

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Melitus**

##### **2.1.1 Definisi**

Diabetes melitus, penyakit gula atau kencing manis adalah suatu gangguan kronis yang bercirikan hiperglikemia (glukosa darah terlampau meningkat) dan khususnya menyangkut metabolisme hidratarang (glukosa) di dalam tubuh (Tjay Hoan dan Kirana, 2007).

Diabetes melitus dapat juga didefinisikan sebagai suatu keadaan didapatkan peningkatan kadar gula darah yang kronik sebagai akibat dari gangguan pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein karena kekurangan hormon insulin (Risksedas, 2007).

Diabetes melitus adalah sindrom kronik gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein akibat ketidakcukupan sekresi insulin atau resistensi insulin pada jaringan yang dituju (Dorland, 2005).

Selain itu diabetes melitus adalah penyakit metabolik (kebanyakan herediter) sebagai akibat dari kurangnya insulin efektif (DM tipe 2) atau insulin absolut (DM tipe 1) di dalam tubuh. Pada diabetes melitus terdapat tanda-tanda hiperglikemi dan glycosuria, dapat disertai dengan atau tidaknya gejala klinik akut seperti poliuri, polidipsi, polifagi, penurunan berat badan, ataupun gejala klinik seperti gangguan primer pada metabolisme karbohidrat dan sekunder pada metabolisme lemak dan protein (Tjokroprawiro, 2007).

### **2.1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus**

Menurut ADA (2016), diabetes melitus dapat diklasifikasikan menjadi empat :

1. Diabetes melitus tipe 1 yaitu diabetes melitus yang disebabkan karena kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas, sehingga menyebabkan defisiensi insulin absolut.
2. Diabetes melitus tipe 2 yaitu diabetes melitus yang disebabkan karena hilangnya progresif sekresi insulin disertai resistensi insulin.
3. Diabetes melitus gestasional yaitu diabetes yang terdiagnosis pada trisemester kedua atau ketiga kehamilan, namun umumnya bersifat sementara. Pada penderita DM gestasional memiliki resiko lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan.
4. Diabetes tipe lain, misalnya sindrom diabetes monogenik, penyakit eksokrin (seperti *cystic fibrosis*), dan obat atau bahan-bahan kimia yang menginduksi diabetes seperti penggunaan glukokortikoid dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ.

### **2.1.3 Etiologi**

DM tipe 2 berhubungan dengan insulin, yaitu pada resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Resistensi insulin adalah keadaan dimana turunya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan bisa menghambat produksi glukosa dalam hati (glukoneogenesis). Normalnya insulin akan terikat dengan reseptor khusus pada permukaan sel. Ketidakmampuan reseptor dalam mengikat insulin, maka akan terjadi resistensi insulin pada DM tipe 2 disertai dengan penurunan reaksi intra sel. Dengan

demikian insulin menjadi tidak efektif untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan (Dipiro, 2008).

#### **2.1.4 Patofisiologi DM Tipe 2**

DM tipe 2 diakibatkan oleh penurunan sekresi insulin dan mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin merupakan suatu keadaan dimana konsentrasi insulin dalam darah sudah mencukupi tetapi insulin tersebut tidak dapat membawa glukosa masuk ke dalam sel karena terjadi penurunan reseptor insulin, sehingga mengakibatkan terjadinya penumpukan glukosa dalam darah dan dalam waktu tertentu dapat merusak beberapa jaringan (KAKU, 2010).

Selain resistensi insulin, pada penderita DM tipe 2 dapat juga timbul gangguan sekresi insulin dan produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Namun demikian, tidak terjadi pengrusakan sel-sel  $\beta$  pulau Langerhans secara otoimun sebagaimana yang terjadi pada DM tipe 1. Dengan demikian defisiensi fungsi insulin pada penderita DM tipe 2 hanya bersifat relatif, tidak absolut. Oleh sebab itu dalam penanganannya umumnya tidak memerlukan terapi insulin (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinis, 2005).

Sel-sel  $\beta$  pankreas mensekresi insulin dalam dua fase. Fase pertama sekresi insulin terjadi segera setelah stimulus atau rangsangan glukosa yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa dalam darah, sedangkan sekresi fase kedua terjadi sekitar 20 menit sesudahnya. Pada awal perkembangan DM tipe 2, sel-sel  $\beta$  pankreas menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan penyakit selanjutnya penderita DM tipe 2 akan

mengalami kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas yang terjadi secara progresif, yang seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin, sehingga akhirnya penderita memerlukan insulin eksogen. Penelitian Mutakhir menunjukkan bahwa pada penderita DM tipe 2 umumnya ditemukan kedua faktor tersebut, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinis, 2005).

### **2.1.5 Diagnosis DM Tipe 2**

Menurut ADA (2016), kriteria diagnosis diabetes melitus dapat ditegakkan berdasarkan :

1. Apabila Gula Darah Puasa (GDP)  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L), dimana puasa disini diartikan sebagai tidak adanya asupan kalori selama lebih dari 8 jam.
2. Apabila kadar gula darah pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)  $\geq 200$  mg/dL (111,1 mmol/L). TTGO dilakukan dengan pemberian 75 g glukosa anhidrat yang dilarutkan dalam 250 ml air.
3. Apabila HbA1C  $\geq 6,5$  % (48mmol/mol).
4. Apabila pasien mengalami gejala klasik hiperglikemi dengan kadar glukosa darah acak  $\geq 200$  mg/dL (111,1mmol/L).

### **2.1.6 Manifestasi Klinis**

Ada beberapa gejala yang dapat ditemukan pada penderita diabetes melitus. Kecurigaan adanya DM apabila terdapat beberapa keluhan seperti di bawah ini (Perkeni, 2015):

2.1.6.1 Gejala klasik DM yaitu : poliuria, polidipsia, polifagia dan kelelahan.

1. Poliuria (banyak kencing), merupakan salah satu gejala awal diabetes melitus.

Hal ini terjadi dikarenakan ketika kadar glukosa dalam darah melebihi ambang batas toleransi ginjal yang mengakibatkan glukosa dalam urin menarik air sehingga urin menjadi banyak.

2. Polidipsia (banyak minum), ini dikarenakan tingginya kadar glukosa dalam darah menyebabkan dehidrasi berat pada sel tubuh akibat tekanan osmotik yang menyebabkan cairan dari dalam sel keluar. Keluarnya glukosa dalam urin akan menimbulkan keadaan diuretik osmotik. Efek keseluruhannya adalah kehilangan cairan yang sangat besar dalam urin. Untuk menjaga agar urin tidak terlalu pekat, ginjal mempunyai sistem pengaturan sendiri, sehingga cairan tubuh ikut keluar bersama urin, dan jaringan tubuh akan mengalami dehidrasi.

3. Kelelahan disebabkan oleh karena glukosa yang tidak bisa masuk ke dalam sel menyebabkan tidak ada ATP yang dihasilkan, sedangkan ATP adalah sumber utama energi dalam tubuh.

4. Polifagia (banyak makan), disebabkan karena rendahnya glukosa yang masuk ke dalam sel sehingga metabolisme tubuh terjadi dengan cepat untuk memenuhi kebutuhan glukosa dalam pembentukan ATP, akibatnya tubuh merasa memerlukan asupan glukosa yang lebih banyak dalam waktu yang relatif lebih singkat dari orang normal.

2.1.6.2 Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta *pruritus vulvae* pada wanita.

### 2.1.7 Komplikasi DM Tipe 2

Menurut Ndraha (2014), DM tipe 2 yang tidak terkontrol dengan baik dapat menyebabkan terjadinya komplikasi metabolik akut maupun kronik.

#### 2.1.7.1 Komplikasi Akut

##### 1. Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah merupakan keadaan klinik yang muncul apabila kadar glukosa dalam darah  $< 60$  mg/dl. Gejala hipoglikemia terdiri dari gejala adrenergik yaitu perasaan berdebar-debar, banyak keringat, gemetar, rasa lapar dan gejala neuro-glikopenik yaitu pusing, gelisah, kesadaran menurun sampai koma. Apabila tidak segera ditolong dapat terjadi kerusakan otak dan dapat menyebabkan kematian (Perkeni, 2011).

##### 2. Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan keadaan dimana kadar glukosa darah melonjak secara tiba-tiba. Hiperglikemia ditandai dengan adanya poliuri, polidipsi, polifagi, kelelahan yang parah (*fatigue*) dan pandangan kabur. Hiperglikemia yang berlangsung lama dan tidak segera ditangani dapat berkembang menjadi suatu gangguan metabolisme yang berbahaya, antara lain yaitu Ketoasidosis Diabetik (KAD) dan Status Hiperglikemi Hiperosmolar (SHH). Kedua gangguan tersebut dapat berakibat fatal dan membawa kematian. Hiperglikemia dapat dicegah dengan kontrol kadar gula darah yang ketat (Depkes, 2005).

#### 2.1.7.2 Komplikasi Kronik

##### 2.1.7.2.1 Mikrovaskuler, yaitu komplikasi yang menyerang pembuluh darah kecil

(Tandra, 2014). Komplikasi kronik mikrovaskuler meliputi :

## 1. Retinopati Diabetik

Retinopati diabetik merupakan kerusakan yang mengenai pembuluh darah kecil di bagian belakang pada retina (Fox dan Kilvert, 2010 dalam Wardani & Isfiandari, 2014). Apabila retina mengalami gangguan, maka gambar yang bisa ditangkap oleh mata tidak dapat diproses di otak. Progresivitas dari komplikasi retinopati diabetik ini berjalan dengan lambat sehingga sulit untuk terdeteksi (Tandra, 2008).

## 2. Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik merupakan komplikasi diabetes yang terjadi pada ginjal. Nefropati diabetik ini terjadi karena adanya kelainan pada pembuluh darah kecil di glomerulus ginjal, sehingga fungsi dari glomerulus sebagai penyaring tidak dapat berjalan dengan baik, seperti ditandai dengan adanya albumin dalam urin (Kariadi, 2009).

## 3. Neuropati Diabetik

Neuropati diabetik adalah komplikasi diabetes yang terjadi pada syaraf. Neuropati diabetik dapat terjadi akibat rusaknya pembuluh darah kapiler yang memberikan nutrisi pada saraf, sehingga saraf mengalami kerusakan dan tidak dapat menghantarkan impuls dengan baik (Ndraha, 2014). Gejala neuropati diabetik umumnya akan muncul pada bagian tungkai dan kaki (kebas, kesemutan), saluran pencernaan (diare, konstipasi), dan saluran kencing (Kariadi, 2009).

2.1.7.2.2 Makrovaskuler, adalah komplikasi yang menyerang pembuluh darah besar (Tandra, 2008). Komplikasi kronik yang termasuk makrovaskuler

antara lain: penyakit jantung koroner, hipertensi, penyakit pembuluh darah perifer, infeksi dan lain-lain (Ndraha, 2014).

### **2.1.8 Penatalaksanaan DM Tipe 2**

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes melitus. Menurut Perkeni (2011), terdapat 4 pilar penatalaksanaan diabetes melitus adalah sebagai berikut:

#### **2.1.8.1 Edukasi**

Tujuan dari edukasi diabetes melitus adalah mendukung usaha pasien untuk mengerti perjalanan alami penyakit DM tipe 2 dan pengelolaannya, mengenali masalah kesehatan/komplikasi yang mungkin timbul secara dini, serta merubah kebiasaan/perilaku yang diperlukan guna menunjang keberhasilan terapi seperti berhenti merokok, meningkatkan aktivitas fisik, pemantauan glukosa mandiri, perawatan kaki, ketaatan penggunaan obat-obatan dan mengurangi asupan kalori dan diet tinggi lemak (Ndraha, 2014).

#### **2.1.8.2 Terapi Nutrisi Medis**

Prinsip pengaturan makanan pada pasien diabetes melitus adalah makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori masing-masing individu. Hal yang perlu diperhatikan dalam terapi nutrisi ini meliputi keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah makanan. Komposisi makanan yang dianjurkan bagi penderita diabetes terdiri dari karbohidrat 45%-65%, lemak 20%-25%, protein 10%-20%, natrium kurang dari 3 g dan diet cukup serat sekitar 25g/hari (Perkeni, 2011).



### 2.1.8.3 Latihan Jasmani

Latihan jasmani yang diperuntukkan bagi penderita diabetes melitus berguna untuk memperbaiki sensitivitas insulin, menurunkan berat badan dan menjaga kebugaran, sehingga dapat memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan bagi penderita diabetes melitus adalah latihan yang memiliki ritme seperti berjalan kaki, bersepeda santai, *jogging* dan berenang. Latihan ini sebaiknya dilakukan secara teratur 3-4 kali dalam satu minggu selama kurang lebih 30 menit dan sebaiknya disesuaikan dengan usia serta status kesegaran jasmani (Perkeni, 2011).

### 2.1.8.4 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi penderita DM tipe 2 antara lain bertujuan untuk mengontrol kadar glukosa dalam darah pasien. Terapi ini terdiri dari obat oral dan obat suntikan (Perkeni, 2011).

#### 2.1.8.4 Obat Oral

Berdasar cara kerjanya, Perkeni (2011) membagi menjadi 5 golongan, yaitu:

##### 2.1.8.4.1 Pemicu Sekresi Insulin

###### 1. Sulfonilurea

Obat golongan ini merupakan pilihan utama untuk pengobatan pasien dengan berat badan normal atau kurang. Mekanisme kerja obat golongan ini adalah merangsang sekresi insulin oleh sel-sel  $\beta$  pankreas, namun memiliki potensi hipoglikemik yang lebih besar.

###### 2. Glinid

Mekanisme kerja glinid sama dengan sulfonilurea, yaitu dengan meningkatkan sekresi insulin oleh sel-sel  $\beta$  pankreas. Golongan ini terdiri dari

dua macam obat yaitu Repaglinid (derivat asam benzoat) dan Nateglinid (derivat fenilalanin).

#### 2.1.8.4.2 Peningkatan Sensitivitas Terhadap Insulin

##### 1. Tiazolidindion

Golongan ini mempunyai efek menurunkan efek resistensi insulin, sehingga meningkatkan pengambilan glukosa di perifer. Tiazolidindion dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung kelas I-IV karena dapat memperbesar edema/retensi cairan dan juga pada gangguan faal hati. Pada pasien yang menggunakan tiazolidindion perlu dilakukan pemantauan faal hati secara berkala.

##### 2. Penghambat Glukoneogenesis (Metformin)

Obat golongan ini memiliki efek utama yaitu mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan meningkatkan sensitivitas jaringan otot dan adiposa terhadap insulin. Metformin dikontaindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin >1,5 mg/dL) dan hati, serta pasien dengan kecenderungan hipoksemia misalnya penyakit serebrovaskular, sepsis, renjatan dan gagal jantung. Obat ini memiliki efek samping berupa mual, sehingga upaya untuk mengurangi efek samping ini dapat diberikan pada saat atau sesudah makan.

##### 3. Penghambat Alfa Glukosidase (Akarbose)

Obat ini bekerja dengan mengurangi absorpsi glukosa di usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa dalam darah sesudah makan. Efek samping yang paling sering ditemukan adalah kembung dan flatulens.

#### 4. Penghambat DPP-IV

DPP-IV merupakan suatu enzim yang dapat mengubah GLP-I menjadi metabolit GLP-1-(9,36)- *amide* yang tidak aktif secara cepat. GLP-1 adalah suatu enzim yang dapat merangsang terjadinya pelepasan insulin dengan kuat sekaligus sebagai penghambat sekresi glukagon. Beberapa obat yang masuk golongan DPP-IV inhibitor, mampu menghambat kerja DPP-IV sekaligus DLP-1 tetap dengan konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif dan mampu merangsang pelepasan insulin serta menghambat pelepasan glukagon.

##### 2.1.8.5 Obat Suntikan

###### 2.1.8.5.1 Insulin

Terapi insulin merupakan suatu keharusan bagi penderita DM tipe 1. Pada DM tipe 1, sel-sel  $\beta$  Langerhans kelenjar pankreas penderita rusak, sehingga tidak dapat lagi memproduksi insulin. Sebagai penggantinya, maka penderita DM tipe 1 harus mendapat insulin eksogen untuk membantu agar metabolisme hidratarang di dalam tubuhnya dapat berjalan normal. Walaupun sebagian besar penderita DM tipe 2 tidak memerlukan terapi insulin, namun hampir 30% ternyata memerlukan terapi insulin disamping terapi antidiabetik oral (Perkeni, 2015).

Prinsip kerja terapi insulin (Perkeni, 2015):

1. Semua penderita DM tipe 1 memerlukan insulin eksogen karena produksi insulin endogen sel-sel  $\beta$  pankreas tidak ada atau hampir tidak ada.
2. Penderita DM tipe 2 tertentu kemungkinan juga membutuhkan terapi insulin apabila terapi lain yang diberikan tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah.

3. Keadaan stres berat, seperti pada infeksi berat, tindakan pembedahan, infark, miokard akut atau stroke.
4. DM gestasional dan penderita DM yang hamil membutuhkan terapi insulin, apabila diet saja tidak dapat mengendalikan kadar glukosa darah.
5. Ketoasidosis Diabetik.
6. Insulin seringkali diperlukan pada pengobatan sindrom hiperglikemia hiperosmolar non-ketotik.
7. Penderita DM yang mendapat nutrisi parenteral atau yang memerlukan suplemen tinggi kalori untuk memenuhi kebutuhan energi yang meningkat, secara bertahap memerlukan insulin eksogen untuk mempertahankan kadar glukosa darah mendekati normal selama periode resistensi insulin atau ketika terjadi peningkatan kebutuhan insulin.
8. Gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat.
9. Kontraindikasi atau alergi terhadap obat hiperglikemia oral.

Untuk terapi, ada beberapa jenis sediaan insulin yang tersedia, yang terutama berbeda dalam hal onset kerja dan durasinya. Sediaan insulin untuk terapi dapat digolongkan menjadi 4 kelompok, yaitu:

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

#### 2.1.8.5.2 Agonis GLP-1

GLP-1 merupakan suatu enzim yang menstimulus pelepasan insulin sekaligus sebagai penghambat sekresi glukagon. Peningkatan konsentrasi GLP-1

dapat dicapai dengan memberikan hormon asli atau analognya (*analogincretin*=GLP agonis), sehingga kadar GLP-1 tetap tinggi dan aktif di dalam tubuh (Perkeni, 2011).

## **2.2 Hipertensi**

### **2.2.1 Definisi**

Hipertensi adalah keadaan dimana tekanan darah sistole 140 mmHg atau lebih dan tekanan darah diastole 90 mmHg atau lebih (Chobaniam, 2003). Hipertensi juga didefinisikan sebagai tekanan darah persisten dimana tekanan sistoliknyanya diatas 140 mmHg dan tekanan diastoliknyanya diatas 90 mmHg. Pada populasi lanjut usia, hipertensi didefinisikan sebagai tekanan sistolik 160 mmHg dan tekanan diastoliknyanya 90 mmHg (Sheps, 2005).

Hipertensi adalah suatu gangguan pada sistem peredaran darah (Gunawan, 2001). Hipertensi sering kali berakibat fatal dan apabila tidak ditangani dapat menimbulkan kerusakan organ tubuh antara lain jantung, ginjal, mata dan pembuluh darah (Parsudi, 2009).

Hipertensi juga dapat didefinisikan sebagai suatu penyakit yang timbul akibat adanya interaksi berbagai faktor resiko yang dimiliki seseorang. Faktor pemicu hipertensi dibedakan menjadi yang tidak dapat dikontrol seperti riwayat keluarga, jenis kelamin dan umur. Sedangkan faktor yang dapat dikontrol seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, perilaku merokok, pola konsumsi makanan yang mengandung natrium dan lemak jenuh. Hipertensi merupakan penyakit suamur hidup yang hanya dapat menimbulkan gejala sampai stadium lanjut Hipertensi yang terjadi pada individu mungkin merupakan kombinasi antara

hipertensi sistolik dan diastolik atau hipertensi sistolik terisolasi. Kombinasi antara hipertensi sistolik dan diastolik didiagnosis sebagai hipertensi primer atau disebut juga hipertensi esensial. Sedangkan hipertensi sekunder disebabkan oleh penyakit penyerta serta penyakit ginjal (Chobaniam, 2003).

#### 2.2.1.1 Hipertensi Primer

Faktor spesifik yang menyebabkan hipertensi primer belum teridentifikasi, tetapi faktor genetik dan lingkungan berpotensi untuk meningkatkan kejadian hipertensi primer. Faktor resiko terkait dengan hipertensi primer meliputi riwayat penyakit hipertensi keluarga, bertambahnya usia, jenis kelamin (lebih banyak terjadi pada kaum laki-laki pada usia dibawah 55 tahun dan lebih banyak terjadi pada wanita dengan usia di atas 55 tahun), konsumsi tinggi natrium, intoleransi glukosa (diabetes melitus), perokok, obesitas, pengkonsumsi alkohol berat, serta konsumsi kalsium, kalium dan magnesium yang rendah (Huether and McCance, 2008). Hipertensi primer merupakan hasil dari pengaruh genetik dan lingkungan yang dimediasi oleh efek neurohormonal pada *host*. Beberapa mekanisme yang bisa mempengaruhi efek tersebut yaitu sistem saraf simpatik dan sistem saraf angiotensin-aldosteron. Inflamasi, disfungsi endothelial dan resistensi insulin juga berpengaruh dalam peningkatan resistensi perifer dan peningkatan volume darah (Porth and Matfin, 2009). Kemungkinan perkembangan hipertensi primer meningkat seiring usia. Kenaikan resistensi perifer dan hipertensi awal biasanya terjadi dan berkembang pada usia 20-40 tahun. Apabila kenaikan tekanan darah tidak terdeteksi dan diobati maka dapat berefek pada jaringan ketika individu berusia 30-50 tahun. Hal ini menunjukkan komplikasi hipertensi terjadi pada saat individu berusia 40 tahun keatas (Izzo *et al.*, 2008).

#### 2.2.1.2 Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang disebabkan oleh penyakit lain yang dipengaruhi oleh ginjal melalui sistem *Renin-Angiotensin-Aldosteron* (RAA). Renin adalah enzim yang diproduksi oleh juktaglomerular dan dilepaskan jika terjadi perubahan tekanan darah di ginjal, berkurangnya kadar natrium, kalium dan klorida. Renin akan mengubah Angiotensin I di dalam darah, kemudian diubah menjadi Angiotensin II oleh *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). Angiotensin II ini merupakan vasokonstriktor poten yang bisa menyebabkan terjadinya vasokonstriksi. Selain itu, Angiotensin II juga menstimulasi sintesis aldosteron dari korteks adrenal yang menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah (Dipiro *et al.*, 2008). Selain penyakit ginjal, penyakit penyerta atau pengobatan yang meningkatkan resistensi vaskuler perifer atau *cardiac output* juga berpengaruh terhadap terjadinya hipertensi sekunder. Contohnya seperti penyakit vaskuler atau parenkim pada ginjal, tumor adenokortikal, tumor adenomudular dan obat seperti kontrasepsi oral, kortikosteroid dan antihistamin. Apabila penyebab dari hipertensi sudah teridentifikasi maka penggunaan obat yang berpengaruh harus dihentikan dan penyakit penyerta harus diobati sebelum terjadi perubahan struktural yang permanen dan tekanan darah kembali normal (Kaplan *et al.*, 2010).

#### 2.2.2 Klasifikasi Hipertensi

*Join Nation Comitte on Detection Evolution and Treatment oh High Blood Pressure*, badan penelitian hipertensi di Amerika Serikat, menentukan batasan tekanan darah yang berbeda. Pada tahun 2003, dikenal dengan sebutan JNC 7,

tekanan darah pada orang dewasa berusia 18 tahun diklasifikasikan sebagai berikut:

**Tabel 2.1 Klasifikasi Hipertensi**

No		Tekanan darah	
		Sistolik	Diastolik
1	Normal	120	80
2	Perbatasan ( <i>borderline</i> )	>120-139	>80-89
3	Hipertensi		
	Derajad 1 : ringan	140-159	90-99
	Derajad 2 : sedang	160-180	100-110
	Derajad 3 : berat	$\geq 180$	$\geq 110$

### 2.2.3 Etiologi

Berdasarkan penyebabnya hipertensi dibagi menjadi tiga yaitu :

#### 2.2.3.1 Hipertensi Esensial atau Hipertensi Primer

Hipertensi esensial atau hipertensi primer adalah hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya, disebut juga hipertensi idiopatik. Terdapat sebanyak 95% kasus. Banyak faktor yang mempengaruhinya antara lain genetik, lingkungan, hiperaktivitas susunan saraf simpatis, sistem renin-angiotensin defek dalam sekresi Na, peningkatan Na dan Ca intraseluler, dan faktor-faktor yang meningkatkan resiko, seperti obesitas, alkohol, merokok, serta polisitemia.

#### 2.2.3.2 Hipertensi Sekunder atau Hipertensi Renal.

Terdapat sekitar 5 % kasus. Penyebabnya spesifiknya diketahui, seperti penggunaan estrogen, penyakit ginjal, hipertensi vaskuler renal,



hiperaldosterinisme primer, dan sindrom *Cushing*, feokromesitoma, koartasio aorta, hipertensi yang berhubungan dengan kehamilan dan lain-lain.

#### 2.2.3.2 Hipertensi Akibat Kehamilan

Hipertensi akibat kehamilan disebut juga hipertensi gestasional dan merupakan bagian dari hipertensi sekunder. Hipertensi gestasional ini biasanya dapat terjadi pada minggu ke-20 dalam masa kehamilan wanita non-hipertensi dan membaik dalam waktu 12 minggu *pascapartum*. Hipertensi jenis ini diduga terjadi akibat kombinasi dari peningkatan curah jantung dan peningkatan *Total Peripheral Resistance* (TPR). Jika hipertensi tetap terjadi setelah 12 minggu *pascapartum* atau terdapat hipertensi sebelum usia kehamilan 20 minggu, maka hipertensi tersebut masuk dalam golongan hipertensi kronik (Aspiani, 2012). Preklamsia merupakan tekanan darah tinggi yang disertai proteinuria pada urin. Preklamsia ini biasanya juga terjadi pada masa kehamilan 20 minggu dan dihubungkan dengan aliran darah plasenta dan pelepasan mediator kimiawi yang dapat menyebabkan disfungsi sel endotel vaskuler di seluruh tubuh, seperti halnya *preklamsia aperiimposed* pada hipertensi kronis (Aspiani, 2012). Literatur lain juga menyebutkan bahwa hipertensi dalam kehamilan terbagi menjadi 4, yaitu hipertensi gestasional (sementara), hipertensi kronis (terjadi sebelum kehamilan), preklamsia (keracunan kehamilan), dan hipertensi kronis disertai preklamsia (Kemenkes, 2014).

#### 2.2.4 Patofisiologi

Secara fisiologis, pada orang normal atau yang menderita hipertensi, tekanan darah dipertahankan oleh pengaturan curah jantung dan tekanan pembuluh darah tepi yang dilakukan pada arteriol, vena paskakapiler, jantung dan ginjal. Hipertensi dihasilkan oleh kenaikan resistensi perifer (vasokonstriksi arteri), kenaikan volume darah dalam sirkulasi atau keduanya (Ganong, 2005).

Tekanan darah arteri merupakan hasil dari curah jantung dan resistensi perifer yang bisa ditunjukkan dengan persamaan :

$$\text{Tekanan darah} = \text{curah jantung} \times \text{resistensi perifer (I)}$$

Peningkatan curah jantung atau resistensi perifer dapat meningkatkan tekanan darah yang bisa menghasilkan hipertensi. Terdapat beberapa faktor yang bisa mempengaruhi curah jantung antara lain yaitu peningkatan kontraktilitas otot jantung, denyut jantung atau aliran darah balik pembuluh vena (Ganong, 2005).

Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik menyebabkan peningkatan kecepatan jantung dan vasokonstriksi sistemik mengakibatkan peningkatan tekanan darah. Sistem *Renin-Angiotensin-Aldosteron* (RAA) memegang peranan penting pada regulasi tekanan darah yaitu mempengaruhi retensi garam dan air oleh ginjal. Angiotensin II membantu *remodeling* arteriolar, yang mengubah struktur pada dinding pembuluh darah, mengakibatkan kenaikan resistensi perifer yang permanen. Hormon natrietik memodulasi ekskresi cairan dan natrium renal, disfungsi hormon ini mengakibatkan retensi air dan garam sehingga meningkatkan volume darah yang berefek pada peningkatan tekanan darah (Huether and McCance, 2008).

Inflamasi juga memegang peranan penting dalam patogenesis hipertensi, kerusakan endotel dan iskemia jaringan mengakibatkan pelepasan *vasoactive*

*inflammatory cytokines*. Sitokin mempunyai aksi vasodilator pada inflamasi akut, inflamasi kronik berperan dalam *remodeling* vaskuler dan kontraksi otot polos. Kerusakan endotel dan disfungsi pada hipertensi primer ditandai dengan penurunan produksi vasodilator seperti nitrat oksida dan peningkatan produksi vasokonstriktor seperti endothelin (Izzo *et al.*, 2008).

Obesitas menyebabkan terjadinya hipertensi yang dihubungkan dengan kenaikan aktivitas sistem saraf simpatik dan sistem RAA. Obesitas juga dihubungkan dengan disfungsi endothelial (kenaikan vasokonstriktor endogen dan resistensi insulin). Resistensi insulin terjadi pada hipertensi, walaupun pada individu tanpa diabetes. Resistensi insulin juga dihubungkan dengan berkurangnya pelepasan nitrit oksida dan vasodilator endotel lainnya. Hal ini juga mempengaruhi fungsi ginjal dan menyebabkan retensi garam dan air pada ginjal. Resistensi insulin tidak dihubungkan dengan aktivitas berlebihan dari sistem saraf simpatis dan sistem *Renin-Angiotensin-Aldosteron* (RAA) (Izzo *et al.*, 2008).

Ginjal mengontrol tekanan darah dengan jalan mengontrol volume darah. Penurunan tekanan perfusi ginjal dan pada arteriol-arteriol ginjal menyebabkan redistribusi aliran darah intrarenal dan peningkatan reabsorpsi garam dan air serta merangsang produksi renin yang meningkatkan angiotensin II. Angiotensin II menstimulasi sintesis aldosteron produk di dalam korteks adrenal yang menyebabkan peningkatan absorpsi natrium dan volume darah intravaskuler serta mengakibatkan peningkatan resistensi perifer pembuluh darah (Katzung, 2012).

### **2.2.5 Diagnosis Hipertensi**

Hipertensi dan kelainan darah didiagnosis dengan pengukuran tekanan darah secara langsung. Pengukuran tekanan darah dilakukan saat pasien dalam keadaan tenang dan tidak merokok atau mengonsumsi kafein selama 30 menit terakhir (Porth and Matfin, 2009).

Pasien dalam keadaan tenang yang dimaksud adalah pasien yang sudah beristirahat selama lima menit atau lebih setelah beraktivitas. Diagnosis hipertensi ditegakkan bila dalam pengukuran berulang tersebut diperoleh nilai rata-rata tekanan darah sistolik 140mmHg atau lebih dan tekanan diastoliknya 90 mmHg atau lebih selama 6 bulan pemantauan atau bila tekanan darah sistolik dan diastolik pasien yang diukur selama 24 jam adalah 130 mmHg dan 80 mmHg atau lebih (Porth and Matfin, 2009).

#### **2.2.6 Manifestasi Klinis**

Pada pemeriksaan fisik, tidak dijumpai kelainan apapun selain tekanan darah yang tinggi, tetapi dapat pula ditemukan perubahan pada retina, seperti perdarahan, eksudat, penyempitan pembuluh darah dan pada kasus berat dapat ditemukan edema pada pupil (edema pada diskus optikus).

Menurut Price (2015), gejala hipertensi antara lain sakit kepala bagian belakang, kaku kuduk, sulit tidur, gelisah, kepala pusing, dada berdebar-debar, sesak nafas, berkeringat dan pusing.

Gejala-gejala penyakit yang biasa terjadi baik pada penderita hipertensi maupun pada seseorang dengan tekanan darah yang normal yaitu sakit kepala, gelisah, jantung berdebar, perdarahan hidung, sulit tidur, sesak nafas, cepat marah, telinga berdenging, tengkuk terasa berat, berdebar dan sering kencing di malam

hari. Gejala akibat komplikasi hipertensi yang pernah dijumpai meliputi gangguan penglihatan, saraf, jantung, fungsi ginjal dan gangguan serebral (otak) yang mengakibatkan kejang dan perdarahan pembuluh darah otak yang mengakibatkan kelumpuhan dan gangguan kesadaran hingga koma (Cahyono, 2008). Corwin menyebutkan bahwa sebagian besar gejala klinis timbul setelah mengalami hipertensi bertahun-tahun adalah nyeri kepala saat terjaga, kadang disertai mual dan muntah yang disebabkan oleh peningkatan tekanan darah intrakardial (Corwin, 2005).

### **2.2.7 Komplikasi Hipertensi**

Menurut Elisabeth J Corwin, komplikasi hipertensi terdiri dari stroke, infark miokard, gagal ginjal, ensefalopati (kerusakan otak) dan *Pregnancy-Included Hypertension* (PIH) (Corwin, 2005).

#### **2.2.7.1 Stroke**

Stroke adalah gangguan fungsional otak fokal maupun global akut, lebih dari 24 jam yang berasal dari fokal aliran darah otak dan bukan disebabkan oleh gangguan peredaran darah. Stroke dengan defisit neurologik yang terjadi tiba-tiba dapat disebabkan oleh iskemia atau perdarahan otak. Stroke iskemik disebabkan oleh oklusi fokal pembuluh darah yang menyebabkan turunnya suplai oksigen dan glukosa ke bagian otak yang mengalami stroke (Hacke, 2003).

#### **2.2.7.2 Infark Miokardium**

*Infark miokard* dapat terjadi apabila arteri koroner yang aterosklerotik tidak dapat mensuplai cukup oksigen ke miokardium atau apabila terbentuk trombus yang kronik dan menyumbat aliran darah melalui pembuluh tersebut. Akibat

hipertensi kronik dan hipertensi ventrikel, maka kebutuhan oksigen miokardium mungkin tidak dapat dipenuhi dan dapat terjadi iskemia jantung yang menyebabkan infark. Demikian juga, hipertrofi dapat menimbulkan perubahan-perubahan waktu hantaran listrik melintasi ventrikel sehingga terjadi disritmia, hipoksia jantung dan peningkatan resiko pembentukan bekuan (Corwin, 2005).

#### 2.2.7.3 Gagal Ginjal

Gagal ginjal merupakan suatu keadaan klinis kerusakan pada ginjal yang progresif dan *irreversible* dari berbagai penyebab, salah satunya pada bagian yang menuju kardiovaskuler. Mekanisme terjadinya hipertensi pada gagal ginjal kronik oleh karena penimbunan garam dan air atau sistem *Renin-Angiotensin-Aldosteron* (RAA) (Chung, 1995).

#### 2.2.7.4 Ensefalopati (kerusakan otak)

Ensefalopati (kerusakan otak) dapat terjadi terutama pada hipertensi maligna (hipertensi yang meningkat cepat). Tekanan yang sangat tinggi pada kelainan ini menyebabkan peningkatan tekanan kapiler dan mendorong kedalam ruang intersitium di seluruh susunan saraf pusat. Neuron-neuron di sekitar kolaps yang dapat menyebabkan ketulian, kebutaan dan tidak jarang juga koma serta kematian mendadak. Keterikatan antara kerusakan otak dengan hipertensi, bahwa hipertensi beresiko 4 kali terhadap kerusakan otak dibanding dengan orang yang tidak menderita hipertensi (Corwin, 2005).

### **2.2.8 Penatalaksanaan Hipertensi**

#### 2.2.8.1 Pengendalian Faktor Resiko

Pengendalian faktor resiko penyakit jantung koroner yang dapat saling berpengaruh terhadap terjadinya hipertensi, hanya terbatas pada faktor resiko yang dapat diubah, dengan usaha-usaha sebagai berikut:

1. Mengatasi resiko obesitas

Obesitas bukanlah penyebab hipertensi, akan tetapi prevalensi hipertensi pada obesitas jauh lebih besar. Resiko relatif untuk menderita hipertensi pada orang-orang yang gemuk 5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan orang yang berbadan normal. Sedangkan pada penderita hipertensi ditemukan sekitar 20-33% memiliki berat badan lebih (*overweight*). Dengan demikian, obesitas harus dikendalikan dengan menurunkan berat badan (Depkes, 2006). Beberapa studi menunjukkan bahwa seseorang yang mempunyai kelebihan berat badan lebih dari 20% dan hiperkolesterol mempunyai resiko yang lebih besar terkena hipertensi (Rahajeng, 2009).

2. Mengurangi asupan garam di dalam tubuh

Nasehat pengurangan garam harus memperhatikan kebiasaan makan penderita. Pengurangan asupan garam secara drastis akan sulit dirasakan. Batasi sampai dengan kurang dari 5 gram (satu sendok teh) perhari pada saat memasak (Depkes, 2006).

3. Ciptakan keadaan rileks

Berbagai cara relaksasi seperti meditasi, yoga atau hipnosis dapat mengontrol sistem saraf yang akan menurunkan tekanan darah (Depkes, 2006).

4. Melakukan olahraga teratur

Berolahraga seperti senam aerobik atau jalan cepat selama 30-45 menit sebanyak 3-4 kali dalam seminggu, diharapkan dapat menambah kebugaran dan memperbaiki metabolisme tubuh yang akhirnya dapat mengontrol tekanan darah (Depkes, 2006).

#### 5. Berhenti merokok

Merokok dapat menambah kekakuan pembuluh darah sehingga dapat memperburuk hipertensi. Zat-zat kimia seperti nikotin dan karbon monoksida yang dihisap melalui rokok yang masuk ke dalam aliran darah dapat merusak jaringan endotel pembuluh darah arteri yang mengakibatkan proses aterosklerosis dan peningkatan tekanan darah. Merokok juga dapat meningkatkan denyut jantung dan kebutuhan oksigen untuk disuplai ke otot-otot jantung. Merokok pada penderita hipertensi semakin meningkatkan resiko kerusakan pada pembuluh darah arteri.

#### 6. Mengurangi konsumsi alkohol

Hindari konsumsi alkohol berlebihan:

Laki-laki : tidak lebih dari 2 gelas per hari

Perempuan : tidak lebih dari 1 gelas per hari

#### 2.2.8.2 Terapi Farmakologi

##### 2.2.8.2.1 *First Line Therapy*

Obat yang digunakan sebagai *First Line Therapy* dalam DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi menurut standar yang dikeluarkan ADA meliputi golongan di bawah ini :

#### 1. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)



Mekanisme kerja penghambat ACEI sebagai terapi utama DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi yaitu menghambat perubahan Angiotensin I menjadi Angiotensin II sehingga mengakibatkan dilatasi perifer dan mengurangi resistensi ferifer yang efeknya dapat menurunkan tekanan darah. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor poten yang mampu meningkatkan ekskresi dari aldosteron. Dengan aldosteron yang jumlahnya kecil bisa mengakibatkan juga adanya retensi air dan garam, hingga menaikkan tekanan darah. Golongan obat ACEI yang sering digunakan adalah captopril. Dosis awal pada hipertensi adalah 12,5 mg dua kali sehari. Jika digunakan dengan obat diuretik atau pasien dengan usia lanjut dosis awal adalah 6,25 mg dua kali sehari (dosis pertama sebelum tidur), dosis penunjang lazim 25 mg dua kali sehari, dosis maksimal 50 mg dua kali sehari (jarang tiga kali sehari pada hipertensi berat (BPOM, 2008)).

## 2. Angiotensin Reseptor Blockers (ARB's)

Angiotensin dihasilkan oleh 2 jalur enzimatik yaitu melalui sistem angiotensin-aldosteron atau yang dikenal dengan *Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS)* yang dihambat oleh ACEI dan suatu enzim yaitu *Angiotensin I Convertase (human chynase)*.

Angiotensin receptor blockers berperan dalam menghambat jalur yang kedua. Angiotensin reseptor blockers (misalnya losartan) bekerja dengan menurunkan tekanan darah dengan memblokir reseptor Angiotensin II (AT<sub>2</sub>) yang berada di otak, ginjal, miocardium, dan kelenjar adrenal. Obat ini mempunyai sifat yang sama dengan ACEI tetapi tidak menyebabkan batuk karena tidak mencegah degradasi bradikinin (Neal, 2005). Losartan, irbesartan,

dan valsartan adalah pemblok reseptor angiotensin II. Penggunaan obat ini harus hati-hati pada stenosis arteri ginjal, sangat dianjurkan untuk pemantauan kadar kalium plasma terutama pada pasien lansia dan pasien gagal ginjal. Pada losartan dosis yang digunakan biasanya 50 mg sekali sehari (usia lanjut di atas 70 th, gangguan fungsi ginjal sedang sampai berat, depleksi cairan, dimulai dengan 25 mg sekali sehari), bila perlu tingkatkan dosis setelah berminggu-minggu menjadi 100 mg sekali sehari (BPOM, 2008).

#### 2.2.8.2.2 *Second Line Therapy*

##### 1. Diuretik

Mekanisme kerja diuretik dalam menurunkan tekanan darah yaitu dengan mengeksresi cairan dan elektrolit melalui ginjal, sehingga menyebabkan penurunan volume darah yang berefek pada penurunan *cardiac output* yang berakibat dengan menurunnya tekanan darah. Penggunaan bersama dengan NSAID's (non steroid antiinflammatory drugs) dapat menurunkan efek dari diuretik (Rudnik, 2001). Obat diuretik digolongkan menjadi tiga, yaitu diuretik thiazide (hidroklortiazide/ HCT), diuretik lengkungan/kuat (furosemid) dan diuretik hemat kalium (spironolakton). Diuretik thiazide banyak digunakan untuk pasien gagal jantung ringan atau sedang dan digunakan untuk hipertensi dalam bentuk tunggal pada pengobatan hipertensi ringan atau kombinasi dengan obat lain untuk pengobatan hipertensi berat. Diberikan dengan dosis 2,5 mg pada pagi hari (BPOM, 2008). Diuretik kuat digunakan dalam pengobatan gagal jantung kronik, menurunkan tekanan darah terutama pada hipertensi yang resisten terhadap terapi thiazide. Diuretik kuat yang digunakan misalnya furosemid dan bumetanid, keduanya bekerja dalam waktu 1 jam setelah

pemberian oral dan efek berakhir setelah 6 jam sehingga perlu diberikan dua kali sehari. Pada furosemid dosis awal diberikan 40 mg pada pagi hari saja, penunjang 20-40 mg sehari ditingkatkan sampai 80 mg sehari pada edema yang resisten (BPOM, 2008). Diuretik hemat kalium menyebabkan retensi kalium digunakan sebagai alternatif yang lebih efektif sebagai suplementasi kalium pada penggunaan thiazide atau diuretik kuat. Contohnya amilorid dan triamteren. Dosis awal pemberian amilorid hidroklorida 10 mg sehari atau 5 mg dua kali sehari, maksimal 20 mg sehari. Dengan diuretik lain, gagal jantung kongesif dan hipertensi dosis awal 5-10 mg sehari (BPOM, 2008).

## 2. B-Blocker

Beta blocker dapat menurunkan tekanan darah melalui penurunan *cardiac output*. Beta blocker cenderung meningkatkan trigliserida serum dan menurunkan kadar kolesterol HDL. Penggunaan bersamaan dengan digoxin dapat menyebabkan bertambahnya efek *heart rate*. Penggunaan bersama sulfonilurea dapat menyebabkan penurunan efek dari sulfonilurea (Rudnik, 2001). Obat yang sering digunakan dalam pengobatan hipertensi adalah atenolol dan propranolol. Dosis propranolol pada hipertensi adalah 80 mg dua kali sehari, hipertensi portal dosis awal adalah 40 mg sehari, tingkatkan menjadi 80 mg dua kali sehari sesuai frekuensi jantung, dosis maksimal 160 mg dua kali sehari. Pada atenolol dosis diberikan 50 mg sehari (BPOM, 2008).

## 3. Calcium Channel Blocker (CCB)

Mekanisme kerja obat golongan CCB adalah menghambat masuknya ion Ca sehingga menyebabkan relaksasi otot polos arteriol. Hal ini menyebabkan turunnya resistensi perifer dan menyebabkan turunnya tekanan darah. Efek dari

CCB akan menurun jika diberikan secara bersamaan dengan suplemen kalsium (Rudnik, 2001). Obat jenis ini yang sering digunakan adalah verapamil, nifedipin dan amlodipin. Dosis awal amlodipin untuk hipertensi atau angina 5 mg sehari, dosis maksimal 10 mg sekali sehari. Sedangkan nifedipin dosis awal yang diberikan 10 mg (usia lanjut dan gangguan hati 5 mg ) tiga kali sehari dengan atau setelah makan. Hipertensi ringan sampai sedang bahkan profilaksis angina, dapat diberikan sediaan lepas lambat 30 mg sekali sehari (tingkatkan bila perlu, maksimal 90 mg sekali sehari) atau 20 mg dua kali sehari dengan atau setelah makan (awalnya 10 mg dua kali sehari, dosis penunjang lazim 10-40 mg dua kali sehari) (BPOM, 2008).

### **2.3 Patofisiologi Diabetes Melitus Dengan Komplikasi Hipertensi**

Patofisiologi DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi berhubungan dengan resistensi insulin, abnormalitas pada sistem renin-angiotensin dan konsekuensi metabolik yang meningkatkan resiko morbiditas. Ketika kondisi hiperinsulinemia tidak dapat mengatasi hiperglikemia, maka kondisi tersebut dinyatakan sebagai resistensi insulin. Tingginya kadar insulin dalam darah menyebabkan terganggunya proses homeostatis tubuh dalam sistem renin-angiotensin yang berdampak pada peningkatan absorpsi natrium di tubulus ginjal yang menstimulasi produksi renin hingga terjadi peningkatan tekanan darah serta meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatis (Mutmainah, 2013). Selain substansi mekanisme tersebut, hiperglikemia pada pasien DM dapat menyebabkan abnormalitas metabolik pada sel endotelial. Sel endotelial tersebut berfungsi sebagai penghasil beberapa substansi bioaktif yang mengatur struktur pembuluh

darah. Beberapa substansi tersebut antara lain nitrit oksida, prostaglandin, endothelin, dan angiotensin II (Rodbard *et al.* , 2008).

Nitrit oksida berperan dalam menghambat aterogenesis dan melindungi pembuluh darah. Namun , pada individu dengan DM, bioavailabilitas endothelium yang diperoleh dari nitrit oksida tersebut cenderung menurun. Selain itu, sintesis endothelium pada pasien DM terhambat, aktivasi melambat dan peningkatan superoksid anion, yaitu substansi oksigen reaktif yang merusak susunan nitrit oksida. Produksi nitrit oksida juga dihambat resistensi insulin yang menyebabkan pelepasan asam lemak berlebih pada jaringan adiposa. Asam lemak bebas, aktivasi protein kinase C, menghambat *phosphatidylinositol-3* dan meningkatkan spesies oksigen reaktif. Keseluruhan proses ini menyebabkan bioavailabilitas endothelial menurun pada pasien DM dan terjadi peningkatan kekakuan pada pembuluh darah (Rodbard *et al.*, 2008).

## **2.4 Penatalaksanaan Terapi Pasien DM tipe 2 Dengan Komplikasi Hipertensi**

### **2.4.1 Tujuan Terapi**

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

1. Jangka pendek : menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi resiko komplikasi akut.
2. Jangka panjang : mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati, makroangiopati.

3. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunnya morbiditas dan mortalitas DM (Perkeni, 2015).

Untuk mencapai tujuan tersebut perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif (Perkeni, 2015).

#### **2.4.2 Sasaran Terapi**

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

#### **2.4.3 Strategi Terapi**

Strategi terapi dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu terapi non-farmakologi dan terapi farmakologi.

##### **2.4.3.1 Terapi Non-Farmakologi**

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

1. Pengurangan berat badan
2. Mengurangi asupan garam (natrium)
3. Melakukan olahraga teratur
4. Tidak mengkonsumsi alkohol (Saseen dan Carter, 2005).

##### **2.4.3.2 Terapi Farmakologi**

Semua pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi dapat diterapi dengan regimen antihipertensi meliputi ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*) atau ARB's (*Angiotensin Receptor Blockers*), selain itu data menunjukkan bahwa ACE inhibitor dapat menurunkan resiko kardiovaskuler pada pasien dengan penyakit jantung. Penelitian menunjukkan dengan adanya penggunaan ACEI terdapat pengurangan resiko kardiovaskuler, sedangkan pada penggunaan ARB's terdapat resiko dari disfungsi ginjal pada pasien dengan DM tipe 2 (Saseen dan Carter, 2005).

## **2.5 Pengertian Apotek Rawat Jalan JKN RSSA Malang**

Unit Pelayanan Farmasi JKN merupakan unit pelaksanaan farmasi yang ditujukan untuk pasien rawat jalan di Rumah Sakir Dr. Saiful Anwar Malang yang melayani resep terkait dengan obat dan alat kesehatan. Adapun pelayanan kefarmasian UPF JKN terdiri dari pelayanan farmasi klinis dan manajemen farmasi dalam pengelolaan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai.

Unit Pelayanan farmasi JKN dikhususkan untuk pasien yang terdaftar sebagai anggota BPJS (Badan Penyelenggara Jaminan Sosial). Berdasarkan UU No. 40 tahun 2004 tentang Sistem Jaminan Sosial Nasional (SJSN) dan UU No. 24 tahun 2011 tentang BPJS ditetapkan pada tanggal 1 Januari 2014 bahwa seluruh peserta ASKES dan Jamkesmas digabung dalam sistem JKN. Peresepan di UPF JKN berpedoman pada Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.328/MENKES/SK/VIII/2013 tentang Formularium Nasional, apabila obat

yang diresepkan tidak masuk FORNAS dan harus diberikan kepada pasien, maka harus ada persetujuan KFT dan komite medik.

UPF JKN melayani pasien setiap hari Senin sampai dengan hari Jumat dimulai pukul 07.00-21.00 WIB dan hari Sabtu pukul 10.00-14.00 WIB. Rata-rata jumlah resep yang dilayani UPF JKN sekitar 500-1000 lembar resep perhari. UPF JKN harus memberikan pelayanan obat dan alat kesehatan yang bermutu, efektif dan aman (tepat pasien, tepat dosis, tepat indikasi, tepat obat dan waspada efek samping) untuk mencapai *outcome* terapi yang optimal. UPF JKN melayani pasien dari berbagai poli yang ada di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang, yaitu antara lain:

1. Poli Mata
2. Poli Bedah
3. Poli THT
4. Poli *Obgyn*
5. Poli Anak
6. Poli Bedah Onkologi
7. Poli Neurologi
8. Poli Penyakit dalam
9. Poli Paru
10. Poli Kulit dan Kelamin
11. Poli Gigi dan Mulut
12. Poli Psikiatri
13. Poli Komplementer
14. Poli VCT



## **2.6 Pengobatan Rasional**

Penggunaan obat secara rasional (POR) atau Rational Use of Medicine (RUM) adalah apabila pasien menerima pengobatan sesuai dengan kebutuhan klinisnya, dalam dosis yang sesuai dengan kebutuhan, dalam periode waktu yang sesuai dan dengan biaya yang terjangkau oleh dirinya dan kebanyakan masyarakat. Dengan empat kata kunci yaitu kebutuhan klinis, dosis, waktu dan biaya yang sesuai, POR merupakan upaya intervensi untuk mencapai pengobatan yang efektif (Depkes RI, 2006).

Penggunaan obat dapat didefinisikan rasionalitasnya dengan menggunakan indikator 8 tepat dan 1 waspada. Indikator 8 tepat dan 1 waspada tersebut adalah tepat diagnosis, tepat pemilihan obat, tepat indikasi, tepat pasien, tepat dosis, tepat cara dan lama pemberian, tepat harga, tepat informasi dan waspada terhadap efek samping obat (Depkes RI, 2006). Penggunaan obat yang dapat dianalisis adalah penggunaan obat melalui bantuan tenaga kesehatan maupun swamedikasi oleh pasien. Berikut ini adalah penjabaran dari indikator rasionalitas obat yaitu 8 tepat dan 1 waspada:

### **1. Tepat Diagnosis**

Penggunaan obat harus berdasarkan penegakkan diagnosis yang tepat. Ketepatan diagnosis menjadi langkah awal dalam sebuah proses pengobatan karena ketepatan pemilihan obat dan indikasi akan tergantung pada diagnosis penyakit pasien. Contoh misalnya pada pasien diare yang disebabkan Amoebiasis maka akan diberikan metronidazole. Jika dalam proses penegakkan diagnosisnya tidak dikemukakan penyebabnya adalah Amoebiasis,

terapi tidak akan menggunakan metronidazole. Pada pengobatan oleh tenaga kesehatan, diagnosis merupakan wilayah kerja dokter. Sedangkan pada swamedikasi, apoteker mempunyai peran sebagai *second opinion* untuk pasien yang telah memiliki *self-diagnosis*.

## 2. Tepat Pemilihan Obat

Berdasarkan diagnosis yang tepat maka harus dilakukan pemilihan obat yang tepat. Pemilihan obat yang tepat dapat ditimbang dari ketepatan kelas terapi dan jenis obat yang sesuai dengan diagnosis. Selain itu, obat juga harus terbukti manfaat serta keamanannya. Selain itu obat juga harus merupakan jenis yang paling mudah didapatkan. Jenis obat yang akan digunakan pasien jumlahnya juga harus seminimal mungkin.

## 3. Tepat Indikasi

Pasien diberikan obat dengan indikasi yang benar sesuai dengan diagnosis dokter.

## 4. Tepat Pasien

Obat yang akan digunakan oleh pasien harus mempertimbangkan kondisi individu yang bersangkutan. Riwayat alergi, adanya penyakit penyerta seperti kelainan ginjal atau kerusakan hati, serta kondisi khusus misalnya hamil, laktasi, balita dan lansia harus dipertimbangkan dalam pemilihan obat.

## 5. Tepat Dosis

Dosis obat yang digunakan harus sesuai dengan *range* terapi obat tersebut. Obat mempunyai karakteristik farmakodinamik maupun farmakokinetik yang akan mempengaruhi kadar obat di dalam darah atau efek

terapi obat. Dosis juga harus disesuaikan dengan kondisi pasien dari segi usia, berat badan, maupun kelainan kelamin tertentu.

#### 6. Tepat Cara dan Lama Pemberian Obat

Cara pemberian yang tepat harus mempertimbangkan keamanan dan kondisi pasien. Hal ini juga akan berpengaruh pada bentuk sediaan dan pemberian obat.

#### 7. Tepat Informasi

Informasi yang tepat dan benar dalam penggunaan obat sangat penting dalam menunjang keberhasilan terapi.

#### 8. Tepat Harga

Penggunaan obat tanpa indikasi yang jelas atau untuk keadaan yang sama sekali tidak memerlukan terapi obat merupakan pemborosan dan sangat membebani pasien, termasuk peresepan obat yang mahal

#### 9. Waspada efek samping

Pemberian obat potensial akan menimbulkan efek samping, yaitu efek yang tidak diinginkan yang bisa timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi.

## **2.7 Interaksi Obat**

### **2.7.1 Definisi Interaksi Obat**

Interaksi obat adalah suatu faktor yang dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan. Interaksi obat dapat terjadi jika efek salah satu obat berubah

karena keadaan obat lain, makanan, minuman, atau berbagai agen kimia lingkungan (Stockley, 2010). Interaksi obat dapat juga didefinisikan sebagai suatu perubahan atau efek yang terjadi ketika obat tersebut digabungkan dengan pemakaian obat lain, makanan, obat-obatan tradisional ataupun senyawa kimia yang lain. Interaksi obat merupakan efek suatu obat yang disebabkan bila dua obat atau lebih berinteraksi dan dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap suatu pengobatan. Hasilnya berupa peningkatan atau penurunan efek yang dapat mempengaruhi *outcome* terapi pasien (Yasin *et al.*, 2005).

Tidak semua interaksi obat membawa pengaruh yang merugikan, beberapa justru diambil manfaatnya dalam praktek pengobatan, misalnya saja peristiwa interaksi antara probenesid dengan penisilin, dimana probenesid akan menghambat sekresi penisilin di tubuli ginjal, sehingga akan memperlambat ekskresi penisilin dan mempertahankan penisilin lebih lama dalam tubuh.

Menurut Tatro (2006), interaksi obat dapat terjadi minimal melibatkan 2 jenis obat, yaitu :

1. Obat objek, yaitu obat yang aksinya atau efeknya dipengaruhi atau diubah oleh obat lain.
2. Obat presipitan, yaitu obat yang mempengaruhi atau mengubah aksi atau efek obat lain.

### **2.7.2 Onset Interaksi Obat**

Onset interaksi obat merupakan alat ukur untuk melihat seberapa cepat efek klinis interaksi obat yang dapat terjadi untuk menentukan *urgensi* interaksi dengan

tindakan pencegahan untuk dapat menghindari konsekuensi dari interaksi obat itu (Tatro, 2006). Dua level onset yang digunakan adalah :

1. *Rapid* (cepat) adalah efek akan terlihat dalam waktu 24 jam dari pemberian obat. Tindakan segera perlu dilakukan untuk menghindari efek interaksi.
2. *Delayed* (lambat) adalah ketika efek tidak akan terlihat sampai obat yang berinteraksi selama beberapa hari atau minggu. Tidak memerlukan tindakan segera.

### **2.7.3 Mekanisme Interaksi Obat**

Berdasarkan mekanismenya, interaksi obat dapat dibagi menjadi 2 yaitu :

#### **2.7.3.1 Interaksi Farmakokinetik**

Yaitu merupakan interaksi yang terjadi apabila suatu obat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme (biotransformasi) dan eliminasi obat lain. Absorpsi dapat diubah apabila obat pengubah pH atau motilitas diberikan secara bersamaan. Sedangkan perubahan distribusi dapat disebabkan oleh kompetisi untuk ikatan protein (ikatan obat sulfa dan bilirubin pada albumin) atau pada penggeseran dari tempat ikatan-jaringan (digitalis dan pemblok kanal kalsium atau kuinidin). Pada perubahan metabolisme (biotransformasi), sebagai contoh induksi digambarkan dengan jelas oleh pengobatan antikonsulvan utama yaitu fenitoin, karbamazepin, dan interaksi barbiturat, sedangkan inhibisi dapat ditimbulkan oleh antimikroba kuinolon makrorolida, dan golongan azol. Pada perubahan eliminasi dapat pula dimodifikasi oleh obat pengubah pH urin, seperti pada inhibitor karbonat anhidrase, atau mengubah jalur sekresi dan reabsorpsi,

seperti yang disebabkan oleh probenesid. Interaksi farmakokinetika secara umum dapat menyebabkan perubahan konsentrasi obat aktif atau metabolit dalam tubuh, yang memodifikasi respon terapeutik yang diharapkan (Ganiswara, 1995).

#### 2.7.3.2 Interaksi Farmakodinamik

Interaksi ini bisa terjadi antara obat-obat yang mempunyai efek samping serupa atau berlawanan. Interaksi farmakodinamik ini disebabkan oleh kompetisi pada tiap-tiap reseptor yang sama atau terjadi antara obat-obat yang bekerja pada sistem fisiologis yang sama. Interaksi ini dapat diekstrapolasi ke obat lain yang tergolong dengan obat yang berinteraksi, karena penggolongan obat memang berdasarkan persamaan efek farmakodinamiknya. Disamping itu, kebanyakan efek farmakodinamik dapat diramalkan kejadiannya, karena itulah dapat dihindarkan bila dokter mengetahui mekanisme kerja obat yang bersangkutan (Ganiswara, 1995).

#### 2.7.3.3 Interaksi Farmasetik

Interaksi farmasetik adalah interaksi yang terjadi akibat adanya perubahan baik secara kimiawi maupun fisika antara dua obat atau lebih yang dapat diketahui secara langsung serta dapat mengakibatkan aktivitas farmakologik obat tersebut berubah. Contoh terjadinya interaksi farmasetik yaitu berupa pengendapan, perubahan warna dan lain-lain (Gitawati, 2008).

### **2.7.4 Tipe Interaksi Obat**

Menurut Hussar (2007), tipe interaksi obat dibedakan menjadi 3 macam yaitu :

1. Duplikasi adalah ketika dua obat yang sama efeknya diberikan, efek samping mungkin dapat meningkat.
2. *Opposition* adalah ketika dua obat dengan aksi yang berlawanan diberikan bersamaan dapat berinteraksi, akibatnya akan menurunkan efektivitas obat salah satu atau keduanya.
3. *Alteration* adalah ketika suatu obat mungkin diubah melalui absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi oleh obat lain.

### **2.7.5 Tingkat Keparahan**

Tingkat keparahan interaksi obat dapat diklasifikasikan ke dalam tiga tingkatan yaitu *minor*, *moderate* dan *mayor*.

#### **1. Keparahan *minor***

Sebuah interaksi termasuk kedalam keparahan *minor* jika interaksi mungkin terjadi tetapi dipertimbangkan signifikan potensial berbahaya terhadap pasien jika terjadi kelalaian. Contohnya adalah penurunan absorpsi ciprofloxacin oleh antasida ketika dosis diberikan kurang dari dua jam sesudahnya (Bailie, 2004).

#### **2. Keparahan *moderate***

Sebuah interaksi termasuk kedalam keparahan *moderate* jika satu dari bahaya potensial mungkin terjadi pada pasien dan beberapa tipe intervensi/monitor sering diperlukan. Efek interaksi *moderate* mungkin menyebabkan perubahan status klinis pasien, yang menyebabkan perawatan

tambahan, dan atau perpanjangan lama tinggal di rumah sakit. Contohnya adalah dalam kombinasi vankomisin dan gentamisin perlu dilakukan monitoring nefrotoksisitas (Bailie, 2004).

### 3. Keparahan *mayor*

Sebuah interaksi termasuk kedalam keparahan *mayor* jika terdapat probabilitas yang tinggi kejadian yang membahayakan pasien termasuk kejadian yang menyangkut nyawa pasien dan terjadinya kerusakan permanen (Bailie, 2004).

#### **2.7.6 Dokumentasi Interaksi**

Menurut Tatro (2010), kejadian interaksi obat berdasarkan dokumentasi interaksi diklasifikasikan menjadi lima, yaitu:

1. *Established* yaitu interaksi obat yang sudah sangat jelas terjadi dan telah terbukti muncul pada suatu penelitian terkontrol.
2. *Probable* yaitu interaksi obat yang kemungkinan besar terjadi, namun belum terbukti secara klinis.
3. *Suspected* yaitu interaksi obat yang diduga dapat terjadi karena terdapat beberapa data valid, namun perlu penelitian lebih lanjut.
4. *Possible* yaitu interaksi obat dapat terjadi tetapi data yang ada sangat terbatas.
5. *Unlikely* yaitu interaksi obat yang kemungkinan terjadinya masih meragukan karena tidak ada bukti yang cukup mendukung tentang adanya perubahan efek klinis.



### 2.7.7 Interaksi Obat Antidiabetes dan Obat Antihipertensi

Tabel 2.2 Interaksi Obat Antidiabetes dan Obat Antihipertensi

Mekanisme	Obat A	Obat B	Efek
Farmakodinamik	Glimepirid	Bisoprolol Propranolol	Dapat meningkatkan terjadinya hipoglikemi
		Captopril Lisinopril Ramipril	Peningkatan sementara sensitivitas insulin oleh ACE inhibitor
	Glimepirid	Amlodipin Nifedipin	Antagonis kalsium menghambat kerja sulfonilurea sehingga berkurang efeknya
	Glimepirid	Furosemid	Furosemid dapat menurunkan toleransi glukosa, mengakibatkan hiperglikemia walaupun telah diberikan glimepirid
	Gliklazida	Bisoprolol	Dapat meningkatkan resiko

		Propanolol	terjadinya hipoglikemia
		Karvedilol	
	Gliklazida	Captopril	Peningkatan sementara sensitivitas insulin oleh ACE inhibitor
		Lisinopril	
		Ramipril	
	Gliklazida	Amlodipin	Antagonis kalsium menghambat kerja sulfonilurea sehingga berkurang efeknya
	Metformin	Bisoprolol	Dapat meningkatkan resiko terjadinya hipoglikemia
		Propanolol	
		Karvedilol	
	Metformin	Amlodipin	Antagonis kalsium dapat menurunkan efek metformin
		Nifedipin	
Farmakokinetik	Metformin	Furosemid	Furosemid dapat meningkatkan kadar Metformin saat penggunaan bersama sehingga menyebabkan hipoglikemia

---

## 2.8 Pengertian Polifarmasi

Polifarmasi adalah penggunaan lima obat atau lebih secara bersamaan pada pasien yang sama (Kurniawan, 2010). Kejadian ini merupakan salah satu permasalahan terkait terapi obat yang sulit dihindari khususnya pada penderita penyakit kronis seperti hipertensi dan diabetes, karena penggunaan beberapa obat pada pasien tersebut digunakan sebagai upaya mengatasi atau mencegah terjadinya komplikasi. Resiko yang ditimbulkan pada praktek polifarmasi ini

adalah meningkatnya kejadian efek samping dan kejadian interaksi obat (Rambadhe, 2012).

## **2.9 Pencegahan Interaksi Obat**

Untuk mencegah atau mengurangi terjadinya interaksi obat yang tidak dikehendaki dan mungkin dapat bersifat fatal, beberapa hal berikut dapat dipertimbangkan (Fradgley, 2003):

### **1. Menghindari kombinasi obat yang berinteraksi**

Jika resiko interaksi pemakaian obat lebih besar daripada manfaatnya, maka harus dipertimbangkan untuk memakai obat pengganti. Pemilihan obat pengganti tergantung pada apakah interaksi obat tersebut merupakan interaksi yang berkaitan dengan kelas terapi obat tersebut atau merupakan efek obat yang spesifik.

### **2. Penyesuaian dosis obat**

Jika interaksi obat meningkatkan atau menurunkan efek obat maka perlu dilakukan modifikasi dosis salah satu atau kedua obat untuk mengimbangi kenaikan atau penurunan efek obat tersebut. Penyesuaian dosis diperlukan pada saat mulai atau menghentikan penggunaan obat yang berinteraksi.

### **3. Pemantauan pasien**

Jika kombinasi yang saling berinteraksi diberikan, maka diperlukan pemantauan pasien. Keputusan untuk memantau atau tidak tergantung pada berbagai faktor, seperti karakteristik pasien, penyakit lain yang diderita pasien, waktu mulai menggunakan obat yang menyebabkan interaksi dan waktu timbulnya reaksi interaksi obat.

#### 4. Monitoring interaksi

Melakukan monitoring terhadap kejadian interaksi (misal terhadap tanda, gejala, uji laboratorik) sehingga dapat cepat terdeteksi dan diambil tindakan yang memadai seperti menyesuaikan dosis atau menghentikan salah satu atau semua obat yang digunakan.

5. Memberi jarak waktu minum antara obat-obat yang kemungkinan terjadi interaksi dan minum obat menggunakan air tawar tidak dengan sari buah/jus, teh dan susu.

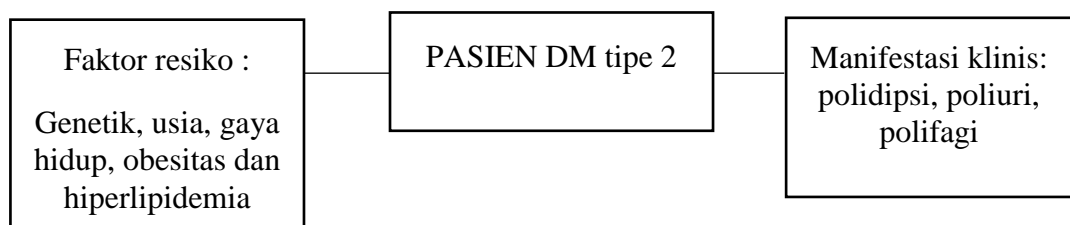
### **2.10 Studi Interaksi Diabetes Melitus**

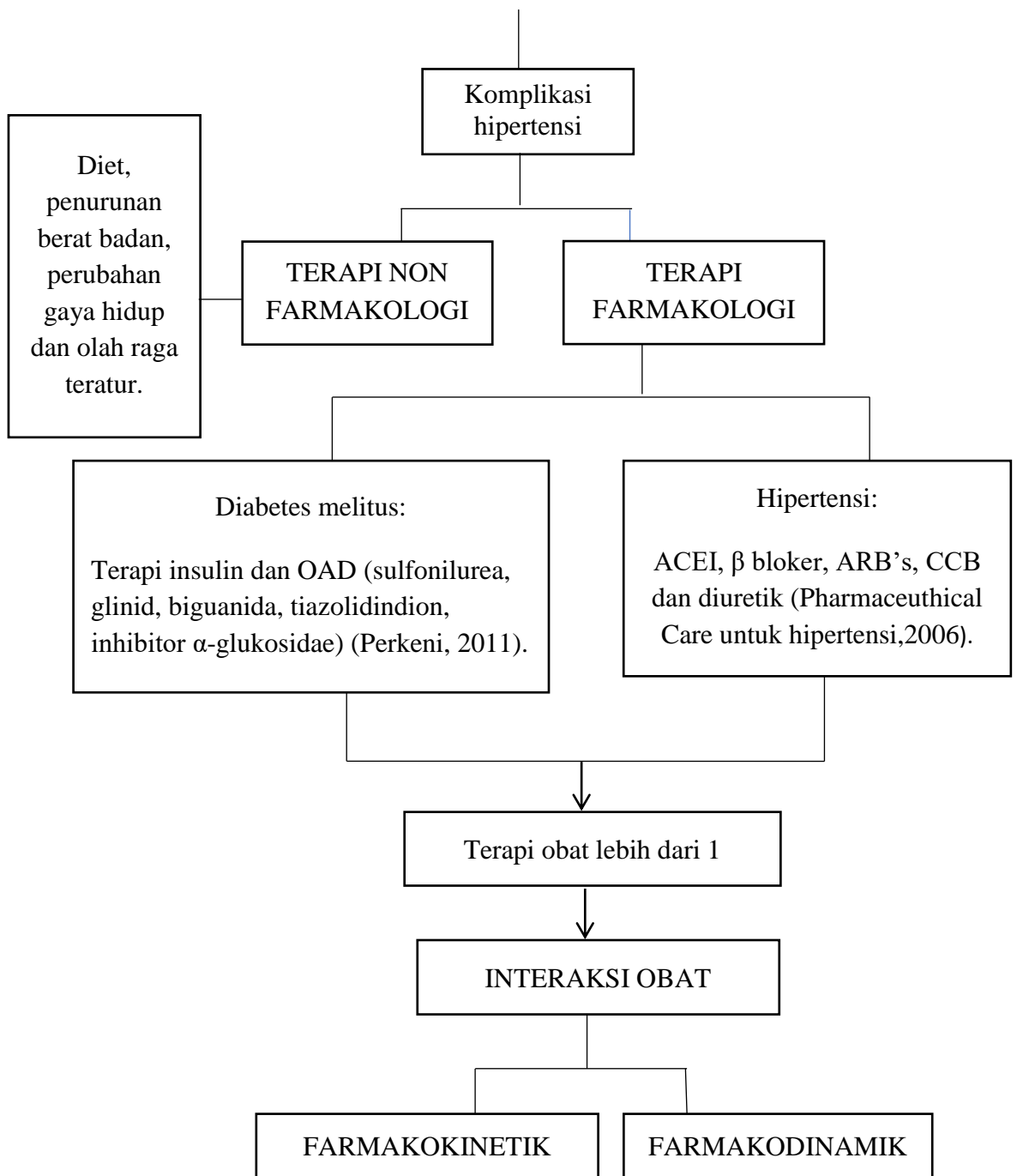
Potensi kejadian interaksi obat pada pasien DM di Indonesia dinilai cukup tinggi. Terbukti dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Pratiwi (2007) yang menunjukkan bahwa potensi interaksi antara obat antidiabetes dengan obat antidiabetes lain sebesar 7,45%, sedangkan dengan obat lain sebesar 5,9% dari 403 jenis obat yang digunakan pada 59% pasien DM di Instalasi Rawat Inap RSUD Sunan Kalijaga Tahun 2006.

Penelitian lain juga dilakukan oleh Handayani (2015), menunjukkan bahwa 65,8% dari 310 lembar resep obat antidiabetik yang diteliti berpotensi mengalami interaksi. Potensi interaksi yang paling sering terjadi pada penelitian ini adalah metformin dan akarbose dengan mekanisme interaksi terbanyak adalah interaksi farmakodinamik serta 85,8% kasus memiliki resiko terjadinya interaksi obat sebesar 10,275 kali lipat apabila pasien menerima jumlah obat  $\geq 5$ . Sedangkan menurut penelitian Utami (2013) di Pontianak menyebutkan bahwa 62,16% dari 1.435 resep pasien diabetes melitus rawat jalan berpotensi terjadi interaksi yang

terjadi yaitu farmakokinetik sebesar 13,56%, farmakodinamik sebesar 34,15% dan *unknown* sebesar 52,29% dengan jenis obat yang sering terjadi interaksi adalah metformin dan glikazid. Potensi terjadinya interaksi obat ini 6 kali lebih besar pada resep yang mengandung jumlah obat  $\geq 5$  dibandingkan dengan resep yang mengandung obat  $\leq 5$ .

## 2.11 Kerangka Konseptual





**Gambar 2.1 Kerangka Konseptual**

## **2.12 Uraian Kerangka Konseptual**

Diabetes melitus tipe 2 merupakan masalah kesehatan dunia dengan peningkatan insiden dan biaya yang tinggi dengan hasil buruk (Perkeni, 2015). Faktor resiko genetik, usia, gaya hidup, obesitas, dan penyakit seperti hiperlipidemia dapat menyebabkan DM tipe 2. DM tipe 2 ini terjadi disebabkan karena penurunan sekresi insulin dengan atau tanpa penurunan reseptor insulin sehingga menyebabkan kadar glukosa tinggi dalam darah (hiperglikemia). Hal tersebut ditandai dengan adanya polidipsi, poliuri, dan polifagia. Penderita diabetes melitus jarang ditemukan dengan penyakit tunggal, karena penderita diabetes melitus cenderung mempunyai peluang besar untuk mengalami komplikasi antara lain hipertensi, stroke, jantung koroner dan neuropati diabetik (Ndraha, 2014).

Terapi non-farmakologi dan farmakologi merupakan terapi yang digunakan untuk meregulasi kadar glukosa darah pasien DM tipe 2 dan untuk mengontrol tekanan darah pada hipertensi. Terapi suportive/non-farmakologi seperti perubahan gaya hidup pasien, penurunan berat badan, mengatur diet, dan latihan jasmani yang teratur juga akan membantu untuk menurunkan kadar glukosa darah yang juga akan berpengaruh terhadap kadar HbA1c (Perkeni, 2015). Terapi farmakologi adalah terapi dengan menggunakan obat oral antidiabetes (OAD) atau kombinasi dengan insulin dan terapi obat antihipertensi. Terapi DM tipe 2 meliputi terapi insulin dan terapi obat antidiabetes oral yakni, golongan sulfonilurea, glinid, biguanida, tiazolidindion, dan inhibitor  $\alpha$ -glukosidase (Perkeni, 2011). Sedangkan terapi hipertensi meliputi golongan ACE inhibitor,

ARB's, diuretik, beta bloker, dan CCB (Pharmaceutical Care untuk hipertensi, 2006).

Melalui data resep pasien yang sudah terdiagnosa DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi, dapat diketahui pula obat-obat yang diberikan. Penderita DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi cenderung menerima polifarmasi atau terapi lebih dari 1 obat. Semakin banyak obat yang dikonsumsi seringkali dikaitkan dengan potensi yang lebih besar untuk terjadinya interaksi obat dan efek samping. Analisis untuk mengetahui adanya interaksi obat secara farmakokinetik dan farmakodinamik pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi hipertensi ditujukan untuk mendukung keberhasilan *outcome* terapi pasien.