

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes

1. Definisi, klasifikasi dan diagnosis Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan sindrom kompleks dengan ciri-ciri hiperglikemik kronis, gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, terkait dengan defisiensi sekresi insulin (Nugroho, 2012).

ADA dalam *Standards of Medical Care in Diabetes* (2009) memberikan klasifikasi Diabetes Mellitus yang telah disahkan oleh WHO dan telah dipakai di seluruh dunia. Empat klasifikasi Diabetes Mellitus: Diabetes Mellitus tipe 1, Diabetes Mellitus tipe 2, Diabetes Mellitus Gestasional (diabetes pada kehamilan), dan Diabetes Mellitus tipe khusus lain. Dikenal 2 jenis utama Diabetes Mellitus yaitu tipe 1 dan tipe 2 (Rubenstein, *et al.*, 2007).

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) membagi alur diagnosis diabetes mellitus menjadi dua bagian berdasarkan gejala khas dan tidak khas. Gejala khas diabetes yaitu poliuria, polidipsia, polifagia, dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas. Sedangkan gejala tidak khas diabetes diantaranya ialah lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada wanita (Sudoyo, dkk, 2009).

Diagnosis berdasarkan kadar gula darah, menurut PERKENI atau anjuran ADA (2009), kriteria diabetes mellitus dari pemeriksaan tersebut adalah bila kadar glukosa darah pada waktu puasa ≥ 126 mg/dl dan kadar

glukosa darah acak atau dua jam sesudah makan lebih atau sama dengan 200 mg/dl (Tjokroprawi, 2011).

2. Etiologi

Faktor-faktor penyebab diabetes mellitus antara lain genetika, faktor keturunan memegang peranan penting pada kejadian penyakit ini. Apabila orang tua menderita penyakit diabetes mellitus maka kemungkinan keturunannya menderita diabetes mellitus menjadi lebih besar yaitu 6 kali lipat resiko diabetes.

Faktor penyebab selanjutnya yaitu virus Hepatitis B yang menyerang hati dan merusak pankreas sehingga sel beta yang memproduksi insulin menjadi rusak. Selain itu peradangan pada sel beta dapat menyebabkan sel tidak dapat memproduksi insulin.

Faktor lain yang menjadi penyebab diabetes mellitus yaitu gaya hidup, orang yang kurang gerak badan, diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat, kegemukan dan kesalahan pola makan. Kelainan hormonal, hormon insulin yang kurang jumlahnya atau tidak diproduksi (Lanywati, 2001).

3. Epidemiologi

WHO memprediksi kenaikan jumlah pengidap diabetes mellitus di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Bersamaan dengan WHO, *International Diabetes*

Federation (IDF) memprediksi kenaikan jumlah pengidap diabetes dari 7,0 juta pada tahun 2009 menjadi 12,0 juta pada tahun 2030. Meskipun terdapat perbedaan angka prevalensi, laporan keduanya menunjukkan adanya peningkatan jumlah pengidap diabetes sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2030.

Berdasarkan data Riskesdas tahun 2013, prevalensi diabetes melitus pada daerah urban sebesar 6,8% dan rural 7%, dimana pengidap diabetes laki-laki sebesar 5,6% dan perempuan 7,7%. Prevalensi diabetes berdasarkan gejala dan diagnosis sebesar 2,1%, sementara Riskesdas tahun 2007 sebesar 1,1%. Prevalensi Gula Darah Puasa (GDP) sebesar 36,6% dan prevalensi Toleransi Gula Terganggu (TGT) sebesar 29,6% (Kementrian Kesehatan RI (Kemenkes RI), 2013).

4. Patofisiologis

a. Diabetes Mellitus tipe 1

Diabetes tipe 1 tergantung insulin (*insulin dependent diabetes mellitus*, IDDM) terjadi pada 10% dari semua kasus diabetes. Secara umum, diabetes tipe ini berkembang pada anak-anak atau pada awal masa dewasa yang terjadi karena kerusakan pada sel β Langerhans akibat autoimun sehingga mengakibatkan produksi insulin berhenti atau sedikit sekali. Proses terjadinya autoimun diperantarai oleh makrofag dan limfosit T dengan autoantibodi yang bersirkulasi ke

berbagai antigen sel β (misalnya antibodi sel islet dan antibodi insulin) (Dipiro, 2009).

a. Diabetes Mellitus tipe 2

Diabetes tipe 2 tidak tergantung insulin (*non-insulin dependent diabetes mellitus*, NIDDM) terjadi pada 90% dari semua kasus diabetes. Diabetes ini disebabkan dua hal yaitu penurunan respon jaringan terhadap insulin yang dinamakan resistensi insulin dan penurunan produksi insulin akibat regulasi sekresinya terganggu (Nugroho, 2012).

Resistensi insulin ditandai dengan peningkatan lipolisis dan produksi asam lemak bebas, peningkatan produksi glukosa hepatik, dan penurunan pengambilan glukosa pada otot skelet. Disfungsi sel β mengakibatkan gangguan pada pengontrolan glukosa darah. Diabetes mellitus tipe 2 ini lebih disebabkan gaya hidup penderita diabetes (kelebihan kalori, kurangnya olahraga, dan obesitas) dibandingkan pengaruh genetik (Dipiro, 2009).

5. Komplikasi Diabetes Mellitus

Menurut ADA, komplikasi pada penderita diabetes mellitus, yaitu;

- 1) Sistem kardiovaskuler (peredaran darah jantung) seperti hipertensi, infark miokard (gangguan pada otot jantung).
- 2) Mata : *retinopathy* diabetika, katarak
- 3) Saraf : *neuropathy* diabetika

- 4) Paru-paru : *Tuberculosis* (TBC)
- 5) Ginjal : *Pielonefritis* (infeksi pada piala ginjal),
Glumerulosklerosis (pengerasan glomerulus).
- 6) Hati : *Sirosis Hepatis* (pengerasan pada hati)
- 7) Kulit : *Gangren* (jaringan mati pada kulit), *ulkus* (luka)

B. Hipertensi

1. Definisi, klasifikasi, diagnosis Hipertensi

Menurut *The Seventh Report of the Joint National Committee on detection, education, and treatment of high blood pressure* (JNC VII), hipertensi adalah suatu keadaan dimana tekanan darah sistolik lebih dari atau sama dengan 140 mmHg dan tekanan diastolik lebih dari atau sama dengan 90 mmHg.

Menurut JNC VII tahun 2003, klasifikasi tekanan darah sebagai berikut (Tabel 1);

Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah untuk Usia ≥ 18 Tahun

Klasifikasi	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Normal	< 120	Dan	< 80
Prehipertensi	120 – 139	Atau	80 – 89
Hipertensi Stage 1	140 – 159	Atau	90 – 99
Hipertensi Stage 2	≥ 160	Atau	≥ 100

Klasifikasi tekanan darah pada kelompok umur yang berbeda dapat dilihat pada Tabel 2.

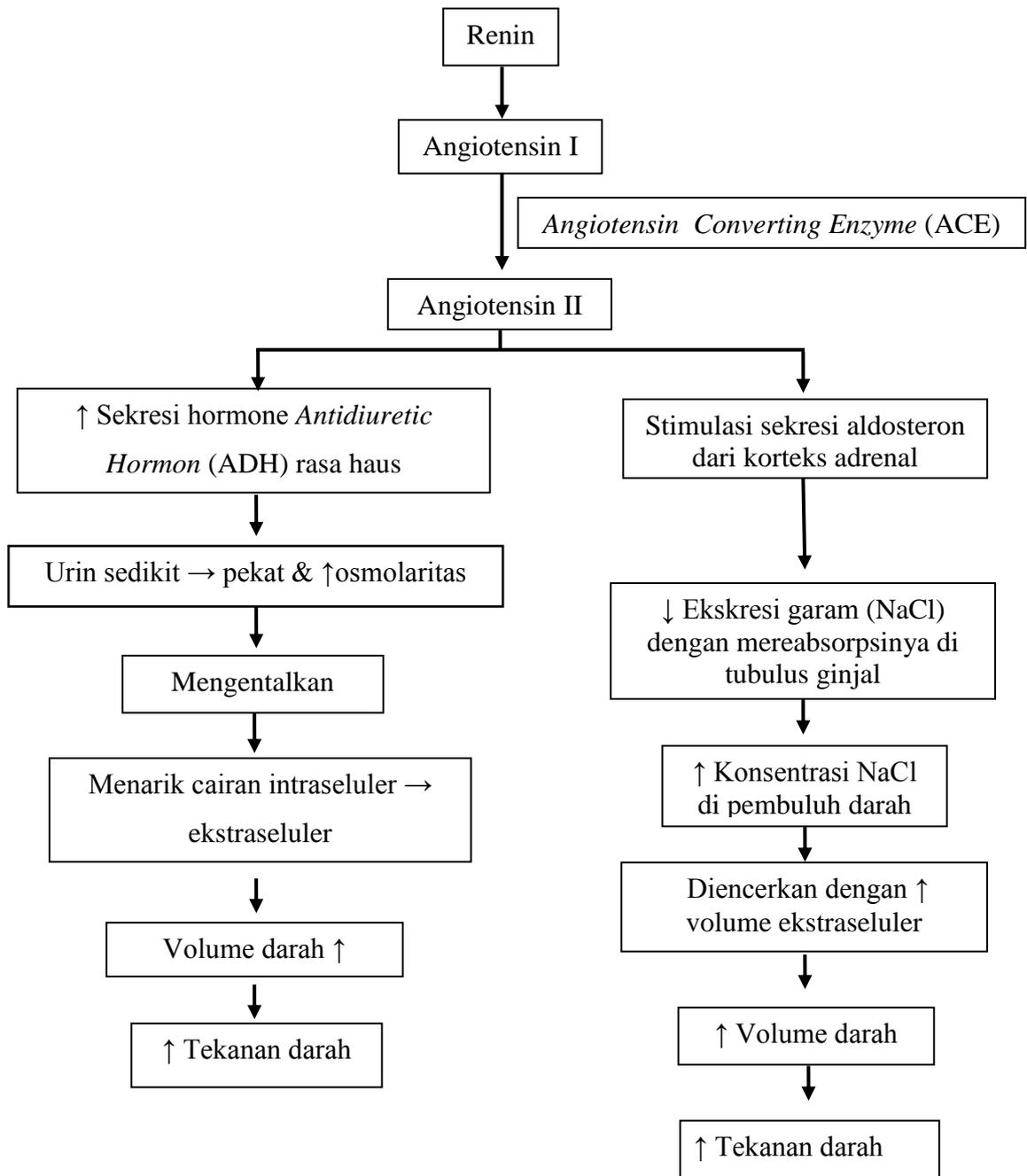
Tabel 2. Klasifikasi Tekanan Darah pada Kelompok Umur yang Berbeda

Hipertensi menurut kelompok umur berbeda		
Kelompok usia	Normal (mmHg)	Hipertensi (mmHg)
Bayi	80/40	90/60
Anak 7-11 th	100/60	120/80
Remaja 12-17 th	115/70	130/80
Dewasa 20-45 th	120-125/75-80	135/90
45-65 th	135-140/85	140/90-160/95
> 65 th	150/85	160/95

Diagnosis hipertensi tidak dapat ditegakkan dalam satu kali pengukuran tekanan darah, tetapi dapat ditegakkan setelah 2 kali atau lebih pengukuran pada kunjungan yang berbeda, kecuali terjadi peningkatan tekanan darah yang tinggi atau gejala-gejala klinis pendukung pada pemeriksaan yang pertama kali (Priyanto, 2008).

2. Patofisiologi Hipertensi

Patofisiologi hipertensi dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Patofisiologi Hipertensi

(Sumber: Rusdi dan Nurlaela Isnawati, 2009)

3. Obat- obat Antihipertensi

Di bawah ini merupakan golongan obat hipertensi, antara lain;

a. *Angiotensin converting enzyme Inhibitor*

Angiotensin converting enzyme (ACE) merupakan enzim penting dalam renin-angiotensin. ACE disebut juga dengan peptidil dipeptidase. Enzim ini mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II pada permukaan sel endothelium. Angiotensin II adalah suatu vasokonstriktor poten dan pemacu sekresi aldosterone. Aldosterone ini menyebabkan peningkatan volume darah sehingga meningkatkan resistensi vaskuler.

Penghambatan pada enzim ini menghasilkan efek vasodilatasi lalu menurunkan resistensi vaskuler sehingga menurunkan tekanan darah dan menurunkan sekresi aldosteron, lalu menurunkan volume darah sehingga menurunkan beban akhir jantung. Contoh golongan obat ini adalah kaptopril, enalapril, lisonapril, ramipril, transdolapril, benazepril, fosinopril, perindropil (Nugroho, 2012).

b. *Angiotensin II receptor blocker (ARB)*

Obat ini beraksi menghambat reseptor angiotensin II khususnya AT-1. Aksinya sebenarnya mirip dengan ACE-I, tetapi perbedaannya obat ini menghambat aktivitas angiotensin II terhadap reseptornya, sedangkan ACE-I menghambat produksi angiotensin II. Secara teori, obat ini lebih menguntungkan dibandingkan ACE-I karena tidak menghasilkan efek samping batuk kering. Selain itu

pembentukan angiotensin II sebenarnya tidak hanya tergantung oleh ACE, namun juga bisa oleh kinase yang dihambat oleh ACE-I. Contoh obat golongan ARB antara lain: losartan, kandesartan, irbesartan, valsartan (Dipiro, 2009).

c. *Diuretik*

Diuretik merupakan senyawa yang dapat meningkatkan eksresi air dan natrium oleh ginjal hingga volume darah dan tekanan darah menurun serta berpengaruh langsung terhadap dinding pembuluh, yakni penurunan kadar Na yang membuat dinding lebih kebal terhadap nor-adrenalin, sehingga daya tahannya berkurang.

Diuretik thiazid dianggap sebagai obat hipertensi pilihan utama yang digunakan sebagai terapi awal bagi penderita tekanan darah tinggi, sebagai obat tunggal atau dikombinasi dengan antihipertensi golongan lain, yang meningkatkan efektivitasnya. Obat-obat golongan thiazid yaitu antara lain: *hidroklorotiazid* (HCT), benzthiazid, bendrofluazid, indapamid, metolazon, xipamid, klortalidon, furosemid, bumetanid, torasemid (Tjay dan Rahardja, 2007)

Diuretik hemat kalium merupakan antihipertensi yang lemah jika digunakan tunggal. Diuretik ini dapat mengatasi kekurangan kalium dan natrium yang disebabkan oleh diuretik lainnya. Contoh obat antihipertensi golongan ini adalah amilorid dan sprinolakton (Dipiro, 2009).

d. β – blocker

Obat ini bekerja menghambat persyarafan simpatetik menuju organ jantung. Obat ini digunakan dalam terapi hipertensi karena menurunkan frekuensi denyut jantung, curah jantung, dan pelepasan enzim renin dari ginjal. Semuanya melibatkan penghambatan pada reseptor β_1 adrenergik. Contoh obat golongan ini adalah propranolol, aseptolol, atenolol, oksipenolol, labetalol, metoprolol, betaksoid, nadolol, pindolol (Nugroho, 2012).

e. *Calcium Antagonist (CCB)*

Obat ini beraksi menghambat influx ion kalsium pada kanal ion kalsium (*voltage-gate calcium channels*) di pembuluh darah dan otot jantung. Penurunan ion kalsium intraseluler menyebabkan penurunan kontraksi otot polos pembuluh darah, kemudian meningkatkan diameter pembuluh darah arteri namun tidak pada vena, sehingga menimbulkan vasodilatasi. Vasodilatasi mengakibatkan penurunan resistensi perifer.

Pada jantung, penurunan ion kalsium intraseluler menyebabkan penurunan kontraksi otot jantung sehingga menurunkan curah jantung. Penurunan curah jantung maupun resistensi perifer menyebabkan penurunan tekanan darah. Contoh obat golongan ini adalah diltiazem, nifedipin, verapamil, amlodipine, felodipin, nukardipin, dan nisoldipin (Nugroho, 2012).

C. Mekanisme Hipertensi pada Diabetes

Pada orang dengan diabetes mellitus, hipertensi berhubungan dengan resistensi insulin dan abnormalitas pada sistem renin-angiotensin serta konsekuensi metabolik yang meningkatkan morbiditas. Abnormalitas metabolik berhubungan dengan peningkatan diabetes mellitus pada kelainan fungsi tubuh atau disfungsi endotelial. Sel endotelial mensintesis beberapa substansi bioaktif kuat yang mengatur struktur fungsi pembuluh darah. Substansi ini termasuk nitrit oksida, spesies reaktif lain, prostaglandin, endothelin, dan angiotensin II. Pada individu tanpa diabetes, nitrit oksida membantu menghambat atherogenesis dan melindungi pembuluh darah. Namun bioavailabilitas pada endothelium yang diperoleh dari nitrit oksida diturunkan pada individu dengan diabetes mellitus.

Hiperglikemia menghambat produksi endothelium, mensintesis aktivasi dan meningkatkan produksi superoksid anion yaitu sebuah spesies oksigen reaktif yang merusak formasi nitrit oksida. Produksi nitrit oksida dihambat lebih lanjut oleh resistensi insulin, yang menyebabkan pelepasan asam lemak berlebih dari jaringan adipose. Asam lemak bebas, aktivasi protein kinase C, menghambat phosphatidylinositol-3 dan meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif. Semua mekanisme ini secara langsung mengurangi bioavailabilitas (Rodbard, 2007).

Hipertensi dan diabetes mellitus yang terjadi secara bersamaan dapat meningkatkan risiko komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler (Sowers, 2001). Beberapa faktor yang terkait dengan terjadinya hipertensi pada penderita diabetes antara lain adalah:

1. Gangguan ginjal pada penderita diabetes (nefropati)
2. Obesitas

3. Pengapuran atau penebalan dinding pembuluh darah (aterosklerosis) (Tandra, 2007).

D. Antihipertensi pada Diabetes Mellitus

Menurut JNC VII, pengobatan dengan ACE-I, ARB, diuretik, β blocker, dan CCB mempunyai manfaat pada terapi hipertensi pada diabetes tipe 1 dan tipe 2 (Chobanian, *et al.*, 2004). Antihipertensi yang ideal untuk diabetes mellitus sebaiknya memenuhi syarat sebagai berikut;

1. Efektif menurunkan tekanan darah,
2. Tidak mengganggu toleransi glukosa atau mengganggu respons terhadap hipohiperglikemia,
3. Tidak mempengaruhi fraksi lipid,
4. Tidak menyebabkan hipotensi postural, tidak mengurangi aliran darah tungkai, tidak meningkatkan risiko impotensi,
5. Bersifat kardio-protektif dan reno-protektif (Saseen dan Carter, 2005).

Berikut rekomendasi antihipertensi yang dianjurkan (Dipiro, 2009);

Tabel 3. Rekomendasi Antihipertensi dalam Penanganan Hipertensi

Compelling indication	Obat Rekomendasi					
	Diuretik	β -blocker	ACE-I	ARB	CCB	Antagonis Aldosteron
Gagal jantung	√	√	√	√		√
Infark Miokard		√	√			√
Resiko penyakit jantung koroner	√	√	√		√	
Diabetes Mellitus	√	√	√	√	√	
Gagal ginjal kronik			√	√		
Pencegah stroke Kambuhan	√		√			

Berdasarkan Table 3 diatas, beberapa rekomendasi antihipertensi untuk pengidap diabetes mellitus efektif menurunkan tekanan darah, tetapi antihipertensi yang lebih diutamakan adalah golongan ACE-I atau ARB yang merupakan antihipertensi penghambat renin angiotensin. Hal ini dikarenakan golongan obat tersebut memenuhi syarat sebagai antihipertensi yang ideal pada diabetes mellitus. Penggunaan ACE-I atau ARB mempunyai beberapa manfaat, antara lain adalah dapat menghambat proses arterosklerosis dengan cara menstabilkan plak dan memperbaiki fungsi endotel, dapat meningkatkan sensitivitas insulin, dan menurunkan laju filtrasi glomerulus (Idris, 2002).

Untuk kaptopril umumnya dapat menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik sebesar 15-25% dari tekanan darah awal (McEvoy, 2004). Pada pasien geriatri, penggunaan ACE-I dapat menurunkan tekanan darah hingga 70 %.

E. Evaluasi Pasien Diabetes Mellitus dengan Hipertensi

Evaluasi pada pasien diabetes mellitus dengan hipertensi dapat dilihat dari tekanan darah. Umumnya target tekanan darah adalah $< 140/90$ mmHg untuk mencegah terjadinya kardiovaskuler, target tekanan darah $< 130/80$ mmHg direkomendasikan oleh AHA (2007) pada pasien dengan diabetes. Pengontrolan tekanan darah pada pasien diabetes rawat inap sebaiknya dilakukan setiap harinya setelah penggunaan obat dan ketika terjadi perubahan terapi. Penurunan tekanan darah hingga mencapai target tidak menandakan bahwa tidak akan terjadi gangguan pada organ, tetapi pencapaian tekanan darah target berhubungan dengan penurunan risiko terjadinya gangguan pada kardiovaskuler dan gangguan pada organ lain.

Dalam sebuah penelitian diketahui bahwa pasien hipertensi *stage 1* dan *2* yang mengalami penurunan tekanan darah sistolik sebesar 10-12 mmHg atau diastolik sebesar 5 atau 6 mmHg menurunkan risiko stroke sebesar 40%, risiko jantung koroner sebesar 16%, dan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskuler sebesar 20%. Penelitian tersebut juga sejalan dengan UKPDS yang menyimpulkan bahwa setiap penurunan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg akan mengurangi risiko komplikasi diabetes sebesar 12%, mengurangi risiko kematian 15%, risiko infark miokard 11%, dan komplikasi mikrovaskuler 13%. Sehingga

penurunan tekanan darah sistolik memberikan pengaruh yang besar terhadap pasien diabetes.

F. Uji Statistik

1. Uji Normalitas Data

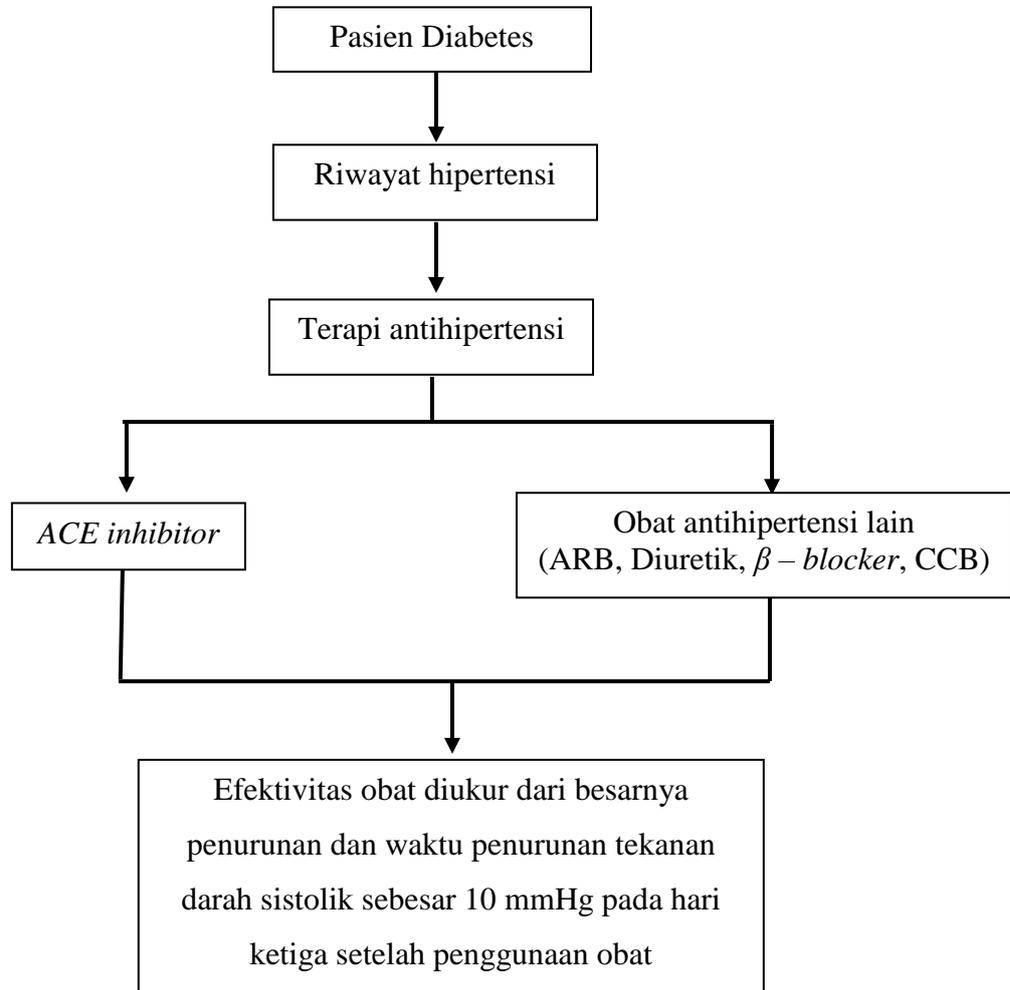
Uji Normalitas digunakan untuk mengetahui apakah suatu data mengikuti sebaran normal atau tidak. Untuk mengetahui apakah data tersebut berdistribusi normal, dapat diuji dengan metode *Shapiro-Wilk*. Pedoman dalam pengambilan keputusan apakah sebuah distribusi data mengikuti distribusi normal (Sumarsono, 2004) adalah:

1. Jika nilai signifikan (nilai probabilitasnya) lebih kecil dari 5 %, maka distribusi adalah tidak normal.
2. Jika nilai signifikan (nilai probabilitasnya) lebih besar dari 5 %, maka distribusi adalah normal.

2. Uji Hipotesis

Uji Hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji *Kruskal-Wallis*. *Kruskal-Wallis* merupakan metode alternatif non-parametrik yang digunakan untuk menguji hipotesis nol yang menyatakan bahwa beberapa sampel telah ditarik dari populasi-populasi yang sama atau identik. *Kruskal-Wallis* mengasumsikan bahwa varian antara k populasi (*treatment*) adalah sama, tetapi k populasi tersebut berdistribusi berkelanjutan dan mempunyai bentuk (*shape*) yang sama (Sumarsono, 2004).

G. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

H. Hipotesis

ACE inhibitor diduga dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg dan lebih cepat menurunkannya dibandingkan dengan antihipertensi lain pada pasien diabetes rawat inap dengan hipertensi di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2 pada hari ketiga setelah penggunaan obat.