

Dalam patofisiologi DM tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu : resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. DM tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal (Kahn, Cooper and Del Prato, 2014).

Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic berlebihan namun tidak terjadi pengerusakan sel- sel β langerhans secara auto imun. Defisiensi fungsi insulin pada penderita DM tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut (D'Adamo and Caprio, 2011).

Pada awal perkembangan DM tipe 2, sel β menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, pada perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel β pankreas. Kerusakan sel-sel β pankreas akan terjadi secara progresif seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga

akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Pada penderita DM tipe 2 memang umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Kahn, Cooper and Del Prato, 2014).

C. Diabetes Mellitus Komplikasi Hipertensi

1. Definisi

Hipertensi adalah suatu penyakit meningkatnya tekanan darah arteri yang dapat membahayakan sistem organ dan mempunyai faktor risiko terhadap penyakit kardiovaskuler. Menurut JNC 7 tekanan darah normal dengan batas $\leq 120/80$ mmHg dan terjadinya krisis hipertensi saat tekanan darah $\geq 180/120$ mmHg. Hipertensi tidak dapat disembuhkan namun dapat dikendalikan (Sassen and Carter, 2005).

Proses terjadinya DM komplikasi hipertensi adalah saat glukosa darah naik dan tidak dapat memasuki sel maka glukosa tersebut akan masuk dalam tubulus ginjal. Nilai ambang ginjal 180 mg/dl untuk timbulnya glukosa dalam urin, saat keadaan kadar glukosa bernilai 300–500 mg/dl atau lebih maka glukosa tidak terabsorpsi dan akan dikeluarkan dalam urin. Akibat nyata terjadi dehidrasi sel sel jaringan. Hal tersebut akibat glukosa tidak dapat dengan mudah difusi melalui pori pori membran sel dan naiknya tekanan osmotik dalam cairan ekstraseluler maka terjadi perpindahan osmotik air keluar dari sel. Selain dehidrasi seluler terjadi diuresis osmotik. Diuresis osmotik adalah efek osmotik dari glukosa dalam tubulus ginjal yang mengurangi reabsorpsi cairan tubulus (Guyton and Hall, 1996). Efek

keseluruhan adalah kehilangan cairan yang sangat besar dalam urin, sehingga menyebabkan dehidrasi cairan ekstraseluler dan berlanjut dehidrasi intraseluler, dalam tubuh volume cairan naik karena cairan tertarik keluar sel hal tersebut merupakan salah satu penyebab terjadinya proses hipertensi pada pasien DM (Guyton and Hall, 1996).

2. Diagnosis

Diagnosis dan perawatan hipertensi dapat mencegah risiko penyakit kardiovaskuler serta mengurangi risiko morbiditas dan mortalitas pasien. Pemeriksaan dini dari hipertensi meliputi pengukuran tekanan darah, pemeriksaan organ yang berisiko terhadap hipertensi, dan memeriksa faktor yang berpengaruh terhadap hipertensi sekunder (Oparil and Calhoun, 2003).

3. Patogenesis

Tekanan darah adalah hasil dari curah jantung dan resistensi perifer. $BP \text{ (Tekanan Darah)} = CO \text{ (Curah Jantung)} \times TPR \text{ (Tahanan Perifer)}$ Jika curah jantung mengalami kenaikan dan resistensi pembuluh darah perifer tetap maka tekanan darah meningkat. Kebanyakan pasien hipertensi esensial mengalami kenaikan resistensi perifer sedangkan curah jantung tetap sama. Resistensi perifer dipengaruhi oleh viskositas darah, diameter pembuluh darah dan elastisitas pembuluh darah. Viskositas darah yang semakin meningkat membutuhkan tekanan darah yang semakin tinggi pula agar darah dapat melalui pembuluh darah. Tekanan darah yang tinggi juga

diperlukan untuk mendorong darah melalui pembuluh darah yang mengalami penyempitan (Setiawati dan Bustami, 1999).

Pada pasien DM tipe I, hipertensi dapat disebabkan karena adanya gangguan fungsi ginjal, sedangkan pada pasien DM tipe II, hipertensi dapat terjadi karena adanya metabolik sindrom yaitu obesitas, hiperglikemi dan dislipidemia yang dapat meningkatkan faktor risiko kardiovaskuler. Proses terjadinya DM komplikasi hipertensi dapat disebabkan saat kadar glukosa darah meningkat dan tidak dapat masuk ke dalam sel maka glukosa tersebut akan masuk ke dalam tubulus ginjal. Nilai ambang ginjal untuk timbulnya glukosa dalam urin adalah 180 mg/dl, saat keadaan kadar glukosa bernilai 300–500 mg/dl atau lebih, maka glukosa yang tidak erabsorpsi akan tertimbun di ginjal dan harus dikeluarkan melalui urin (Guyton and Hall, 1996).

Saat glukosa yang tertimbun dalam ginjal melebihi ambang batas, maka akan terjadi proses diuresis osmotik dimana ginjal mengeluarkan cairan berlebih melalui urin untuk mengurangi kadar glukosa darah. Pengeluaran urin yang berlebih tersebut menyebabkan cairan ekstrasel berkurang dan tubuh mengalami dehidrasi. Maka untuk kompensasinya volume intrasel ditarik keluar sehingga cairan tubuh berlebih dan terjadi hipertensi. Dalam jangka waktu yang lama maka pada penderita DM dapat mengalami gangguan pada pembuluh darah halus di ginjal, ditemukan juga adanya penahanan air dan garam di ginjal yang merupakan faktor lain terjadinya hipertensi (Guyton and Hall, 1996).

Hipertensi pada penderita DM dapat juga disebabkan adanya pengapuran atau penebalan dinding pembuluh darah (aterosklerosis). Aterosklerosis ini banyak terjadi pada penderita yang mengalami obesitas. Hampir 80% penderita diabetes melitus mengalami obesitas. Pada penderita diabetes melitus terjadi resistensi insulin yang akan menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga kadar glukosa dan lemak dalam darah akan meningkat. Tingginya kadar glukosa dalam darah, metabolit glukosa atau kadar asam lemak dalam darah dapat menyebabkan kerusakan pada lapisan endotel arteri. Kerusakan ini menyebabkan permeabilitas sel endotel terhadap berbagai bahan di plasma meningkat sehingga kolesterol dan lemak plasma dapat masuk ke dalam arteri (Corwin, 2001).

Kerusakan pada sel endotel ini menimbulkan reaksi peradangan dan imun, sehingga terjadi pelepasan peptida-peptida vasoaktif dan penimbunan makrofag dan trombosit di dalam maupun di luar arteri. Produk-produk peradangan tersebut akan merangsang proliferasi sel otot polos sehingga sel-sel otot polos tumbuh ke dalam tunika intima. Bila kerusakan dan peradangan berlanjut, maka agregasi trombosit meningkat dan terbentuk bekuan darah (trombus). Sebagian dinding pembuluh diganti oleh jaringan parut sehingga struktur dinding berubah dan mengalami penebalan (aterosklerosis). Karena terjadinya proliferasi sel otot polos, pembentukan trombus dan jaringan parut tersebut maka lumen arteri berkurang dan resistensi terhadap aliran darah yang melintasi arteri

meningkat. Ventrikel kiri harus memompa secara lebih kuat untuk menghasilkan cukup gaya yang mendorong darah melewati sistem vaskuler yang mengalami aterosklerosis sehingga timbul hipertensi (Corwin, 2001).

4. Gejala Klinik

Gejala yang timbul pada penderita hipertensi berbeda-beda bergantung pada tingginya tekanan darah. Berdasarkan hasil survei hipertensi di Indonesia, tercatat berbagai keluhan yang dihubungkan dengan hipertensi seperti pusing, cepat marah, dan telinga berdenging merupakan gejala yang sering dijumpai, selain gejala lain seperti mimisan, sukar tidur, dan sesak napas. Rasa berat di tengkuk, mata berkunang-kunang, palpitasi, dan mudah lelah juga banyak dijumpai (Yusuf, 2008).

5. Penatalaksanaan Diabetes Melitus Komplikasi Hipertensi

Tujuan utama terapi penatalaksanaan DM komplikasi hipertensi adalah mengontrol tekanan darah, mengurangi risiko komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler terutama yang menyangkut ginjal dan kardiovaskuler, memperbaiki gejala yang sudah muncul, mengurangi angka kematian dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Triplitt *et al*, 2005).

Penatalaksanaan diabetes yang berhasil membutuhkan kerjasama yang erat dan terpadu dari penderita dan keluarga dengan para tenaga kesehatan yang menanganinya, antara lain dokter, apoteker, dan ahli gizi. Kebanyakan pasien dengan diabetes tidak mendapatkan perawatan optimal, seringkali kadar gula tidak terkontrol dengan baik. Menurut *The National Community Pharmacists Association's National Institute for*

Pharmacist Care Outcome di USA, kontribusi apoteker berfokus kepada pencegahan dan perbaikan penyakit, termasuk mengidentifikasi dan menilai kesehatan pasien, memonitor, mengevaluasi, memberikan pendidikan dan konseling, menyelesaikan terapi yang berhubungan dengan obat untuk meningkatkan pelayanan ke pasien dan kesehatan secara keseluruhan (Muchid, 2005).

Sasaran terapi DM komplikasi hipertensi adalah memperlambat proses berkembangnya risiko kardiovaskuler dengan cara sebagai berikut ini.

1. Menurunkan tekanan darah dibawah angka 130/80 mmHg.
2. Pengaturan kadar glukosa darah mendekati normal yaitu,
 - (a) kadar gula sesudah makan < 180mg/dl
 - (b) kadar gula sewaktu 90–130 mg/dl
 - (c) HbA1C < 7%
3. Pengaturan kadar lipid
 - (a) HDL > 40mg/dl
 - (b) LDL < 100mg/dl
 - (c) Trigliserida < 150mg/dl (Anonim, 2005).

Golongan obat yang dapat dipakai untuk mengobati hipertensi pada penyandang diabetes dengan hipertensi adalah antihipertensi golongan *Angiotensin Converting Enzym Inhibitor* (penghambat ACE), *Angiotensin*

Receptors Blocker (ARB), diuretika, β -bloker, dan antagonis kalsium (Sassen dan Mac Laughin, 2008).

1. Terapi farmakologi untuk hipertensi

Sasaran yang ingin dicapai terutama adalah pencapaian tekanan darah 130/80mmHg, untuk itu terapi utama dengan penggunaan obat antihipertensi yaitu penghambat ACE dan penggunaan ARBs. Kedua obat tersebut terbukti mengurangi risiko penyakit kardiovaskuler serta mencegah adanya risiko gagal ginjal. Terapi dapat pula ditambahkan thiasid diuretik, serta obat anti hipertensi lain seperti *β -blocker*, dan *Calcium Channel Blocker* (Sassen and Carter,2005).

a. *First line therapy*

Obat yang digunakan sebagai *First line Therapy* dalam DM komplikasi hipertensi menurut standar yang dikeluarkan *American Diabetes Association* meliputi golongan obat yang ada dibawah ini.

(1) Penghambat ACE

Mekanisme kerja penghambat ACE sebagai terapi utama DM komplikasi hipertensi, menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga mengakibatkan dilatasi perifer dan mengurangi resistensi perifer yang efeknya dapat menurunkan tekanan darah. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor yang kuat mampu meningkatkan eksresi dari aldosteron, dengan aldosteron yang jumlahnya kecil mengakibatkan juga adanya retensi air dan sodium, hingga menurunkan tekanan darah. Penghambat ACE meliputi kaptopril,

enalapril, lisinopril. Penghambat ACE dengan tiazid dapat dipakai saat β -blocker dan diuretik tidak aktif. Penghambat ACE berinteraksi saat bersamaan dengan obat kardiovaskuler dapat menyebabkan hipotensi, dengan β blocker dapat keracunan litium. Penggunaan bersama potasium mengakibatkan hiperkalemia dapat terjadi, selain itu bila dipakai dengan *Non Steroid Anti Inflammatory Drug* (NSAID) dapat menurunkan efek dari penghambat ACE (Rudnick, 2001).

(2) Angiotensin Receptor Blocker (ARBs)

Angiotensin dihasilkan melalui 2 jalur yaitu Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS) yang dihambat dengan ACEI serta melalui enzim yang disebut *chymases*. ARBs disini menghambat dari kedua jalur tersebut. Namun belum pasti akibat perbedaan mekanisme kerja kedua jenis obat tersebut terhadap efek obatnya. Efek dari ARBs antara lain menghambat angiotensin II yang berperan dalam vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivitas syaraf simpatik, pelepasan antidiuretik hormon, dan konstiksi arteri pada glomerulus. Efek samping serta interaksi obat dari ARBs hampir serupa dengan ACEI (Sassen and Carter, 2005).

b. *Second Line*

(1) Diuretik

Mekanisme kerja diuretik adalah mengekskresikan air dan elektrolit melalui ginjal sehingga terjadi pengurangan sirkulasi volume darah, mengurangi *cardiac output*. Tekanan darah turun

karena berkurangnya curah jantung sedangkan resistensi perifer tidak berubah pada awal terapi. Pada pemberian kronik, volume plasma kembali normal tetapi masih 5% di bawah nilai sebelum pengobatan. Tekanan darah tetap turun karena sekarang resistensi perifer menurun. Vasodilatasi perifer yang terjadi bukan merupakan efek langsung tetapi karena adanya penyesuaian pembuluh darah perifer terhadap pengurangan volume plasma yang terus menerus atau dapat juga karena berkurangnya volume cairan interstisial yang dapat mengurangi kekakuan dinding pembuluh darah dan bertambahnya daya lentur (Setiawati dan Bustami, 1999).

(2) β -blocker

β -blocker bekerja dengan mengurangi denyut jantung dan kontraktilitas miokard sehingga curah jantung berkurang. Pada pemberian kronik resistensi perifer menurun, mungkin sebagai penyesuaian terhadap pengurangan curah jantung yang kronik (Setiawati dan Bustami, 1999). Jika obat ini dipakai bersamaan dengan phenitoin dapat meningkatkan efek antihipertensi, pemakaian dengan verapamil dapat menekan jantung dan menyebabkan hipotensi, sedangkan jika pemakaian dengan sulfonilurea dapat mengurangi efek dari sulfonilurea.

(3) *Calcium Channel Blocker* (CCB)

Pada otot jantung dan otot vaskuler, ion kalsium berperan dalam peristiwa kontraksi. Meningkatnya kadar ion kalsium dalam

sitosol akan meningkatkan kontraksi. Obat antihipertensi golongan antagonis kalsium bekerja dengan jalan memblok kanal kalsium yang terletak pada otot polos sehingga mencegah terjadinya vasokonstriksi (Setiawati dan Bustami, 1999). Obat golongan antagonis kalsium ini akan menangkal kalsium yang masuk sehingga kalsium tidak dapat masuk dan mengakibatkan terjadi dilatasi, suplai oksigen terhadap miokardial meningkat dan menurunkan detak jantung. Golongan obat antihipertensi ini menurunkan tekanan darah secara efektif dan umumnya dapat ditoleransi dengan baik serta menekan kejadian stroke. Indikasi terutama hipertensi sistolik pada lansia.

(4) Obat Simpatolitik

Obat ini bekerja menurunkan tekanan darah dengan menekan saraf simpatik sehingga mengurangi *cardiac output* dan mengurangi tekanan darah. Salah satu jenis obat ini adalah klonidin. Jika klonidin dipakai bersamaan dengan antidepresan trisiklik dapat meningkatkan tekanan darah dan penggunaan dengan *Central Nervous System* (CNS) dapat menurunkan efek CNS depresan.

(5) Vasodilator

Obat ini bekerja sebagai vasodilator pada arteri, vena ataupun keduanya untuk menurunkan tekanan sistolik dan diastolik. Obat ini bekerja dengan mengembangkan dinding arteriola sehingga daya tahan pembuluh perifer berkurang dan tekanan darah menurun.

2. Terapi farmakologi untuk diabetes melitus

a) Insulin

Insulin biasa digunakan pada DM tipe I dan efektif jika diberikan secara subkutan atau intravena karena jika diberikan secara oral di dalam gastrointestinal insulin yang berbentuk protein akan pecah dan rusak sebelum lewat peredaran darah dan didistribusikan. Insulin juga dapat diberikan pada penderita DM tipe II jika saat terapi untuk DM tipe II terjadi kegagalan atau kontraindikasi karena masa kehamilan atau hipersensitif dan saat kadar glukosa naik akibat stress ataupun infeksi serta akibat pembedahan. Mekanisme kerja insulin mengubah glukosa menjadi glikogen, meningkatkan sintesis protein dan lemak, memperlambat pemecahan glikogen, protein dan lemak, menyeimbangkan cairan dan elektrolit dalam tubuh (Rudnick, 2001).

Insulin diperlukan pada keadaan:

- (1) Ketoasidosis diabetik
- (2) Hiperglikemia hiperosmolar non ketotik
- (3) Hiperglikemia dengan asidosis laktat
- (4) Stres berat (infeksi sistemik, operasi besar, infark miokard akut, stroke)
- (5) Kehamilan dengan DM atau diabetes melitus gestasional (DMG) yang tidak terkontrol dengan perencanaan makan
- (6) Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat
- (7) Penurunan berat badan yang cepat
- (8) Gagal dengan kombinasi obat antihiperglikemia oral dosis optimal

(9) Kontraindikasi dan atau alergi terhadap obat antihyperglikemia oral

(10) Kondisi perioperatif sesuai dengan indikasi

Pemberian insulin harus dipertimbangkan jika pasien sudah menggunakan satu atau dua obat antidiabetes dosis optimal namun HbA1c saat diperiksa $\geq 7,5\%$, atau saat pertama diperiksa HbA1c $> 9\%$ (77,4 mmol/mol) atau glukosa darah ≥ 300 mg/dL (16,7 mmol/L), atau terdapat gangguan metabolisme (katabolisme) seperti penurunan berat badan yang cepat, atau HbA1c $> 9\%$ (77,4 mmol/mol) atau glukosa darah ≥ 300 mg/dL (16,7 mmol/L).

Berdasarkan asalnya, insulin terbagi menjadi 3 jenis, yakni:

(1) Insulin manusia

Istilah 'insulin manusia' lebih merupakan penamaan untuk menjelaskan bahwa insulin buatan ini memiliki cara kerja yang serupa dengan insulin yang diproduksi oleh tubuh manusia. Baik insulin manusia maupun analog diproduksi dengan cara memperbanyak protein insulin di dalam bakteri *E. coli*.

(2) Insulin analog

Insulin analog merupakan upaya untuk membuat insulin yang lebih menyerupai profil insulin yang fisiologis (normal) di tubuh kita. Insulin analog telah mengalami proses modifikasi genetik sehingga cara dan waktu kerjanya bisa diatur sedemikian rupa.

(3) Insulin biosimilar

Saat ini juga terdapat insulin biosimilar yang dibuat menyerupai produk insulin original, dengan susunan asam amino yang sama namun cara pembuatannya berbeda dengan originatornya.

Berdasarkan lama kerja, insulin terbagi menjadi 9 jenis, yakni:

- (1) Insulin kerja pendek (short acting insulin)
- (2) Insulin kerja cepat (rapid acting insulin)
- (3) Insulin kerja sangat cepat (ultra-fast acting insulin)
- (4) Insulin kerja menengah (intermediate acting insulin)
- (5) Insulin kerja panjang (long acting insulin)
- (6) Insulin kerja ultra panjang (ultra-long acting insulin)
- (7) Insulin campuran tetap, kerja pendek dan menengah (mixtard)
- (8) Insulin campuran tetap, kerja cepat dan menengah (premixed insulin)
- (9) Insulin campuran tetap, kerja cepat dan ultra panjang (co-formulation insulin)

Efek samping utama terapi insulin adalah terjadinya hipoglikemia (penatalaksanaan hipoglikemia dapat dilihat dalam bagian komplikasi akut DM) dan reaksi imunologi terhadap insulin atau resistensi insulin.

Cara penyuntikan insulin: insulin umumnya diberikan dengan suntikan di bawah kulit (subkutan), dengan arah alat suntik tegak lurus terhadap cubitan permukaan kulit. Lokasi penyuntikan, cara penyuntikan dan rotasi tempat suntik harus dilakukan dengan benar. Penyuntikan dilakukan pada daerah: perut sekitar pusat sampai ke samping, kedua lengan atas bagian

luar (bukan daerah deltoid) dan kedua paha bagian luar. Penyuntikan insulin dengan menggunakan semprit insulin dan jarumnya sebaiknya hanya dipergunakan sekali, meskipun dapat dipakai 2-3 kali oleh pasien diabetes yang sama, sejauh sterilitas penyimpanan terjamin. Penyuntikan insulin dengan menggunakan pen, perlu penggantian jarum suntik setiap kali dipakai. Kesesuaian konsentrasi insulin dalam kemasan (jumlah unit/mL) dengan semprit yang dipakai (jumlah unit/mL dari semprit) harus diperhatikan, dan dianjurkan memakai konsentrasi yang tetap. Saat ini yang tersedia U-100 artinya 100 unit/mL dan U-300 yang berarti 300 unit/mL.

Penggunaan insulin berdasarkan mekanisme hiperglikemianya:

(1) Insulin basal

Sasaran pertama terapi hiperglikemia adalah mengendalikan glukosa darah basal (puasa atau sebelum makan). Hal ini dapat dicapai dengan terapi oral maupun insulin. Insulin yang dipergunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah basal adalah insulin basal, yaitu insulin kerja menengah, kerja panjang atau ultra panjang; atau insulin campuran tetap (mixtard insulin, premixed insulin dan co-formulation insulin). Mekanisme penurunan kadar glukosa darah oleh insulin basal adalah melalui stimulasi uptake glukosa di perifer, terutama di sel otot dan sel lemak dan menghambat produksi glukosa di hati. Insulin basal untuk pasien rawat jalan dimulai dengan dosis 10 unit/hari atau 0,2 unit/kgBB, dan penyesuaian dosis dapat dilakukan dengan menambah atau mengurangi 2-4 unit setiap 3-5 hari bila sasaran terapi glukosa darah puasa belum tercapai. Obat

antihyperglykemia oral tetap dilanjutkan meskipun pasien sudah menggunakan insulin basal. Pada keadaan glukosa darah basal sudah mencapai kurang dari 130 mg/dL tetapi glukosa darah prandial masih lebih dari 180 mg/dL, maka insulin basal dapat dikombinasikan dengan insulin kerja cepat atau agonis GLP-1.

(2) Insulin prandial

Apabila sasaran glukosa darah basal (puasa) telah tercapai, sedangkan HbA1c belum mencapai target, maka dilakukan pengendalian glukosa darah prandial (meal-related). Insulin yang dipergunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah prandial adalah insulin kerja pendek (short acting) yang disuntikkan 30 menit sebelum makan, insulin kerja cepat (rapid acting) dan insulin kerja sangat cepat (ultra-fast acting) yang disuntikkan 5 - 10 menit sebelum makan atau insulin campuran (premix insulin dan co-formulation insulin).

Dosis insulin prandial disesuaikan dengan kadar glukosa darah, waktu pemberian makan dan konsumsi karbohidrat. Dosis awal umumnya 4 unit atau 10% dari dosis basal, yang diberikan setiap sebelum makan. Penyesuaian dosis dilakukan setiap 3-4 hari dengan menambahkan atau mengurangi 1-2 unit atau 10-15% dari dosis sebelumnya.

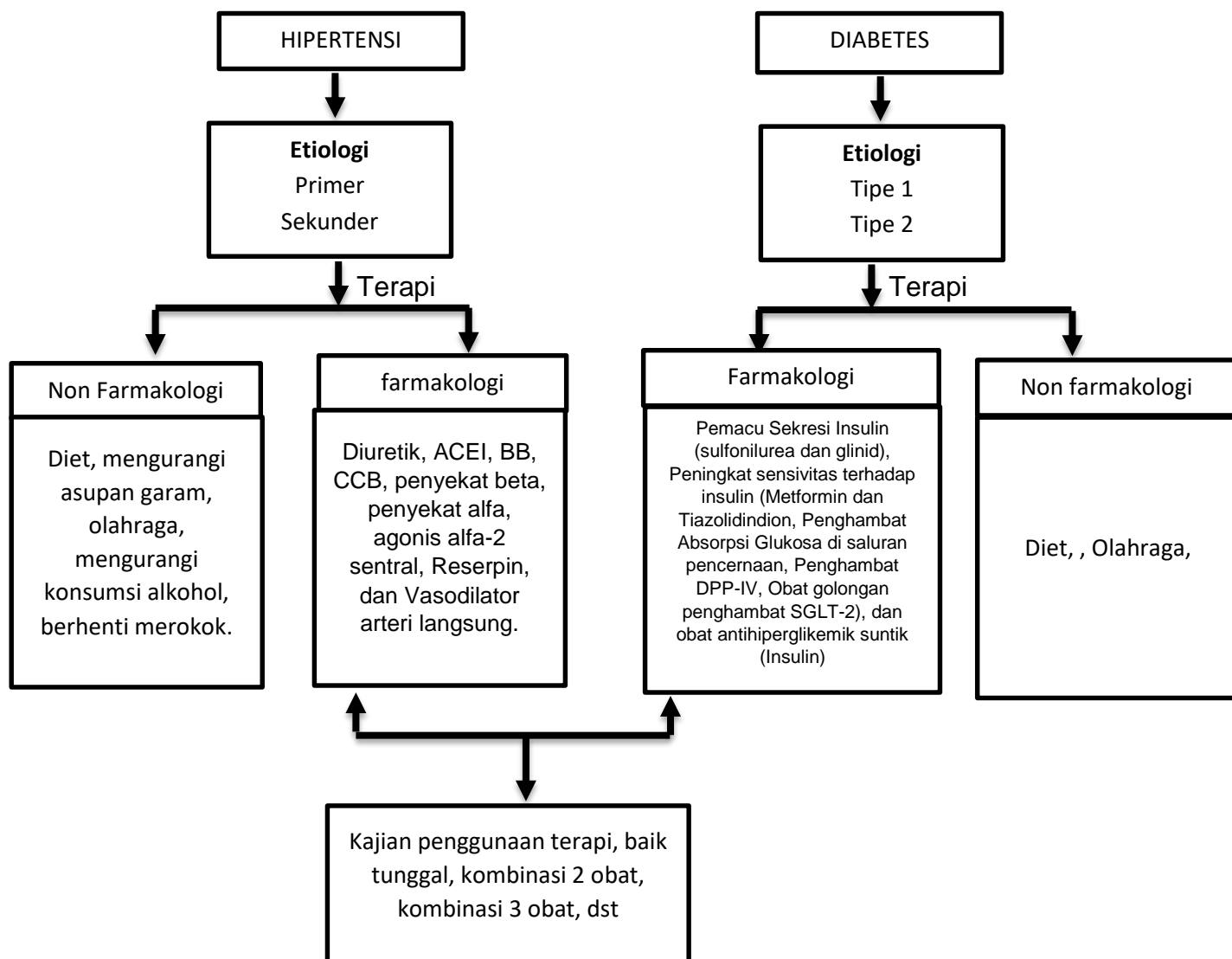
Terapi insulin tunggal atau kombinasi disesuaikan dengan kebutuhan pasien dan respon individu, yang dinilai dari hasil pemeriksaan kadar glukosa darah harian. Insulin kerja cepat, kerja sangat cepat atau kerja pendek sering juga digunakan untuk mengatasi keadaan hyperglykemia

akut, karena selain kerjanya yang cepat, larutannya juga jernih sehingga bisa diberikan secara intravena baik bolus ataupun drip.

b) Obat Antidiabetika Oral

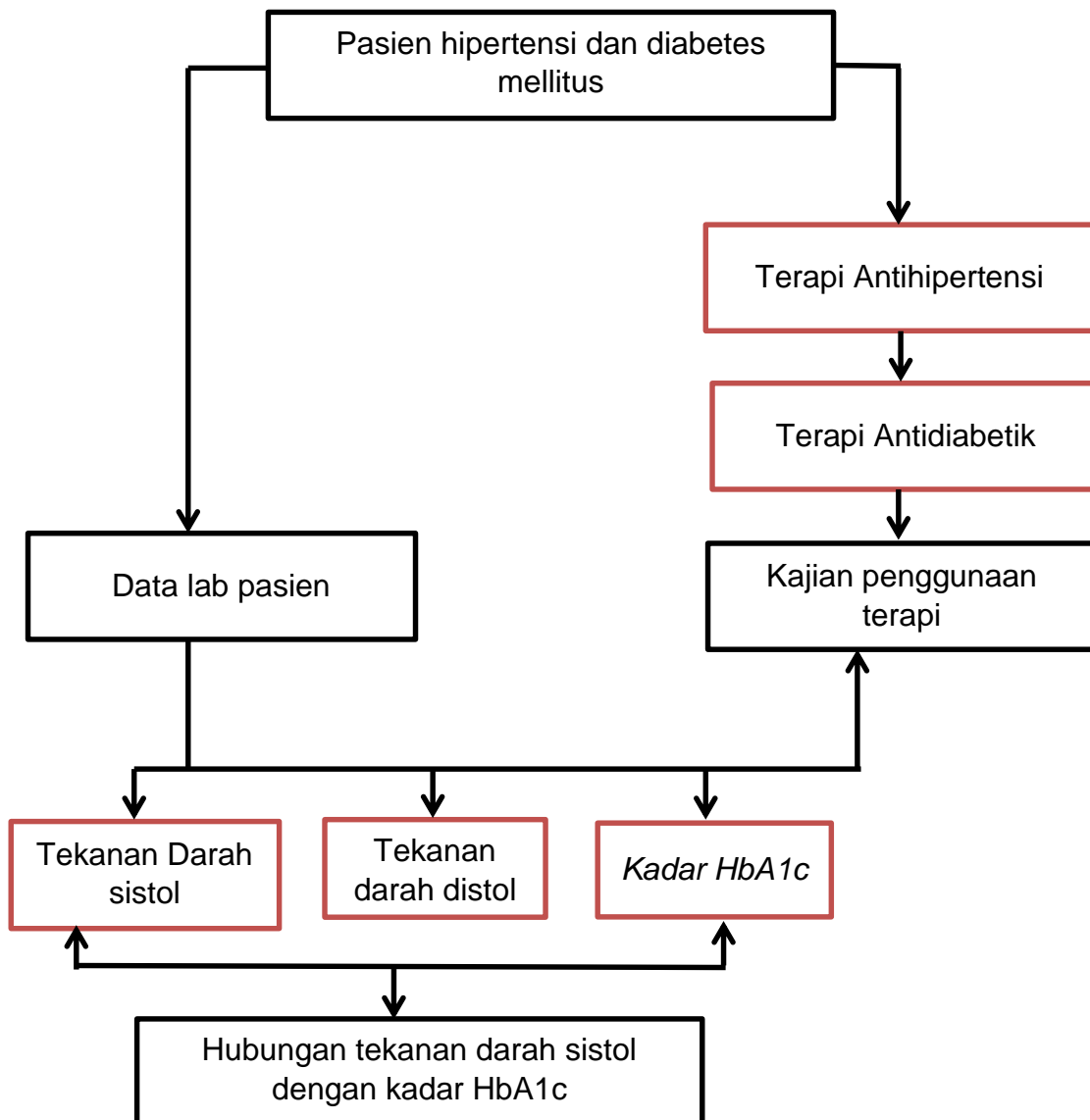
Obat antidiabetika oral adalah obat yang digunakan mengatasi keadaan kadar glukosa darah yang tinggi akibat gangguan kerja insulin, obat ini mempunyai sistem kerja ganda di dalam dan di luar pankreas, efek di dalam pankreas adalah mampu menstimulasi pankreas agar mengeluarkan insulin dengan kerja pankreas yang seminimal mungkin dan efek di luar pankreas adalah mampu menstabilkan kadar glukosa darah (Rudnick, 2001).

D. Kerangka Teori



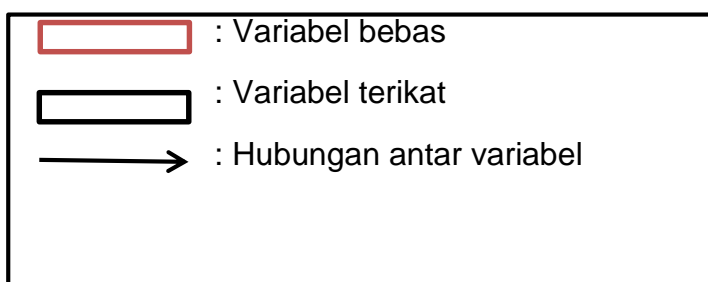
Gambar. 1 Kerangka Teori

E. Kerangka Konsep



Gambar. 2 Kerangka Konsep

Keterangan:



F. Definisi Operasional

1. Pasien adalah penderita penyandang penyakit hipertensi dan diabetes mellitus tipe 2 yang di rawat inap di RS UNHAS Makassar periode januari 2019 sampai desember 2020
2. Kriteria penderita hipertensi dan diabetes mellitus ditentukan dengan melihat diagnosis masuk pasien, serta tekanan darah pasien dan kadar HbA1c pasien
3. Karakteristik pasien hipertensi dan diabetes mellitus meliputi, umur, jenis kelamin, IMT, lama rawat, pendidikan dan pekerjaan
4. Pasien diabetes melitus komplikasi hipertensi merupakan suatu keadaan dimana terjadi resistensi insulin di jaringan yang menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke jaringan sehingga kadar glukosa darah meningkat yang mengakibatkan terjadinya peningkatan tekanan darah
5. Profil obat yang dimaksud jenis terapi yang digunakan pasien
6. Golongan terapi dan jenis terapi yang digunakan adalah golongan obat antihipertensi dan antidiabeteik yang digunakan selama perawatan di rumah sakit
7. Obat yang akan dikaji adalah obat antihipertensi dan antidiabetik yang digunakan oleh pasien hipertensi dan diabetes mellitus tipe 2

8. Tekanan darah masuk merupakan tekanan darah pasien saat pertama masuk rawat inap yang dapat digunakan untuk menentukan derajat hipertensi
9. Tekanan darah keluar adalah tekanan darah saat pengukuran sebelum pasien keluar dari ruang rawat inap rumah sakit yang dapat digunakan untuk menentukan keadaan pasien saat keluar dari rumah sakit.