

# Hipotensi ortostatik pada pasien dengan diabetes: strategi pengobatan secara komprehensif

*Orthostatic hypotension with diabetic mellitus patient: comprehensive therapeutics*

Nurita Hidayati\*, Paryono\*\*, Samekto Wibowo\*\*

\*KSM Saraf RSUD Kab. Bekasi, Bekasi

\*\*Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

---

## ABSTRACT

---

*Keywords:*

*diabetes,  
orthostatic hypotension,  
pharmacologic,  
non pharmacologic.*

*Orthostatic hypotension is defined as the reduction of systolic blood pressure of at least 20 mmHg or the dropping of diastolic blood pressure of at least 10 mmHg within 3 minutes of standing compared to baseline values. Orthostatic hypotension is divided into acute and chronic.*

*Orthostatic hypotension in diabetes mellitus is a severe complication. The prevalence of orthostatic hypotension in diabetes mellitus is approximately from 8.2% to 43.0%. Pharmacologic treatment of orthostatic hypotension should target amelioration of symptoms, improvement of the patient's functional status, and reduction of the risk of falls and syncops. Non pharmacologic measures are targeted toward counteracting gravitational pooling or increasing plasma volume of patient of diabetes by rapidly drinking 2-8 oz (500 mL) glasses of cold water, elevating the head of the patient's bed by 10 to 20 degrees, and physical countermaneuvers that involve contracting the muscle below the waist. Education for the patient conditions should include the conditions that can decrease blood pressure or exacerbate orthostatic hypotension such as dehydration, rising quickly after prolonged sitting, alcohol ingestion, heat exposure or fever.*

*Definitive guidelines on the pharmacologic management of orthostatic hypotension in the patient with diabetes are not available and recommendations must be assessed from available evidence-based sources. The medication administered in the patient with diabetes has to be assessed for efficacy and safety.*

*Combined therapy may be considered based on the response to treatment and coexisting conditions. When the combined therapy has been reached, such comorbid conditions as congestive heart failure, supine hypertension, and kidney disease have to be taken into account. Although there is insufficient evidence, the first line pharmacological agents of fluodrocortison, midodrine, or octreotide can be used for the patients with diabetes. However, it may be combined with non-pharmacological therapy to improve the quality of life of diabetic patients with orthostatic hypotension.*

---

## ABSTRAK

---

*Kata kunci:*

*diabetes melitus,  
hipotensi ortostatik,  
farmakologi,  
non farmakologi.*

*Hipotensi ortostatik didefinisikan sebagai turunnya tekanan darah sistolik minimal 20 mmHg atau turunnya tekanan darah diastolik minimal 10 mmHg dari posisi berbaring ke posisi berdiri dibandingkan dengan tekanan darah awal dalam waktu tiga menit. Hipotensi ortostatik terbagi menjadi akut dan kronik.*

*Hipotensi ortostatik pada pasien diabetes melitus merupakan suatu komplikasi yang berat. Prevalensi hipotensi ortostatik pada pasien diabetes mencapai angka 8,2% sampai 43%. Manajemen pasien hipotensi ortostatik dengan diabetes dengan target memperbaiki gejala, meningkatkan status fungsional, mengurangi risiko jatuh dan sinkop, diharapkan dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas. Terapi pasien hipotensi ortostatik secara non farmakologi di antaranya adalah dengan minum air yang cukup 2-8 gelas (500mL) air dingin, meninggikan posisi kepala 10-20 derajat, countermanuver (latihan fisik isometrik). Selain itu dilakukan suatu edukasi kondisi yang dapat mengeksaserbasi hipotensi ortostatik yaitu dehidrasi, perubahan posisi mendadak, posisi berdiri yang lama, induksi alkohol, terpapar panas yang lama.*

*Panduan pasti terapi secara farmakologi pasien hipotensi ortostatik dengan diabetes belum ada yang direkomendasikan sehingga harus berdasarkan data sumber dari pengobatan bertumpu bukti ilmiah. Beberapa obat yang digunakan pada pasien diabetes harus menunjukkan efektivitas dan keamanan.*

*Kombinasi terapi perlu dipertimbangkan berdasarkan kondisi dan respons dari terapi. Ketika kombinasi terapi sudah tercapai, diperhatikan juga kondisi komorbid pasien seperti gagal jantung kongestif, hipertensi posisi berbaring dan penyakit ginjal. Meskipun masih banyak kekurangan penggunaan fludrokortison, midodrin dan octreotide dapat direkomendasikan sebagai terapi farmakologi, di samping itu tidak lupa untuk dikombinasikan dengan terapi non farmakologi dan diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes dengan hipotensi ortostatik.*

Correspondence:

Nurita Hidayati, email: nuritah62@gmail.com

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak dapat menghasilkan insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Terdapat 2 jenis diabetes yang utama, yaitu: 1) diabetes tipe 1, adalah diabetes yang diperantarai imun dan memerlukan pemberian insulin setiap hari, 2) diabetes tipe 2 merupakan jenis paling sering dijumpai dan ditandai dengan resistensi insulin dan defisiensi insulin relatif, kurang lebih 8,3% dari populasi 371 juta penduduk dunia dengan proporsi 50% tidak terdiagnosis dengan baik. Diabetes adalah penyakit metabolik yang sulit untuk dikendalikan dan mempunyai berbagai macam komplikasi.<sup>1</sup>

Komplikasi mikrovaskular jangka panjang yang paling banyak dijumpai pada diabetes adalah neuropati diabetika. Lebih dari 60% pasien diabetes dengan neuropati.<sup>2</sup> Neuropati diabetika dihubungkan dengan morbiditas, mortalitas dan penurunan kualitas hidup pada pasien dengan diabetes. Prevalensi secara umum neuropati pada pasien diabetes berkisar sampai dengan 50% dengan insidensi kasus baru setiap tahunnya sekitar 2%.<sup>3,4</sup>

Neuropati diabetik terbagi motorik, sensorik, otonom. Patogenesis neuropati diabetik belum diketahui secara jelas, ada beberapa hipotesis yang dikemukakan yaitu yang penting adalah mekanisme biokimia seperti *polyol pathway*, *advance glycation* (AGE) dan stress oksidatif. Gejala yang muncul tergantung dari banyak faktor seperti paparan total hiperglikemi, kenaikan lipid, tekanan darah, merokok, meningkatnya berat badan dan paparan dari agen neurotoksik seperti etanol.<sup>5</sup> Neuropati diabetika merupakan gangguan kompleks dan heterogen yang mencakup berbagai macam abnormalitas, mempengaruhi sistem saraf perifer dan otonom, menyebabkan morbiditas dan mortalitas terbanyak pada pasien diabetes, menjadi beban ekonomi, dan berhubungan dengan kualitas hidup.<sup>6</sup>

Neuropati otonom pada jantung merupakan komplikasi dari DM yang paling banyak sering dijumpai. Neuropati otonom pada jantung dapat terjadi pada kedua tipe diabetes baik tipe 1 maupun tipe 2. Berdasarkan Subcommittee of the Toronto Consensus Panel on

Diabetic Neuropathy, neuropati otonom pada jantung didefinisikan kerusakan kontrol otonom kardiovaskular pada pasien penderita diabetes tanpa diikuti penyakit eksklusi yang lain.<sup>7</sup>

Hipotensi ortostatik adalah salah satu manifestasi klinis dari dan telah diidentifikasi sebagai faktor risiko independen dari morbiditas kardiovaskular dan penyebab mortalitas.<sup>7</sup> Hipotensi ortostatik didefinisikan sebagai turunnya tekanan darah sistolik 20 mmHg dan atau diastolik sebesar 10 mmHg respons ini adalah perubahan dari posisi baring ke posisi berdiri. Prevalensi hipotensi ortostatik dari pasien diabetes adalah bervariasi antara 8,2% sampai 43% tergantung dari kriteria diagnostik dan seleksi dari subjek penelitian.<sup>8</sup>

Gejala dari hipotensi ortostatik sering menjadi penghalang bagi pengobatan antihipertensi dan menyebabkan gangguan terjatuh pada pasien usia tua. Meskipun banyak berbagai literatur kesehatan yang membahas tentang pengobatan dari hipotensi ortostatik, tetapi sangat sedikit yang secara spesifik membahas pengobatan hipotensi ortostatik pada pasien diabetes. Pada tinjauan pustaka ini akan membahas terapi hipotensi ortostatik secara komprehensif baik secara non farmakologi maupun farmakologi di mana difokuskan hipotensi ortostatik pada pasien diabetes.<sup>9</sup>

## DISKUSI

Hipotensi ortostatik adalah turunnya tekanan darah sistolik 20 mmHg atau turunnya tekanan darah diastolik 10 mmHg dalam waktu 3 menit ketika berdiri atau ketika kepala dimiringkan pada posisi 60 derajat selama tes *tilt table*.<sup>10</sup> Turunnya tekanan darah sistolik 30 mmHg pada pasien dengan hipertensi posisi berbaring karena besarnya penurunan tekanan darah tergantung dari tekanan basis dasarnya.<sup>11</sup> Sedangkan menurut penelitian yang lain hipotensi ortostatik adalah suatu kondisi turunnya tekanan darah >20 mmHg untuk sistolik atau >10 mmHg untuk diastolik yang merupakan suatu respons dari perubahan postural dari posisi berbaring.<sup>12</sup>

Prevalensi hipotensi ortostatik secara umum sangat tinggi pada pasien usia tua dan tergantung pada populasi sampel penelitian, usia, penggunaan obat-obatan, komorbid yang berhubungan dengan masalah yang ada. Hipotensi

ortostatik pada usia tua prevalensi sampai dengan 68% di antaranya pada pasien dengan penyakit sklerosis multipel, penyakit parkinson dan *multiple system atrophy*.<sup>13</sup> Prevalensi hipotensi ortostatik pasien DM adalah bervariasi antara 8,2% sampai 43% tergantung dari kriteria diagnostik dan seleksi dari subjek penelitian.<sup>14</sup>

Sebenarnya hipotensi ortostatik mempunyai banyak etiologi. Tidak hanya oleh karena efek samping dari DM, meskipun pada tinjauan pustaka ini spesifik membahas hipotensi ortostatik pada pasien diabetes.

Secara garis besar etiologi hipotensi ortostatik dibagi berdasarkan lama waktu memulainya yaitu akut dan kronis.<sup>15</sup> Akut terbagi menjadi krisis adrenal, aritmia, bradikardi, infark miokard, sepsis, dehidrasi, obat-obatan. Kronis terbagi atas psikologi dan patologi. Patologi menyebabkan kerusakan otonom yang terdiri atas kerusakan pada sistem saraf sentral seperti lesi batang otak, *lewy body dementia*, *multiple system atrophy*, penyakit parkinson, mielopati. Sedangkan sistem saraf perifer seperti amiloidosis, DM, kegagalan otonom murni, paraneoplastik, dan tabes dorsalis.<sup>15</sup>

Patofisiologi pada hipotensi ortostatik adalah ketika seseorang berdiri, perubahan posisi dari posisi berbaring ke posisi berdiri, akan terjadi perubahan hemodinamik oleh karena efek dari gaya gravitasi pada pembuluh darah, di mana cenderung terjadi penurunan dari curah jantung dan tekanan darah. Di mana pada orang yang normal mekanisme kompensasi tidak akan terjadi adanya efek pada perubahan posisi. Pada posisi berdiri gravitasi menyebabkan pengumpulan darah vena sebesar 300-500 ml pada ekstremitas bagian bawah. Pengumpulan vena menyebabkan penurunan tekanan balik vena, curah jantung dan volume sekuncup. Penurunan ini terjadi pada arteri baroreseptor yang memicu adanya kompensasi berupa takikardi dan vasokonstriksi.<sup>16</sup>

Diagnosis hipotensi ortostatik selain dari gejala klinis juga ditegakkan dengan skrining awal yaitu menggunakan tes *schellong* dan dengan tes *tilt table*. Tes *schellong* lebih untuk ke arah skrining awal hipotensi ortostatik, subjek berdiri 10-20 menit selama fase itu kemudian diukur tekanan darahnya, jika terdapat penurunan tekanan darah sistolik sebesar 20 mmHg atau lebih mengindikasikan adanya hipotensi ortostatik.<sup>17</sup> Test *tilt table* biasanya dilakukan untuk mendeteksi kelainan sinkop tetapi bisa juga untuk kondisi hipotensi ortostatik, prosedurnya adalah pasien di dalam ruangan yang tenang ditempatkan pada suatu meja, manuver ini dilakukan selama lima sampai sepuluh menit dengan posisi 60 sampai 70 derajat dengan *tilt* yang konstan dari posisi berbaring dan tetap dijaga dalam posisi tegak setelah itu dikembalikan lagi dalam posisi berbaring, kita evaluasi pada layar monitor tekanan darah maupun irama jantung apakah terjadi perubahan.<sup>18</sup>

Gejala awal dari hipotensi ortostatik dihasilkan dari hipoperfusi serebral atau hipoperfusi retina dan aksi berlebihan dari kompensasi otonom. Hal ini akan menyebabkan ngglier (*dizziness*), perasaan pusing/melayang, gangguan visual atau auditori, susah konsentrasi, fungsi kognisi melambat, presinkop dan sinkop.<sup>7</sup> Gejala prodromal adalah pucat, berkeringat, mual, perut tidak nyaman, menguap, mendesau atau hiperventilasi mendahului respons dari sinkop. Keluhan umum lainnya adalah lemah, kelelahan, tungkai kaki ditekek, nyeri kepala, nyeri leher, atau nyeri dada.<sup>9</sup>

Gejala dari hipotensi ortostatik memberat pada pagi hari dan setelah makan malam pada pasien diabetes. Pasien biasanya juga mengidap hipertensi ketika posisi berbaring. Hipertensi nokturnal yang berkelanjutan sehingga menyebabkan tekanan natriuresis, menekan volume, semakin memperberat dari gejala hipotensi ortostatik itu sendiri.<sup>7</sup> Efek setelah makan malam dari pasien DM sekitar dua jam, biasanya oleh karena makanan dengan tinggi karbohidrat dan mungkin bisa berkurang jika makan dalam jumlah kecil, tetapi frekuensi makan lebih sering.

Secara umum manajemen terapi dari hipotensi ortostatik tujuan utamanya adalah untuk meningkatkan tekanan darah dari posisi duduk ke posisi berdiri tanpa meningkatkan tekanan darah berbaring, khususnya mengurangi gejala ortostatik, meningkatkan waktu lama berdiri, meningkatkan kualitas aktivitas harian.<sup>19</sup> Seperti yang diketahui beberapa obat dapat menyebabkan penurunan tekanan darah atau eksaserbasi hipotensi ortostatik, seperti beberapa obat dari golongan narkotik, trisiklik antidepresan, non trisiklik antidepresan, monoamine oxidase inhibitor, neuroleptik, obat antihipertensi, antiparkinson, obat untuk prostatin, obat untuk disfungsi ereksi, obat yang menginduksi neuropati otonom: amiodaron, vinkristin, cisplatin, insulin.<sup>10</sup>

Terapi primer terdiri dari kombinasi obat-obat vasokonstriktor, agen yang memperbesar volume, kompresi dari kain dan edukasi dari pencetus ortostatik, dan mewaspadaai gejala awal yang timbul. Selain itu perlu perubahan gaya hidup dengan meminimalisasi perubahan tiba-tiba, pergerakan posisi dari duduk ke berdiri, alkohol, dehidrasi, terpapar panas yang lama. Terapi hipotensi ortostatik secara umum adalah sebagai berikut: 1) agen yang memperbesar volume, mekanismenya adalah mempercepat absorpsi sodium di tubulus distal ginjal dan memicu sensitivitas pembuluh darah terhadap sirkulasi katekolamin. Dosis 0,05-0,3 mg/hari, efek samping hipertensi posisi berbaring, edema kaki, hipokalemi, nyeri kepala, gagal jantung kongestif, hati-hati dengan efek pemanjangan dari potassium, 2) agen vasokonstriksi: midodrin adalah merupakan alfa agonis reseptor secara langsung, dosis

2,5-10 mg 2-4x/hari, efek sampingnya adalah reaksi pilomotor, pruritus, bradikardi, retensi urin, gejala gastrointestinal. Satu-satunya rekomendasi FDA untuk hipotensi ortostatik: a) pseudoefedrin, mekanismenya adalah melepaskan norepinefrin secara langsung dan tidak langsung dari presinaps reseptor, dosis yang direkomendasikan 30-60 mg 3x/hari, efek sampingnya adalah takikardi, cemas, stroke perdarahan, vaskulitis, aritmia, b) efedrin mekanismenya adalah melepaskan norepinefrin secara langsung dan tidak langsung dari presinaps reseptor, dosis 25-50 mg 3x/hari, efek samping hipertensi posisi berbaring, takikardi, cemas, stroke perdarahan, vaskulitis, aritmia, 3) berbagai macam agen tambahan mempunyai makna pada beberapa penelitian dan sebagian yang lain tidak menunjukkan efek yang positif pada pasien DM di antaranya adalah yang tersebut di bawah ini: Clonidine merupakan  $\alpha_2$ -adrenergik agonis dan merupakan antihipertensi efek.<sup>20</sup> Sebagian distimulasi pada  $\alpha_1$ -adrenergik reseptor di perifer sehingga menimbulkan vasokonstriksi dan meningkatkan pembuluh balik vena, tekanan darah menjadi meningkat pada pasien hipotensi ortostatik. Dosis yang disarankan adalah 400-800 $\mu$ g/hari pada pasien hipotensi ortostatik yang berat. Efek samping obat ini adalah *dizziness*, kelelahan, mulut kering dan reaksi kulit.<sup>21</sup>

Beta-agonis dan antagonis dengan *intrinsic sympathomimetic activity* (ISA) seperti xameterol dan pindolol dapat digunakan pada terapi hipotensi ortostatik. Agen dengan ISA ini mempunyai 2 mekanisme yaitu: 1) melalui aktivasi parsial dari  $\beta$ -reseptor di jantung sehingga meningkatkan irama jantung dan tekanan darah pada pasien dengan neuropati dan menurunkan sirkulasi katekolamin; dan 2) secara langsung efek  $\beta$ -blocking menyebabkan vasodilatasi  $\beta$ -reseptor di otot, meningkatkan resistensi perifer.<sup>22</sup> Beberapa penelitian menunjukkan xameterol dan pindolol tidak efektif untuk pasien hipotensi ortostatik dengan diabetes. Efek samping dari pindolol adalah edema, *dizziness*, gangguan tidur dan kelelahan.

Desmopresin adalah analog dari vasopresin digunakan untuk mengoreksi poliuri nokturnal dan hipotensi ortostatik pada pagi hari dengan cara memperbesar volume plasma. Desmopresin mempunyai aktivitas antidiuretik, meningkatkan permeabilitas cairan distal tubulus ginjal, di mana dapat menyebabkan penurunan volume urin dan meningkatkan osmolaritas dari urin (menciptakan perbesaran volume plasma). Dosis yang digunakan adalah 2-4 $\mu$ g intramuskuler waktu tidur. Ketiadaan efek vasopresin dapat digunakan pada pasien dengan hipertensi posisi berbaring meskipun pada beberapa penelitian tidak efektif juga pada pasien diabetes. Desmopresin bisa sebagai alternatif pada pasien yang gagal pada pemberian bolus fludrokortison

dan atau dengan terapi eritropoietin. Efek samping yang didapatkan adalah nyeri kepala, kelelahan, rhinitis, mual, hiponatremi, perlu untuk dilakukan monitor elektrolit.

Droxidropa (l-dihidroxyphenylserine) adalah sintesis asam amino yang dikonversi ke norepinefrin sentral dan perifer, droxydropa secara langsung dimetabolisme menjadi norepinefrin melalui dopa-dexacarbonylase dan didistribusikan ke seluruh tubuh. Obat ini sudah banyak digunakan di Jepang sebagai obat hipotensi ortostatik.<sup>22</sup> Obat ini direkomendasikan oleh FDA untuk mengobati hipotensi ortostatik neurogenik pada gangguan primer otonom, defisiensi dopamin  $\beta$ -hydroxylase dan neuropati diabetik. Efek samping obat ini termasuk hipertensi posisi berbaring, nyeri kepala, mual, hiponatremi, *dizziness* dan depresi segmen ST. Droxidropa terbukti efektif menaikkan tekanan darah sewaktu berdiri, dan memperbaiki gejala dari hipotensi ortostatik pada beberapa populasi.<sup>23</sup>

Mekanisme eritropoietin adalah mengoreksi anemia normokrom normositik dari penyebab gangguan otonom, meningkatkan massa sel darah merah dan volume darah sentral, dosis 25-75 U/kgbb/3x seminggu, efek samping hipertensi posisi berbaring, polisitemia vera, tambahan suplemen besi biasanya diperlukan. Pyridostigmin merupakan asetilkolineras inhibitor mekanismenya memperkuat neurotransmitter ganglion simpatis, dosis 30-60 mg selama 3x/hari efek sampingnya adalah hipersalivasi, mual, muntah, peristaltik meningkat, kram otot perut, efek maksimal pada posisi berdiri.<sup>23</sup>

Secara umum terapi hipotensi ortostatik pada pasien DM dengan hipotensi ortostatik pada penyakit lainnya hampir sama tetapi ada beberapa perbedaan dan persamaannya. Persamaan terapinya adalah sebagai berikut: 1) agen yang dapat menaikkan volume plasma yaitu fludrokortison sebagai terapi pilihan utama, 2) agonis simpatomimetik yaitu midodrin merupakan terapi pilihan utama dengan level A, dan 3) suplemen terapi yaitu ocreotide dengan kombinasi midodrin efektif mengobati hipotensi. Terapi bersifat sebagai suplemen yaitu pyridostigmin, eritropoietin. Perbedaan terapinya adalah: 1) terapi bersifat sebagai suplemen pada hipotensi ortostatik pada pasien diabetes (lebih superior dibanding kafein atau dihydroergotamin), 2) agonis simpatomimetik yaitu efedrin, pseudoefedrin, metilpenidat, dextroamphetamin tidak efektif pada pasien diabetes, dan 3) terapi bersifat sebagai suplemen yaitu desmopresin, B blocker, clonidin, xameterol, pindolol, yohimbine, doxydropa tidak efektif mengobati pada hipotensi ortostatik pasien diabetes.<sup>22</sup>

Strategi terapi hipotensi ortostatik pada diabetes meliputi non farmakologi dan farmakologi. Hipotensi ortostatik adalah suatu kondisi yang kronik, umumnya banyak terjadi pada pasien dengan usia tua, khususnya di

sini pasien diabetes yang mungkin sudah menggunakan berbagai macam medikasi. Pengobatan dapat mengubah kondisi pasien, khususnya problem neurogenik. Pengobatan hipotensi ortostatik targetnya adalah memperbaiki gejala, meningkatkan status fungsional pasien, mengurangi risiko jatuh dan sinkop.<sup>10</sup> Terapi hipotensi ortostatik pada pasien diabetes adalah suatu tantangan, penyakit ini tidak dapat diobati, gejala sangat bervariasi, terapi tidak ada yang spesifik dan pengobatan yang agresif malah akan menyebabkan hipertensi pada posisi berbaring.

Pada pengobatan hipotensi ortostatik, tidak lupa pencegahan dilakukan untuk mencegah terjadinya hipotensi ortostatik. Strategi pengobatan hipotensi ortostatik pada pasien diabetes adalah kombinasi pengobatan non farmakologi dan farmakologi yang terbukti efektivitasnya. Meskipun agen farmakologi adalah faktor yang penting untuk mengontrol gejala, identifikasi dari obat ataupun waspada terhadap gejala awal dari hipotensi ortostatik yang muncul adalah sangat penting, di mana kondisi tersebut dapat memperburuk kondisi primer pasien. Obat untuk hipotensi ortostatik secara farmakologi di sini meliputi diuretik,  $\alpha$  adrenoblocker, *calcium channel blocker*, agen simpatolitik, antidepresan, vasodilator dan insulin. Hipotensi ortostatik dapat dieksaserbasi oleh alkohol dan dipengaruhi oleh dehidrasi, jantung dan kekakuan vaskular, temperatur yang sesuai lingkungannya, jenis kelamin, kondisi dengan posisi berbaring yang lama, serta otot yang menurun fungsinya.<sup>25</sup>

Pengobatan non farmakologi harus dipertimbangkan lebih awal dalam penanganan hipotensi ortostatik. Cara kerja pengobatan non farmakologi adalah memperbesar volume darah (konsumsi ekstra cairan dan ekstra garam), menurunkan nokturia (posisi kepala lebih tinggi daripada bed tempat tidur), menurunkan *pooling* vena (memakai pengikat perut, melakukan *countermanuver*, aktivitas fisik yang menyenangkan) atau menginduksi respons tekanan (minum air dingin).

Strategi manajemen yang pertama yaitu penekanan pada perut. Pada kondisi ini di mana terjadi degenerasi adrenergik pada sistem vaskular, terjadi peningkatan kapasitas vaskular dan *pooling* vena perifer. Kompresi pada kaki dan perut memperbaiki gejala dari hipotensi ortostatik. Perbaikan itu mengurangi reduksi kapasitas vena dan meningkatkan resistensi perifer. Kompresi pada kaki saja kurang bermakna, karena kapasitas vena di betis dan paha relatif lebih kecil dibanding regio abdomen, di mana terdiri dari kurang lebih 20-30% dari jumlah total volume darah. Ikatan pada perut cukup menggunakan tekanan yang lembut pada pagi hari sebelum bangun dari tempat tidur dan berubah posisi. Kompresi perut bisa menggunakan kain yang elastis

atau kaos kaki yang tipis. Kompresi pada perut bagian bawah ini 15-20 mmHg diketahui meningkatkan tekanan darah 15/6 mmHg (rangnya antara -3/3 sampai 36/14,  $p < 0,05$ ) hal ini memperbaiki hipotensi ortostatik.<sup>26</sup> Posisi ikatan kain bisa di pinggang atau di paha bagian proksimal. Keuntungan menggunakan pengikat perut adalah efeknya nampak segera, dan mudah digunakan pada pasien yang mudah stres dengan perubahan dari tekanan darah khususnya karena hipotensi ortostatik.<sup>17</sup>

Strategi manajemen yang kedua adalah meminum air sebanyak mungkin. Minum air dingin sebanyak 2-8 gelas ini akan menginduksi respons mediator norepinefrin dalam beberapa menit, memperluas volume plasma, di mana akan meningkatkan tekanan darah sistolik, lebih dari 20 mmHg dalam waktu sampai 2 jam.<sup>10</sup> Teknik ini akan sangat membantu jika banyak aktivitas berdiri misalnya berbelanja dan jalan-jalan di pusat perbelanjaan.

Strategi manajemen yang ketiga adalah posisi kepala dinaikkan. Peningkatan posisi kepala dari tempat tidur 4-6 inchi membantu menurunkan hipertensi nokturnal dan diuresis. Meskipun pada beberapa penelitian hal ini tidak ada manfaatnya untuk pasien dengan usia tua.<sup>18</sup>

Strategi manajemen yang keempat adalah *countermaneuvers*. Tindakan dengan mengintervensi fisik termasuk kontraksi isometri dari otot di sekitar pinggang membantu meningkatkan resistensi perifer dan menambah pembuluh vena balik ke jantung. Pengukuran ini antara lain dengan cara menaikkan jari-jari kaki, kaki disilangkan dan kontraksi, kontraksi otot paha, membungkukkan pinggang, jalan pelan di tempat atau kaki diangkat. Dilakukan sekitar 30 detik dalam setiap gerakan.

Strategi manajemen yang kelima adalah edukasi. Edukasi merupakan faktor yang penting untuk mengendalikan hipotensi ortostatik. Hal penting yang harus dilakukan oleh pasien adalah: 1) pasien seharusnya berfikir sederhana tentang bagaimana mempertahankan posisi pada tensi normal dan mengenali gejala-gejala awal jika hipotensi ortostatik muncul, 2) pasien harus menyadari bahwa tidak ada pengobatan yang spesifik untuk hipotensi ortostatik dan pengobatan secara monoterapi tidak adekuat, 3) pasien harus berfikir pendekatan terapi secara non farmakologi dan terapi farmakologi yang tidak tepat justru memperburuk gejala hipotensi ortostatik, dan 4) pasien menghindari posisi perubahan tubuh yang tiba-tiba, makan dalam porsi kecil dan sering.

Strategi manajemen yang keenam adalah latihan fisik. Latihan fisik yang ringan pada posisi duduk maupun berbaring menjaga penurunan kondisi otot sehingga dapat mendorong proses perbaikan. Renang dan bersepeda statis juga direkomendasikan. Olahraga

isotonik seperti angkat berat ringan untuk menjaga penurunan fungsi otot juga sangat bermanfaat. Sedangkan olahraga isometrik harus dihindari seperti peregangan otot atau sifatnya menahan nafas akan menyebabkan penurunan pembuluh balik vena.<sup>10</sup>

Strategi manajemen yang ketujuh adalah asupan cairan dan garam. Pasien juga dapat meningkatkan asupan sodium (6-10 gram/hari) dan air (2-3 liter/hari) untuk meningkatkan volume sentral. Garam dan air adalah terapi yang sulit untuk diterapkan pada pasien yang ada hipertensi posisi berbaring, gagal jantung, atau dengan gangguan ginjal.<sup>10</sup>

Jika pengobatan non farmakologi kurang berhasil, maka harus difikirkan pengobatan kombinasi dengan farmakologi. Pilihan pertama adalah dengan fludrokortison, pengobatan farmakologi diberikan ketika pengobatan non farmakologi tidak adekuat. Fludrokortison adalah mineralkortikoid sintesis yang mempunyai efek dapat mendorong peningkatan penyerapan dari sodium renal, memperluas volume plasma dan meningkatkan sensitivitas dari  $\alpha$ -adrenoreseptor.

Pada beberapa penelitian yang terbatas diperlihatkan efektivitas dari fludrokortison dan sudah digunakan pada banyak pasien. Pada penelitian observasi dengan 14 pasien DM yang disertai dengan hipotensi ortostatik pengobatan fludrokortison jangka lama memperbaiki gejala, secara signifikan meningkatkan tekanan darah ketika dalam posisi berdiri dan menurunkan tekanan darah ketika posisi berbaring, baik tekanan sistolik maupun diastolik tanpa efek signifikan ketika dalam tekanan posisi berbaring.

Penelitian ini terbatas karena jumlah sampel yang sedikit dengan hasil bias oleh karena menggunakan desain penelitian terbuka. Efek dari obat ini adalah mereduksi albumin dan menaikkan risiko dari sindrom nefrotik. Oleh karena itu perlu pengecekan albumin dan fungsi ginjal secara berkala.<sup>22</sup> Diuretik diperlukan pada pasien diabetes untuk menghindari hipertensi dan akumulasi cairan.

Pada pemberian fludrokortison oral akan diabsorpsi dengan level puncak plasma dalam waktu 45 menit dengan waktu paruh sekitar tujuh jam. Fludrokortison adalah pilihan terapi utama untuk hipotensi ortostatik dengan level C. Dosis yang direkomendasikan adalah 0,1-0,2 mg/hari. Kombinasi dengan diet garam dan dengan posisi tidur di mana posisi kepala dinaikkan dan dipadu dengan dosis rendah (0,1-0,2 mg/hari) fludrokortison terbukti memperbaiki kondisi hipotensi ortostatik. Dosis dapat dinaikkan 0,4-0,6 mg/hari terhadap kasus-kasus refrakter. Jika volume plasma adekuat pasien akan mendapatkan 1,4-2,3 mg dan akan menyebabkan edema yang ringan. Obat ini dimetabolisme di hati dengan *bioavailability* 100%. Pada pasien hamil dengan kategori

C. Fludrokortison kontraindikasi terhadap pasien dengan gagal ginjal dan gagal jantung kongestif. Efek samping dapat terjadi hipertensi posisi berbaring, hipokalemi, gagal jantung kongestif dan edema perifer, insomnia, jerawat, supresi adrenal, hepatomegali, pruritus perianal, siklus menstruasi tidak teratur, tukak lambung, vertigo. Peningkatan asupan makanan yang kaya akan potasium dapat mencegah hipokalemi. Interaksi obat amisulpride, carbamazepin, cimetidin.<sup>19</sup>

Midodrin, ketika agen yang memperbesar volume plasma tidak berhasil atau masih kurang untuk dapat mengontrol gejala, midodrin adalah satu-satunya obat yang direkomendasi oleh FDA.<sup>6</sup> Sebelum midodrin digunakan sebagai agen simpatomimetik, pseudoefedrin dan efedrin telah lebih dulu digunakan. Tetapi zat ini relatif tidak efektif dan mempunyai efek kardiovaskular dan sistem saraf pusat, termasuk di sini takifilaksis pada penggunaan jangka panjang.

Midodrin bekerja sebagai agonis selektif  $\alpha$ 1-adrenergik perifer di mana menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah perifer, meningkatkan tonus dari arteri dan vena di mana meningkat ketika posisi duduk, berdiri dari posisi berbaring, pada pasien hipotensi ortostatik. Hal ini tidak berhubungan langsung dengan sistem saraf pusat atau efek kardial. Midodrin diabsorpsi dengan baik pada pemberian oral. Dan tidak dapat menembus sawar otak serta tidak meningkatkan irama jantung. Pada percobaan randomisasi plasebo dengan kontrol menggunakan 300 pasien termasuk di dalamnya 50 pasien dengan DM menunjukkan midodrin signifikan meningkatkan tekanan darah sistolik pada posisi berdiri dan memperbaiki gejala dari hipotensi ortostatik.<sup>20,22</sup> Midodrin adalah monoterapi dan kombinasi (misal dengan fludrokortison) dengan hipotensi ortostatik level A. Dosis awal 2,5 mg 2-3 /hari dinaikkan hingga dosis 10 mg dengan durasi efektif 4 jam. Dapat meningkatkan tekanan darah sebesar  $\geq 15$  mmHg. Midodrin 10 mg diminum 30-60 menit sebelum bangun dari tempat tidur, sebelum makan siang, sore hari (setiap 3-4 jam ketika belum membaik dapat dinaikkan menjadi 40 mg/hari) untuk menghindari hipertensi posisi berbaring. *Bioavailability* 93%. Efek samping dari midodrin adalah pruritus, kepala kesemutan, hipertensi posisi berbaring, retensi urin, reaksi pilomotor, nyeri, merasa dingin. Obat terakhir diminum setidaknya empat jam sebelum tidur dan dimonitor untuk tensi tekanan darahnya. Pasien yang tidak membaik dengan midodrin mungkin terjadi desensitasi adrenoseptor. Harus diperhatikan jika ada disfungsi hati. Kontraindikasi untuk pasien gagal jantung kongestif yang berat, gangguan ginjal, retensi urin, phaekromositoma dan tiroksikosis.<sup>14</sup>

Pyridostigmin adalah obat alternatif selain midodrin pada pasien dengan hipertensi posisi berbaring.

Pyridostigmin memperbaiki neurotransmitter ganglion simpatis dengan jalur barorefleksi di mana menghambat asetilkolinesterase. Jalur ini mengaktifkan terutama selama posisi berdiri, jadi obat ini menghasilkan efek tekanan darah ortostatik tanpa mempunyai efek yang signifikan pada tekanan posisi berbaring. Perbaikan tekanan darah ketika posisi berdiri tanpa efek signifikan ketika tekanan dalam posisi berbaring, dengan dosis tunggal pyridostigmin sebesar 60 mg. Pasien dapat mulai dengan dosis 30 mg 2-3x/hari dan dapat dinaikkan sampai 60 mg 3x/hari. Obat akan bekerja setelah pemberian 5-6 jam. Efek samping pyridostigmin adalah hipersalivasi, peristaltik meningkat, retensi urin, mual, muntah, perut terasa kram. *Bioavailability* 10-20%. Metabolisme di enzim mikrosomal hati dan diekskresi di urin.

Octreotide, pada penyakit diabetes yang ada gejala perburukan setelah makan malam, octreotide dapat dipilih sebagai obat alternatif. Octreotide menghambat pelepasan fase aktif dari hormon pencernaan yang menjadi mediator dari pembuluh darah organ dalam dan hipotensi berhubungan dengan pola makan di mana beberapa keuntungannya ditunjukkan oleh beberapa pasien diabetes.<sup>22</sup>

Pada penelitian secara randomisasi plasebo dengan kontrol, dosis kecil dari octreotide (0,2-0,4 µg/kg) menunjukkan efek dari sebuah tekanan ortostatik pada pasien. Efek yang berlawanan dari obat ini termasuk hipertensi dan masalah gastrointestinal. Pasien dengan intoleransi diabetes yang buruk memerlukan dosis octreotide yang lebih tinggi (1,0 µg/kg) jika masih ditemukan problem pada sistem pencernaan. Efek dari octreotide pada penggunaan jangka pendek yang terus-menerus berjalan, pemakaian dengan menggunakan infus *pump* lebih dapat ditoleransi daripada menggunakan cara bolus pada pasien diabetes. Pada octreotide dengan formulasi pelepasan jangka panjang, penyimpanan ditunjukkan ketika terjadi peningkatan kenyamanan pada evaluasi dosis bulanan, tetapi berhubungan dengan risiko tekanan respons yang berlebihan yang tidak pernah didapatkan pada penelitian sebelumnya.<sup>23</sup>

Octreotide menekan fungsi dari enzim pankreas yang dapat mengganggu sistem pencernaan dan absorpsinya, suplemen enzim pankreas diperlukan untuk mencegah pasien diabetes mengalami diare selama menjalani terapi.<sup>22</sup> Terapi octreotide akan efektif jika sebelumnya diberikan dihydroergotamin (10 µg/kg) atau midodrine 5 mg 1-2 jam sebelum dilakukan injeksi. Dosis octreotide yang direkomendasikan dimulai dari 0,1-0,5 µg/kg dan dinaikkan secara bertahap 0,4-1,2 µg/kg sebelum pemberian makanan atau selama masih terjadi efek samping yang merugikan dari sistem pencernaan. Dari berbagai sumber literatur yang lain disebutkan bahwa

dosis octreotide yang direkomendasikan adalah 12,5-25 µg disesuaikan dengan kebutuhan dasar.

Pada penggunaan octreotide direkomendasikan untuk memonitor tekanan darah, fungsi tiroid, gula darah dan irama jantung.<sup>26</sup> Pada pasien yang menunjukkan gejala hipotensi ortostatik yang berat dan mempunyai kontraindikasi dengan obat-obat yang lain, octreotide bisa dipilih sebagai alternatif pengobatan, di mana sudah terbukti efektivitasnya.

Eritropoetin pada pasien yang terdiagnosis diabetes serta mempunyai gejala hipotensi ortostatik yang berat dan didapatkan anemia normositik biasanya berhubungan dengan defisiensi dari eritropoetin.<sup>24</sup> Eritropoetin akan meningkatkan tekanan darah sewaktu posisi berdiri dengan meningkatkan massa dan volume sel darah merah, mengoreksi anemia, mengatur vaskularisasi dan memperbesar efek neurohormonal dari dinding pembuluh darah.<sup>24,26</sup>

Eritropoetin bermanfaat untuk pasien yang gagal dengan pengobatan tunggal fludrokortison dan pada pasien yang menderita anemia atau yang mengalami defisit sel darah merah. Dosis yang direkomendasikan pada pasien dengan anemi Hb <11g/dL adalah 25-50 µg/kg subkutan diberikan 3x/minggu. Efek samping dari obat ini adalah hipertensi posisi berbaring dan polisitemia vera. Hal yang perlu dimonitor pada pemakaian eritropoetin adalah tekanan darah reguler, Hb/minggu, serum feritin dan saturasi transferin sebelum pemberian obat dan selama terapi diberikan. Sangat penting dilakukan evaluasi untuk mencegah risiko kematian, reaksi kardiovaskular yang berat dan stroke ketika diberikan eritropoetin dengan target Hb >11g/dL.<sup>25,26</sup> Efek samping panas, batuk, hipertensi, mual, pruritus, nyeri kepala, atralgia, hipertensi posisi berbaring, polisitemia vera.<sup>27</sup>

## RINGKASAN

Hipotensi ortostatik adalah turunnya tekanan darah sistolik 20 mmHg atau turunnya tekanan darah diastolik 10 mmHg dalam waktu 3 menit ketika berdiri atau ketika kepala dimiringkan pada posisi 60 derajat selama tes *tilt table*. Hipotensi ortostatik merupakan bagian dari neuropati otonom. Penderita diabetes kronik mempunyai kecenderungan untuk menderita hipotensi ortostatik. Tetapi dengan adanya manajemen terapi secara non farmakologik dan farmakologik diharapkan dapat meningkatkan kualitas hidup penderita. Intervensi manajemen terapi pada pasien hipotensi ortostatik diimplementasikan tergantung dari derajat berat ringannya gejala yang nampak. Beberapa pasien hipotensi ortostatik mungkin akan memperlihatkan perbaikan dengan edukasi, konseling dan terapi

nonfarmakologi. Jika gejala masih tidak berkurang intervensi farmakologi perlu untuk dipertimbangkan dan dikombinasikan di antara keduanya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens JM. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014; 5(1):17-39.
- Brownlee M. The Pathobiology of diabetic complications. *Diabetes*. 2012;54(6):1615-1625.
- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: A statement by The American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-962.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic Neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285-2293.
- Maji D. Neuropathy is the commonest long term complication of type 2 diabetic individuals at diagnosis. *Diabet & Metab*. 2003;2373.
- Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. On behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy .Cardiovascular autonomic neuropathy on diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;22.
- Shibao C, Okamoto L, Biaggioni I. Pharmacotherapy of autonomic failure. *Pharmacol Ther*. 2012;134:279-286.
- Tsusu N, Nuno K, Yokomizo Y, Kikuchi M, Fujishima M. Relationship between glycemic control and orthostatic hypotension in type 2 diabetes mellitus-a survey by the Fukuoka Diabetes Clinic Group. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990;8(2):115-123.
- Roy Freeman. Current pharmacologic treatment for orthostatic hypotension. *Clin Auto Res*. 2007;10(1):14-18.
- Figuroa J MD, Basford RJ, Low AP. Preventing and treating orthostatic hypotension: As easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(5):298-306.
- Vishal Gupta MD, Lewis A, Lipsitz MD. Orthostatic hypotension in the elderly: diagnosis and treatment. *The American Journal of Medicine*. 2007;120:841-847.
- Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33:434-441.
- Winkler AS, Marsden J, Parton M, Watskin PJ, Chauduri KR. Erythropoietin deficiency and anemia in multiple system atrophy. *Mov Dis ord*. 2001;16:233-239.
- Lahrman H, Cortelli P, Hilz M, Mathias CJ, Struhal W, Tassinari M. EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol*. 2011;13:930-936.
- Roy Freeman MB. Neurogenic Orthostatic Hypotension. *N. Engl J Med*. 2008;6:356-358.
- Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy; a population-based study. *Diabetic Care*. 2010;27:2942-2947.
- Smitt AA, Wieling W, Fujimura J. Use of lower abdominal compression to combat orthostatic hypotension in patient with autonomic dysfunction. *Clin Auto Res*. 2004;14:167-175.
- Fan CW, Walsh C, Cunningham CJ. Effect of sleeping with the head of the bed elevated six inches on elderly patients with orthostatic hypotension: an open randomized control trial. *Age ageing*. 2011;40:187-192.
- Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF. Therapeutic experience with fludrocortisone in diabetic postural hypotension. *Br Med J*. 1976;1:872-874.
- Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med*. 1993;95:38-48.
- Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Barucha AE, Hines MM. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment trial of neurogenic orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1294-1298.
- Nicole D Smith. Orthostatic Hypotension in the patient with diabetes: abroad review of pharmacologic treatment options. *J Pharm Technol*. 2013;29:23-24.
- Hilsted J, Parving H, Christensen J, Benn J, Galbo H. Hemodynamics in Diabetic Orthostatic Hypotension. *J Clin Invest*. 2007;68:1427-1429.
- Hoeldtke RD, Streeten DH. Treatment of orthostatic Hypotension with erythropoietin. *N Eng J Med*. 1993;329:611-615.
- Hoeldtke RD, Streeten DHP. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *The New England Journal of Medicine*. 1993;9:329.
- Winkler AS, Landau S, Watskin PJ. Erythropoietin treatment of postural hypotension in anemic type 1 diabetic patient with autonomic neuropathy: a case study of four patients. *Diabetes Care*. 2001;24:1121-1123.
- Arnold AC, Shibao C. Current Concepts in Orthostatic Hypotension Management. *Cur Hypertens Rep*. 2013;15(4):304-312.