

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Diabetes Mellitus**

##### **1. Pengertian Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit gangguan metabolisme yang bersifat kronis dengan karakteristik hiperglikemia. Berbagai komplikasi dapat timbul akibat kadar gula darah yang tidak terkontrol, misalnya neuropati, hipertensi, jantung koroner, retinopati, nefropati, dan gangren (Perkeni 2015).

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kinerja insulin atau kedua-duanya (ADA 2010).

Diabetes milletus adalah keadaan hiperglikemia kronik yang di sertai berbagai kelainan metabolik akibat gangguan hormonal yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, saraf, dan pembuluh darah. Diabetes mellitus klinis adalah suatu sindroma gangguan metabolisme dengan hiperglikemia yang tidak semestinya sebagai akibat suatu defisiensi sekresi insulin atau berkurangnya efektifitas biologis dari insulin atau keduanya (Rendy & Margareth 2012).

*American Diabetes Association* (ADA) memperkenalkan empat klasifikasi DM berdasarkan pengetahuan mengenai patogenesis sindrom diabetes dengan gangguan toleransi glukosa, meliputi: DM tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus/IDDM*, DM tipe 2 atau *Insulin Non-dependent Diabetes Mellitus/NIDDM*, diabetes gestasional (diabetes kehamilan), dan diabetes tipe lain (Ndraha 2014). Sekitar 90% kasus DM termasuk dalam jenis DM tipe 2 (Wells 2009). Etiologi DM tipe 2 merupakan multifaktor yang belum sepenuhnya terungkap dengan jelas. Faktor genetik dan pengaruh lingkungan cukup besar dalam menyebabkan terjadinya DM tipe 2, antara lain obesitas, diet tinggi lemak dan rendah serat, serta kurang latihan jasmani (Depkes RI 2006).

## 2. Etiologi Diabetes Mellitus

Kombinasi antara faktor genetik, faktor lingkungan, resistensi dan gangguan sekresi insulin merupakan penyebab terjadinya diabetes mellitus (DM). Efek diabetes mellitus (DM) meliputi kerusakan jangka panjang, disfungsi dan kegagalan berbagai organ. Diabetes mellitus (DM) dapat muncul dengan gejala karakteristik seperti poliuria, polidipsia, polifagia serta peningkatan kadar glukosa atau disebut dengan hiperglikemia yaitu suatu kadar gula darah yang tingginya sudah membahayakan. Dalam bentuk yang paling parah, ketoasidosis atau keadaan hiperosmolar nonketotik dapat berkembang dan menyebabkan pingsan, koma, dan dalam keadaan tidak adanya pengobatan yang efektif dapat menyebabkan kematian. Seringkali gejala yang tidak parah, atau mungkin tidak adanya gejala dan akibat dari hiperglikemia dapat menyebabkan perubahan patologis dan fungsional dari organ-organ tubuh dan dapat terjadi untuk waktu yang lama sebelum diagnosis ditegakkan (Kaku 2010).

## 3. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi Diabetes Mellitus menurut ADA (*American Diabetes Assosiation*) tahun 2010. Dapat dilihat pada (tabel 1) yaitu:

**3.1 Diabetes Melitus tipe 1.** Diabetes ini merupakan hasil dari destrusi sel beta pankreas, biasanya menjadi defisiensi insulin yang absolut. Kapasitas normal sel beta pankreas untuk mengekresikan insulin dari pengeluaran normal yang diinginkan untuk kontrol karbohidrat, lemak dan metabolisme protein(Koda-Kimble and Carslisle 2009).

**3.2 Diabetes Melitus tipe2.** Diabetes ini merupakan hasil dari kerusakan sekresi insulin dengan latar belakang resistensi insulin. Pada awal terjadinya resistensi insulin, penggunaan glukosa yang rusak, keluaran glukosa hepar atau produksi ditingkatkan, dan kelebihan glukosa diakumulasi disirkulasi sistemik. DM tipe 2 berhubungan dengan berbagai penyakit yang bervariasi, meliputi obesitas, hiperlipidemia, atherosclerosis, dan hipertensi (Koda-Kimble and Carslisle 2009).

**3.3 Diabetes Melitus Gestasional.** Diabetes gestasional atau yang dikenal dengan diabetes kehamilan terjadi pada intoleransi glukosa yang diketahui selama kehamilan. Jumlahnya sekitar 2-4 % kehamilan. Wanita dengan diabetes

kehamilan akan mengalami peningkatan resiko terhadap diabetes setelah 510 tahun melahirkan (Suyono 2007).

**3.4 Diabetes Melitus Spesifik.** Tipe diabetes dengan spesifik lain terjadi karena adanya kerusakan genetik pada fungsi sel beta, kerusakan pada aksi insulin, penyakit eksokrin pankreas (seperti *cystic fibrosis*) dan obat transplantasi organ.

Pada faktor transkripsi hati yang menunjuk pada faktor nukleus hati (*Heart Nukleus Factor*) 1a. Bentuk kedua dihubungkan dengan mutasi gen glukokinase pada kromosom 7p dan dihasilkan molekul glukokinase tidak sempurna (ADA 2009).

**Tabel 1. Klasifikasi etiologis DM**

Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke definisi insulin absolute 1. Autoimun 2. Idiopatik
Tipe 2	Bervariasi mulai yang dominan resisten insulin disertai definisi insulin relative sampai yang dominan defek efek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Tipe lain	1. Defek genetik fungsi sel beta 2. Defek genetik kerja insulin 3. Penyakit eksokrin pankreas 4. Endokrinopati 5. Karena obat atau zat kimia 6. Infeksi 7. Sebab imunologi yang jarang
Tipe lain	8. Sindrom genetik lain yang berkaitan dengan DM
Diabetes mellitus	Intoleransi glukosa dengan onset pada waktu kehamilan gestasional

Sumber: Perkeni (2015).

#### 4. Patofisiologis Umum

Diabetes mellitus (DM) dapat dilihat melalui gejala seperti haus, poliuria, pengelihan buram dan penurunan berat badan. Dalam bentuk yang paling parah, ketoasidosis atau keadaan hiperosmolar non ketotik dapat berkembang dan menyebabkan pingsan, koma dan dalam pengobatan yang tidak efektif dapat terjadi kematian. Seringkali gejala yang tidak parah atau mungkin tidak ada gejala dan akibat dari hiperglikemia cukup untuk menyebabkan perubahan patologis dan fungsional dapat terjadi untuk waktu yang lama sebelum adanya diagnosis (Kaku 2010). Efek jangka panjang dari diabetes mellitus (DM) dapat meliputi pengembangan progresif komplikasi tertentu seperti retinopati dengan kebutuhan potensial, nefropati yang dapat menyebabkan gagal ginjal atau neuropati dengan

risiko ulkus kaki, amputasi, sendi charcot dan fitur disfungsi otonom lainnya serta termasuk disfungsi seksual. Pasien dengan diabetes memiliki peningkatan risiko yang lebih besar kardiovaskuler, pembuluh darah perifer dan penyakit serebrovaskuler (Corwin 2011). Ada beberapa peroses patogenik yang terlibat dalam pengembangan diabetes mellitus. Hal ini termasuk proses yang penghancuran sel beta pankreas dengan definisi insulin konsekuensi dan hal lainnya yang mengakibatkan resistensi terhadap kerja insulin. Kelainan karbohidrat, lemak dan metabolisme protein terjadi karena kekurangan insulin pada jaringan target yang disebabkan oleh sensitivitas dan kekurangan produksi insulin (Corwin 2011).

**4.1 Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 1.** Diabetes mellitus tipe 1 adalah penyakit autoimun kronis yang berhubungan dengan kerusakan selektif sel- $\beta$  pankreas yang memproduksi insulin. Onset penyakit klinis yang merupakan tahap akhir dari kerusakan sel- $\beta$  dan mengarah ke tipe diabetes mellitus tipe 1. (Al Homsi dan lukic 2008) menjelaskan bahwa beberapa fitus ciri diabetes mellitus tipe 1 sebagai penyakit autoimun: (a) Adanya sel-immuno yang kompeten dan hal lainnya yang tidak disaring dijaringan pankreas; (b) Asosiasi kerentanan terhadap penyakit dengan kelas II (respon imun) gen kompleks histokompatibilitas utama (MHC, *Human Leukocyte Antigen/HLA*); (c) Adanya autoantibodi spesifik sel islet; (d) Penggantian sel T yang diperantara regulasi kekebalan tubuh, terutama dalam kompartemen sel CD4<sup>+</sup>T; (e) Keterlibatan monokin dan sel TH1 yang menghasilkan interleukin dalam proses penyakitnya; (f) Respon untuk imunoterapi dan; (g) Sering terjadinya penyakit auto-imun spesifik pada organ lain pada individu atau anggota keluarganya yang terkena.

Patogenesis kerusakan sel- $\beta$  selektif dalam jaringan pada diabetes mellitus tipe 1 sulit untuk dipahami karena homogenitas yang ditandai dengan sel pada pankreas. Pada awal hiperglikemia terbuka, campuran pseudo pulau atrofi dengan sel yang memproduksi glikogen (sel), somatostatin (sel d) dan pankreas polipeptida (sel pp), sel-b dan limfosit infiltrasi dan monosit dapat dilihat (Al Homsi MF & Lukic ML 2008) Infiltrasi limfosit yang hanya ditemukan di sel islet yang mengandung residu sel- $\beta$  dan kemungkinan bahwa kronisitas dimana tipe 1

DM berkembang menggambarkan beragaman dari lesi tersebut (Al Homsi MF & Lukic ML 2008).

Penghancuran autoimun dari sel- $\beta$  pankreas, menyebabkan defisiensi sekresi insulin yang menghasilkan gangguan metabolismik yang berhubungan dengan DM tipe 1. Selain hilangnya sekresi insulin, fungsi sel- $\alpha$  pankreas juga tidak normal dan ada sekresi berlebihan glukagon pada pasien DM tipe 1. Biasanya hiperglikemia menyebabkan sekresi glucagon berkurang, namun pasien DM tipe 1, sekresi glukagon tidak ditekan oleh hiperglikemia (Raju SM & Raju B 2010).

Sekresi yang dihasilkan tidak tepat dan dapat meningkatkan kadar glukagon, keadaan ini dapat memperbanyak kerusakan metabolismik karena tubuh kekurangan insulin. Contoh yang paling menonjol dari gangguan metabolismik ini adalah bahwa pasien DM tipe 1 secara cepat berkembang menjadi ketoasisdosis diabetes dengan tidak adanya pemberian insulin. Meskipun kekurangan insulin adalah kerusakan utama dalam DM tipe 1, tetapi ada juga kerusakan dalam pengadaan insulin (Ozougwu *et al*, 2013). Ada beberapa mekanisme biokimia yang menjelaskan penurunan respon jaringan terhadap insulin. Kekurangan insulin menyebabkan lipolisis yang tidak terkendali dan peningkatan kadar asam lemak bebas dalam plasma, yang menekan metabolisme glukosa pada jaringan perifer seperti otot rangka (Raju SM & Raju B 2010).

Hal ini mengganggu dalam pemanfaatan glukosa dan kekurangan insulin juga menurunkan ekspresi dari beberapa gen yang diperlukan jaringan target untuk merespon secara normal terhadap insulin seperti glukokinase di hati dan GLUT 4 golongan transporter glukosa dalam jaringan adiposa. Raju SM dan Raju B (2010) menjelaskan bahwa gangguan metabolismik utama, yang merupakan hasil dari kekurangan insulin pada pasien DM tipe 1 adalah glukosa, lipid dan metabolisme protein yang dijelaskan dalam rincian sebagai berikut:

a. Efek pada metabolisme glukosa

DM tipe 1 yang tidak terkendali dapat menyebabkan peningkatan produksi glukosa hepatik. Pertama, hati menyimpan glukogen yang telah ada, kemudian melalui jalur glukoneogenesis, hati digunakan untuk menghasilkan glukosa. Kekurangan insulin juga mengganggu penggunaan jaringan hati non glukosa.

Secara khusus dalam jaringan adiposa dan otot rangka, insulin merangsang penyerapan glukosa (Ozougawa *et al.* 2013). Hal ini dilakukan oleh insulin yang diperantara gerakan transporter protein glukosa ke membran plasma dari jaringan tersebut. Selain itu, tingkat glukokinase hati diatur oleh insulin. Oleh karena itu, tingkat penurunan fosforilasi glukosa dalam hepatosit menyebabkan peningkatan pengiriman ke darah. Enzim lain yang terlibat dalam metabolisme anabolik glukosa dipengaruhi oleh insulin (Ozougwu *et al.* 2013). Kombinasi peningkatan produksi glukosa hepatis dan penurunan perifer jaringan metabolisme menyebabkan kadar glukosa plasma meningkat. Ketika kapasitas ginjal untuk menyerap glukosa ditekan, lalu terjadi glikosuria. Glukosa merupakan diuretik osmotik dan peningkatan hilangnya glukosa pada ginjal yang disertai dengan hilangnya air dan elektrolit. Hasil dari hilangnya air (dan volume keseluruhan) menyebabkan aktivasi mekanisme yang disebut dengan kehausan (polidipsia). Keseimbangan kalori negatif, yang merupakan hasil dari glikosuria dan jaringan katabolisme menyebabkan peningkatan nafsu makan dan asupan makanan yang disebut dengan polifagia (Raju SM & Raju B 2010).

b. Efek pada metabolisme lipid

Salah satu peran utama insulin adalah untuk merangsang penyimpanan energi makanan dalam bentuk glikogen yang disimpan dalam hepatosit dan otot rangka. Selain itu, insulin juga merangsang hepatosit untuk mensintesis dan menyimpan trigliserida dalam jaringan adiposa. Dalam DM tipe 1 yang tidak terkendali, ada mobilisasi yang cepat pada trigliserida dan menyebabkan meningkatnya kadar asam lemak bebas pada plasma. Asam lemak bebas yang diambil oleh banyak jaringan (kecuali otak) dan dimetabolisme untuk menyediakan energi. Dengan tidak adanya insulin, kadar melonil CoA (*Coenzyme A*) jatuh, dan transportasi lemak asetil-CoA ke mitokondria akan meningkat (Ozougwu *et al.* 2013). Sebuah hasil penguraian spontan asetoasetat adalah aseton yang dikeluarkan oleh paru-paru, yang memberikan bau khas untuk nafas. Biasanya, trigliserida plasma yang ditindaklanjuti oleh lipoprotein lipase (LPL) yang membutuhkan insulin. LPL adalah membran

terikat enzim pada permukaan sel-sel endotel yang melapisi pembuluh darah, yang memungkinkan asam lemak yang akan diambil dari sirkulasi trigliserida untuk penyimpanan di adiposit (Raju SM & Raju B 2010). Tidak adanya insulin dapat menyebabkan hipertrigliceridemia.

c. Efek pada protein

Insulin mengatur sintesis banyak gen, baik secara positif maupun negatif, maupun dalam mempengaruhi metabolisme secara keseluruhan. Insulin memiliki efek keseluruhan pada metabolisme protein, meningkatkan laju sintesis protein dan mengurangi laju degradasi protein. Dengan demikian kekurangan insulin akan menyebabkan peningkatan katabolisme protein. Peningkatan tingkat dari preteolisis menyebabkan konsentrasi tinggi dari asam amino dalam plasma (Raju SM & Raju B 2010). Asam amino glukogenik berfungsi sebagai prekursor untuk hati dan ginjal pada saat glukoneogenesis, yang memberikan kontribusi lebih lanjut untuk hiperglikemia yang terlihat pada DM tipe 1 (Ozougwa *et al.* 2013).

**4.2 Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2.** Patofisiologi diabetes mellitus (DM) tipe 2 sangat kompleks. Dua keadaan yang mendasari diabetes mellitus tipe 2 adalah kegagalan sekresi insulin dan adanya resistensi insulin. Pada awalnya, terjadi kegagalan aksi insulin dalam upaya menurunkan gula darah, mengakibatkan sel- $\beta$  pankreas akan mensekresikan insulin lebih banyak untuk mengatasi kekurangan insulin. Dalam ini teloransi glukosa masih dalam keadaan normal, dan suatu saat akan terjadi gangguan dan menyebabkan gangguan toleransi glukosa (IGT) dan belum terjadi diabetes (DeFronzo *et al.* 2009).

Selanjutnya, apabila keadaan resistensi insulin bertambah berat disertai beban glukosa yang terus menerus terjadi, sel beta pankreas dalam jangka waktu yang tidak lama tidak mampu mensekresikan insulin untuk menurunkan kadar gula darah, dan disertai peningkatan glukosa hepatis dan penurunan penggunaan glukosa oleh otot dan lemak yang mempengaruhi kadar gula darah puasa dan pospandrial yang sangat karakteristik pada diabetes mellitus tipe 2. Dan akhirnya sekresi insulin dan sel beta pankreas akan menurunkan dan terjadi hiperglikemia yang bertambah berat (DeFronzo *et al.* 2009).

Jenis diabetes mellitus tipe 2 adalah gangguan metabolisme yang kompleks pada etiologi heterogen dengan faktor resiko sosial, perilaku, dan adanya kerentanan *genetic* (Kiess W *et al.* 2003) Jenis diabetes mellitus tipe 2 meliputi bentuk utama diabetes umum yang dihasilkan dari kerusakan dalam sekresi insulin, hampir selalu dengan kontribusi besar dari resistensi insulin (WHO 2016). Dalam kondisi fisiologis yang normal, konsentrasi glukosa plasma dipertahankan pada kisaran yang sempit, meskipun terdapat fluktuasi yang luas dalam pasokan dan permintaan dari glukosa tersebut, melalui regulasi yang erat dan interaksi yang dinamis antara sensitivitas terhadap insulin (terutama di hati) dan sekresi insulin (DeFronzo *et al.* 2009).

Penurunan sekresi insulin dan penurunan sensitifitas insulin, keduanya terlibat dalam timbulnya diabetes mellitus tipe 2, tetapi proporsi keterlibatan mereka berbeda sesuai dengan kondisi pasien. Non-insulin dependent diabetes mellitus sebagian besar dari jenis ini. Fungsi sel- $\beta$  pankreas dipertahankan untuk tingkat tertentu, dan suntikan insulin yang sangat jarang diperlakukan untuk bertahan hidup. Namun, komplikasi, seperti infeksi, dapat menyebabkan ketoasidosis yang bersifat sementara (Yutaka Seino *et al.* 2010). Sifat diabetes tipe 2 secara jelas tidak seragam, tetapi bisa saja dibagi lagi sesuai dengan ada atau tidak adanya obesitas dan perbedaan tingkat keterlibatan penurunan sekresi insulin dan penurunan sensitivitas insulin (Yukata Seino *et al.* 2010).

**4.3 Patofisiologi Diabetes Mellitus Gestational.** Gangguan metabolisme glukosa yang pertama kali ditemukan atau berkembang selama kehamilan, secara klinis termasuk dalam diabetes mellitus. Etiologi yang mungkin didasarkan pada mekanisme patogen umum dengan tipe 1 dan tipe 2, dengan kehamilan memicu manifestasi dari gangguan metabolisme glukosa. Hal ini diperdebatkan apakah diabetes mellitus gestasional (GDM) harus diperlakukan sebagai klasifikasi etiologi independen. Namun karena kepentingan klinisnya, kebutuhan untuk pertimbangan khususnya dan fitur yang berbeda dari diabetes karena tidak adanya kehamilan, maka diabetes mellitus gestasional diperlakukan sebagai kategori terpisah (Yutaka Seino *et al.* 2010). Hal ini karena kehamilan itu sendiri memperburuk metabolisme glukosa, diagnosis dan kontrol glukosa memerlukan

pertimbangan khusus yang berbeda dengan tanpa adanya kehamilan, dan bahkan gangguan yang relatif ringan dalam metabolisme glukosa selama kehamilan dapat memberikan pengaruh yang signifikan pada bayi dan ibu. Selain itu, gangguan metabolisme glukosa selama kehamilan sering kembali normal setelah melahirkan, tetapi risiko terkena diabetes di masa depan meningkat pada wanita yang memiliki gangguan metabolisme glukosa selama kehamilan (Yutaka Seino *et al.* 2010).

## 5. Epidemiologi Diabetes Mellitus

Pada tahun 2013 menurut WHO diperkirakan sedikitnya 171 orang diseluruh dunia menderita diabetes mellitus atau sekitar 2,8% dari total populasi, insidennya terus meningkat dengan cepat dan diperkirakan tahun 2030 angka ini menjadi 366 juta jiwa atau sekitar 4,4% dari populasi dunia, DM terdapat diseluruh dunia, 90% adalah jenis Diabetes Mellitus tipe 2 terjadi di negara berkembang, peningkatan prevalensi terbesar adalah di Asia dan Afrika, ini akibat tren urbanisasi dan perubahan gaya hidup seperti pola makan yang tidak sehat, di Indonesia sendiri, berdasarkan hasil RISKESDAS (2018) diabetes mellitus lebih meningkat yaitu pada tahun 2013 (6,9%) dan 2018 (10,9%), responden berusia > 15 tahun dan 13,6% mengalami kelebihan berat badan/*overweight*, DM lebih banyak ditemukan pada wanita dibanding dengan pria, lebih sering pada golongan tingkat pendidikan dan status sosial yang rendah, daerah dengan angka penderita DM yang tinggi adalah DKI Jakarta 3,4%, Kalimantan Timur yaitu 3,3%, DI Yogyakarta 3,2% beberapa hal yang dihubungkan dengan faktor risiko DM adalah obesitas, hipertensi, gagal ginjal kronik, kurangnya aktivitas fisik dan rendahnya konsumsi sayur dan buah (RISKESDAS 2018).

Prevalensi nasional DM berdasarkan pemeriksaan gula darah pada penduduk usia > 15 tahun diperkotaan 5,7% prevalensi kurang makan buah dan sayur sebesar 93,6%, dan prevalensi kurang aktifitas fisik pada penduduk > 10 tahun sebesar 48,2% disebutkan pula bahwa prevalensi merokok setiap hari pada penduduk > 10 tahun sebesar 23,7% (Depkes RI 2008).

Hasil penelitian epidemiologi yang dilakukan pada tahun 2010 di Jakarta daerah urbanisasi membuktikan adaanya peningkatan prevalensi DM dari 1,7%

pada tahun 2011 menjadi 5,7% kemudian tahun 2012 di Depok dan daerah Jakarta Selatan menjadi 12,8%, demikian juga di Ujung pandang daerah urbanisasi meningkat dari 1,5% pada tahun 2010 menjadi 3,5% pada tahun 2011 (Soegondo 2011).

## **6. Faktor Resiko Diabetes Mellitus**

Setiap individu mempunyai satu atau lebih faktor resiko mengidap diabetes mellitus, Dokter, apoteker dan petuga kesehatan lainnya sebaiknya memberi perhatian kepada orang-orang yang menderita diabetes, dan menyarankan untuk melakukan beberapa pemeriksaan untuk mengetahui kadar glukosa darah agar tidak terlambat untuk memberikan penanganan. Semakin cepat kondisi diabetes mellitus diketahui dan ditangani, maka semakin mudah untuk mengendalikan kadar glukosa darah dan mencegah komplikasi-komplikasi yang mungkin terjadi (Ditjen Bina Farmasi & ALKES 2005).

### **6.1. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi.**

**6.1.1. Riwayat keluarga.** DM tipe 2 merupakan penyakit multifaktorial dengan komponen genetik yang akan mempercepat fenotipe diabetes, riwayat penyakit untuk timbulnya DM tipe 2 terjadi interaksi antara predisposisi genetik dan lingkungan, pada penelitian yang dilakukan oleh *The Framingham offspring of tipe 2 diabetes* mendapatkan risiko DM tipe 2 yaitu 3,5 kali lebih tinggi pada keturunan salah satu orang tua diabetes, dan 6 kali lebih tinggi pada keturunan yang keduanya orang tua tersebut menderita diabetes (Meigs 2000).

**6.1.2. Riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir > 4000 gram atau riwayat pernah menderita diabetes mellitus gestasional (DMG).** Diabetes mellitus gestasional (DMG) adalah suatu bentuk diabetes yang berkembang pada beberapa wanita selama kehamilan, diabetes gestasional terjadi karena kelenjar pankreas tidak mampu menghasilkan insulin yang cukup untuk mengontrol gula darah (glukosa) wanita hamil tersebut pada tingkat yang aman bagi dirinya maupun janin yang dikandungnya (Jhonson 2001). Diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan darah yang menunjukkan wanita hamil tersebut mempunyai kadar gula yang tinggi dalam darahnya dimana tidak pernah menderita diabetes sebelum kehamilannya, diabetes mellitus gestasional berbeda dengan diabetes lainnya dimana gejala penyakit ini akan menghilang setelah bayi

lahir, di Indonesia insiden DMG sekitar 1,9 - 3,6% dan sekitar 40-60% wanita yang pernah mengalami DMG pada pengamatan lanjut pasca persalinan akan mengidap diabetes mellitus atau gangguan toleransi glukosa (Soewondo 2006).

**6.1.3. Obesitas.** Berat Badan Lebih ( $IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$ ). Berdasarkan Indeks Masa Tubuh (IMT) berat badan seseorang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu normal, overweight (kelebihan berat badan) dan obesitas. Overweight dan obesitas merupakan sama-sama menunjukkan adanya penumpukan lemak yang berlebihan didalam tubuh, ditandai dengan peningkatan nilai masa indeks tubuh diatas normal.

**6.1.4. Umur.** Perubahan metabolisme tubuh yang ditandai dengan penurunan produksi hormon tertosteron untuk laki-laki dan estrogen untuk perempuan biasanya memasuki usia 45 tahun keatas, kedua hormon ini tidak hanya berperan dalam pengaturan hormon seks, tetapi juga metabolisme pengaturan proses metabolisme tubuh, salah satu fungsi dua hormon tersebut adalah mendistribusikan lemak keseluruh tubuh akibatnya, lemak menumpuk diperut, batasan lingkar perut normal untuk perempuan  $< 80 \text{ cm}$  dan untuk laki-laki  $< 90 \text{ cm}$ . Membesarnya lingkaran pinggang akan diikuti dengan peningkatan gula darah dan kolesterol yang akan diikuti dengan sindroma metabolik yakni terganggunya metabolisme tubuh dari sinilah mulai timbulnya penyakit degeneratif (Tjokroprawiro 2006).

**6.1.5. Hipertensi.** Keadaan dimana terjadi peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHG dan tekanan darah diatolik lebih dari 90 mmHg pada dua kalipengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI 2013).

**6.1.6. Hiperlipidemia.** ( $HDL < 35 \text{ mg/dl}$  dan atau Trigliserida  $> 250 \text{ mg/dl}$ ). Merupakan suatu keadaan dimana kadar lemak dalam darah meningkat diatas batas normal, lemak yang mengalami peningkatan ini meliputi kolesterol, trigliserida salah satu partikel yang mengangkut lemak dari sekitar tubuh atau dapat keduanya, berbagai penelitian membuktikan bahwa keadaan dislipidemia dan hiperglikemia yang berlangsung lama merupakan faktor penting dalam terjadinya komplikasi PJK (Penyakit Jantung Koroner) pada DM tipe 2 (Mayfield 2000).

**6.1.7. Faktor-Faktor Lain.** Kurangnya olahraga seperti jogging, aerobik dan bersepeda serta pola makan rendah serat akan sangat mempengaruhi resiko terjadinya penyakit DM karena dapat meningkatkan jumlah kadar glukosa didalam tubuh, jika tidak dilakukan secara teratur dan umumnya bersifat olah raga ringan. Factor resiko untuk diabetes mellitus dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2. Faktor-faktor resiko untuk diabetes mellitus**

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi	Diabetes dalam keluarga Diabetes Gestasional Malahirkan bayi dengan berat badan >4 kg Kista ovarium ( <i>Polycystic Ovary Syndrome</i> ) IFG ( <i>Impaired fasting Glucose</i> ) atau IGT ( <i>Impaired glucose tolerance</i> )
Obesitas	>120% berat badan ideal
Umur (Etnis/Ras)	20-59 tahun : 8,7% > 65 tahun : 18%
Hipertensi	>140/90 mmHg
Hiperlipidemia	Kadar HDL rendah <35mg/dl Kadar lipid darah tinggi >250mg/dl
Faktor-faktor lain	Kurang olah raga pola makan rendah serat

Sumber: Ditjen Bina Farmasi (2015)

## 7. Diagnosa Diabetes Mellitus

Pemeriksaan diagnosa diabetes mellitus dapat ditegaskan atas dasar pemeriksaan glukosa darah. Gejala yang muncul pada penderita diabetes melitus meliputi banyak berkemih (poliuri), banyak minum (polidipsi), dan banyak makan (polifagi), *fatigue*, gangguan penglihatan, gangguan emosional, mudah terjadi infeksi, luka yang sulit sembuh dan infeksi yang berulang pada kulit, gusi, atau kandung kemih (PERKENI 2015), serta penurunan berat badan (ADA 2017). Gejala yang lain yaitu lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita (PERKENI 2011). Pemeriksaan penyaring dapat dilakukan melalui pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu atau kadar glukosa darah puasa, kemudian dapat diikuti dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO). Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3. Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa**

		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar Glukosa Darah Sewaktu (mg/dL)	Plasma vena	<110	110-199	$\geq 200$
	Darah kapiler	<90	90-199	$\geq 200$
Kadar Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Plasma vena	<110	110-125	$\geq 126$
	Darah kapiler	<90	90-109	$\geq 110$

Sumber: PERKENI 2015

## 8. Komplikasi Diabetes Mellitus

Komplikasi akut dan kronis pada penderita DM bisa terjadi jika tidak dikontrol dengan baik. Berikut ini merupakan beberapa komplikasi yang sering terjadi dan harus diwaspadai.

**8.1. Hipoglikemia.** Sindrom hipoglikemia ditandai dengan gejala klinis penderita merasa pusing, lemas, gemetar, pandangan berkunang-kunang, pitam (pandangan menjadi gelap), keluar keringat dingin, detak jantung meningkat, sampai hilang kesadaran hingga terjadi kerusakan pada otak dan akhirnya kematian. Pada hipoglikemia, kadar glukosa plasma penderita kurang dari 50 mg/dl, walaupun ada orang-orang tertentu yang sudah menunjukkan gejala hipoglikemia pada kadar glukosa plasma di atas 50 mg/dl. Kadar glukosa darah yang terlalu rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak dapat berfungsi bahkan dapat rusak. Hipoglikemia lebih sering terjadi pada penderita diabetes tipe 1, yang dapat dialami 1-2 kali perminggu.

**8.2. Hiperglikemia.** Hiperglikemia merupakan keadaan dimana kadar gula darah melonjak secara tiba-tiba. Keadaan ini dapat disebabkan antara lain oleh stress, infeksi, dan konsumsi obat-obatan tertentu. Hiperglikemia ditandai dengan poliuria, polidipsia, polifagia, kelelahan yang parah (*fatigue*), dan pandangan kabur. Hiperglikemia yang berlangsung lama dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik (*Diabetic Ketoacidosis* + DKA) dan (HHS), yang keduanya dapat berakibat fatal dan membawa kematian. Hiperglikemia dapat dicegah dengan kontrol kadar gula darah yang ketat.

**8.3. Komplikasi Makrovaskuler.** Terdapat 3 jenis komplikasi makrovaskuler yang umum berkembang pada penderita diabetes adalah penyakit jantung koroner (*coronary heart disease* = CAD), penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer (*peripheral vascular disease* = PVD), komplikasi makrovaskuler dapat terjadi pada penderita DM tipe 1, namun yang lebih sering terjadi penderita DM tipe 2 yang umumnya menderita hipertensi, dislipidemia dan atau kegemukan.

**8.4. Komplikasi Mikrovaskuler.** Komplikasi mikrovaskuler terutama terjadi pada penderita DM tipe 1. Hiperglikemia yang peristen dan pembentukan protein yang terglikasi (termasuk HbA1c) menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi makin lemah dan rapuh dan terjadi penyumbatan pada pembuluh-pembuluh darah kecil. Hal ini akan mendorong timbulnya komplikasi-komplikasi mikrovaskuler, antara lain retinopati, nefropati, dan neuropati. Disamping karena kondisi hiperglikemia, faktor genetik juga berpengaruh.

## 9. Terapi Non Farmakologi

**9.1. Latihan jasmani.** Salah satu pilar pengelolaan diabetes mellitus tipe 2 adalah kegiatan dan latihan jasmani secara teratur sebanyak 3-5 kali perminggu selam kurang lebih 30-45 menit (dengan total sekitar 150 menit perminggu). Kegiatan sehari-hari yang bisa dilakukan seperti berjalan kaki, menggunakan menjaga keburuan tubuh selain itu dapat untuk menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga dapat memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan adalah berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik dengan intensitas sedang seperti jalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan kondisi umur dan status kesegaran jasmani, intensitas latihan jasmani bisa ditingkatkan untuk penderita DM yang relatif sehat, sedangkan untuk penderita DM dengan komplikasi intensitas latihan dapat dikurangi dan disesuaikan dengan individu masing-masing. Hindari juga kebiasaan hidup yang kurang gerak (Perkeni 2015).

**9.2. Pengaturan diet.** Kunci keberhasilan penatalaksanaan diabetes adalah dengan melakukan diet. Diet yang dianjurkan adalah dengan makan-makanan yang seimbang seperti halnya karbohidrat, protein, dan lemak. Tujuan pengobatan diet pada penderita diabetes mellitus adalah: untuk mencapai dan kemudian mempertahankan kadar gula darah mendekati normal, mencapai dan mempertahankan lipid mendekati kadar yang optimal, mencegah timbulnya komplikasi akut maupun kronis, serta meningkatkan kualitas hidup. Terapi nutrisi direkomendasikan untuk semua penderita diabetes mellitus, yang terpenting dari terapi ini adalah tercapainya hasil metabolisme yang optimal dan mencegah serta perawatan komplikasi yang akan timbul. Pada pasien tipe 1, regulasi administrasi insulin dengan diet seimbang untuk mencapai dan memelihara berat badan yang

sehat menjadi perhatian yang penting. Penurunan berat badan telah terbukti dapat mengurangi resistensi insulin dan memperbaiki respon sel-sel  $\beta$  terhadap glukosa (Ditjen Bina Farmasi & ALKES 2005).

## 10. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi diberikan bersamaan dengan pengaturan makanan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Menurut Perkeni tahun 2015 terapi farmakologi terdiri dari obat oral dan obat suntikan.

**10.1. Obat antihiperglikemia oral (OHO).** Obat antihiperglikemia oral berdasarkan cara kerjanya, obat ini dibagi menjadi 5 golongan yaitu:

a. Sulfonilurea

Sulfonylurea mempunyai efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh beta pankreas, efek samping utama adalah hipoglikemia dan peningkatan berat badan. Sehingga penggunaan sulfonilurea pada pasien dengan resiko hipoglikemia (orang tua, gangguan faal hati, dan ginjal) serta pasien obesitas harus hati-hati. Contoh obat golongan sulfonilurea yaitu glibenklamide, glipizide, gliclazide, gliquidone, dan glimepiride (Perkeni 2015).

b. Glinide

Glinide merupakan obat yang mempunyai cara kerja sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Golongan ini terdapat 2 macam obat yaitu Replaginid (derivat asam benzoat) dan Netaglinid (derivat fenilamin). Obat ini diabsorbsi dengan cepat melalui hati. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hipoglikemia. Seperti sulfonilurea, repaglinide dapat menyebabkan hipoglikemia yang serius dan berhubungan dengan kadar insulin yang meningkat dan juga berat badan. Tetapi obat ini bermanfaat bagi pasien lanjut usia dengan pola makan yang tidak teratur atau mereka yang rentan terhadap hipoglikemia. Megtilinida harus diminum cepat sebelum makan dan karena resorpsinya cepat, maka mencapai kadar puncak dalam 1 jam. Insulin yang dilepaskan menurunkan glukosa darah secukupnya. Ekskresinya juga cepat sekali, dalam waktu 1 jam sudah dikeluarkan tubuh (Tjay dan Raharja 2007).

c. Thiazolidinedione

Thiazolidinedione adalah agonis dari peroxisome proliferator reseptor inti yang terdapat pada sel otot, lemak dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga ambilan glukosa di jaringan perifer. Thiazolidinedione meningkatkan retensi cairan tubuh sehingga dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung karena dapat memperberat edema atau retensi cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dengan golongan ini antara lain Pioglitazone (Perkeni 2015).

d. Penghambat Alfa Glukosidase

Obat golongan ini akan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga berefek untuk menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan pada keadaan, antara lain kadar GFR  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome*. Efek samping yang mungkin akan muncul yaitu berupa bloating (penumpukan gas dalam usus) sehingga sering menimbulkan flatus. Sehingga untuk meminimalkan efek samping dari obat bisa diberikan dosis yang kecil terlebih dahulu. Contoh obat golongan ini yaitu Acarbose (Perkeni 2015).

e. Biguanide

Obat golongan bekerja langsung pada hati (hepar), menurunkan produksi glukosa hati, senyawa-senyawa golongan biguanida tidak merangsang sekresi insulin, dan hampir tidak pernah menyebabkan hipoglikemia. Satu-satunya golongan biguanida yang masih dipakai adalah metformin (Ditjen Bina Farmasi & ALKES 2005).

f. Agonis glukagon-like peptide 1 (GLP-1)

GLP-1 termasuk salah satu hormon incretin yang disekresikan sebagai bentuk respon terhadap makanan dan adanya reduksi glukagon yang tidak sesuai. Aktivitas hormon tersebut memicu pelepasan insulin dan mengurangi produksi glukosa oleh hati. Obat-obat golongan GLP-1 juga dapat memperlambat waktu pengosongan lambung sehingga jika obat tersebut dikonsumsi, pasien jarang

merasakan lapar sehingga cenderung memberikan efek penurunan berat badan dan penurunan kadar glukosa *post-prandial* yang signifikan (Tan & Rahardja 2007)

g. DPP-IV *inhibitor*

*Glucagon-like peptide-1* (GLP 1) merupakan suatu hormone peptide yang dihasilkan oleh sel L di mukosa usus. Peptida ini disekresi oleh sel mukosa usus bila ada makanan yang masuk ke dalam saluran pencernaan. GLP1 merupakan perangsang kuat pelepasan insulin dan sekaligus sebagai penghambat sekresi glukagon. Namun demikian secara cepat GLP1 diubah oleh enzim *dipeptidyl peptidase 4* (DPP 4) menjadi metabolit GLP1 (9,36) amide yang tidak aktif (Perkeni 2011).

**10.2. Obat antihiperglikemia suntik.** Obat antihiperglikemia suntik yaitu insulin. Terapi insulin merupakan protein kecil dengan berat molekul sebesar 5.808 pada manusia (Katzung 2007). DM tipe 2, akibat resistensi insulin atau gangguan sekresi insulin. Pada tipe 2 ini tidak selalu membutuhkan insulin, kadang-kadang cukup dengan diet dan antidiabetik oral. Karenanya tipe ini juga disebut *noninsulin dependent diabetes mellitus* atau NIDDM (Suherman 2007).

Keuntungan yang mendasar dari penggunaan insulin dibandingkan obat antidiabetik oral dalam pengobatan DM adalah insulin terdapat di dalam tubuh secara alamiah. Selain itu, pengobatan dengan insulin dapat diberikan sesuai dengan pola sekresi insulin endogen. Sementara itu, kendala utama dalam penggunaan insulin adalah pemakaianya dengan cara menyuntik dan harganya yang relatif mahal (Purnamasari 2009).

Pada terapi ini ada berbagai jenis sediaan insulin yang tersedia, yang terutama berbeda dalam hal mulai kerja (*onset*) dan masa kerjanya (*duration*), sediaan insulin untuk terapi dapat digolongkan menjadi 4 kelompok, yaitu: insulin masa kerja singkat (*short-acting/insulin*), insulin kerja sangat cepat (*Rapid-acting*), insulin masa kerja sedang (*Intermediate-acting*), insulin masa kerja panjang (*Long-acting insulin*) (Depkes RI 2006).

**10.2.1. Insulin.** Insulin adalah hormon yang dihasilkan dari sel  $\beta$  pankreas dalam merespon glukosa. Insulin merupakan polipeptida yang terdiri dari 51 asam

amino tersusun dalam 2 rantai, rantai A terdiri dari 21 asam amino dan rantai B terdiri dari 30 asam amino. Insulin merupakan hormon anabolik dan antikatabolik yang memiliki peranan penting dalam metabolisme protein, karbohidrat, dan lemak. Produksi insulin endogen di dalam tubuh berasal dari pemecahan peptida proinsulin dari sel beta pankreas untuk mengaktifasi peptida insulin dan C-peptida, yang sering digunakan sebagai marker produksi insulin (Triplitt *et al.* 2005).

Berikut karakteristik terapi insulin berdasarkan *American College of Clinical Pharmacy* (2009) dapat dilihat pada tabel 4.

**Tabel 4. Karakteristik Insulin**

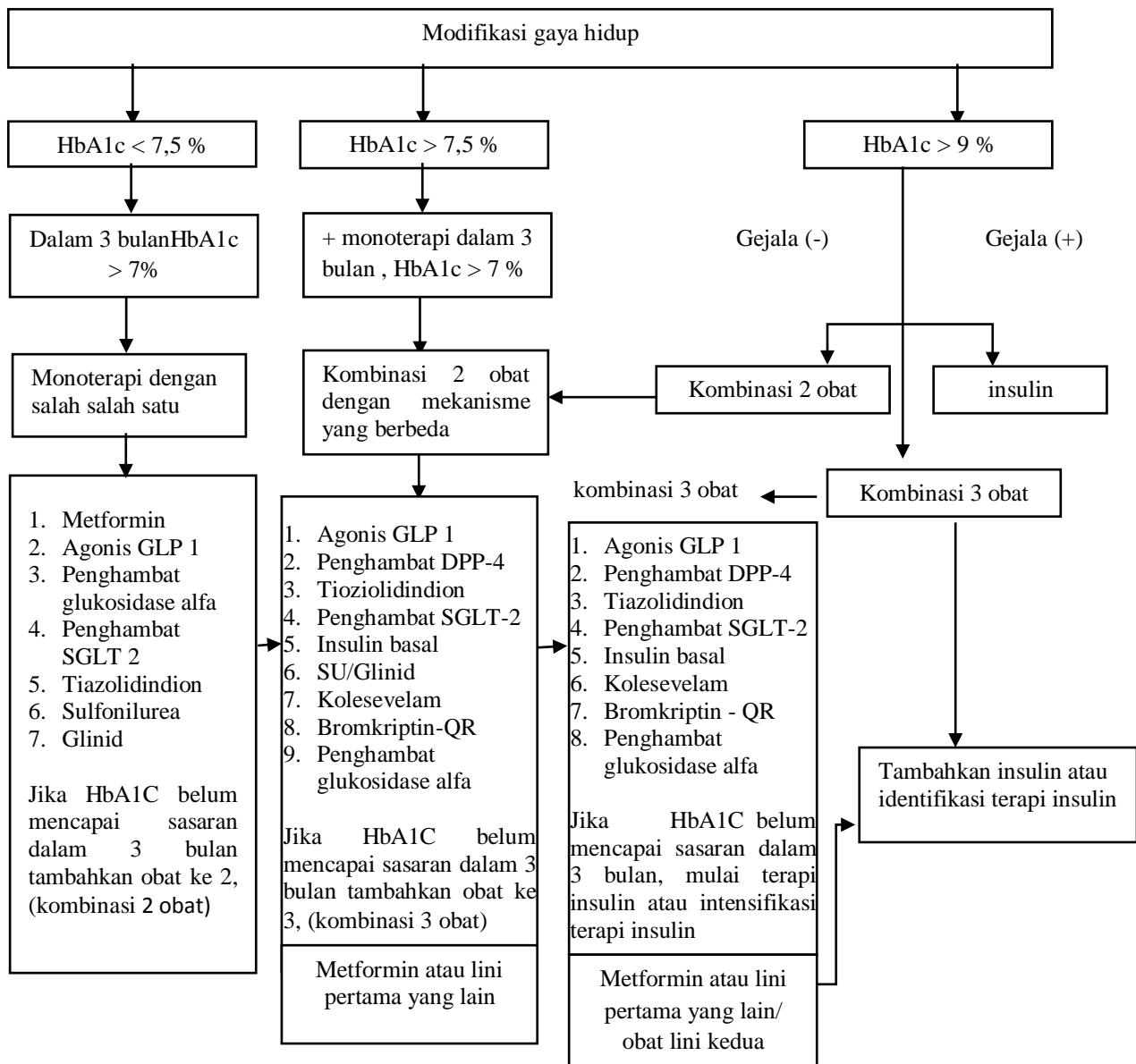
Kategori	Nama Obat	Onset	Waktu injeksi sebelum makan (menit)	Puncak (jam)	Durasi (jam)
Kerja cepat	Reguler	30-60 menit	30	2-3	4-6
Kerja sangat cepat	Aspart/lispro/glulisin	5-20 menit	15	1-3	3-5
Kerja sedang	NPH Lente	1-2 jam	Tidak tersedia	4-8	10-20
Kerja panjang	Detemir Glargine	2-4 jam 1-2 jam	Tidak tersedia	6-8 (Peakless)	6-24

Sumber: *American College of Clinical Pharmacy* (2009)

Umumnya, pada tahap awal diberikan sediaan insulin dengan kerja sedang, kemudian ditambahkan insulin kerja singkat untuk mengatasi hiperglikemia setelah makan. Insulin kerja singkat diberikan sebelum makan, sedangkan Insulin kerja sedang umumnya diberikan satu atau dua kali sehari dalam bentuk suntikan subkutan. Namun, karena tidak mudah bagi penderita untuk mencampurnya sendiri, maka tersedia sediaan campuran tetap dari kedua jenis insulin regular (R) dan insulin kerja sedang (NPH). Idealnya insulin digunakan sesuai dengan keadaan fisiologis tubuh, tetapi insulin diberikan sekali untuk kebutuhan basal dan tiga kali dengan insulin prandial untuk kebutuhan setelah makan. Namun demikian, tetapi insulin yang diberikan dapat divariasikan sesuai dengan kenyamanan penderita selama terapi insulin mendekati kebutuhan fisiologis (Depkes RI 2006).

## 11. Algoritma Terapi Diabetes Mellitus

Algoritma Pengobatan untuk DM Tipe 2 tanpa dekompensasi metabolik menurut Perkeni (2015) dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Algoritma terapi Diabetes mellitus Tipe 2 (Perkeni 2015).

## B. Hipertensi

### 1. Definisi Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah adanya peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHG dan tekanan darah diastolik lebih dari 90

mmHg pada dua kalipengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI 2013).

Menurut *American Society of Hypertension* (ASH) hipertensi adalah suatu sindrom atau kumpulan gejala kardiovaskuler yang progresif sebagai akibat dari kondisi lain yang kompleks dan saling berhubungan, WHO menyatakan hipertensi merupakan peningkatan tekanan sistolik lebih besar atau sama dengan 160 mmHg dan atau tekanan diastolik sama atau lebih besar 95 mmHg, (JNC VII) berpendapat hipertensi adalah peningkatan tekanan darah diatas 140/90 mmHg, sedangkan menurut Brunner dan Suddarth hipertensi juga diartikan sebagai tekanan darah peristen dimana tekanan darahnya diatas 140/90 mmHg. Dari uraian tersebut dapat disimpulkan bahwa hipertensi merupakan peningkatan tekanan darah sistolik yang peristen diatas 140 mmHg sebagai akibat dari kondisi lain yang kompleks dan saling berhubungan (Nuraini 2015). Klasifikasi tekanan darah dapat dilihat pada tabel 5.

**Tabel 5. Klasifikasi Tekanan Darah**

Klasifikasi	TD Sistolik		TD Diastolik
Normal	<120 mmHg	dan	>80 mmHg
Pre-Hipertensi	120-129 mmHg	atau	80-89 mmHg
Hipertensi Stage-1	140-159 mmHg	atau	90-99 mmHg
Hipertensi Stage-2	≥160 mmHg	Atau	≥100 mmHg

Sumber: JNC VII (2013)

## 2. Patofisiologi Hipertensi

Mekanisme yang mengontrol konstriksi dan relaksasi pembuluh darah terletak dipusat vasomotor, pada medulla diotak. Dari pusat vasomotor ini bermula jaras saraf simpatis, yang berlanjut ke bawah ke korda spinalis dan keluar dari kolumna medulla spinalis ganglia simpatis di toraks dan abdomen. Rangsangan pusat vasomotor dihantarkan dalam bentuk impuls yang bergerak ke bawah melalui sistem saraf simpatis ke ganglia simpatis. Pada titik ini, neuron preganglion melepaskan asetilkolin, yang akan merangsang serabut saraf pasca ganglion ke pembuluh darah, dimana dengan dilepaskannya norepineprin mengakibatkan konstriksi pembuluh darah. Berbagai faktor seperti kecemasan dan ketakutan dapat mempengaruhi respon pembuluh darah terhadap rangsang vasokonstriksi. Pada saat bersamaan dimana sistem saraf simpatis

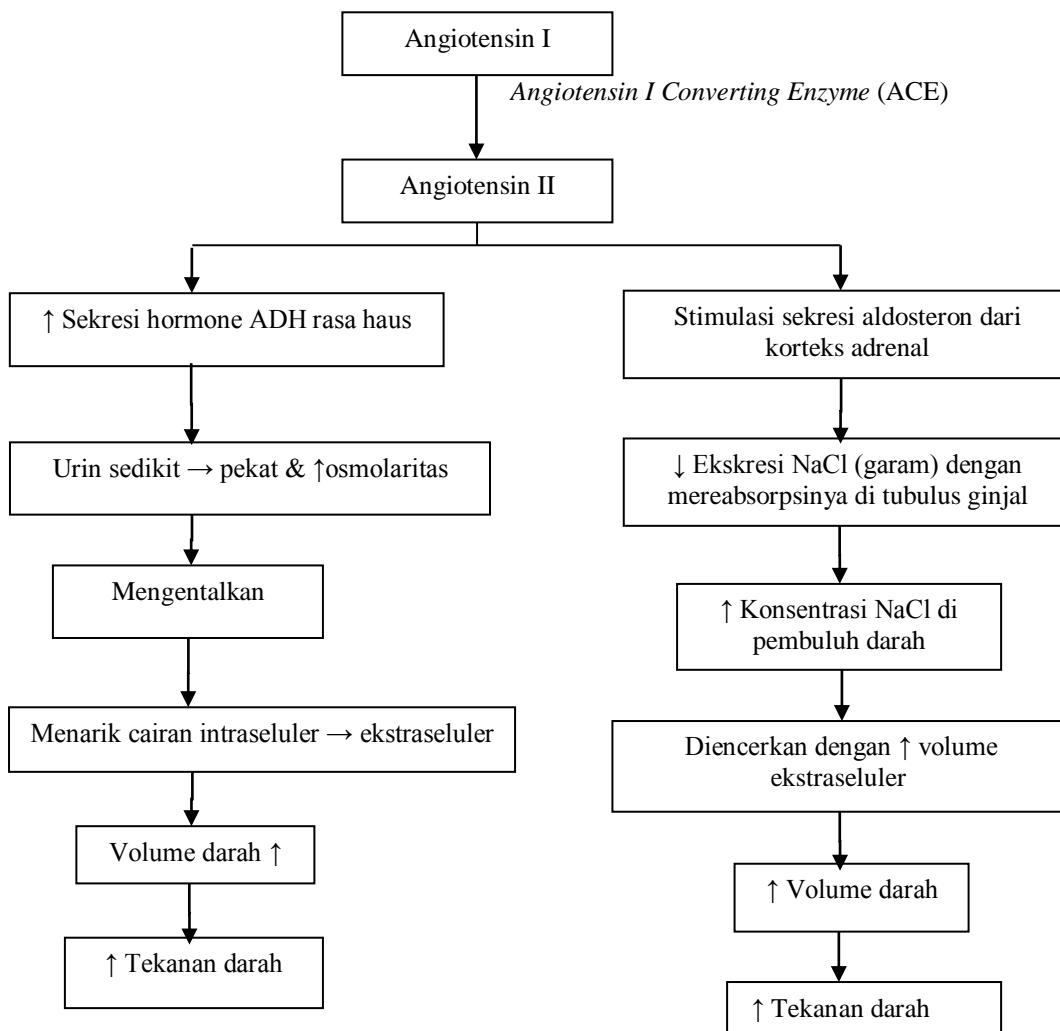
merangsang pembuluh darah sebagai respons rangsang emosi, kelenjar adrenal juga terangsang, mengakibatkan tambahan aktivitas vasokonstriksi. Medulla adrenal mensekresi epinefrin, yang menyebabkan vasokonstriksi. Korteks adrenal mensekresi kortisol dan steroid lainnya, yang dapat memperkuat respons vasokonstriktor pembuluh darah. Vasokonstriksi yang mengakibatkan penurunan aliran ke ginjal, menyebabkan pelepasan renin. Renin merangsang pembentukan angiotensin I yang kemudian diubah menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriktor kuat, yang pada gilirannya merangsang sekresi aldosteron oleh korteks adrenal. Hormon ini menyebabkan peningkatan volume intra vaskuler, retensi natrium dan air oleh tubulus ginjal (Rohaendi, 2008). Hipertensi memiliki gejala yang tidak khas sehingga sering dijuluki sebagai “*the silent killer*” (Kemenkes RI 2012).

### 3. Patofisiologi Hipertensi

Patofisiologi terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh *angiotensin I converting enzyme* (ACE). ACE memegang peran fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Selanjutnya oleh hormon, renin (diproduksi oleh ginjal) akan diubah menjadi angiotensin I. Oleh ACE yang terdapat di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama. Aksi pertama adalah meningkatkan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan rasa haus. ADH diproduksi di hipotalamus (kelenjar pituitari) dan bekerja pada ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin. Dengan meningkatnya ADH, sangat sedikit urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis), sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolaritasnya.

Mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya, volume darah meningkat yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah. Aksi kedua adalah menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang memiliki peranan penting pada ginjal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan

dilengkapi kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume dan tekanan darah. Mekanisme patofisiologi hipertensi dapat dilihat pada gambar 2.



**Gambar 2. Patofisiologi hipertensi**

Sumber: (Rusdi & Nurlaela Isnawati 2009)

Patogenesis dari hipertensi esensial merupakan multifaktorial dan sangat komplek. Faktor-faktor tersebut merubah fungsi tekanan darah terhadap perfusi jaringan yang adekuat meliputi mediator hormon, aktivitas vaskuler, volume sirkulasi darah, kaliber vaskuler, viskositas darah, curah jantung, elastisitas pembuluh darah dan stimulasi neural. Patogenesis hipertensi esensial dapat dipicu oleh beberapa faktor meliputi faktor genetik, asupan garam dalam diet, tingkat stress dapat berinteraksi untuk memunculkan gejala hipertensi. Perjalanan penyakit

hipertensi esensial berkembang dari hipertensi yang kadang-kadang muncul menjadi hipertensi yang persisten (Sharma S *et al.* 2008).

Setelah periode asimptomatik yang lama, hipertensi persisten berkembang menjadi hipertensi dengan komplikasi, dimana kerusakan organ target di aorta dan arteri kecil, jantung, ginjal, retina dan susunan saraf pusat. Progresifitas hipertensi dimulai dari prehipertensi pada pasien umur 10-30 tahun (dengan meningkatnya curah jantung) kemudian menjadi hipertensi dini pada pasien umur 20-40 tahun (dimana tahanan perifer meningkat) kemudian menjadi hipertensi pada umur 30-50 tahun dan akhirnya menjadi hipertensi dengan komplikasi pada usia 40-60 tahun (Sharma S *et al.* 2008).

Naiknya konsentrasi NaCl akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume dan tekanan darah (Anggraini *et al.* 2009)

#### **4. Gejala Klinis Hipertensi**

Sebagian besar penderita hipertensi tidak merasakan gejala penyakit. Ada kesalahan pemikiran yang sering terjadi pada masyarakat bahwa penderita hipertensi selalu merasakan gejala penyakit. Kenyataannya justru sebagian besar penderita hipertensi tidak merasakan adanya gejala penyakit. Hipertensi terkadang menimbulkan gejala seperti sakit kepala, nafas pendek, pusing, nyeri dada, palpitasi, dan epistaksis. Gejala-gejala tersebut berbahaya jika diabaikan, tetapi bukan merupakan tolak ukur keparahan dari penyakit hipertensi (WHO 2013).

#### **5. Manifestasi Klinis**

Hipertensi biasanya tidak menimbulkan gejala yang khas. Hal inilah yang membuat pentingnya pemeriksaan darah secara rutin. Baru setelah beberapa tahun adakalanya pasien merasakan nyeri kepala pagi hari sebelum bangun tidur, nyeri ini biasanya hilang setelah bangun tidur. Gangguan hanya dapat dikenali dengan pengukuran tensi adakalanya melalui pemeriksaan tambahan terhadap ginjal dan pembuluh darah (Tan & Raharja 2007). Sebagian besar manifestasi klinis terjadi setelah mengalami hipertensi bertahun-tahun dan berupa sakit kepala saat terjaga, kadang-kadang disertai mual dan muntah, akibat peningkatan tekanan darah intrakranium, penglihtan kabur akibat kerusakan hipertensif pada retina, cara

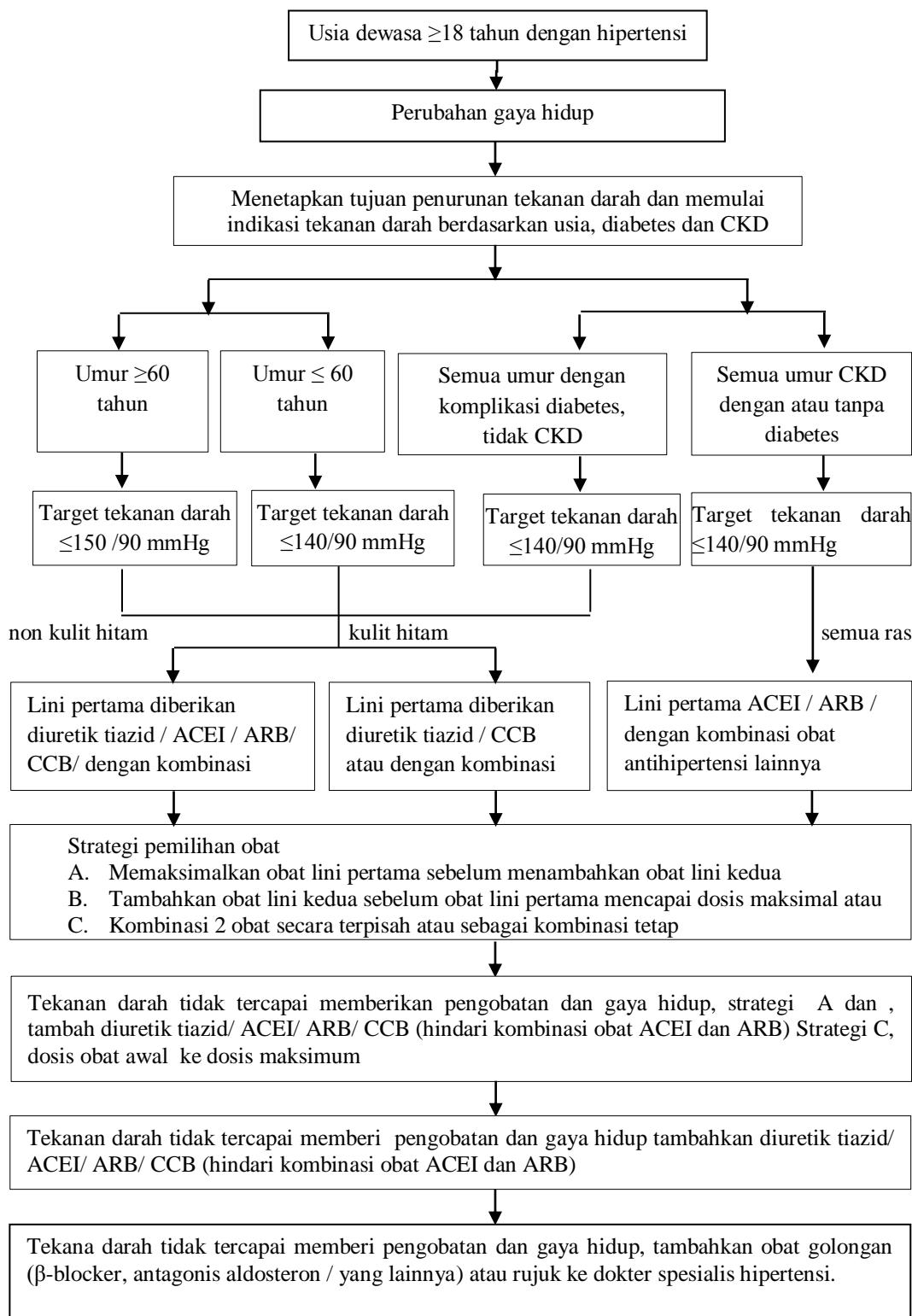
berjalan yang tidak mantap karena kerusakan susunan saraf pusat, nokturia yang disebabkan peningkatan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus (Corwin 2009).

## **6. Pengobatan Hipertensi**

**6.1 Pengobatan non farmakologi.** Pengobatan non farmakologi adalah terapi hipertensi yang dilakukan dengan mengubah pola hidup penderita hipertensi. Beberapa pola hidup yang harus diperbaiki adalah menurunkan berat badan jika kegemukan, mengurangi minum alkohol, berolahraga seperti jogging di pagi hari, mengurangi asupan garam, mempertahankan asupan kalium, kalsium dan magnesium, menghentikan merokok, mengurangi asupan lemak jenuh dan kolesterol. Seperti halnya pada orang yang lebih muda, intervensi non farmakologis ini harus dimulai sebelum menggunakan obat-obatan (Kuswardhani 2014).

**6.2 Pengobatan farmakologi.** Pengobatan farmakologi adalah terapi hipertensi yang dilakukan dengan mengetahui adanya penyakit yang akan mempengaruhi metabolisme dan distribusi obat, karenanya harus di pertimbangkan dalam memberikan obat antihipertensi. Hendaknya pemberian obat dimulai dengan dosis kecil dan kemudian ditingkatkan secara perlahan (Nafrialdi 2007).

**6.2.1. Algoritma pengobatan hipertensi.** Usia dewasa  $\geq 18$  tahun dengan hipertensi dilakukan perubahan gaya hidup sehat. Menetapkan tujuan penurunan tekanan darah dan memulai indikasi tekanan darah berdasarkan usia, diabetes mellitus dan gangguan CKD. Umur  $\geq 60$  tahun target tekanan darah  $\leq 150/90$  mm/Hg kemudian umur  $\leq 60$  tahun target tekanan darah  $\leq 140/90$  mmHg. Semua umur dengan komplikasi diabetes mellitus target tekanan darah  $\leq 140/90$  mm/Hg, semua umur komplikasi CKD dengan atau tanpa diabetes mellitus target tekanan darah  $\leq 140/90$  mm/Hg. Lini pertama pengobatan non kulit hitam diberikan diuretik tiazid atau ACEI atau ARB, Untuk lini pertama kulit hitam diberikan diuretik tiazid atau CCB atau dengan kombinasi, Lini pertama untuk semua ras diberikan ACEI atau ARB dengan kombinasi obat antihipertensi lainnya. Strategi pemilihan obat dengan memaksimalkan obat lini pertama sebelum menambahkan obat lini kedua, menambahkan obat lini kedua sebelum obat lini pertama mencapai dosis maksimal atau kombinasi 2 obat secara terpisah atau sebagai kombinasi tetap. Alogritma hipertensi dapat dilihat pada gambar 3



Gambar 3. Algoritma Terapi Hipertensi Menurut JNC 8 (2014).

## **C. Rumah Sakit**

### **1. Pengertian Rumah Sakit**

Rumah sakit adalah salah satu dari sarana pelayanan kesehatan tempat menyelenggarakan upaya kesehatan yang merupakan setiap kegiatan untuk memelihara dan meningkatkan kesehatan, bertujuan untuk mewujudkan derajat kesehatan yang optimal bagi masyarakat. Upaya kesehatan diselenggarakan dengan pendekatan pemeliharaan dan peningkatan kesehatan (*promotif*), pencegahan penyakit (*curatif*), dan pemulihan kesehatan (*rehabilitatif*), yang dilaksanakan secara menyeluruh, terpadu, dan berkesinambungan. Rumah sakit merupakan suatu institusi yang kompleks, menggunakan gabungan alat ilmiah khusus dan rumit dan difungsikan oleh berbagai kesatuan personel terlatih dan terdidik dalam menghadapi dan menangani masalah medik modern, yang semuanya terkait bersama-sama dalam maksud yang sama untuk pemulihan dan pemeliharaan kesehatan yang baik (Siregar & Amalia 2004).

### **2. Tugas Rumah Sakit**

Pada umumnya tugas rumah sakit adalah menyediakan keperluan untuk pemeliharaan dan pemulihan kesehatan. Menurut keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor: 983/Menkes/SK/XI/1992, tugas rumah sakit umum adalah melaksanakan upaya kesehatan secara berdaya guna dan berhasil guna dengan mengutamakan upaya penyembuhan dan upaya peningkatan dan pencegahan serta melaksanakan rujukan (Siregar & Amalia 2004).

### **3. Fungsi Rumah Sakit**

Guna melaksanakan tugas-tugasnya, rumah sakit mempunyai berbagai fungsi yaitu (Siregar & Amalia 2014).

- a. Penyelenggaraan pelayanan pengobatan dan pemulihan kesehatan sesuai dengan standar pelayanan rumah sakit.
- b. Pemeliharaan dan peningkatan kesehatan perorangan melalui pelayanan kesehatan yang paripurna tingkat kedua dan ketiga sesuai kebutuhan medis.
- c. Penyelenggaraan pendidikan dan pelatihan sumber daya manusia dalam rangka peningkatan kemampuan dalam pemberian pelayanan kesehatan.

- d. Penyelenggaraan penelitian dan pengembangan serta penapisan teknologi bidang kesehatan dalam rangka peningkatan pelayanan kesehatan dengan memperhatikan etika ilmu pengetahuan bidang kesehatan.

#### **4. Farmasi Rumah Sakit**

Instalasi rumah sakit adalah suatu departemen atau unit bagian di suatu rumah sakit yang berada di bawah pimpinan seorang apoteker dan dibantu oleh beberapa orang apoteker yang memenuhi persyaratan peraturan perundang-undangan yang berlaku dan kompeten secara profesional, dan merupakan tempat atau fasilitas penyelenggaraan yang bertanggung jawab atas seluruh pekerjaan serta pelayanan kefarmasian yang ditunjukkan untuk keperluan rumah sakit sendiri (Siregar & Amalia 2004). Kegiatan pada instalasi ini terdiri dari pelayanan farmasi minimal yang meliputi perencanaan, pengadaan, penyimpanan, perbekalan farmasi, dispensing obat berdasarkan resep bagi penderita rawat inap dan rawat jalan, pengendalian mutu, pengendalian distribusi pelayanan umum dan spesialis, pelayanan langsung pada pasien serta pelayanan klinis yang merupakan program rumah sakit secara keseluruhan (Siregar & Amalia 2004).

#### **D. Rekam Medik**

Rekam medik adalah sejarah ringkas, jelas, dan akurat dari kehidupan dan kesakitan pasien, ditulis dari sudut pandang medik. Definisi rekam medik menurut Surat Keputusan Direktur Jendral Pelayanan Medik adalah berkas yang beisikan catatan dan dokumen tentang identitas, anamnesis, pemeriksaan, diagnosis, pengobatan, tindakan, dan pelayanan lain yang diberikan kepada seorang penderita selama dirawat di rumah sakit, baik rawat jalan maupun rawat tinggal (Siregar & Amalia 2004).

Rekam medik digunakan sebagai dasar perencanaan dan keberlanjutan perawatan penderita, sarana komunikasi antara dokter dan setiap professional yang berkontribusi pada perawatan penderita, melengkapi bukti dokumen terjadinya atau penyebab kesakitan penderita dan penanganan atau pengobatan selama tinggal di rumah sakit, sebagai dasar untuk kaji ulang studi dan evaluasi perawatan yang diberikan kepada penderita, menyediakan data untuk digunakan

dalam penelitian dan pendidikan, dasar perhitungan biaya dengan menggunakan data yang ada dalam rekam medik, serta membantu perlindungan hukum penderita, runah sakit, dan praktisi yang bertanggung jawab (Siregar & Amalia 2004).

### **E. Formularium Rumah Sakit**

Formularium rumah sakit merupakan penerapan konsep obat essensial dirumah sakit yang berisi daftar obat dan informasi penggunannya. Obat yang termasuk dalam daftar formularium merupakan obat pilihan utama (*drug of choice*) dan obat-obat alternatifnya. Setiap rumah sakit di negara maju dan juga dibanyak negara berkembang umumnya telah menerapkan formularium rumah sakit. Formularium rumah sakit pada hakekatnya merupakan daftar produk obat yang telah disepakati untuk dipakai dirumah sakit yang bersangkutan, beserta informasi yang relevan mengenai indikasi, cara penggunaan dan informasi lain mengenai tiap produk (Depkes RI 2008).

Formularium rumah sakit disusun oleh Panitia Farmasi dan Terapi (PFT) / Komite Farmasi dan Terapi (KFT) rumah sakit berdasarkan DOEN dan disempurnakan dengan mempertimbangkan obat lain yang terbukti secara ilmiah dibutuhkan untuk pelayanan di rumah sakit tersebut. Penyusunan Formularium Rumah Sakit juga mengacu pada pedoman pengobatan yang berlaku. Penerapan Formularium Rumah Sakit juga mengacu pada pedoman pengobatan yang berlaku, dan penerapan Formularium Rumah Sakit harus selalu dipantau. Hasil pemantauan dipakai untuk pelaksanaan evaluasi dan revisi agar sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan, teknologi kedokteran, dan perkembangan dibidang kesehatan (Depkes RI 2008).

Formularium yang dikelola dengan baik mempunyai manfaat untuk rumah sakit. Manfaat yang dimaksud antara lain:

1. Meningkatkan mutu dan ketepatan penggunaan obat dirumah sakit.
2. Merupakan bahan edukasi bagi profesional kesehatan tentang terapi obat yang rasional.

3. Memberikan rasio manfaat biaya yang tertinggi, bukan hanya sekedar mencari harga obat yang termurah.
4. Memudahkan profesional kesehatan dalam memilih obat yang akan digunakan untuk perawatan pasien.
5. Membantu sejumlah pilihan terapi obat yang sejenisnya dibatasi sehingga profesional kesehatan dapat mengetahui dan mengingat obat yang mereka gunakan secara rutin.

#### **F. Landasan Teori**

Diabetes mellitus (DM) adalah kelompok kelainan metabolismik yang ditandai dengan hiperglikemia dan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang diakibatkan dari defek sekresi insulin, sensitivitas insulin, atau keduanya (DiPiro 2006). Pasien diabetes melitus tipe 2 dengan hipertensi memiliki target kadar glukosa darah dan tekanan darah yang harus dicapai, agar risiko terjadinya komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler dapat diminimalkan. Guna mencapai target tersebut, dalam tata laksana terapi pasien diabetes melitus tipe 2 dengan hipertensi dapat digunakan antidiabetika baik oral ataupun insulin untuk mengontrol kadar glukosa darah dan antihipertensi untuk mengontrol tekanan darah pasien. Terapi obat dapat dilakukan dengan obat hipoglikemik oral (OHO), terapi insulin atau kombinasi keduanya (Depkes RI 2006). Adapun golongan obat OHO dan insulin di antaranya: sulfonilurea (glibenklamid), biguanid (metformin), thiazolidinedione (pioglitazone), penghambat alfa glukosidase (acarbose) dan insulin (Aspart, lispro, glulisin, lente, detemir). Terapi pengobatan antihipertensi menggunakan golongan ACE *Inhibitor, beta blocker, calcium channel blocker*.

Rasionalitas adalah penggunaan obat dikatakan rasional apabila, pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhannya, untuk periode waktu yang adekuat dan dengan harga yang paling murah, baik untuk pasien itu sendiri maupun untuk masyarakat (Depkes RI 2006). Adapaun yang dikatakan tepat indikasi adalah indikasi yang tepat dalam menuliskan resep didasarkan pada pertimbangan medis yang tepat, tepat pasien adalah ketepatan penggunaan obat yang tidak mempunyai kontraindikasi dengan kondisi pasien, tepat obat adalah

obat yang dipilih harus memiliki efek terapi yang sesuai dengan penyakit, dan tepat dosis adalah ketepatan dosis, jumlah obat, cara pemaikaan obat, waktu dan lama pemberian obat.

#### **G. Keterangan Empiris**

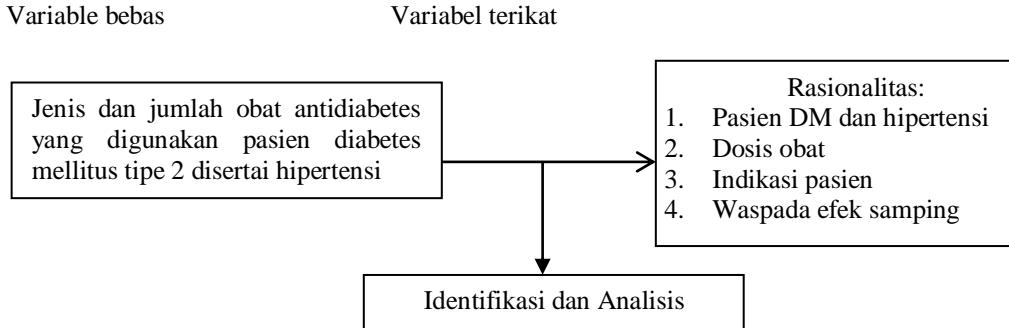
Keterangan empiris penelitian ini, yaitu:

1. Terapi obat antidiabetes mellitus gologan sulfonilurea, biguanid thiazolidinedione, penghambat alfa glukosidase dan insulin pada pasien diabetes tipe 2 dan obat antihipertensi golongan ACE *Inhibitor*, *beta blocker* dan *calcium channel blocker* di Instalasi Rawat Inap RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo tahun 2018.
  2. Rasionalitas pengobatan antidiabetes pada pasien diabetes tipe 2 disertai hipertensi di Instalasi Rawat Inap RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo tahun 2018 berdasarkan tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat dan tepat dosis sesuai dengan pedoman *American Diabetes Assosiation* (ADA).

## H. Kerangka Pikir Penelitian

Penelitian ini mengkaji tentang identifikasi rasionalitas penggunaan obat antidiabetes pada pasien diabetes mellitus (DM) tipe 2 disertai hipertensi di Instalasi Rawat Inap RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo. Dalam penelitian ini obat-obat yang tercatat dalam rekam medis pada pasien diabetes mellitus tipe 2 disertai hipertensi merupakan variabel pengamatan dan kesesuaian antidiabetes.

Digambarkan dalam kerangka pikir penelitian seperti ditunjukkan Gambar 4 di bawah ini:



**Gambar 4. Skema variabel pengamatan dan parameter**