

**HUBUNGAN JENIS KELAMIN TERHADAP  
KEJADIAN HIPERTENSI PADA LANJUT USIA  
PENDERITA DIABETES MELITUS DI RUMAH  
SAKIT ROYAL TARUMA JAKARTA TAHUN  
2017-2019**

**SKRIPSI**



disusun oleh:

**Malvincent Derrel Wunnarchie**

**405160155**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TARUMANEGARA  
JAKARTA**

**2019**

**HUBUNGAN JENIS KELAMIN TERHADAP  
KEJADIAN HIPERTENSI PADA LANJUT USIA  
PENDERITA DIABETES MELITUS DI RUMAH  
SAKIT ROYAL TARUMA JAKARTA TAHUN  
2017-2019**

**SKRIPSI**



Diajukan sebagai salah satu prasyarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran  
(S.Ked) pada Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara

**Malvincent Derrel Wunnarchie**

**405160155**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TARUMANEGARA  
JAKARTA**

**2019**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Malvincent Derrel Wunnarchie

NIM : 405160155

Dengan ini menyatakan dan menjamin bahwa skripsi yang saya serahkan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara berjudul:

Hubungan Jenis Kelamin Terhadap Kejadian Hipertensi pada Lanjut Usia Penderita Diabetes Melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta Tahun 2017-2019

merupakan hasil karya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar dan tidak melanggar ketentuan plagiarisme dan otoplagiarisme.

Saya memahami dan akan menerima segala konsekuensi yang berlaku di lingkungan Universitas Tarumanagara apabila terbukti melakukan pelanggaran plagiarisme atau otoplagiarisme.

Pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari pihak manapun.

Jakarta, 2 Juli 2019

Penulis,

Malvincent Derrel Wunnarchie

405160155

## PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi yang diajukan oleh:

Nama : Malvincent Derrel Wunnarchie

NIM : 405160155

Program Studi : Ilmu Kedokteran

Judul skripsi:

Hubungan Jenis Kelamin Terhadap Kejadian Hipertensi pada Lanjut Usia Penderita Diabetes Melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta Tahun 2017-2019

Pembimbing : dr. Lydia Tantoso, Sp.PD ( )

### DEWAN PENGUJI

Ketua Sidang : Dr. dr. Noer Saelan Tadjudin, Sp.KJ ( )

Penguji 1 : Dr. dr. Sony Sugiharto, Sp.PA ( )

Penguji 2 : dr. Lydia Tantoso, Sp.PD ( )

Mengetahui,

Dekan FK : Dr. dr. Meilani Kumala, MS, Sp.GK (K) ( )

Ditetapkan di

Jakarta, 2 Juli 2019

## **PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Malvincent Derrel Wunnarchie

NIM : 405160155

Program Studi : Ilmu Kedokteran

Fakultas : Kedokteran

Karya Ilmiah : Skripsi

Demi pengembangan ilmu dan pengetahuan, menyetujui untuk memublikasikankarya ilmiah berjudul :

Hubungan Jenis Kelamin Terhadap Kejadian Hipertensi pada Lanjut Usia Penderita Diabetes Melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta Tahun 2017-2019

Dengan menyantumkan Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara.

Jakarta, 2 Juli 2019

Malvincent Derrel Wunnarchie

405160155

## ABSTRAK

Menurut Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018, Prevalensi penderita Hipertensi di Indonesia adalah 34,1% dari jumlah penduduk Indonesia.. Perbedaan gender berpengaruh terhadap terjadinya hipertensi. Perempuan lebih cenderung menderita hipertensi daripada pria setelah berusia 60 tahun. Hipertensi dan diabetes adalah penyakit komorbid yang umum. Hipertensi terjadi dua kali lebih sering pada pasien dengan diabetes dibandingkan dengan yang tidak menderita diabetes. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan jenis kelamin terhadap meningkatnya kasus hipertensi pada lanjut usia penderita diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta tahun 2017-2019. Penelitian ini adalah studi analitik menggunakan metode *cross sectional* dengan sampel berupa data rekam medis dari 84 pasien diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta tahun 2017-2019. Hasil penelitian diperoleh data dari 84 subjek penelitian yang terdiri dari 32 laki-laki dan 52 perempuan dengan usia rata-rata 68.77 tahun. Rata-rata indeks massa tubuh subjek penelitian adalah 26.94. Berdasarkan uji *chi-square*, didapatkan nilai  $p$  sebesar 0.308 ( $p > 0.05$ ), yang artinya  $H_0$  diterima atau tidak adanya hubungan bermakna antara jenis kelamin terhadap kejadian hipertensi pada lanjut usia dengan diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta tahun 2017-2019. Dari data tersebut juga didapatkan sebanyak 43.7 % laki-laki mengalami hipertensi dan 32.6 % perempuan mengalami hipertensi dengan jumlah kejadian hipertensi 36.9 % dari total keseluruhan subjek. Faktor-faktor risiko yang bisa mengakibatkan hipertensi sebaiknya lebih diperhatikan lagi sehingga dapat mengurangi angka morbiditas dan mortalitas pasien.

Kata Kunci : hipertensi, diabetes melitus, jenis kelamin, lansia

## **ABSTRACT**

*According to Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018, the prevalence of hypertension in Indonesia is 34.1% of Indonesia's population. Gender differences affect the occurrence of hypertension. Women are more likely to suffer from hypertension than men after 60 years of age. Hypertension and diabetes are common comorbid diseases. Hypertension occurs twice as often in patients with diabetes compared to those without diabetes. The purpose of this study was to determine the relationship of sex to the increasing cases of hypertension in elderly people with diabetes mellitus at Royal Taruma Hospital Jakarta 2017-2019. This study was an analytic study using cross sectional method with samples from medical record data of 84 patients with diabetes mellitus at Royal Taruma Hospital Jakarta 2017-2019. Data obtained data from 84 research subjects consisting of 32 men and 52 women with an average age of 68.77 years. Average Body Mass Index 26.94. Based on chi-square test, the p value is 0.308 ( $p > 0.05$ ), which means that  $H_0$  is accepted which means there is no significant relationship between sex with the incidence of hypertension in the elderly with diabetes mellitus at Royal Taruma Hospital Jakarta 2017-2019. These data also show 43.7% of men had hypertension and 32.6% of women had hypertension with the number of hypertension incidence 36.9% of the total subjects. risk factors that can lead to hypertension should be given more attention to reduce the patient's morbidity and mortality.*

*Keywords : hypertension, diabetes mellitus, gender, elderly*

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa, penulis akhirnya dapat menyelesaikan skripsi dengan baik. Skripsi ini merupakan persyaratan agar dapat dinyatakan lulus sebagai Sarjana Kedokteran (S.Ked).

Selama proses penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapat pembelajaran dan pengalaman. Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih atas dukungan dalam penyusunan skripsi ini dari awal hingga akhir. Kepada:

1. Dr.dr. Meilani Kumala, MS,Sp. GK(K) selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara dan selaku Ketua Unit Penelitian dan Publikasi Ilmiah FK UNTAR.
2. dr. Lydia Tantoso, Sp.PD selaku dosen pembimbing skripsi.
3. Ibu Gita dan pihak-pihak terkait yang telah membantu dalam pengumpulan data rekam medik.
4. Orang tua, kakak dan adik, serta keluarga yang telah memberi dukungan.
5. Kawan PK serta sahabat dan teman yang telah memberi dukungan.
6. Serta semua pihak yang terkait.

Akhir kata, semoga skripsi ini membawa manfaat sebesar-besarnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan kesehatan

Jakarta, 12 Juni 2019

Penulis,



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	i
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS</b> .....	iii
<b>PENGESAHAN SKRIPSI</b> .....	iv
<b>PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	vi
<b>ABSTRACT</b> .....	vii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	viii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	ix
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xiii
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xiv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.2.1 Pernyataan Masalah .....	2
1.2.2 Pertanyaan Masalah .....	3
1.3 Hipotesis Penelitian.....	3
1.4 Tujuan Penelitian .....	3
1.4.1 Tujuan Umum .....	3
1.4.2 Tujuan Khusus .....	3
1.5 Manfaat Penelitian .....	4
1.5.1 Manfaat Penelitian Bagi Peneliti.....	4
1.5.2 Manfaat Penelitian Bagi Pengembangan Ilmu .....	4
1.5.3 Manfaat Penelitian Bagi Instansi Terkait dan Pelayanan Masyarakat .....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
2.1 Penelusuran Literatur .....	5
2.1.1 Hipertensi .....	5

2.1.1.1 Definisi.....	5
2.1.1.2 Faktor Risiko.....	5
2.1.1.3 Klasifikasi .....	5
2.1.1.4 Diagnosis.....	6
2.1.1.5 Patofisiologi .....	7
2.1.1.6 Tatalaksana.....	9
2.1.1.7 Komplikasi .....	11
2.1.1.8 Hubungan Hipertensi dan Jenis Kelamin .....	12
2.1.1.9 Hubungan Hipertensi dan Usia .....	14
2.1.2 Diabetes Melitus.....	16
2.1.2.1 Definisi.....	16
2.1.2.2 Klasifikasi .....	17
2.1.2.3 Diabetes Tipe I .....	17
2.1.2.3.1 Patofisiologi .....	17
2.1.2.3.2 Tatalaksana.....	20
2.1.2.3.3 Komplikasi .....	20
2.1.2.4 Diabetes Tipe 2 .....	22
2.1.2.4.1 Patofisiologi .....	22
2.1.2.4.2 Tatalaksana.....	23
2.1.2.4.3 Komplikasi.....	25
2.1.2.5 Diagnosis.....	25
2.1.3 Hubungan Diabetes Melitus dan Hipertensi .....	26
2.4 Kerangka Teori.....	30
2.4 Kerangka Konsep .....	30
<b>BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>31</b>
3.1 Desain Penelitian.....	31
3.2 Tempat dan Waktu .....	31
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	31
3.3.1 Populasi Target.....	31
3.3.2 Populasi Terjangkau.....	31

3.3.3 Sampel Penelitian.....	31
3.4 Perkiraan Besar Sampel .....	31
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	32
3.5.1 Kriteria Inklusi .....	32
3.5.2 Kriteria Eksklusi.....	32
3.6 Cara Kerja Penelitian .....	32
3.7 Variabel Penelitian .....	32
3.8 Definisi Operasional.....	33
3.9 Instrumen Penelitian.....	34
3.10 Pengumpulan Data .....	34
3.11 Analisis Data .....	34
3.12 Alur Penelitian .....	35
<b>BAB 4 HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>36</b>
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	36
4.2 Hubungan Jenis Kelamin Terhadap Kejadian Hipertensi pada Lanjut Usia Penderita Diabetes Melitus.....	37
<b>BAB 5 PEMBAHASAN .....</b>	<b>38</b>
5.1 Hasil Penelitian .....	38
5.2 Bias.....	39
5.2.1 Bias Pengamat.....	39
5.2.2 Bias Subjek.....	40
<b>BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>41</b>
6.1 Kesimpulan .....	41
6.1 Saran.....	41
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>42</b>
<b>LAMPIRAN 1 .....</b>	<b>45</b>
<b>LAMPIRAN 2 .....</b>	<b>46</b>
<b>LAMPIRAN 3 .....</b>	<b>47</b>
<b>RIWAYAT HIDUP .....</b>	<b>48</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi Hipertensi Menurut <i>The Joint National Committee (JNC) VIII</i> .....	6
Tabel 2.2	Jenis-jenis diabetes dan relevansi klinisnya.....	18
Tabel 2.3	Kriteria Diagnosis DM .....	26
Tabel 4.1	Karakteristik Subjek Penelitian .....	36
Tabel 4.3	Hubungan Jenis Kelamin Terhadap Kejadian Hipertensi pada Lanjut Usia Penderita Diabetes Melitus .....	37

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Borang Data Rekam Medis.....	45
Lampiran 2	Surat Permohonan Ijin di Rumah Sakit Royal Taruma.....	46
Lampiran 3	Data SPSS.....	47

## DAFTAR SINGKATAN

IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
RISKESDAS	Riset Kesehatan Dasar
JNC	<i>Joint National Committee</i>
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
eNOS	<i>Endothelium Nitrit Oxide Sintase</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
EPC	<i>Endothelial Progenitor Cells</i>
RAAS	<i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
DPP-4	<i>Dipeptidyl Peptidase-4</i>
SGLT	<i>Sodium-Glucose Linked Transporter</i>
CCB	<i>Calcium Channel Blockers</i>
ARB	<i>Angiotensin Receptor Blockers</i>
NF-kB	<i>Nuclear Factor Kappa B</i>
IL-6	Interleukin-6
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
RNS	<i>Reactive Nitrogen Species</i>
Ang II	Angiotensin II
COX	<i>Cyclooxygenase</i>
IAA	<i>Insulin Autoantibody</i>
GAD	<i>Glutamic Acid Decarbocylase</i>

MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cells</i>
GLP-1	<i>Glucagon Like Peptide 1</i>
SAT	<i>Subcutaneous Adipose Tissue</i>
VAT	<i>Visceral Adipose Tissue</i>
RAS	<i>Renin Angiotensin System</i>
NAVIGATOR	<i>Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research</i>
AGEs	<i>Advanced Glycation End products</i>
RAGE	<i>Receptor for Advanced Glycation End products</i>
NEFAs	<i>Non-Esterified Fatty Acids</i>
RSNA	<i>Renal Sympathetic Nerve Activity</i>
PERKENI	Perkumpulan Endokrinologi Indonesia

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia karena sekresi insulin yang rusak, kerja insulin yang terganggu atau keduanya.<sup>1</sup> Diabetes adalah salah satu penyakit kronis tidak menular yang telah muncul sebagai masalah kesehatan dunia.<sup>2</sup>

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2017, penderita diabetes di dunia adalah 425 juta jiwa.<sup>3</sup> Kasus diabetes pada orang dewasa di Indonesia sendiri berjumlah 10.276.100 jiwa pada tahun 2017.<sup>3</sup>

Komplikasi diabetes kronis dibagi menjadi mikrovaskular dan makrovaskular.<sup>4</sup> Komplikasi mikrovaskularnya adalah neuropati, nefropati, dan retinopati, sedangkan komplikasi makrovaskular terdiri dari penyakit kardiovaskular, stroke, dan penyakit arteri perifer.<sup>4</sup> Komplikasi mikrovaskular memiliki prevalensi yang jauh lebih tinggi dibanding yang makrovaskular.<sup>4</sup> Penyebab morbiditas dan mortalitas pada penderita diabetes adalah penyakit kardiovaskular, yang diperburuk oleh hipertensi.<sup>5</sup>

Hipertensi adalah keadaan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg atau tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg.<sup>6</sup> Menurut Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018, Prevalensi penderita Hipertensi di Indonesia adalah sebesar 34,1%.<sup>7</sup>

Hipertensi adalah penyebab utama sebagian besar penyakit kardiovaskular, stroke dan gagal jantung, hipertensi juga merupakan faktor risiko utama kematian janin dan ibu pada kehamilan, demensia dan gagal ginjal.<sup>8</sup> Usia, indeks massa tubuh, kurang aktivitas fisik, jenis kelamin, penggunaan rokok tembakau, asupan garam berlebihan dan riwayat keluarga yang mengalami stroke atau penyakit kardiovaskular merupakan faktor risiko yang berkaitan dengan hipertensi.<sup>8</sup> Meskipun edukasi tentang kesehatan masyarakat sudah diberikan puluhan tahun,



kesadaran terhadap bahaya hipertensi tetap menjadi suatu permasalahan, hanya sekitar 2/3 orang dewasa dan lansia yang sadar terhadap status hipertensi mereka.<sup>9</sup>

Perbedaan gender berpengaruh terhadap terjadinya hipertensi, salah satu penyebabnya adalah faktor biologis.<sup>9</sup> Faktor biologis termasuk hormon seks, perbedaan kromosom, dan perbedaan biologis lainnya yang melindungi wanita terhadap kejadian hipertensi.<sup>9</sup> Faktor-faktor biologis ini menjadi jelas terlihat selama masa remaja dan bertahan hingga dewasa sampai wanita mencapai menopause.<sup>9</sup> Perempuan lebih cenderung menderita hipertensi daripada pria setelah berusia 60 tahun.<sup>10</sup>

Hipertensi dan diabetes tipe 2 adalah penyakit komorbid yang umum.<sup>5</sup> Hipertensi terjadi dua kali lebih sering pada pasien dengan diabetes dibandingkan dengan yang tidak menderita diabetes.<sup>5</sup> Pasien dengan hipertensi sering menunjukkan resistensi insulin dan berisiko lebih besar berkembang menjadi diabetes daripada individu yang bertekanan darah normal.<sup>5</sup>

Rumah Sakit Royal Taruma merupakan rumah sakit tipe B yang terletak di daerah Jakarta Barat. Rumah Sakit ini juga merupakan salah satu rumah sakit besar yang bisa mewakili rumah sakit lainnya yang terletak di Jakarta Barat.

Mengetahui banyaknya bahaya dari komplikasi yang ditimbulkan oleh penyakit hipertensi dan diabetes juga faktor risikonya, maka dari itu peneliti ingin meneliti hubungan jenis kelamin terhadap kejadian hipertensi pada lanjut usia penderita diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta tahun 2017-2019.

## **1.2 Perumusan Masalah**

### **1.2.1 Pernyataan Masalah**

Belum diketahui hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian hipertensi pada lanjut usia penderita diabetes melitus.

### **1.2.2 Pertanyaan Masalah**

1. Bagaimana prevalensi kejadian hipertensi pada lanjut usia penderita diabetes melitus berdasarkan jenis kelamin di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta tahun 2017-2019?

2. Bagaimana karakteristik penderita diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta tahun 2017-2019?
3. Apakah terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian hipertensi pada lanjut usia penderita diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta tahun 2017-2019?

### **1.3 Hipotesis Penelitian**

Terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian hipertensi pada lanjut usia penderita diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta tahun 2017-2019.

### **1.4 Tujuan Penelitian**

#### **1.4.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan jenis kelamin terhadap kejadian hipertensi pada lanjut usia penderita diabetes melitus.

#### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui prevalensi kejadian hipertensi pada lanjut usia penderita diabetes melitus berdasarkan jenis kelamin di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta tahun 2017-2019.
2. Untuk mengetahui karakteristik penderita diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta tahun 2017-2019.
3. Untuk mengetahui hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian hipertensi pada lanjut usia penderita diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta tahun 2017-2019

## **1.5 Manfaat**

### **1.5.1 Manfaat Penelitian Bagi Peneliti**

- Menambah wawasan mengenai mengenai hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian hipertensi pada lanjut usia penderita diabetes melitus.
- Meningkatkan pengetahuan tentang metodologi penelitian dan aplikasinya di lapangan.

### **1.5.2 Manfaat Penelitian Bagi Pengembangan Ilmu**

- Sebagai referensi untuk penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian hipertensi pada lanjut usia penderita diabetes melitus.

### **1.5.3 Manfaat Penelitian Bagi Instansi Terkait dan Pelayanan Masyarakat**

- Memberi informasi mengenai hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian hipertensi pada lanjut usia penderita diabetes melitus.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Penelusuran Literatur

##### 2.1.1 Hipertensi

###### 2.1.1.1 Definisi

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg.<sup>11</sup> Hipertensi adalah masalah kesehatan yang berkembang di seluruh dunia.<sup>11</sup> Hipertensi adalah faktor risiko paling umum untuk penyakit kardiovaskular dan diderita hampir dua pertiga orang dewasa yang berusia 60 tahun atau lebih.<sup>11</sup>

###### 2.1.1.2 Faktor Risiko

Faktor risiko terkait dengan prevalensi hipertensi pada wanita adalah usia tua, pendidikan rendah, dan indeks massa tubuh yang tinggi.<sup>10</sup> Peningkatan usia, pendapatan rendah, asupan alkohol, dan indeks massa tubuh yang tinggi adalah faktor risiko terkait pada pria.<sup>10</sup> Setelah usia 60 tahun, perempuan lebih cenderung memiliki hipertensi dibandingkan laki-laki dari rentang usia yang sama.<sup>10</sup> Oleh karena itu, pendekatan spesifik terhadap perbedaan jenis kelamin direkomendasikan untuk manajemen tekanan darah yang efektif.<sup>10</sup>

###### 2.1.1.3 Klasifikasi

Hipertensi dapat diklasifikasikan menjadi primer dan sekunder.<sup>11</sup> Hipertensi primer terjadi pada 95% kasus dan hipertensi sekunder terjadi pada 5% kasus.<sup>11</sup> Etiologi hipertensi primer masih belum diketahui, tetapi sering dikaitkan dengan asupan garam yang berlebihan, obesitas, riwayat keluarga, dan kemungkinan faktor predisposisi genetik.<sup>11</sup> Hipertensi primer biasanya dimulai pada dekade kelima atau keenam kehidupan.<sup>11</sup> Sebaliknya, jika etiologinya dapat diidentifikasi secara jelas seperti stenosis arteri ginjal, penyakit ginjal kronis, *sleep apnea* dan penyakit adrenal,

digolongkan menjadi hipertensi sekunder. Sistem saraf simpatik, sistem renin angiotensin aldosteron, fungsi endotel, retensi air dan natrium terlibat dalam mekanisme pengembangan penyakit.<sup>11</sup>

Tabel 2.1 Klasifikasi Hipertensi Menurut JNC VIII

Kategori	Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	Tekanan Darah Diastolik (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal Tinggi	130-139	85-89
Hipertensi derajat I	140-159	90-99
Hipertensi derajat II	160-179	100-109
Hipertensi derajat III	≥ 180	≥ 110

Sumber : *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine*<sup>12</sup>

#### 2.1.1.4 Diagnosis

Pengukuran tekanan darah dapat dilakukan baik secara manual menggunakan *sphygmomanometer*.<sup>11</sup> Tekanan darah harus diukur pada setiap kunjungan perawatan klinis rutin.<sup>6</sup> Pada kunjungan awal, tekanan darah harus diukur pada kedua lengan untuk mendeteksi dan menjelaskan kelainan yang dapat menyebabkan tekanan darah palsu, seperti stenosis arteri.<sup>6</sup> Pasien yang ditemukan memiliki tekanan darah tinggi (≥140/90 mmHg) harus dikonfirmasi menggunakan beberapa pembacaan, termasuk pengukuran pada hari yang terpisah, untuk mendiagnosis hipertensi.<sup>6</sup>

Tekanan darah harus diukur oleh individu yang terlatih.<sup>6</sup> Pasien harus dalam posisi duduk, dengan kaki di lantai dan lengan sejajar dengan letak jantung.<sup>6</sup> Ukuran manset harus sesuai untuk lingkaran lengan atas.<sup>6</sup> Untuk mengurangi variabilitas pada pasien, tekanan darah harus diukur setelah 5 menit istirahat, 2-3 pembacaan harus diambil 1-2 menit, dan pengukuran tekanan darah harus dirata-ratakan.<sup>6</sup> Hal ini

sangat penting diagnosis hipertensi dan titrasi pengobatan antihipertensi.<sup>6</sup> Pengukuran tekanan darah dilakukan dalam keadaan kandung kemih yang kosong.<sup>11</sup>

Perlu juga ditanyakan apakah pasien sedang mengonsumsi alkohol atau tidak, yang dikarenakan konsumsi alkohol akut sebanyak 41 gram dalam 60 menit sebelum pemeriksaan dapat merancukan hasil pengukuran tekanan darah.<sup>13</sup> Demikian pula dengan penggunaan rokok dan juga konsumsi kafein.<sup>13</sup> Penggunaan rokok dalam 1 jam sebelum pemeriksaan dapat meningkatkan hasil tekanan darah yang kemudian dapat merancukan hasil pemeriksaan.<sup>13</sup> Konsumsi kafein sebanyak 250 mg dalam 270 menit sebelum pemeriksaan dapat meningkatkan hasil tekanan darah yang kemudian dapat merancukan hasil.<sup>13</sup>

#### 2.1.1.5 Patofisiologi

Curah jantung dan resistensi pembuluh darah perifer adalah dua faktor yang berperan dalam mempertahankan tekanan darah normal.<sup>11</sup> Tekanan darah adalah hasil dari curah jantung dan resistensi pembuluh darah sistemik.<sup>14</sup> Oleh karena itu, pasien dengan hipertensi arterial mungkin memiliki peningkatan curah jantung, peningkatan resistensi pembuluh darah sistemik, atau keduanya.<sup>14</sup> Pada kelompok usia yang lebih muda, curah jantung sering meningkat, sementara pada pasien yang lebih tua lebih terjadi peningkatan resistensi vaskular sistemik dan peningkatan kekakuan pembuluh darah.<sup>14</sup>

Sistem renin-angiotensin-aldosterone berperan dalam mengatur pemeliharaan tekanan darah normal dan diaktifkan oleh stimulasi sistem persarafan simpatis dan glomerulus di bawah pengaruh perfusi.<sup>11</sup> Rangsangan ini memicu pelepasan renin dari aparatus jukstaglomerular yang mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I yang tidak aktif, yang selanjutnya dipecah lebih lanjut oleh endotelium yang mengikat *angiotensin converting enzyme* (ACE) menjadi angiotensin II, komponen aktif dari kaskade ini dan vasokonstriktor kuat.<sup>11</sup> Meskipun konversi angiotensin I ke angiotensin II pada awalnya diyakini terjadi terutama di paru-paru, tetapi telah ditetapkan bahwa proses itu terjadi di semua jaringan.<sup>11</sup> Sistem renin-angiotensin-

aldosterone juga memicu pelepasan aldosteron dari kelenjar adrenal yang meningkatkan reabsorpsi garam dan juga meningkatkan retensi air yang mengakibatkan peningkatan tekanan darah.<sup>11</sup> Sistem renin-angiotensin-aldosteron memainkan peran penting dalam kontrol tekanan arteri termasuk keseimbangan natrium.<sup>14</sup>

Retensi air dan sodium dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah.<sup>14</sup> Natrium melalui mekanisme pertukaran natrium-kalsium, menyebabkan peningkatan kadar kalsium intraseluler dalam otot polos pembuluh darah sehingga meningkatkan tonus pembuluh darah.<sup>14</sup> Penyebab utama retensi natrium dan air mungkin merupakan hubungan abnormal antara tekanan dan ekskresi natrium akibat berkurangnya aliran darah ginjal, berkurangnya massa ginjal, dan peningkatan angiotensin atau mineralokortikoid.<sup>14</sup>

Mekanisme utama yang mendasari untuk disfungsi endotel terlihat di hipertensi adalah penurunan ketersediaan *Nitric Oxide* (NO), konsekuensi dari peningkatan stres oksidatif pada pasien.<sup>11</sup> Penelitian menunjukkan bahwa inhibisi *endothelium Nitric Oxide Sintase* (eNOS) menyebabkan hipertensi pada manusia, secara tidak langsung disfungsi endotel merupakan etiologi dalam perkembangan awal hipertensi.<sup>11</sup> Selain NO, faktor *vasorelaxing* lain seperti metabolit asam arakidonat, *Reactive Oxygen Species* (ROS), peptida vasoaktif dan mikropartikel endotel memainkan peran penting dalam pemeliharaan tonus vaskular.<sup>11</sup> Faktor-faktor ini berkontribusi terhadap stres oksidatif pembuluh darah yang berlebihan dan peradangan vaskular yang mengakibatkan disfungsi endotel.<sup>11</sup> Dalam beberapa tahun terakhir, *Endothelial Progenitor Cells* (EPC) yang berkembang untuk membentuk sel endotel *mature* terlibat dalam pemeliharaan kekakuan arteri.<sup>11</sup> Jadi, disfungsi endotel disebabkan oleh multifaktorial dan perubahan-perubahan dalam lingkungan vaskular menyebabkan perubahan struktural dan fungsional dalam arteri.<sup>11</sup>

Metabolit asam arakidonat mengubah tekanan darah melalui efek langsung pada tonus otot polos pembuluh darah dan interaksi dengan sistem saraf otonom,

sistem renin-angiotensin-aldosteron, dan jalur humoral lainnya.<sup>14</sup> Pada pasien hipertensi, disfungsi sel endotel vaskular dapat menyebabkan berkurangnya faktor relaksasi yang diturunkan dari endotel seperti asam nitrit, prostasiklin, dan faktor endothelin yang diturunkan dari hipertrofi, atau peningkatan produksi faktor kontraksi seperti endotelin-1 dan thromboxane A<sub>2</sub>.<sup>14</sup>

#### 2.1.1.6 Tatalaksana

Penghambat ACE memiliki beberapa mekanisme cara kerja. Mekanismenya adalah mencegah pembentukan angiotensin II, yang merupakan vasokonstriktor aktif dari *Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS) dan juga dengan cara menurunkan metabolisme bradikinin yang bekerja sebagai vasodilator sehingga meningkatkan ketersediaannya.<sup>11</sup> Obat-obatan ini memiliki efek samping yaitu batuk dan angioedema yang terjadi terutama pada ras Asia dan Afrika.<sup>11</sup> Meskipun obat-obatan ini dapat digunakan sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan *Calcium Channel Blockers* (CCB) dan diuretik, obat ini lebih bermanfaat pada orang Kaukasia karena RAAS kurang menonjol pada populasi kulit hitam.<sup>11</sup> Beberapa penelitian telah mengidentifikasi manfaat klinis dari obat ini pada pasien dengan gagal jantung, penyakit ginjal kronis, disfungsi sistolik ventrikel kiri dan pasca infark miokard.<sup>11</sup> Salah satu contoh obat penghambat ACE yang paling sering digunakan adalah Captopril.<sup>11</sup> Selain captopril, contoh penghambat ACE lainnya adalah fosinopril dan cilazapril.<sup>11</sup>

*Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) bekerja dengan cara memblokir reseptor angiotensin II.<sup>11</sup> Karena mekanisme tindakan yang mirip dengan Penghambat ACE, pasien yang menggunakan obat ini akan mendapat manfaat yang sama seperti dengan penghambat ACE dan sebagai keuntungan tambahan obat ini tidak menyebabkan batuk.<sup>11</sup> Potensi penghambat ACE dan ARB dapat digunakan bersama untuk blokade RAAS yang lebih kuat jika kontrol tekanan darah tidak tercapai, meskipun seringkali agen lain akan dipertimbangkan untuk penggunaan kombinasi



pertama (yaitu diuretik tiazid).<sup>11</sup> Contoh obat ARB adalah irbesartan, losartan dan valsartan.<sup>11</sup>

*Calcium Channel Blockers* (CCB) bekerja dengan berikatan ke kanal L pada pembuluh darah sel otot polos dan mengganggu masuknya kalsium ke dalam sel otot sehingga mencegah kontraksi sel otot polos dan miosit jantung.<sup>11</sup> *Dihydropyridine* CCB menurunkan tekanan darah terutama melalui mekanisme vasodilatasi langsung dan menurunkan resistensi vaskular sistemik, sedangkan yang *nondihydropyridines* bekerja dengan mekanisme menurunkan denyut jantung dan kekuatan kontraksi dari sel otot jantung.<sup>11</sup> Harus dilakukan perhatian lebih pada pemberian obat ini saat dikombinasi dengan  $\beta$ -blocker dan pada pasien dengan gagal jantung karena *nondihydropyridines* bukan pilihan pengobatan dalam kelompok-kelompok ini.<sup>11</sup> Secara keseluruhan, CCB bersama dengan inhibitor ACE atau ARB adalah agen pengobatan yang penting dalam mencapai penurunan tekanan darah yang signifikan pada pasien dengan hipertensi.<sup>11</sup> Amlodipin adalah contoh obat CCB yang paling sering diresepkan.<sup>11</sup>

Diuretik bekerja dengan cara meningkatkan ekskresi natrium dan air di ginjal.<sup>11</sup> Diuretik dapat mengurangi risiko terjadinya stroke.<sup>11</sup> Gagal jantung adalah komplikasi jangka panjang dari hipertensi dan penelitian telah menunjukkan bahwa penggunaan spironolakton dapat menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas pada pasien hipertensi dengan gagal jantung.<sup>11</sup> Penggunaan diuretik loop dalam hubungannya dengan diuretik hemat kalium dapat mengurangi risiko hipokalemia dan hipomagnesemia.<sup>11</sup> Penelitian menunjukkan peningkatan risiko diabetes melitus tipe II pada pasien yang menggunakan diuretik tiazid.<sup>11</sup> Obat tersebut tidak menjadi kontraindikasi pada pasien dengan diabetes melitus tipe II yang sudah ada sebelumnya, tetapi pada pasien berisiko, perubahan gaya hidup untuk mengurangi risiko ini harus dipertimbangkan.<sup>11</sup>

$\beta$ -blocker merupakan obat pilihan untuk mengobati pasien hipertensi dengan riwayat infark miokard dan gagal jantung.<sup>11</sup> Obat ini mengurangi curah jantung dan

menurunkan sekresi renin di ginjal.<sup>11</sup> *β-blocker* dikenal dapat mengubah metabolisme glukosa dan menutupi keadaan hipoglikemia sehingga dibutuhkan perhatian khusus ketika digunakan pada pasien yang berisiko diabetes.<sup>11</sup> Atenolol dan metoprolol adalah contoh obat *β-blocker*.<sup>11</sup>

Antagonis aldosteron khususnya spironolakton memiliki banyak keuntungan ketika digunakan saat dikombinasikan dengan penghambat ACE, ARB, CCB, dan diuretik terutama pada pasien dengan gagal jantung.<sup>11</sup> Masalah umum dalam penggunaannya adalah ginekomastia, gangguan elektrolit seperti hiperkalemia dan gangguan fungsi ginjal.<sup>11</sup> Spironolakton merupakan salah satu contoh obat antagonis aldosterone.<sup>15</sup>

*Alfa-blocker* bekerja menghambat tonus simpatis vaskular dengan memblokir  $\alpha_1$  reseptor *postganglionic*.<sup>11</sup> *Alfa-blocker* biasanya digunakan sebagai obat tambahan pada pasien dengan hipertensi yang tidak terkontrol atau pada mereka yang memiliki toleransi buruk terhadap obat lini pertama lainnya.<sup>11</sup> Terdapat 2 efek samping utama dari obat ini yaitu sinkop saat pemberian dosis pertama dan sinkop vasovagal.<sup>11</sup> Kombinasi *alfa-blocker* dengan diuretik dapat meningkatkan efisiensi terapi karena berpotensi untuk mengurangi efek glukosa yang merugikan dan ketidakseimbangan lipid yang disebabkan oleh terapi diuretik.<sup>11</sup> Obat ini sangat berguna untuk pasien pria yang disertai hipertrofi prostat jinak.<sup>11</sup> Doxazosin, Indoramin, Prazosin, Terazosin merupakan contoh obat *alfa-blocker* yang digunakan sebagai pengobatan hipertensi.<sup>16</sup>

#### 2.1.1.7 Komplikasi

Komplikasi jantung dari hipertensi adalah hipertrofi ventrikel kiri dan penyakit jantung koroner.<sup>14</sup> Hipertrofi ventrikel kiri disebabkan oleh tekanan yang berlebihan dan terkonsentris.<sup>14</sup> Pada hipertrofi ventrikel kiri, terjadi peningkatan massa otot dan ketebalan dinding tetapi tidak volume ventrikel.<sup>14</sup> Hipertrofi ventrikel kiri merusak fungsi diastolik, memperlambat relaksasi ventrikel dan menunda pengisian.<sup>14</sup> Hipertrofi ventrikel kiri merupakan faktor risiko independen untuk penyakit

kardiovaskular, terutama kematian mendadak.<sup>14</sup> Tidak ada ambang batas untuk komplikasi yang terjadi karena peningkatan tekanan darah berhubungan dengan peningkatan morbiditas di seluruh rentang tekanan darah.<sup>14</sup> Selain itu, Hipertensi juga dapat menyebabkan *miocardial infarction*, gangguan penglihatan, stroke, gangguan fungsi ginjal.<sup>17</sup>

#### 2.1.1.8 Hubungan Hipertensi dan Jenis Kelamin

Wanita yang belum mengalami menopause terlindungi dari kebanyakan kejadian kardiovaskular dibandingkan dengan pria.<sup>18</sup> Wanita pascamenopause mengalami peningkatan risiko komplikasi kardiovaskular dibandingkan dengan wanita premenopause.<sup>18</sup> Di bawah usia 60, hipertensi lebih umum terjadi pada pria dibandingkan dengan wanita.<sup>10</sup> Namun, saat di atas usia 60 tahun, hipertensi terjadi lebih umum pada wanita.<sup>10</sup>

Estrogen adalah hormon seks yang paling penting pada wanita dan disintesis dalam sel granulosa ovarium pada wanita atau sel Sertoli pada pria.<sup>19</sup> Estradiol diproduksi dari konversi testosteron dan androstenedion oleh enzim aromatase.<sup>19</sup> Testosteron adalah hormon seks utama pada pria dan disintesis oleh sel leydig di testis pada atau sel teka di ovarium pada wanita.<sup>19</sup>

Kejadian hipertensi meningkat setelah terjadinya menopause saat jumlah estrogen menurun.<sup>19</sup> Ini menunjukkan estrogen mungkin memiliki efek perlindungan vaskular pada wanita premenopause.<sup>19</sup> Estrogen memainkan peran dalam homeostasis endotel melalui kerjanya pada reseptor vaskular, kardiomyosit dan otak.<sup>19</sup> Estrogen menyebabkan vasodilatasi endotel melalui regulasi jalur nitrit oksida dan inhibisi aktivitas simpatik dan sistem renin-angiotensin, serta produksi endotelin.<sup>19</sup> Estrogen mengurangi stres oksidatif dengan cara menurunkan pembentukan ROS, meningkatkan produksi antioksidan dan juga mengurangi peradangan melalui penghambatan gen pro-fibrotik dan stimulasi neoangiogenesis.<sup>19</sup> Oleh karena itu, tingkat estrogen yang lebih rendah setelah menopause dapat menjelaskan peningkatan risiko hipertensi pada wanita yang lebih tua.<sup>19</sup>

Meskipun estrogen sangat bermanfaat pada fungsi vaskular, penambahan estrogen secara eksogen sebagai terapi setelah menopause memiliki efek netral pada tekanan darah.<sup>19</sup> Estrogen yang diberikan secara eksogen tidak berdampak pada sistem kardiovaskular.<sup>19</sup> Sebaliknya, penggunaan estrogen secara eksogen dengan pil kontrasepsi oral pada wanita premenopause meningkatkan tekanan darah.<sup>19</sup> Meskipun sistem renin angiotensin dan aktivasi simpatik mungkin menjadi mekanisme yang mendasari hal tersebut, tetapi apakah ini karena efek estrogen, progesteron atau interaksi kompleks antara keduanya masih belum dimengerti dengan jelas.<sup>19</sup> Komplikasi vaskular terkait kehamilan, seperti preeklampsia dan hipertensi gestasional, juga berhubungan dengan peningkatan risiko hipertensi pasca melahirkan dan penyakit kardiovaskular jangka panjang.<sup>19</sup> Wanita yang lebih muda dengan ketidakseimbangan dan insufisiensi kondisi estrogen seperti ovarium prematur, sindrom ovarium polikistik, dan infertilitas mungkin memiliki peningkatan risiko terjadinya hipertensi.<sup>19</sup> Oleh karena itu, peran estrogen pada fungsi vaskular dan homeostasis begitu kompleks dan belum sepenuhnya dipahami.<sup>19</sup>

Androgen memiliki efek penting dalam metabolisme, jaringan adiposa, fungsi sel endotel, dan juga terlibat dalam peningkatan risiko penyakit kardiovaskular baik pada pria maupun wanita.<sup>20</sup> Titik utama dalam hal ini adalah perbedaan regulasi setiap gender pada berbagai jaringan dan khususnya sel adiposa.<sup>20</sup> Data yang ada menyatakan bahwa kekurangan androgen berhubungan dengan peningkatan prevalensi hipertensi dan penyakit kardiovaskular.<sup>20</sup> Disfungsi adiposit tampaknya menjadi mekanisme utama yang terlibat.<sup>20</sup> Penggantian androgen dapat mengurangi keadaan peradangan pada manusia dan melindungi dari berkembangnya sindrom metabolik.<sup>20</sup> Pada wanita, kelebihan androgen telah dianggap sebagai faktor yang meningkatkan risiko kardiovaskular.<sup>20</sup> Namun, data terbaru menunjukkan bahwa produksi androgen yang berlebihan hanya memiliki sedikit pengaruh dalam menginduksi hipertensi pada wanita muda yang berusia reproduktif.<sup>20</sup> Pada wanita pascamenopause defisiensi androgen adrenal telah dikaitkan dengan peningkatan mortalitas.<sup>20</sup> Mekanisme molekuler yang menghubungkan disregulasi androgen ke

hipertensi belum diketahui, tetapi tampaknya terkait dengan peningkatan lemak visceral, yang menyebabkan inflamasi kronis melalui mekanisme yang berbeda.<sup>20</sup> Salah satunya mekanismenya mungkin melibatkan perekrutan dan aktivasi berlebihan dari *Nuclear Factor Kappa B* (NF-kB), faktor transkripsi yang ada di mana-mana salah satunya ada di dalam sel adiposa, di mana dapat menyebabkan produksi sitokin dan faktor imunitas lainnya.<sup>20</sup> Jalur pensinyalan NF-kB juga dapat mempengaruhi adipogenesis lemak coklat yang mengarah pada pembesaran adiposity di visceral.<sup>20</sup> Peradangan kronis dan disfungsi adiposit dapat mengubah fungsi endotel yang kemudian menyebabkan hipertensi.<sup>20</sup> Pria dan wanita, terutama pada periode pasca-menopause, hipoandrogenisme tampaknya menjadi penentu utama peningkatan prevalensi hipertensi.<sup>20</sup> Hubungan antara sinyal androgen dan NF-kB mungkin menjelaskan mekanisme patofisiologis yang mengarah ke disfungsi endotelium dan hipertensi.<sup>20</sup>

#### 2.1.1.9 Hubungan Hipertensi dengan Usia

Pada manusia, penuaan adalah proses berkelanjutan dan progresif yang menyebabkan penurunan fisiologis di semua sistem organ.<sup>21</sup> Penurunan fisiologis ini menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan penyakit yang secara dramatis meningkat risiko kematian.<sup>21</sup>

Peradangan adalah respon lokal terhadap cedera pada jaringan atau infeksi yang membantu dalam perbaikan jaringan yang rusak atau penghancuran agen berbahaya.<sup>21</sup> Peradangan ditandai oleh rasa sakit, panas, kemerahan, bengkak, dan hilangnya fungsi.<sup>21</sup> Peradangan akut biasanya teratasi dalam waktu yang relatif singkat yang bertujuan untuk pemulihan fungsi jaringan.<sup>21</sup> Namun, saat lanjut usia, kemampuan untuk menyelesaikan peradangan menjadi terganggu yang menyebabkan infiltrasi jaringan leukosit dan pelepasan kronis sitokin pro-inflamasi dan kemokin yang berkelanjutan.<sup>21</sup> Akibatnya, menyebabkan konsekuensi sistemik jangka panjang.<sup>21</sup> Padahal faktor-faktor seperti obesitas, resistensi insulin, merokok, dan perubahan dalam konsentrasi hormon seks yang berhubungan dengan peradangan

terkait usia, dan peningkatan mediator inflamasi dianggap berasal langsung dari penurunan efisiensi fungsi sistem kekebalan tubuh (*immunosenescence*).<sup>21</sup>

Hubungan peradangan dan kondisi yang berkaitan dengan usia belum ditetapkan secara jelas, salah satu tautan pendukung yang potensial adalah dari peradangan menyebabkan stres oksidatif intraseluler.<sup>21</sup> Selain menghasilkan sitokin pro-inflamasi, leukosit infiltrasi jaringan seperti neutrofil dan makrofag menghasilkan ROS untuk membunuh patogen.<sup>21</sup> Di bawah kondisi homeostatik, ROS dan radikal bebas lainnya (*Reactive Nitrogen Species*; RNS) diperlukan dalam molekul sinyal intraseluler yang terlibat dalam berlangsung reaksi reduksi-oksidasi (redoks) yang terjadi sebagai bagian dari proses metabolisme normal.<sup>21</sup> Namun, peningkatan kronis pada mediator inflamasi saat lanjut usia berkontribusi pada produksi ROS yang berlebihan yang bersifat merusak.<sup>21</sup> Ini adalah sel kronis ini kerusakan dan disfungsi yang dianggap paling tidak berkontribusi secara parsial terhadap fisiologis disfungsi dan perkembangan penyakit terkait usia.<sup>21</sup>

Selain berperan dalam proses penuaan, peradangan dan stres oksidatif juga masing-masing berhubungan dengan hipertensi.<sup>21</sup> Beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan kadar plasma CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan IL-1 $\beta$  (pada pasien hipertensi dibandingkan dengan orang yang bertekanan darah normal).<sup>21</sup> Namun, bukti klinis dan pra-klinis juga menunjukkan bahwa produksi O<sub>2</sub>- dalam pembuluh darah dan stres oksidatif sistemik sudah ada sebelum peningkatan substansial tekanan darah dan berkontribusi pada transisi dari prehipertensi ke hipertensi.<sup>21</sup> Sementara itu, bukti klinis sebelumnya menunjukkan peningkatan penanda non-spesifik cedera oksidatif dalam plasma dan urin pada orang paruh baya dan pasien hipertensi dan peningkatan konsentrasi O<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pada pembuluh darah di sel otot polos dari pasien dengan hipertensi esensial.<sup>21</sup>

Saat ini, hubungan terkuat antara peradangan/stres oksidatif dan hipertensi adalah disfungsi vaskular.<sup>21</sup> Memang, peradangan dan stres oksidatif telah secara konsisten didokumentasikan sebagai kontributor untuk disfungsi endotel.<sup>21</sup> Sebagai

contoh, peningkatan pembentukan radikal bebas menyebabkan kerusakan kaskade NO, mengubah dan mengaktifkan metabolisme prostaglandin, dan mempromosikan modifikasi protein *posttranslational* oksidatif baru yang mengganggu jalur sinyal vaskular dan sel.<sup>21</sup> Disfungsi endotel berkembang sebagai tanggapan terhadap perubahan ini dan berkontribusi langsung terhadap peningkatan resistensi vaskular sistemik, dan menyebabkan peningkatan tekanan darah, karena ketidakseimbangan antara vasodilatasi dan zat vasokonstriksi.<sup>21</sup> Dengan demikian, disfungsi endotel berkontribusi langsung terhadap patogenesis hipertensi.<sup>21</sup> Endotelium yang sehat memberikan efek anti-inflamasi seperti NO yang menghambat adhesi leukosit.<sup>21</sup> NO juga menyebabkan relaksasi otot polos dan vasodilatasi.<sup>21</sup> Namun, dalam menanggapi kondisi penuaan dan hipertensi, endotelium juga melepaskan zat vasoaktif lainnya seperti endotelin-1, angiotensin II (Ang II), dan prostanoide yang berasal dari *Cyclooxygenase* (COX) dan anion superoksida yang berkontribusi terhadap gangguan vasodilatasi endotelium.<sup>21</sup> Selain itu, NO juga cenderung bereaksi dengan oksidan, khususnya O<sub>2</sub><sup>-</sup> untuk membentuk radikal bebas peroksinitrit yang menghilangkan NO dari endotelium sehingga mengurangi kemampuan vasodilatasi pembuluh darah.<sup>21</sup> Jadi, karena peningkatan kronis pada O<sub>2</sub><sup>-</sup>, vasodilatasi oleh NO menjadi terganggu.<sup>21</sup>

## 2.1.2 Diabetes Melitus

### 2.1.2.1 Definisi

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan adanya hiperglikemia karena sekresi insulin yang terganggu, kerja insulin yang terganggu atau keduanya.<sup>1</sup> Diabetes dengan hiperglikemia kronis berhubungan dengan komplikasi mikrovaskular jangka panjang yang relatif spesifik mempengaruhi mata, ginjal, saraf, dan juga sebagai peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.<sup>1</sup>

Diabetes melitus adalah suatu penyakit di mana tubuh tidak dapat mengatur jumlah glukosa dalam darah.<sup>22</sup> Darah membawa glukosa untuk memberikan energi pada tubuh untuk melakukan kegiatan sehari-hari.<sup>22</sup> Hati mengubah makanan yang

dimakan menjadi glukosa.<sup>22</sup> Glukosa kemudian dilepaskan ke dalam aliran darah.<sup>22</sup> Pada orang yang sehat, kadar glukosa darah diatur oleh beberapa hormon, terutama insulin.<sup>22</sup> Insulin diproduksi oleh pankreas, suatu organ ke diantara perut dan hati.<sup>22</sup> Pankreas juga membuat enzim penting lainnya dilepaskan langsung ke usus yang membantu mencerna makanan.<sup>22</sup> Insulin memungkinkan glukosa untuk bergerak dari darah menuju ke sel-sel yang ada di seluruh tubuh yang digunakan untuk sumber energi.<sup>22</sup> Pada diabetes, glukosa dalam darah tidak dapat bergerak secara efisien ke dalam sel, sehingga kadar glukosa dalam darah tetap tinggi.<sup>22</sup> Hal ini tidak hanya menyebabkan kelaparan di semua sel yang membutuhkan glukosa sebagai bahan bakar, tetapi juga merusak organ dan jaringan tertentu yang terpapar pada kadar glukosa yang tinggi.<sup>22</sup>

#### 2.1.2.2 Klasifikasi

Ada dua tipe utama diabetes tipe 1 dan tipe 2 dan juga diabetes tipe lain yaitu diabetes gestasional melitus.<sup>20</sup> Tabel 2.2 menunjukkan jenis-jenis diabetes beserta dengan relevansi klinisnya.<sup>22</sup>

#### 2.1.2.3 Diabetes Tipe 1

##### 2.1.2.3.1 Patofisiologi

Diabetes tipe 1 adalah penyakit autoimun di mana sel  $\beta$  pankreas tidak menghasilkan insulin yang cukup, yaitu suatu hormon yang membantu menggunakan gula darah (glukosa) untuk energi untuk sel.<sup>22</sup> Sel-sel menjadi kekurangan energi dan juga menyebabkan kelebihan glukosa di dalam darah.<sup>22</sup> Hal ini kemudian diikuti oleh kondisi hipoglikemia dan hiperglikemia yang dapat mengancam jiwa.<sup>22</sup> Ketika keadaan hipoglikemia terjadi, sel-sel tidak mendapatkan glukosa yang cukup dan pasien mengalami kebingungan, kehilangan kesadaran, koma, bahkan kematian karena otak mengalami kekurangan glukosa yang dalam waktu yang lama.<sup>22</sup>



Tabel 2.2 Jenis-jenis diabetes dan relevansi klinisnya

	Diabetes Tipe 1	Diabetes Tipe 2
Gambaran	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onset &lt; 20 tahun</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onset &gt; 30 tahun</li> </ul>
Klinis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berat Badan Normal</li> <li>• Insulin dalam darah menurun</li> <li>• Terdapat antibody anti sel islet</li> <li>• Umumnya ketoasidosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesitas</li> <li>• Insulin dalam darah normal /meningkat</li> <li>• Tidak terdapat antibody anti sel islet</li> <li>• Jarang Ketoasidosis</li> </ul>
Patogenesis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimunitas</li> <li>• Defisiensi berat Insulin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistensi insulin</li> <li>• Defisiensi relatif insulin</li> </ul>
Genetik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konkordansi 50% pada kembar</li> <li>• Terkait HLA-D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Konkordansi 60 – 80% pada kembar</li> <li>• Tidak terkait HLA-D</li> </ul>
Sel Islet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulitis dini</li> <li>• Atrofi dan fibrosis mencolok</li> <li>• Depleksi berat sel <math>\beta</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak ada insulitis</li> <li>• Atrofi fokal dan endapan amiloid</li> <li>• Depleksi ringan sel <math>\beta</math></li> </ul>

Sumber : *International Journal of Drug Development and Reseach*<sup>22</sup>

Hiperglikemia dan kondisi tidak adanya insulin yang berkepanjangan dapat menyebabkan ketoasidosis, yang merupakan keadaan akumulasi keton dalam darah ketika tubuh menggunakan lemak sebagai energi, bukan glukosa.<sup>22</sup> Hal ini karena asam lemak tidak dapat diubah menjadi glukosa pada kondisi stabil.<sup>22</sup> Keton membuat darah menjadi asam dan memperlambat semua fungsi tubuh. Hal ini juga menyebabkan koma dan akhirnya kematian.<sup>22</sup>

Diabetes tipe 1 terjadi akibat hasil dari kombinasi pengaruh genetik dan lingkungan.<sup>22</sup> Hal ini paling sering hasil dari kerusakan di sel  $\beta$  pankreas dalam memproduksi insulin akibat autoimun.<sup>22</sup> Beberapa faktor lingkungan, seperti enterovirus, faktor makanan atau racun, mungkin memicu perkembangan *T-cell*

*dependent autoimmunity* pada individu yang rentan secara genetik.<sup>2</sup> Autoimunitas dapat dideteksi dengan munculnya antibodi ICA512 / IA-2, *insulin autoantibody* (IAA) dan *Glutamic Acid Decarboxylase* (GAD).<sup>22</sup> Insulitis dengan penghancuran sel  $\beta$  yang bertahap dapat mengarah ke pra-diabetes dan akhirnya menjadi diabetes melitus.<sup>22</sup> Pasien-pasien ini rentan terhadap penyakit autoimun lainnya, seperti tiroiditis Hashimoto, penyakit celiac, penyakit Addison, dan myasthenia gravis.<sup>22</sup> Risiko terjadinya diabetes tipe 1 jika ada keluarga dekat yang terkena penyakit yang sama adalah sekitar 5% dan menjadi sedikit lebih tinggi jika orang tua yang terkena adalah ayah.<sup>22</sup>

Sel T yang aktif ditemukan di sel  $\beta$  pankreas pada diabetes tipe 1.<sup>22</sup> Aktivasi sel T menghasilkan sintesis molekul permukaan yang biasanya digunakan oleh sistem kekebalan tubuh untuk menetralkan mikroorganisme yang menyerang.<sup>22</sup> Pada diabetes tipe 1, mekanisme efektor imun ini menghasilkan kematian sel  $\beta$ .<sup>22</sup> Sel T CD4 (*T helper*), CD8 (sitotoksik) dan makrofag ditemukan dalam lesi insulitis pada manusia dan tikus yang terkena diabetes tipe 1.<sup>22</sup> Klon sel T CD4 dan CD8 telah dibuktikan mampu menyebabkan diabetes ketika disuntikkan ke tikus penerima yang sebelumnya tidak menderita diabetes.<sup>22</sup> Sel T CD8 dapat secara langsung mengenali sel  $\beta$  (melalui peptida yang terikat pada *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I), tetapi sel T CD4 tidak mungkin mengenali sel  $\beta$  secara langsung karena mereka tidak mengekspresikan protein MHC kelas II, yang diperlukan untuk pengenalan oleh sel T CD4.<sup>22</sup> Kematian sel  $\beta$  akibat sel T CD4 terjadi secara tidak langsung, tanpa interaksi antigen-spesifik antara sel T CD4 dan sel  $\beta$ .<sup>22</sup> Sel T CD4 berpartisipasi dalam aktivasi sel T CD8 dengan mengaktifkan *Antigen Presenting Cells* (APC).<sup>22</sup> Aktivasi APC oleh sel T CD4 melibatkan interaksi ligan CD4, dan terjadi di kelenjar getah bening.<sup>22</sup> Kematian sel  $\beta$  mungkin juga memainkan peran dalam inisiasi autoimunitas di sel tersebut.<sup>22</sup>

#### 2.1.2.3.2 Tatalaksana

Individu dengan diabetes tipe 1 memerlukan terapi intensif, yaitu dengan pemberian insulin eksogen melalui beberapa suntikan harian dengan insulin kerja cepat dengan makanan dan insulin basal, atau dengan infus insulin subkutan terus menerus.<sup>21</sup>

Tujuan terapi insulin secara intensif adalah untuk mempertahankan kondisi konsentrasi glukosa dalam keadaan normal sambil menghindari keadaan hipoglikemia.<sup>23</sup> Target glikemik yang ditetapkan *American Diabetes Association* untuk orang dewasa adalah HbA1c < 7% dengan pertimbangan keadaan dari setiap individu.<sup>23</sup> Pasien anak-anak disarankan untuk ditargetkan < 7,5%, sedangkan orang dewasa harus < 6,5%.<sup>20</sup>

Kedua preparat analog insulin kerja panjang dan aksi pendek dengan prediksi lama waktu kerjanya, memungkinkan pasien untuk mencapai keadaan jumlah insulin secara fisiologis.<sup>23</sup> Teknologi untuk memonitor dan pemantauan glukosa darah telah berkembang seiring bertambahnya waktu.<sup>23</sup> Pemantauan glukosa memungkinkan pasien untuk memvisualisasikan perubahan kadar glukosa dan menyesuaikan perawatan yang harus dilakukan.<sup>23</sup> Pramlintida yang merupakan analog amylin telah digunakan sebagai terapi tambahan untuk insulin pada pasien dengan diabetes tipe 1 yang belum mencapai tujuan glikemik meskipun terapi insulin sudah dilakukan dengan optimal.<sup>23</sup> Pramlintida menurunkan glukosa postprandial, sehingga meningkatkan kontrol glikemik secara keseluruhan, dan memiliki efek penurunan berat badan yang signifikan.<sup>23</sup> Namun, jika pramlintide ditambahkan ke insulin dapat meningkatkan risiko hipoglikemia.<sup>23</sup>

#### 2.1.2.3.3 Komplikasi

Patofisiologi yang mendasari peningkatan risiko komplikasi kardiovaskular pada diabetes tipe 1 masih belum jelas.<sup>23</sup> Hal ini ada hubungannya dengan nefropati dan tampaknya berbeda dari patofisiologi komplikasi kardiovaskular pada diabetes tipe 2.<sup>23</sup> Perawatan intensif diabetes tipe 1 dengan insulin sering menyebabkan

penambahan berat badan.<sup>23</sup> Orang dengan diabetes tipe 1 yang disertai dengan obesitas dan sindrom metabolik, kemungkinan meningkatkan perkembangan penyakit kardiovaskular.<sup>23</sup>

Pada orang dengan diabetes tipe 1 yang memiliki komplikasi pada ginjal biasanya juga berkembang ke arah penyakit kardiovaskular dan berhubungan dengan perkembangan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular.<sup>23</sup> Orang dengan diabetes tipe 1 menunjukkan tanda-tanda pengerasan arteri tahap awal yang kemudian menjadi keadaan yang lebih parah pada individu dengan nefropati diabetikum.<sup>23</sup>

Faktor genetik berperan dalam nefropati diabetik yang memuncak saat 10 sampai 14 tahun setelah menderita diabetes tipe 1.<sup>23</sup> Puncak risiko kejadian mikroalbuminuria adalah 15 tahun setelah menderita diabetes tipe 1.<sup>23</sup> Puncak insiden makroalbuminuria dan penyakit ginjal stadium akhir muncul setelah 10 hingga 15 setelah adanya mikroalbuminuria.<sup>23</sup> Perkembangan penyakit ginjal stadium akhir berhubungan dengan usia onset dan durasi diabetes.<sup>23</sup> Perempuan tampaknya bersifat lebih terlindungi terhadap komplikasi yang ada jika usia onset diabetes terjadi saat atau setelah pubertas.<sup>21</sup> Faktor serupa juga mempengaruhi risiko untuk perkembangan retinopati diabetikum.<sup>21</sup> Kontrol glukosa intensif dan signifikan mengurangi risiko neuropati perifer diabetikum dan neuropati otonom kardiovaskular pada diabetes tipe 1.<sup>23</sup>

Mereka yang memiliki komponen sindrom metabolik lebih banyak mempunyai risiko terjadinya penyakit ginjal lebih besar dan HbA1c yang lebih tinggi.<sup>23</sup> Seseorang dengan diabetes tipe 1 menjadi lebih mungkin terjadi penyakit ginjal akibat komplikasi diabetes jika saudara kandung dengan diabetes tipe 1 juga memilikinya.<sup>23</sup> Risiko nefropati diabetikum pada diabetes tipe 1 terjadi empat kali lipat lebih tinggi pada anak-anak yang ibunya menderita diabetes tipe 1 dibandingkan pada mereka yang orang tuanya tidak memiliki diabetes.<sup>23</sup>

#### 2.1.2.4 Diabetes Tipe 2

##### 2.1.2.4.1 Patofisiologi

Diabetes melitus tipe 2 adalah gangguan endokrin dan metabolik yang kompleks.<sup>22</sup> Interaksi antara beberapa faktor genetik dan lingkungan menghasilkan gangguan heterogen dan progresif terhadap tingkat resistensi insulin dan disfungsi sel  $\beta$  pankreas.<sup>22</sup> Kegemukan dan obesitas merupakan kontributor utama terhadap berkembangnya resistensi insulin dan gangguan toleransi glukosa.<sup>22</sup> Ketika sel  $\beta$  tidak lagi mampu mensekresikan insulin yang cukup untuk mengatasi keadaan resistensi ini, gangguan toleransi glukosa berkembang menjadi diabetes tipe 2.<sup>22</sup> Kelainan pada hormon lain seperti berkurangnya sekresi *incretin Glucagon-Like Peptide 1* (GLP-1), hiperglukagonemia, dan peningkatan konsentrasi hormon kontra regulasi lainnya juga berkontribusi terhadap terjadinya resistensi insulin, berkurangnya sekresi insulin, dan hiperglikemia pada diabetes tipe 2.<sup>22</sup>

Kegemukan dan obesitas berkontribusi pada resistensi insulin melalui beberapa jalur, termasuk ketidakseimbangan dalam konsentrasi hormon (misalnya, peningkatan leptin, mengurangi adiponektin, dan peningkatan glukagon), peningkatan konsentrasi sitokin (misalnya, *tumour necrosis factor  $\alpha$* , interleukin 6), penekan pensinyalan sitokin, sinyal inflamasi lainnya, dan mungkin protein pengikat retinol.<sup>22</sup> Ketika sekresi insulin tidak lagi cukup untuk mengatasi resistensi insulin, intoleransi glukosa berkembang menjadi diabetes tipe 2.<sup>22</sup> Penurunan fungsi sel  $\beta$  tampaknya melibatkan hiperglikemia kronis (glukotoksisitas), paparan kronis asam lemak non-esterifikasi (lipotoksisitas), *oxidative stress*, peradangan, dan pembentukan amiloid.<sup>22</sup> Pasien dengan diabetes tipe 2 biasanya memiliki disfungsi sel  $\alpha$  pankreas yang menyebabkan meningkatnya sekresi glukagon meskipun dalam keadaan hiperglikemia dan mungkin berkurangnya sekresi GLP-1 saat makan (prandial).<sup>22</sup>

Banyak individu yang mengalami kelebihan berat badan kronis atau obesitas tidak menderita diabetes sama sekali dalam hidupnya atau hanya menderita diabetes saat usia akhir hidupnya.<sup>22</sup> Mereka tetap resisten terhadap terjadinya diabetes tipe 2

dan dengan aman mendistribusi kelebihan kalori ke *Subcutaneous Adipose Tissue* (SAT) daripada ke jantung, sel otot skeletal, hati, dan sel  $\beta$  pankreas.<sup>22</sup> Hal ini dikarenakan beberapa mekanisme, yaitu kompensasi sel  $\beta$ -sel yang bekerja dengan baik, pemeliharaan konsentrasi nutrisi darah dalam keadaan mendekati normal, pengembangan resistensi insulin yang minimal, peningkatan ekspansi SAT yang relatif terhadap *Visceral Adipose Tissue* (VAT) dan peningkatan lemak hati yang sangat terbatas.<sup>22</sup> Dengan cara ini, organ utama tubuh dapat terhindar kerusakan.<sup>22</sup> Penderita diabetes tipe 2 yang mengalami kelebihan gizi mengalami kegagalan respons adaptif ini dalam membuang kelebihan kalori dengan cara yang aman.<sup>22</sup> Beberapa mekanisme berperan dalam pengembangan diabetes tipe 2, yaitu ketidakmampuan sel  $\beta$  pankreas untuk mengkompensasi kelebihan bahan bakar, peningkatan sekresi glukagon, berkurangnya respon inkretin, gangguan ekspansi SAT, hipoadiponektinemia, peradangan jaringan adiposa, peningkatan produksi glukosa endogen dan pengembangan resistensi insulin di perifer.<sup>22</sup> Memburuknya fungsi islet  $\beta$ -sel dapat menyebabkan kebutuhan untuk terapi insulin.<sup>22</sup>

#### 2.1.2.4.2 Tatalaksana

Ada banyak agen tersedia untuk mengobati hiperglikemia pada diabetes tipe 2, dengan berbagai mekanisme dan cara kerjanya.<sup>23</sup> Banyak agen tidak selalu mampu mencapai kontrol gula darah yang memadai kecuali pengobatan dimulai lebih awal dalam perkembangan penyakit atau digunakan dalam kombinasi (metformin, penghambat SGLT2, penghambat DPP-4, agonis reseptor GLP-1, *peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists*).<sup>23</sup> Keterbatasan dalam kemanjuran ini mungkin disebabkan oleh agen terapi ini sering kali dimulai setelah fungsi sel  $\beta$  telah memburuk atau efeknya yang terbatas pada sekresi insulin.<sup>23</sup> Banyak orang dengan diabetes tipe 2 pada akhirnya membutuhkan terapi insulin, yang menunjukkan perkembangan penyakit diabetes tipe 2 yang sudah lama dan fungsi sel  $\beta$  yang sudah sangat berkurang tetapi.<sup>23</sup>

Gangguan ginjal adalah komplikasi diabetes yang lazim.<sup>23</sup> Pilihan terapi menjadi lebih terbatas karena kontraindikasi (misalnya, metformin) atau kebutuhan terhadap fungsi ginjal yang baik agar mencapai keberhasilan terapi obat (misalnya, inhibitor SGLT2), yang menyebabkan banyak pasien hanya memiliki terapi insulin sebagai pilihan.<sup>23</sup> Target untuk kontrol glukosa pada penderita gangguan ginjal mungkin perlu disesuaikan, karena gangguan ginjal juga menjadi predisposisi hipoglikemia.<sup>23</sup>

Komplikasi kardiovaskular memerlukan pendekatan multifaktorial, termasuk tekanan darah dan kontrol lipid.<sup>23</sup> Kejadian hipoglikemia dihubungkan dengan aritmia dan juga mortalitas pada orang dengan memiliki riwayat penyakit kardiovaskular.<sup>23</sup> Ketika agen yang tidak menyebabkan hipoglikemia dapat digunakan, kontrol glukosa yang ketat harus dilakukan.<sup>23</sup> Agen seperti DPP-4 inhibitor dan agonis reseptor GLP-1 telah terbukti aman pada populasi ini.<sup>23</sup> Beberapa agen, seperti pioglitazone dan metformin, bahkan mungkin bersifat kardioprotektif.<sup>23</sup> Empagliflozin dan liraglutide mengurangi mortalitas kardiovaskular dan semua penyebab mortalitas selama 2,5-5 tahun terapi pada pasien yang memiliki risiko tinggi terhadap penyakit kardiovaskular.<sup>23</sup>

Untuk menghindari komorbiditas dan komplikasi yang terkait dengan obesitas, penatalaksanaan berat badan harus menjadi prioritas pada semua pasien.<sup>23</sup> Penurunan berat badan dapat dicapai dengan perubahan gaya hidup, memilih obat penurun glukosa darah yang juga memberikan efek penurunan berat badan, dan menggabungkan farmakoterapi obesitas atau operasi bariatrik pada pasien yang sesuai.<sup>23</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa HbA1c dapat diturunkan dengan olahraga aerobik yang disertai intervensi diet.<sup>22</sup> Pedoman saat ini merekomendasikan bahwa pasien dengan DM harus melakukan olahraga aerobik intensitas sedang setidaknya 150 menit per minggu yang dibagi minimal 3 kali per minggu.<sup>22</sup> Oleh karena itu, fokus pengobatan DM adalah pengurangan lemak intra abdominal dengan

diet yang seimbang dan melalui aktivitas fisik yang ditentukan sesuai dengan status kesehatan dan kemampuan pasien.<sup>22</sup>

#### 2.1.2.4.3 Komplikasi

Sebagian besar orang dengan diabetes tipe 2 juga disertai hipertensi, hiperlipidemia, dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.<sup>23</sup> Gambaran metabolik ini saling terkait dan harus dipertimbangkan secara kolektif.<sup>23</sup> Pengurangan beberapa faktor risiko sangat penting.<sup>23</sup> Metabolisme lipoprotein abnormal sering terjadi pada nefropati diabetik.<sup>23</sup> Statin tampaknya tidak efektif dalam mencegah penyakit kardiovaskular pada orang dengan gangguan ginjal stadium akhir.<sup>23</sup> Serupa dengan statin, fibrat mungkin tidak bermanfaat untuk mencegah penyakit kardiovaskular pada populasi ini tetapi mungkin memiliki manfaat pada mikrovaskular melalui efek anti inflamasinya.<sup>23</sup>

Risiko penyakit kardiovaskular meningkat secara substansial ketika laju filtrasi glomerulus turun di bawah 45 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>23</sup> Mikroalbuminuria tidak selalu disebabkan oleh nefropati diabetik, tetapi ini adalah penanda peradangan yang menunjukkan kebocoran vaskular dan peningkatan risiko kardiovaskular.<sup>23</sup> Albuminuria telah digunakan sebagai penanda nefropati diabetik selama tiga dekade.<sup>23</sup>

#### 2.1.2.5 Diagnosis

Pemeriksaan glukosa darah adalah cara untuk menegakkan diagnosis DM.<sup>24</sup> Pemeriksaan glukosa dilakukan secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena.<sup>24</sup> Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan pemeriksaan glukosa darah kapiler menggunakan glukometer.<sup>24</sup> Glukosuria saja tidak dapat menegakkan diagnosis DM.<sup>24</sup> Jika terdapat gejala klasik seperti poliuria, polidipsia, polifagia, penurunan berat badan yang tidak jelas sebabnya dan juga ada gejala lainnya seperti lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, dan pruritus vulva pada wanita, maka perlu dicurigai terjadinya DM.<sup>24</sup>



Tabel 2.3 Kriteria Diagnosis DM Menurut PERKENI

Pemeriksaan glukosa plasma puasa $\geq 126$ mg/dl, puasa diartikan sebagai keadaan tidak menerima asupan kalori minimal 8 jam
Pemeriksaan glukosa plasma $\geq 200$ mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 g
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu $\geq 200$ mg/dl disertai dengan gejala klasik DM
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan metode <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i> (NGSP)
Sumber : Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2015 <sup>24</sup>

### 2.1.3 Hubungan Diabetes Melitus dan Hipertensi

Diabetes dan hipertensi sering terjadi bersamaan.<sup>25</sup> Ada tumpang tindih antara diabetes dan hipertensi dalam hal etiologi dan mekanisme penyakit.<sup>25</sup> Obesitas, inflamasi, stres oksidatif, dan resistensi insulin dianggap sebagai jalur umum.<sup>25</sup> Aktivitas fisik memainkan peran pelindung penting dalam dua penyakit.<sup>25</sup> Mengetahui penyebab umum dan mekanisme penyakit memungkinkan pendekatan yang lebih efektif dan proaktif dalam pencegahan dan pengobatan mereka.<sup>25</sup>

Diabetes dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, salah satu yang sering adalah hipertensi.<sup>26</sup> Banyak mekanisme yang mendasari, termasuk stres oksidatif, peradangan, dan fibrosis yang menyebabkan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular diabetes, yang juga menyebabkan *remodelling* dan disfungsi pembuluh darah pada hipertensi.<sup>26</sup> Mengontrol komorbiditas, terutama hipertensi, dan strategi dalam meningkatkan kesehatan vaskular sangat penting dalam mengurangi komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular diabetes.<sup>26</sup>

Peningkatan tekanan darah berhubungan erat dengan peningkatan volume cairan sirkulasi dan resistensi pembuluh darah perifer.<sup>27</sup> Pasien dengan diabetes melitus mengalami peningkatan resistensi arteri perifer yang disebabkan oleh

remodeling vaskular dan peningkatan volume cairan tubuh yang terkait dengan resistensi insulin yang diinduksi oleh insulin dan hiperglikemia.<sup>27</sup> Kedua mekanisme ini meningkatkan tekanan darah sistemik.<sup>27</sup> Hipertensi terjadi karena peningkatan volume cairan tubuh.<sup>27</sup> Setelah mencapai tahap pertengahan diabetes, remodeling vaskular telah berkembang dan resistensi pembuluh darah perifer juga berkontribusi terhadap hipertensi.<sup>27</sup> Selain itu, remodelling vaskular sangat berpengaruh terhadap komplikasi diabetes.<sup>27</sup>

*Renin Angiotensin System* (RAS) memainkan peran utama dalam disfungsi mitokondria pada obesitas dan resistensi insulin.<sup>26</sup> Angiotensin II adalah adipokin inflamasi yang terlibat dalam stres oksidatif dan juga pada patogenesis resistensi insulin.<sup>26</sup> Sekresi Angiotensin II juga akan memicu produksi ROS di mitokondria melalui *mitochondrial respiratory chain complexes* I dan III dan jalur protein kinase C, yang mengarah ke disfungsi mitokondria.<sup>26</sup> Dengan demikian, memahami peran sistem renin angiotensin dalam stres oksidatif sangat penting untuk menjelaskan patogenesis dan pengobatan gangguan metabolisme seperti obesitas, hipertensi, dan diabetes.<sup>26</sup>

Produksi ROS berlebihan yang disebabkan oleh aktivasi RAS mempengaruhi beberapa organ yang memiliki peran penting dalam metabolisme glukosa, seperti pankreas, hati, otot, dan jaringan adiposa.<sup>26</sup> Pada hiperglikemia kronis dan hiperlipidemia meningkatkan jalur RAS, yang menghasilkan stres oksidatif dan disfungsi sel  $\beta$  pankreas dan apoptosis.<sup>26</sup> Selain itu, sel  $\beta$  lebih rentan terhadap stres oksidatif dibandingkan sel lain karena kapasitas antioksidan mereka lebih lemah daripada organ lain.<sup>26</sup> Dalam konteks ini, memblokir sistem RAS menggunakan ARB dapat membantu mempertahankan fungsi sel  $\beta$ .<sup>26</sup> NAVIGATOR (*Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research*) menunjukkan bahwa pengobatan valsartan 160 mg jangka panjang (5 tahun) dapat mengurangi onset diabetes tipe 2 sebesar 14% pada individu dengan gangguan metabolisme glukosa.<sup>26</sup> Studi lain menunjukkan bahwa pengobatan dengan valsartan 320 mg selama 26 minggu dapat meningkatkan sekresi insulin yang distimulasi glukosa pada subjek

dengan prediabetes dibandingkan dengan kelompok plasebo.<sup>26</sup> Selain itu, sensitivitas insulin secara signifikan meningkat dengan pengobatan valsartan.<sup>26</sup>

Stres oksidatif adalah mekanisme utama glukotoksisitas pada diabetes, sebagaimana dibuktikan oleh peningkatan pembentukan ROS dalam vaskular sebagai respons terhadap hiperglikemia dan akumulasi produk sampingan dari lipid, protein, dan asam nukleat.<sup>25</sup> NADPH oksidase dan disfungsi sintase nitrat oksida merupakan sumber utama peningkatan ROS dalam pembuluh darah orang yang menderita diabetes tipe 2.<sup>25</sup> ROS berinteraksi dengan DNA dan menstimulasi banyak jalur pensinyalan yang mengarah ke peradangan, fibrosis, dan kerusakan vaskular.<sup>25</sup> Peningkatan stres oksidatif vaskular pada diabetes dan hipertensi dapat menyebabkan kerusakan sel dan disfungsi vaskular.<sup>25</sup> Hiperglikemia juga menginduksi aktivasi redoks-sensitif protein kinase C dan polyol dan jalur hexosamine, lebih lanjut berkontribusi untuk disfungsi mitokondria, stres oksidatif, stres retikulum endoplasma, dan dapat merusak sel.<sup>25</sup> Stres oksidatif juga berhubungan dengan berkurangnya bioavailabilitas dari nitrat oksida, yang menyebabkan disfungsi endotel.<sup>25</sup>

Diabetes dikaitkan dengan penyakit makrovaskular dan mikrovaskular.<sup>25</sup> Hiperglikemia kronis dan resistensi insulin memainkan peran penting dalam inisiasi komplikasi vaskular pada diabetes dan melibatkan beberapa mekanisme termasuk peningkatan pembentukan *Advanced Glycation End products* (AGEs) dan aktivasi *Receptor for Advanced Glycation End products* (RAGE), stres oksidatif, dan inflamasi.<sup>25</sup> Hipertensi merupakan faktor risiko penting untuk diabetes terkait komplikasi vaskular, karena hipertensi itu sendiri ditandai oleh disfungsi vaskular dan cedera.<sup>25</sup>

Resistensi insulin dapat terjadi selama beberapa tahun sebelum onset diabetes tipe 2.<sup>25</sup> Hal ini berhubungan dengan obesitas, terutama obesitas sentral, tetapi juga dapat hadir pada orang kurus dengan hipertensi.<sup>25</sup> Saat tubuh menerima asupan kalori berlebih, adiposit di daerah subkutan atau visceral pada orang obesitas mengalami

hipertrofi.<sup>25</sup> Adiposit visceral lebih rentan terhadap kematian seluler saat mereka mulai membesar dan fraksi vaskular stroma mereka menjadi disusupi oleh makrofag.<sup>25</sup>

Makrofag yang ada di sekitar adiposit mati membentuk struktur seperti mahkota, penampilan histologis ini berhubungan dengan ekspresi sitokin (termasuk tumor necrosis factor- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], interleukin-6 [IL-6]), dan sintase nitrit oksida.<sup>25</sup> Perubahan ini telah terbukti bertepatan dengan timbulnya resistensi insulin dan menyediakan hubungan patofisiologis antara penyakit metabolik dan vaskular.<sup>25</sup>

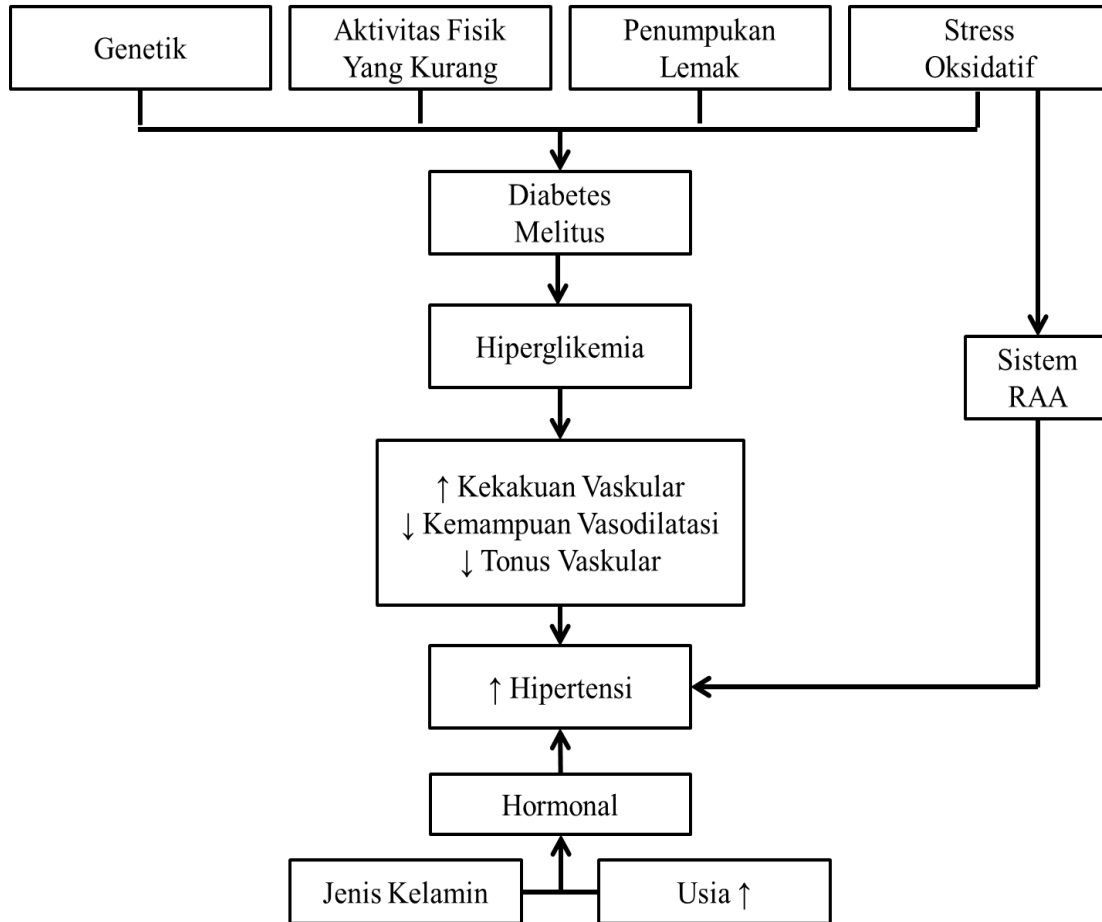
Selain ekspresi sitokin proinflamasi, hipertrofi adiposit juga berhubungan dengan simpanan trigliserida yang lebih besar, tingkat lipolitik yang lebih tinggi, dan profil lipid yang aterogenik yaitu peningkatan konsentrasi dari kolesterol *low density lipoprotein*, konsentrasi trigliserida, *very low-density lipoprotein*, dan apolipoprotein B, yang biasanya disertai dengan kadar *high-density lipoprotein* rendah.<sup>25</sup> Profil ini dihubungkan dengan peningkatan produksi leptin, penurunan produksi adiponektin, peningkatan sirkulasi *Nonesterified Fatty Acids* (NEFAs), dan aktivasi mitokondria melalui jalur stres oksidatif pada sel-sel endotel vaskular.<sup>25</sup>

Sitokin proinflamasi dan konsekuensi metabolik dari obesitas dan resistensi insulin ini menghasilkan disfungsi endothelial.<sup>25</sup> Hal ini ditandai dengan gangguan keseimbangan fisiologis antara vasokonstriktor (endotelin, angiotensin II) dan vasodilator (nitrit oksida, prostasiklin), faktor pertumbuhan dan penghambat, faktor proatherogenik dan antiatherogenik, faktor prokoagulan dan antikoagulan.<sup>25</sup> Sebuah bukti substansial menunjukkan bahwa gangguan vasodilatasi endotelium pada dapat berkontribusi dalam memperburuk keadaan resistensi insulin dengan membatasi pengiriman substrat glukosa ke jaringan target.<sup>25</sup>

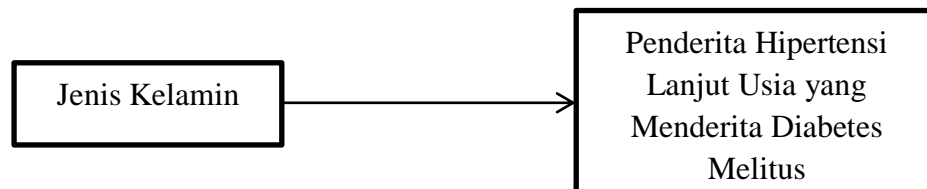
Selain perubahan fungsional ini, peradangan tingkat rendah pada endotel dan sel otot polos pada dinding pembuluh darah menyebabkan proliferasi sel, hipertrofi, remodeling, dan apoptosis.<sup>25</sup> Hal ini mempercepat gangguan keseimbangan antara protein elastin dinding arteri dan kolagen, yang membentuk suatu bentuk penuaan vaskular, yang merupakan karakteristik dalam hipertensi.<sup>25</sup> Kekakuan vaskular

mengarah pada peningkatan tekanan di arteri yang kemudian dapat memperparah keadaan disfungsi endotel dan penyakit vaskular.<sup>25</sup>

## 2.4 Kerangka Teori



## 2.5 Kerangka Konsep



## BAB 3

### METODOLOGI PENELITIAN

#### 3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi analitik dengan metode *cross sectional*.

#### 3.2 Tempat dan Waktu

Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Royal Taruma pada Bulan Februari 2019.

#### 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

##### 3.3.1 Populasi Target

Populasi target dalam penelitian ini adalah pasien lanjut usia penderita diabetes melitus.

##### 3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien lanjut usia penderita diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma dalam kurun waktu 2017-2019.

##### 3.3.3 Sampel Penelitian

Sampel penelitian dalam penelitian ini adalah pasien lanjut usia penderita diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma dalam kurun waktu 2017-2019 yang sesuai dengan kriteria inklusi.

#### 3.4 Perkiraan Besar Sampel

Perkiraan besar sampel yang dihitung dengan rumus:

$n$  = besar sampel yang dibutuhkan

$Z\alpha$  = tingkat kemaknaan 1.96 (pada  $\alpha = 0.05$ )

$Z\beta$  = power 0.84

$P1$  = proporsi efek standar yang sudah diketahui nilainya (0,12)

$P2$  = proporsi efek yang diteliti yang merupakan *clinical judgement* peneliti (0,38)

$$Q = 1-P$$

$$n1 = n2 = \frac{(1.96\sqrt{2(0.25)(0.75)}+0.84\sqrt{(0.12)(0.88)+(0.38)(0.62)})^2}{(0.12-0.38)^2}$$

$$n1 = n2 = 42$$

Dengan demikian, rekam medis yang diperlukan untuk penelitian ini adalah sebanyak 84 data.

### **3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

#### **3.5.1 Kriteria Inklusi**

- Usia  $\geq$  60 tahun.
- Pasien penderita diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma tahun 2017-2019.

#### **3.5.2 Kriteria Eksklusi**

- Pasien yang tidak terdiagnosis diabetes melitus.

### **3.6 Cara Kerja Penelitian**

Cara kerja penelitian ini adalah dengan mengumpulkan data rekam medis lanjut usia penderita diabetes melitus dari Rumah Sakit Royal Taruma yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### **3.7 Variabel Penelitian**

- Variabel Bebas : Jenis Kelamin
- Variabel Terikat : Penderita hipertensi lanjut usia yang menderita diabetes melitus

### 3.8 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil ukur	Skala
1 Usia	Lamanya seseorang hidup dari sejak lahir sampai sekarang	Melihat Rekam Medis	Rekam Medis	Usia dalam bentuk tahun	Rasio
2 Jenis Kelamin	Pembagian seksualitas setiap orang secara biologis dan anatomis	Melihat Rekam Medis	Rekam Medis	Laki-laki atau Perempuan	Nominal
3 Hipertensi	Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik $\geq$ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik $\geq$ 90 mmHg	Melihat Rekam Medis	Rekam Medis	Ya / Tidak	Nominal
4 Diabetes melitus	Keadaan dimana pemeriksaan glukosa darah sewaktu $\geq$ 200 mg/dl atau pemeriksaan glukosa darah puasa $\geq$ 126	Melihat Rekam Medis	Rekam Medis	Ya / Tidak	Nominal



---

		mg/dl	atau			
		pemeriksaan				
		glukosa plasma				
		sewaktu $\geq$ 200				
		mg/dl	atau			
		pemeriksaan				
		HbA1c $\geq$ 6,5 %				

---

5	Lanjut usia	Seseorang yang berusia $\geq$ 60 tahun	Melihat Rekam Medis	Rekam Medis	Ya / Tidak	Rasio
---	----------------	--	---------------------------	----------------	------------	-------

---

### 3.9 Instrumen Penelitian

Instrumen dalam penelitian ini adalah rekam medis.

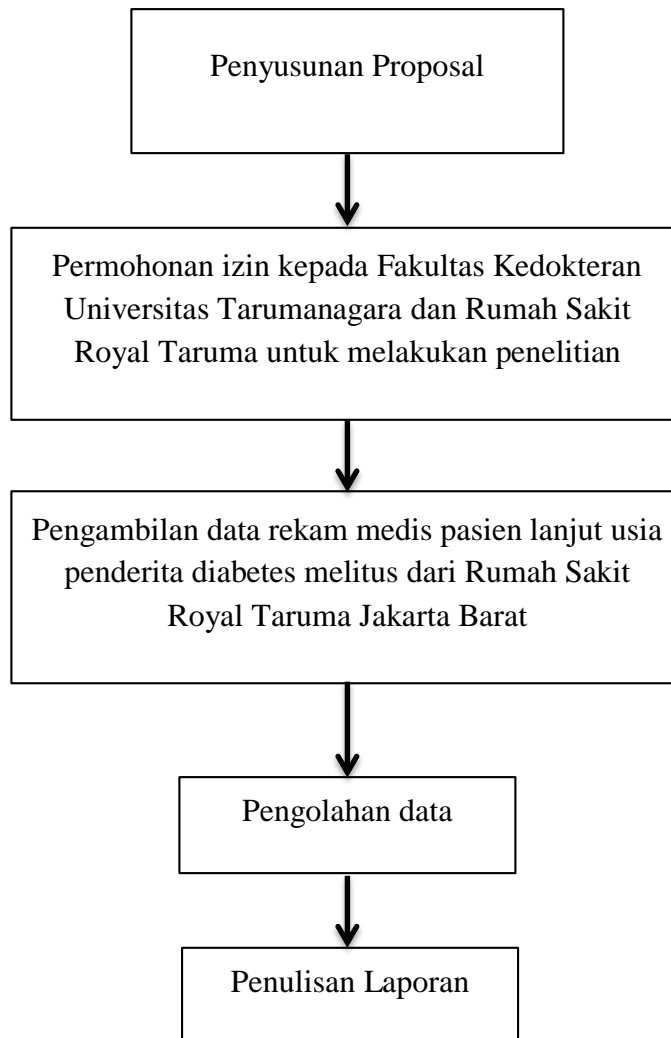
### 3.10 Pengumpulan Data

Data yang diambil adalah data sekunder berupa rekam medis pasien lanjut usia penderita diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma tahun 2017-2019 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

### 3.11 Analisis Data

Data yang diambil untuk penelitian ini akan dianalisis dengan program statistik SPSS.

### 3.12 Alur Penelitian



## BAB 4

### HASIL PENELITIAN

#### 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta pada bulan Februari sampai Maret 2019, diperoleh 84 data dari subjek penelitian. Data diambil dari rekam medis, berupa usia, jenis kelamin, status hipertensi, status diabetes, dan tekanan darah pasien tersebut.

**Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian**

<b>Variabel</b>	<b>Proporsi (%)</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>Median</b>	<b>Min</b>	<b>Maks</b>
<b>Usia</b>	84 (100)	68.77 $\pm$ 7.05	66.50	60	85
<b>Jenis Kelamin</b>					
Laki-laki	32 (38.10)				
Perempuan	52 (61.90)				
<b>Tekanan Darah</b>					
Sistolik		136.43 $\pm$ 22.20	130	100	200
Diastolik		81.43 $\pm$ 13.36	80	60	140
<b>Berat Badan (kilogram)</b>		70.89 $\pm$ 6.85	75	59	77
<b>Tinggi Badan (sentimeter)</b>		163.30 $\pm$ 7.96	161	150	178
<b>Indeks Massa Tubuh</b>		26.94 $\pm$ 4.58	29.70	18.62	32.05

Pada tabel 4.1, dari 84 subjek penelitian didapatkan usia rata-rata sebesar 68.77 tahun, dengan usia paling muda 60 tahun dan usia paling tua 85 tahun. Sebanyak 32 subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki, dan 52 lainnya berjenis kelamin perempuan. Rata-rata tekanan darah sistolik subjek penelitian adalah 136.4 mmHg dengan nilai terendah 100 mmHg dan nilai tertinggi 200 mmHg. Rata-rata tekanan darah diastolik dengan rata-rata 81.43 mmHg dengan nilai terendah 60 mmHg dan nilai tertinggi 140 mmHg. Rata-rata tinggi badan dan berat badan subjek penelitian berturut-turut adalah 163.3 sentimeter dan 70.89 kilogram. Rata-rata indeks massa tubuh subjek penelitian adalah 26.94 dengan nilai terendah 18.62 dan nilai tertinggi 32.05.

#### 4.2 Hubungan Jenis Kelamin Terhadap Kejadian Hipertensi pada Lanjut Usia Penderita Diabetes Melitus

**Tabel 4.2 Hubungan Jenis Kelamin Terhadap Kejadian Hipertensi pada Lanjut Usia Penderita Diabetes Melitus**

<b>Jenis Kelamin</b>	<b>Hipertensi (%)</b>	<b>Tidak Hipertensi (%)</b>	<b>Total (%)</b>	<b>P</b>
<b>Laki-Laki</b>	14 (43.7)	18 (56.3)	32 (38.1)	0.308
<b>Perempuan</b>	17 (32.6)	35 (67.4)	52 (61.9)	
<b>Jumlah (%)</b>	31 (36.9)	53 (63.1)	84 (100)	

Berdasarkan tabel 4.2 diatas, dari 32 laki-laki, didapatkan sejumlah 14 subjek hipertensi (43.7%) dan 18 tidak (56.3%). Pada 52 perempuan, didapatkan 17 subjek hipertensi (32.6) dan 35 tidak (67.4%). Dari tabel tersebut, didapatkan juga 31 subjek menderita hipertensi (36.9%) dan 53 tidak (63.1%). Didapatkan juga nilai  $P > 0.05$  (0.308) yang artinya  $H_0$  diterima.

## BAB 5

### PEMBAHASAN

#### 5.1 Hasil Penelitian

Berdasarkan hasil uji statistik menggunakan *chi-square* didapatkan nilai  $p = 0.308$  ( $p > 0.05$ ), yang artinya  $H_0$  diterima atau tidak adanya hubungan bermakna antara jenis kelamin terhadap kejadian hipertensi pada lanjut usia dengan diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta tahun 2017-2019.

$H_0$  yang diterima ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Tri yang dilakukan di Kabupaten Sukoharjo, Jawa Tengah yang juga membuktikan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan kejadian hipertensi pada lanjut usia.<sup>28</sup> Hal ini bertentangan dengan dasar teori yang telah dibahas sebelumnya.

Tidak adanya hubungan bermakna ini bisa disebabkan oleh beberapa faktor, salah satunya tingkat stress.<sup>28</sup> Laki-laki dan perempuan yang telah berusia  $\geq 60$  tahun memiliki kecenderungan untuk mengalami stress. Stress psikososial meningkatkan risiko terjadinya hipertensi sebesar 2.54 kali dibandingkan dengan lanjut usia yang tidak mengalaminya.<sup>28</sup>

Faktor lainnya adalah karena sudah terjadinya penebalan dinding arteri bahkan sebelum memasuki umur 60 tahun.<sup>29</sup> Seiring bertambahnya usia, pembuluh darah mengalami perubahan struktural dan fungsional yang ditandai dengan remodeling arteri, fibrosis dan pengerasan vaskular, yang merupakan bukti bagaimana hubungan antara penuaan dan hipertensi.<sup>29</sup> Pengerasan arteri terutama disebabkan oleh pembentukan jaringan fibrin yang berlebihan akibat akumulasi kolagen di pembuluh darah dan degradasi elastin.<sup>29</sup> Proses pembentukan jaringan fibrin ini bersifat progresif, yang kemudian mengarah pada memburuknya kekakuan arteri dan akhirnya menyebabkan kerusakan jaringan dan organ.<sup>29</sup> Pengerasan arteri sering yang sering terjadi ini merupakan salah satu penyebab utama kejadian kardiovaskular yang serius.<sup>29</sup>

Selain itu, bisa juga dikarenakan adanya faktor lain yang berperan yaitu berat badan yang berlebih yang kemudian berpengaruh ke kerja ginjal.<sup>30</sup> Dilihat dari rata-rata indeks massa tubuh subjek penelitian yaitu 26.94, angka ini hampir bisa dikategorikan sebagai obesitas.<sup>30</sup> Penumpukan adiposit yang berlebihan dapat meningkatkan tekanan darah dan menyumbang 65-75% dari total kejadian hipertensi, yang merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskular dan ginjal.<sup>30</sup> Pada obesitas, fungsi ginjal yang tidak normal dan peningkatan reabsorpsi natrium di tubulus dapat menyebabkan hipertensi, yang seringkali awalnya ringan dan berakhir dengan cedera pada organ target.<sup>30</sup> Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan reabsorpsi natrium pada obesitas adalah kompresi ginjal oleh lemak yang terletak di *visceral*, perirenal dan sinus ginjal, lalu peningkatan *renal sympathetic nerve activity* (RSNA), peningkatan kadar hormon anti-natriuretik (angiotensin II dan aldosterone) dan meningkatnya leptin.<sup>30</sup> Perubahan dari kerja ginjal dan neurohormonal pada orang obesitas menyebabkan terjadinya hipertensi.<sup>30</sup> Sebagai contoh, leptin meningkatkan kerja RSNA yang kemudian mengaktifasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Obesitas yang berkepanjangan dan cedera ginjal progresif sering menyebabkan perkembangan hipertensi yang resisten terhadap pengobatan.<sup>30</sup> Hal-hal tersebut akhirnya mengakibatkan timbulnya hipertensi tanpa memandang jenis kelamin.<sup>30</sup>

## **5.2 Bias**

### **5.2.1 Bias Pengamat**

1. Beberapa rekam medis tidak mencantumkan pasien terdiagnosis hipertensi atau tidak, sehingga hal tersebut menjadi menjadi suatu kesulitan tersendiri bagi peneliti.
2. Pengambilan data dilakukan dengan cara *random sampling* sehingga data yang diambil tidak dapat mencakupi keseluruhan populasi.

### 5.2.2 Bias Subjek

Terdapat faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan hipertensi selain jenis kelamin. Faktor tersebut misalnya, pola hidup, adanya penyakit ginjal dan lain-lain.

## BAB 6

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian, diperoleh data dari 84 subjek penelitian yang terdiri dari 32 laki-laki dan 52 perempuan dengan usia rata-rata 68.77 tahun. Diperoleh juga data tinggi badan dan berat badan subjek penelitian berturut-turut adalah 163.3 sentimeter dan 70.89 kilogram dengan rata-rata indeks massa tubuh subjek penelitian adalah 26.94. Dari pengolahan data menggunakan uji *chi-square*, didapatkan nilai  $p = 0.308$  ( $p > 0.05$ ), yang artinya  $H_0$  diterima atau tidak adanya hubungan bermakna antara jenis kelamin terhadap kejadian hipertensi pada lanjut usia dengan diabetes melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta tahun 2017-2019. Dari data tersebut juga didapatkan sebanyak 43.7 % laki-laki mengalami hipertensi dan 32.6 % perempuan mengalami hipertensi dengan jumlah kejadian hipertensi 36.9 % dari total keseluruhan subjek.

#### 6.2 Saran

1. Bagi peneliti, melihat dan meninjau lebih lanjut faktor-faktor risiko lain yang dapat mengakibatkan terjadinya hipertensi.
2. Bagi instansi terkait, sebaiknya lebih memperhatikan faktor-faktor risiko yang bisa mengakibatkan hipertensi sehingga dapat mengurangi angka morbiditas dan mortalitas pasien.
3. Bagi subjek penelitian, sebaiknya rutin melakukan pengecekan tekanan darah agar dapat terkontrol dengan baik.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes*. 2013 Apr 1;37:S8–11.
2. Aynalem SB, Zeleke AJ. Prevalence of Diabetes Mellitus and Its Risk Factors among Individuals Aged 15 Years and Above in Mizan-Aman Town, Southwest Ethiopia, 2016: A Cross Sectional Study [Internet]. *International Journal of Endocrinology*. 2018 [cited 2018 Dec 7]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2018/9317987/>
3. International Diabetes Federation. IDF Western Pacific Members (updated 2018 Dec; cited 2018 Dec 12) Available at : <https://www.idf.org/our-network/regions-members/western-pacific/members/104-indonesia>
4. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017 [Internet]. *Journal of Diabetes Research*. 2018 [cited 2018 Dec 7]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2018/3086167/>
5. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):575–84.
6. De Boer IH, Bangalore S, Benetos A, Davis AM, Michos ED, Muntner P, et al. Diabetes and hypertension: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273–84.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Potret Sehat Indonesia dari Riskesdas 2018 (cited 2018 Dec 7). Available from: <http://www.depkes.go.id/article/view/18110200003/potret-sehat-indonesia-dari-riskesdas-2018.html>
8. Islam SMS, Mainuddin A, Islam MS, Karim MA, Mou SZ, Arefin S, et al. Prevalence of risk factors for hypertension: A cross-sectional study in an urban area of Bangladesh. *Glob Cardiol Sci Pract* [Internet]. 2015 Nov 20 [cited 2018 Dec 7];2015(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4710872/>
9. Everett B, Zajacova A. Gender Differences in Hypertension and Hypertension Awareness Among Young Adults. *Biodemography Soc Biol*. 2015;61(1):1–17.
10. Choi HM, Kim HC, Kang DR. Sex differences in hypertension prevalence and control: Analysis of the 2010-2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLOS ONE*. 2017 May 25;12(5):e0178334.

11. Delacroix S, Chokka RG. Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *J Neurol Neurophysiol* [Internet]. 2014 [cited 2018 Dec 7];05(06). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/hypertension-pathophysiology-and-treatment-2155-9562-5-1000250.php?aid=35433>
12. Krakoff LR, Gillespie RL, Ferdinand KC, Fergus IV, Akinboboye O, Williams KA, et al. 2014 Hypertension Recommendations From the Eighth \Joint National Committee Panel Members Raise Concerns for Elderly Black and Female Populations. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 29;64(4):394–402.
13. Yong, F., Heiss, G., Couper, D., Meyer, M. L., Cheng, S., & Tanaka, H. Measurement repeatability of central and peripheral blood pressures: the ARIC study. *American journal of hypertension*, 2017, 30.10: 978-984.
14. Foëx P, Sear JW. Hypertension: pathophysiology and treatment. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2014 Jun 1;4(3):71–5.
15. Deinum, J., Riksen, N. P., & Lenders, J. W. Pharmacological treatment of aldosterone excess. *Pharmacology & therapeutics*, 2015, 154: 120-133.
16. Alpha-Adrenoceptor Antagonist (Alpha-Blockers) Drug Classes. British and Irish Hypertension Society 2017. Available from : <https://bihsoc.org/wp-content/uploads/2017/11/Alpha-Adrenoceptor-Antagonists-Final-2017.pdf>
17. Kisokanth G, Ilankoon I, Arulanandem K, Goonewardena C, Sundaresan K, Joseph J. Assessment of Knowledge on Hypertension, its consequences and management practices among hypertensive patients - A descriptive study. *J Postgrad Inst Med*. 2016 Nov 24;3(0):30.
18. Maranon R, Reckelhoff JF. Sex and Gender Differences in Control of Blood Pressure. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2013 Oct;125(7):311–8.
19. Women and Hypertension: Beyond the 2017 Guideline for Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults - American College of Cardiology (cited 2018 Dec 7). Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/07/27/09/02/women-and-hypertension>
20. Moretti C, Lanzolla G, Moretti M, Gnessi L, Carmina E. Androgens and Hypertension in Men and Women: a Unifying View. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Apr 28;19(5):44.
21. Buford TW. Hypertension and Aging. *Ageing Res Rev*. 2016 Mar;26:96–111.
22. Siddiqui A, Siddiqui SA, Ahmad S, Siddiqui S, Ahsan I, Sahu K. Diabetes: Mechanism, Pathophysiology and Management-A Review. 2013.
23. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis | Diabetes (cited 2018 Dec 7). Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/66/2/241>

24. Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, et al. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia 2015*. Jakarta: PB Perkeni; 2015.
25. Cheung BMY, Li C. Diabetes and Hypertension: Is There a Common Metabolic Pathway? *Curr Atheroscler Rep*. 2013 Apr;14(2):160–6.
26. Moon JS, Won KC. Oxidative stress: link between hypertension and diabetes. *Korean J Intern Med*. 2017 May;32(3):439–41.
27. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2018 Jun;41(6):389–93.
28. Novitaningtyas T. Hubungan karakteristik (umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan) dan aktivitas fisik dengan tekanan darah pada lansia di Kelurahan Makamhaji Kecamatan Kartasura Kabupaten Sukoharjo (Doctoral dissertation, Universitas Muhammadiyah Surakarta), 2014.
29. Harvey, A., Montezano, A. C., Lopes, R. A., Rios, F., & Touyz, R. M. Vascular fibrosis in aging and hypertension: molecular mechanisms and clinical implications. *Canadian Journal of Cardiology*, 2016, 32.5: 659-668.
30. Hall, J. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Wang, Z., & Hall, M. E. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nature Reviews Nephrology*, 2019, 1.

## LAMPIRAN 1

### Borang Data Rekam Medis

#### Data Dasar Pasien

Nomor rekam medis :

Jenis Kelamin : Laki-Laki / Perempuan

Tanggal lahir :

Usia :

Berat Badan :

Tinggi Badan :

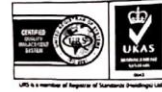
Tekanan Darah      Sistol: ..... mmHg      Diastol: ..... mmHg

#### Diagnosis Responden

Hipertensi : Ya / Tidak

Diabetes Melitus : Ya / Tidak

## LAMPIRAN 2



Nomor : 052/Dir/RSRT/II/2019  
Lampiran : -  
Perihal : Persetujuan Penelitian

**Kepada Yth:**  
**Ibu dr. Ernawati, SE, MS, FISPH, FISCN, Sp. DLP**  
**Wakil Dekan**  
**Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara**  
**Jl. Letjen. S. Parman No.1**  
**Jakarta Barat 11440**

Dengan hormat,

Menindaklanjuti surat Saudara nomor: 191-Adm/FK-Untar/XII/2018 tertanggal 14 Desember 2018 perihal: Permohonan Ijin Penelitian di Rumah Sakit Royal Taruma dengan metode penelitian meminjam data rekam medis selama Januari – Maret 2019, atas nama mahasiswa:

Nama : Malvincent Darrel Wunnarchie  
NIM : 405160155  
Judul Skripsi : Hubungan Jenins Kelamin Terhadap Kejadian Hipertensi pada Usia Lanjut dengan Diabetes Melitus di Rumah Sakit Royal Taruma Jakarta Tahun 2017-2019.

pada prinsipnya kami tidak berkeberatan dan dapat menyetujuinya. Setelah tugas tersebut selesai dilaksanakan, kami mohon kiranya Peneliti memberikan *copy* hasil penelitian dimaksud kepada Manajemen Rumah Sakit Royal Taruma.

Guna kelancaran pelaksanaan kegiatan tersebut di atas, mahasiswa yang bersangkutan dapat berkoordinasi dengan dr. Eline Suryo (Kepala Departemen Rawat Jalan) pada hari/ jam kerja di nomor telepon: 021-56958338/ 56967788 Ext. 8165.

Demikian, atas perhatian dan kerjasama yang baik kami sampaikan terima kasih.

Jakarta, 15 Februari 2019  
Rumah Sakit Royal Taruma



**dr. Liman Harijono, MARS, MH**  
Direktur

**Tembusan:**

- dr. Eline Suryo – Kepala Departemen Rawat Jalan RS Royal Taruma
- Peringgal

**RUMAH SAKIT ROYAL TARUMA**  
Jl. Daan Mogot No. 34, Jakarta Barat 11470 - Telp. (021) 56967788, (021) 56958338 - Fax. (021) 56958589

## LAMPIRAN 3

### Data SPSS

#### Statistics

		Jenis Kelamin	Usia	Berat Badan	Tinggi badan	Indeks Massa Tubuh	Tek,Sistolik	Tek. Diastolik
N	Valid	84	84	84	84	84	84	84
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
Mean			62.05	70.89	163.30	26.9425	136.43	81.43
Median			61.00	75.00	161.00	29.7056	130.00	80.00
Std. Deviation			9.035	6.851	7.963	4.58916	22.206	13.366
Minimum			48	59	150	18.62	100	60
Maximum			84	77	178	32.05	200	140

#### Jenis Kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-Laki	32	38.1	38.1	38.1
	Perempuan	52	61.9	61.9	100.0
Total		84	100.0	100.0	

#### Tekanan darah

		Ya Hipertensi	Tidak Hipertensi	Total
Jenis Kelamin	Laki-Laki	14	18	32
	Perempuan	17	35	52
Total		31	53	84

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.040 <sup>a</sup>	1	.308		
Continuity Correction <sup>b</sup>	.620	1	.431		
Likelihood Ratio	1.033	1	.309		
Fisher's Exact Test				.356	.215
N of Valid Cases	84				

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP

### A. Data Pribadi

Nama Lengkap : Malvincent Derrel Wunnarchie  
NIM : 405160155  
Jenis Kelamin : Laki-laki  
Tempat/tanggal lahir : Jakarta, 21 Desember 1998  
Agama : Buddha  
Alamat : Jln. Gelong Baru Selatan No.6  
Kewarganegaraan : Indonesia  
Status : Belum Menikah  
Nomor HP : +6285822085435  
Email : malvincentderrel@gmail.com

### B. Latar Belakang Pendidikan

- 2003 – 2009 : SD Katolik Gembala Baik
- 2009 – 2012 : SMP Katolik Santo Petrus
- 2012 – 2015 : SMA Katolik Santo Petrus
- 2016 – sekarang : Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara