

## BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

### A. Karakteristik Subjek Penelitian

#### 1. Karakteristik Subjek Berdasarkan Distribusi Usia dan Jenis Kelamin

Berdasarkan hasil pengamatan dari rekam medis di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2 pada tahun 2012 – 2013 jumlah pasien diabetes mellitus dengan hipertensi didapatkan 42 pasien yang memenuhi kriteria inklusi yang terdiri dari pasien pria sebanyak 11 orang (26,2 %) dan pasien wanita sebanyak 31 orang (73,8%). Berikut karakteristik pasien diabetes mellitus dengan hipertensi dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 1. Karakteristik Pasien Diabetes dengan Hipertensi Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin**

<b>Usia (tahun)</b>	<b>Pria (orang)</b>	<b>Wanita (orang)</b>	<b>Jumlah pasien</b>	<b>Persentase (%)</b>
30-39	-	1	1	2,38
40-49	-	3	3	7,14
50-59	3	11	14	33,33
60-69	3	5	8	19,07
70-79	3	9	12	28,57
80-89	2	2	4	9,52
<b>Total</b>	<b>11 (26,2%)</b>	<b>31 (73,8%)</b>	<b>42</b>	<b>100</b>

Hasil data pada Tabel 4 diatas, sejalan dengan data Riskesdas tahun 2013 menunjukkan persentase diabetes pada wanita lebih tinggi (7,7%) dibandingkan dengan pria (5,6%). Dalam penelitian Martono (1999) dengan desain *cross sectional* di Jawa Barat ditemukan bahwa penderita diabetes lebih banyak pada wanita (63%) dibandingkan pria (37%). Penelitian

mendukung lainnya yaitu penelitian yang dilakukan oleh Arnold Hongdiyanto (2014) yang menyatakan bahwa prevalensi kejadian diabetes pada wanita (65,2%) lebih tinggi dibandingkan pria (43,8%). Hal ini dikarenakan wanita lebih berisiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar, sindroma siklus bulanan (*premenstrual syndrome*), pasca-menopause yang membuat distribusi lemak tubuh menjadi mudah terakumulasi akibat proses hormonal sehingga wanita berisiko menderita diabetes mellitus tipe 2 (Eriksson, *et al.*, 2013).

Penelitian tersebut juga menyatakan bahwa hipertensi paling banyak ditemukan pada pasien penderita penyakit DM tipe 2 dengan persentase jumlah pasien sebesar 58,1%. Penyakit DM dengan kadar gula yang tinggi dapat merusak organ dan jaringan pembuluh darah serta dapat menyebabkan terbentuknya aterosklerosis, hal tersebut akan mengakibatkan arteri menyempit dan sulit mengembang sehingga dapat memicu terjadinya hipertensi (Hermawati dan Dewi, 2014).

Pada Tabel 4 diatas, menunjukkan bahwa pada tahun 2012 – 2013 pasien diabetes mellitus dengan hipertensi terbanyak pada usia 50-59 tahun (33,33%). Data ini sejalan dengan penelitian di Makasar tahun 2004 menemukan persentase pasien diabetes mellitus dengan hipertensi terbesar pada kelompok usia 50-59 tahun (Fasli, dkk., 2008). Data yang diperoleh sesuai dengan pernyataan dari ADA (2004) menyatakan bahwa usia diatas 45 tahun merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit diabetes mellitus yang disertai oleh hipertensi. Orang yang mempunyai usia lebih dari 45 tahun

dengan pengaturan diet glukosa yang rendah akan mengalami penyusutan sel-sel beta pankreas. Sel beta pankreas yang tersisa pada umumnya masih aktif, tetapi sekresi insulinnya semakin berkurang (Tjay dan Rahardja, 2007).

## 2. Karakteristik Penggunaan Antihipertensi

Karakteristik penggunaan ACE-I dan antihipertensi lain pada pasien diabetes mellitus dengan hipertensi di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2 pada tahun 2012 –2013 dapat dilihat pada Tabel 5.

**Tabel 2. Karakteristik Penggunaan ACE-I dan Antihipertensi Lain pada Pasien Diabetes Mellitus dengan Hipertensi di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2**

<b>Antihipertensi</b>	<b>Jumlah pasien</b>	<b>Persentase (%)</b>
<b>ACE-I</b>	4	9,52
<b>CCB</b>	13	30,95
<b>ACE-I dan CCB</b>	12	28,57
<b>CCB dan ARB</b>	3	7,14
<b>Diuretik dan ARB</b>	2	4,76
<b>CCB dan Diuretik</b>	2	4,76
<b>Kelompok Lain-lain</b>		
CCB dan CCB	1	2,38
ACE-I, CCB, ARB, dan Diuretik	1	2,38
ACE-I, CCB, dan Diuretik	1	2,38
CCB, ARB, dan Diuretik	1	2,38
ACE-I, CCB, dan ARB	1	2,38
ARB	1	2,38
<b>Jumlah</b>	<b>42</b>	<b>100</b>

Berdasarkan Tabel 5 diatas, pada tahun 2012 – 2013 pasien diabetes mellitus dengan hipertensi yang menggunakan terapi pengobatan antihipertensi kelompok CCB banyak direkomendasikan di RS ini dan

memiliki persentase tertinggi dari pada kelompok yang lain. Tetapi jika diamati berdasarkan *guideline* menunjukkan bahwa standar terapi pertama yang sebaiknya digunakan ialah kelompok ACE-I atau ARB karena mempunyai banyak manfaat pada pasien diabetes, dan untuk CCB hanya bermanfaat sebagai obat tambahan jika diperlukan untuk mengontrol tekanan darah pada diabetes (Priyanto, 2009).

Namun, beberapa sumber menyebutkan bahwa penggunaan CCB tunggal cukup kuat efek terapinya dan dapat digunakan sebagai monoterapi. Selain itu CCB lebih bermanfaat dalam mencapai tekanan yang baik, terutama pada orang dewasa serta orang tua (Haller, 2008). Hal ini sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Palupi dkk. (2013) bahwa penggunaan antihipertensi golongan CCB terutama amlodipin lebih tinggi dibandingkan antihipertensi golongan lain. Selain itu, obat ini cukup diberikan satu kali sehari sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien (Muchid, 2006).

Penggunaan CCB untuk hipertensi yang timbul akibat diabetes cukup efektif terutama untuk mengurangi risiko memburuknya penyakit kardiovaskuler dan mencapai target tekanan darah dengan menambah efek hipotensif pada pemberian sebagai kombinasi, namun dapat menyebabkan terjadinya proteinuria, sehingga pemantauan tekanan darah harus dilakukan secara ketat dan lebih memperhatikan pasien yang menggunakan kelompok terapi CCB (Mallat, *et al.*, 2013).

Terdapat beberapa penelitian yang membandingkan efek antara ACE-I dan CCB dengan menggunakan 380 pasien diabetes dengan hipertensi selama 3,5 tahun. Kedua pengobatan ini menunjukkan tingkat efektif yang sama dalam menurunkan tekanan darah. Namun, penggunaan ACE-I menunjukkan pengurangan secara signifikan terhadap risiko akibat infark miokard akut, angina, dan stroke dibandingkan dengan pasien yang menggunakan CCB. Penelitian berikutnya ialah penelitian yang dilakukan Lindholm, *et al.*, (2000) mengenai penurunan tekanan darah dan pencegahan mortalitas kardiovaskuler antara kelompok obat ACE-I dan CCB menunjukkan efek yang sama. Namun, terdapat kejadian infark miokard yang secara signifikan lebih rendah pada pengobatan ACE-I dibandingkan dengan CCB. Dalam penelitian meta-analisis langsung oleh Vejakama, *et al.*, (2012) menunjukkan pendapat yang berbeda yaitu ACE-I atau ARB memiliki risiko jauh lebih rendah dari tingkat dua kali lipat serum kreatinin dibandingkan dengan pasien yang menggunakan CCB.

Selain penelitian diatas, terdapat penelitian Danindro (2008) yang menunjukkan bahwa pemakaian CCB juga menguntungkan dalam mengurangi 15% insidensi terjadinya stroke. Penelitian meta analisis mengemukakan bahwa penggunaan CCB memberikan manfaat yaitu lebih efektif dibandingkan dengan terapi konvensional (diuretik dan  $\beta$  blocker) dan ACE-I. Berdasarkan beberapa penelitian dan hasil penelitian ini, menunjukkan bahwa CCB memberikan manfaat sebagai terapi pada pasien diabetes.

Penggunaan antihipertensi harus disesuaikan dengan kondisi pasien. Pemilihan obat awal pada pasien harus mempertimbangkan banyak faktor antara lain, umur, riwayat perjalanan penyakit, faktor risiko, kerusakan target organ, diabetes, indikasi dan kontraindikasi. Indikasi spesifik dan target dalam strategi pemilihan antihipertensi tergantung dari profil faktor risiko, penyakit penyerta seperti diabetes, penyakit ginjal, dan pembesaran atau disfungsi ventrikel kiri (Darnindo, 2008). Secara keseluruhan, pemilihan antihipertensi pada penelitian ini telah berdasarkan *guideline* terapi dan kondisi pasien karena kelompok obat dalam penelitian ini merupakan obat-obat pilihan yang masuk dalam kategori obat yang direkomendasi pada pasien diabetes dengan hipertensi (Dipiro, 2009).

Berikut adalah rekomendasi *guideline* dalam pemilihan antihipertensi, yaitu;

1. Terapi hipertensi dimulai untuk pasien-pasien pada klasifikasi hipertensi *stage 1* (TDS 140-159 mmHg) dan hipertensi *stage 2* (TDS  $\geq$  160 mmHg). Untuk hipertensi *stage 1* disarankan terapi menggunakan 1 macam obat. Untuk hipertensi *stage 2* disarankan terapi menggunakan kombinasi obat (Muchid dkk., 2006).

Berikut merupakan 5 syarat rasional pengobatan kombinasi pada hipertensi yang dianjurkan, yaitu;

- a. Mempunyai efek aditif (bersifat tambahan),
- b. Mempunyai efek sinergisme,
- c. Mempunyai sifat saling mengisi,

- d. Penurunan efek samping masing-masing obat,
  - e. Mempunyai cara kerja yang saling mengisi pada organ target tertentu (Wells, *et al.*, 2009).
2. Terapi hipertensi pada pasien-pasien dengan kerusakan target organ atau dengan faktor risiko kardiovaskuler lainnya bila TDS > 140 mmHg atau TDD  $\geq$  90 mmHg.
3. Apabila sudah tepat, pilihan awal untuk terapi hipertensi pada dewasa tanpa indikasi khusus:
- a. Diuretik golongan tiazid (untuk kebanyakan pasien)
  - b.  *$\beta$  blocker*
  - c. Penghambat enzim konversi angiotensin (ACE-I)
  - d. Antagonis kalsium (CCB long-acting)
  - e. Penyekat reseptor angiotensin (ARB)
  - f. Rekomendasi terapi kombinasi dianjurkan apabila hanya terdapat respon parsial dengan standar dosis monoterapi. Kombinasi yang efektif melibatkan diuretik tiazid atau CCB dengan ACE-I, ARB atau  *$\beta$  blocker*.

Diuretik seperti furosemid dan HCT juga digunakan karena merupakan antihipertensi pilihan kedua yang ditambahkan jika target tekanan darah belum tercapai menggunakan ACE-I atau ARB tunggal. Penggunaan kombinasi antihipertensi diharapkan dapat menghasilkan penurunan tekanan darah yang lebih besar (Wells, *et al.*, 2009).

B. Efektivitas Terapi Penggunaan ACE-I dan Antihipertensi Lain Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik

Efektivitas penggunaan ACE-I dan antihipertensi lain terhadap besarnya penurunan dan waktu penurunan tekanan darah sistolik di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2 dapat dilihat pada Tabel 6.

**Tabel 3. Efektivitas Penggunaan ACE-I dan Antihipertensi Lain Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta Unit 2**

<b>Antihipertensi</b>	<b>Jumlah pasien</b>	<b>Rerata Penurunan TD Sistolik (mmHg)</b>	<b>Rerata Waktu Penurunan TD Sistolik (hari ke-)</b>	<b>Efektif</b>
<b>ACE-I</b>	4	12,75	2,75 atau 3	√
<b>CCB</b>	13	20,95	2,23 atau 2	√
<b>ACE-I dan CCB</b>	12	15,6	2,75 atau 3	√
<b>CCB dan ARB</b>	3	5,61	1,67 atau 2	×
<b>Diuretik dan ARB</b>	2	12,5	3,5 atau 4	×
<b>CCB dan Diuretik</b>	2	8	1	×
<b>Kelompok Lain-lain</b>	6	23,08*	2,5 atau 3*	√
CCB dan CCB	1	9	4	
ACE-I, CCB, ARB, dan Diuretik	1	35	4	
ACE-I, CCB, dan Diuretik	1	40	2	
CCB, ARB, dan Diuretik	1	5	1	
ACE-I, CCB, dan ARB	1	9,5	1	
ARB	1	40	3	
<b>Jumlah</b>	<b>42</b>			

Note: \* = Hasil rerata **Kelompok Lain-lain**, dihitung berdasarkan penjumlahan nilai rerata besarnya penurunan dan waktu penurunan tekanan darah sistolik persatuan kelompok CCB dan CCB; ACE-I, CCB, ARB, dan diuretik; ACE-I, CCB, dan diuretik; CCB, ARB, dan diuretik; ACE-I, CCB, dan ARB; ARB, kemudian dibagi dengan jumlah dari kelompok tersebut yaitu terdapat 6 kelompok.

## **1. Efektivitas Terapi ACE-I Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik**

Tabel 6 di atas menunjukkan bahwa sebanyak 4 pasien diabetes mellitus dengan hipertensi yang mendapat pengobatan ACE-I dengan rerata penurunan tekanan darah sistolik sebesar 12,75 mmHg pada hari ketiga. Hal tersebut menunjukkan bahwa ACE-I efektif dalam menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat.

Secara fisiologis sistem renin angiotensin melibatkan hormon seperti angiotensinogen, yang akan berubah menjadi angiotensin I dengan bantuan renin, dengan adanya enzim ACE, angiotensin I berubah menjadi angiotensin II. Selain berperan dalam perubahan tersebut, ACE juga berperan dalam metabolisme bradikinin. Bradikinin merupakan mediator inflamasi yang secara normal diinaktivasi oleh ACE (Nugroho, 2012).

Angiotensin II aktif setelah tertangkap oleh reseptor antara lain angiotensin II tipe 1 (AT-1) dan tipe 2 (AT-2). Reseptor yang paling banyak ditemukan adalah AT-1. Setelah angiotensin II pada reseptor AT-1, maka akan terjadi proses yang kompleks pada organ seperti otak, pembuluh darah, jantung, dan ginjal. Pada otak akan terjadi stroke, sedangkan pada dinding pembuluh darah akan terjadi aterosklerosis, vasokonstriksi, hipertrofi vaskuler, serta disfungsi endotel, selanjutnya mengakibatkan tekanan darah. Pada organ jantung akan terjadi hipertrofi ventrikel kiri,

fibrosis, serta remodeling terganggu sehingga terjadi gagal ginjal jantung dan infark miokard. Reseptor AT-1 yang menangkap angiotensin II pada organ ginjal akan mempengaruhi laju filtrasi ginjal menurun, terjadi proteinuria, pelepasan aldosteron, serta sklerosis glomerular. Keadaan ini akan terus berlangsung sehingga menimbulkan gagal ginjal terminal.

Secara mekanisme ACE-I, adanya penghambatan ACE menyebabkan pembentukan angiotensin II akan menurun, bradikinin meningkat yang selanjutnya akan meningkatkan *nitrit oxide*. Adanya peningkatan *nitrit oxide* akan menyebabkan peningkatan vasodilatasi serta peningkatan transport glukosa pada sel otot. Dengan demikian ACE-I mempengaruhi resistensi insulin melalui dua proses yaitu pada hemodinamik dan metabolisme glukosa. Dengan mekanisme tersebut, ACE-I dapat menjadi terapi pilihan utama pada penderita dengan keadaan resistensi insulin (Permana, 2008).

## **2. Efektivitas Terapi CCB Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik**

Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 6 di atas, sebanyak 13 pasien diabetes mellitus dengan hipertensi yang mendapat pengobatan CCB dengan rerata penurunan tekanan darah sistolik sebesar 20,95 mmHg pada hari kedua. Hal tersebut menunjukkan bahwa CCB efektif dalam menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat. Penelitian oleh Levine, *et al.*, (2003)

mendapatkan bahwa penurunan rata-rata tekanan darah sistolik pada pasien diabetes yang mendapatkan pengobatan golongan CCB yaitu Amlodipin sebesar 19,1 mmHg.

Obat ini beraksi menghambat influx ion kalsium pada kanal ion kalsium (*voltage-gate calcium channels*) di pembuluh darah dan otot jantung. Penurunan ion kalsium intraseluler menyebabkan penurunan kontraksi otot polos pembuluh darah, kemudian meningkatkan diameter pembuluh darah arteri namun tidak pada vena, sehingga menimbulkan vasodilatasi. Vasodilatasi mengakibatkan penurunan resistensi perifer. Pada jantung, penurunan ion kalsium intraseluler menyebabkan penurunan kontraksi otot jantung sehingga menurunkan curah jantung. Penurunan curah jantung maupun resistensi perifer menyebabkan penurunan tekanan darah (Nugroho, 2012).

### **3. Efektivitas Terapi ACE-I dan CCB Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik**

Dari Tabel 6 di atas, menunjukkan bahwa sebanyak 12 pasien diabetes mellitus dengan hipertensi yang mendapat pengobatan ACE-I dan CCB dengan rerata penurunan tekanan darah sistolik sebesar 15,6 mmHg pada hari ketiga. Hal tersebut menunjukkan bahwa ACE-I efektif dalam menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat. Penelitian oleh Kalra, *et al.*, (2010) menyatakan bahwa kombinasi pengobatan ACE-I dan CCB efektif dalam mengontrol

tekanan darah selama 24 jam. Hasil ini sejalan dengan penelitian oleh Wu, *et al.*, (2013) yang menyatakan bahwa pada penelitian *study* klinik dan meta-analisis kombinasi terapi ACE-I dan CCB efektif mengurangi tekanan darah sistolik dan diastolik. Kombinasi kedua ini lebih disukai dari pada kombinasi lain karena menunjukkan kontrol glikemik lebih baik dan stabil. Selain itu, terapi kombinasi ACE-I dan CCB memiliki efek reno-protektif yang sinergis dan pengendalian tekanan darah yang lebih baik dibandingkan dengan terapi tunggal. Dalam pengobatan kombinasi, ACE-I dan CCB dapat menjadi pilihan pertama (Aksnes, *et al.*, 2012). Penelitian mendukung lainnya ialah penelitian yang dilakukan oleh Gradman *et al.*, (2010) yang menyatakan bahwa ACE-I dan CCB terbukti dapat menurunkan tekanan darah dengan lebih baik jika digunakan sebagai kombinasi. ACE-I secara signifikan mampu memperbaiki profil tolerabilitas CCB, dimana efek antisimpatetik yang dihasilkan ACE-I dapat menghambat peningkatan denyut jantung yang dapat terjadi akibat penggunaan CCB.

#### **4. Efektivitas Terapi CCB dan ARB Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Terhadap Tekanan Darah Sistolik**

Seperti yang telah tercantum didalam Tabel 6 di atas, sebanyak 3 pasien diabetes mellitus dengan hipertensi yang mendapat pengobatan CCB dan ARB dengan rerata penurunan tekanan darah sistolik sebesar 5,61 mmHg pada hari kedua. Hal tersebut menunjukkan bahwa CCB dan

ARB tidak efektif dalam menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat.

Kemungkinan yang menyebabkan pasien belum mencapai target tekanan darah yang diinginkan adalah adanya ketidakpatuhan pasien dalam minum obat, adanya penyakit penyerta, diet yang kurang tepat, kondisi stres atau faktor-faktor lainnya yang dapat mempengaruhi tekanan darah. Selain itu alasan teknis dalam pengukuran tekanan darah juga bisa menjadi sebab, idealnya pengukuran tekanan darah dilakukan dalam kondisi rileks dan tidak stres.

Hasil penelitian ini berbeda dengan berbagai sumber yang menyatakan secara klinis CCB dan ARB memberikan pengaruh yang positif dalam penurunan tekanan darah. CCB dan ARB keduanya efektif sebagai monoterapi dalam menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi. Penggunaan obat tersebut dalam terapi kombinasi memiliki potensi untuk mencapai penurunan tekanan darah yang lebih besar berdasarkan mekanisme yang terlibat dalam regulasi tekanan darah (Bakris, 2013).

ARB selektif menghambat angiotensin II reseptor AT-1 dengan mencegah efek angiotensin II. Senyawa ini merelaksasikan otot polos sehingga mendorong vasodilatasi, meningkatkan ekskresi garam dan air di ginjal, menurunkan volume plasma dan mengurangi hipertrofi sel. CCB bekerja dengan cara menghambat influx ion kalsium transmembran, yaitu

mengurangi masuknya ion kalsium melalui kanal kalsium ke dalam sel otot polos sehingga mengurangi tahanan perifer (Nugroho, 2013).

Pengaruh diluar tekanan darah, terapi kombinasi ARB dan CCB memiliki efek antiproteinuria berpotensi berguna pada pasien dengan tipe 2 nefropati diabetik, bahkan ketika fungsi ginjal telah berkurang (Kalra, *et al.*, 2010).

#### **5. Efektivitas Terapi Diuretik dan ARB Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik**

Berdasarkan Tabel 6 di atas, menunjukkan bahwa sebanyak 4 pasien diabetes mellitus dengan hipertensi yang mendapat pengobatan diuretik dan ARB dengan rerata penurunan tekanan darah sistolik sebesar 12,5 mmHg pada hari keempat. Hal tersebut menunjukkan bahwa diuretik dan ARB tidak efektif dalam menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat. Obat dikatakan efektif apabila kedua parameter penurunan dan waktu penurunan tekanan darah memenuhi kriteria yaitu penurunan tekanan darah sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat.

ARB merupakan salah satu *Renin Angotensin Aldosterone System* (RAAS), dimana RAAS dan kombinasi diuretik akan mengimbangi peningkatan *diuretic-induced* aktivitas renin plasma. Hilangnya garam akan menambah efek antihipertensi dari RAAS *blocker*. Selain itu, ARB juga akan melemahkan efek metabolik diuretik thiazid seperti hipokalemia

dan hiperglikemia. Beberapa studi telah menunjukkan efektivitas antihipertensi kombinasi ini dalam dosis rendah, menunjukkan pengurangan yang lebih besar pada tekanan darah dan tingkat respons yang lebih tinggi (Kalra, *et al.*, 2010). Hal ini sejalan dengan hasil yang didapatkan yaitu penurunan tekanan darah sistolik sebesar 12,5 mmHg, tetapi dalam waktu yang cukup lama yaitu pada hari keempat. Walaupun kelompok ini dapat menurunkan tekanan darah, tetapi efek terkait kontrol metabolik mempunyai efek yang lemah dan bisa menyebabkan terjadinya kejadian diabetes baru.

#### **6. Efektivitas Terapi CCB dan Diuretik Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik**

Hasil penelitian seperti yang ditunjukkan pada Tabel 6 di atas, sebanyak 2 pasien diabetes mellitus dengan hipertensi yang mendapat pengobatan CCB dan diuretik dengan rerata penurunan tekanan darah sistolik sebesar 8 mmHg pada hari pertama. Hal tersebut menunjukkan bahwa CCB dan diuretik tidak efektif dalam menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat.

Hasil tersebut berbeda dengan penelitian Destro, *et al.*, (2010) yang menyatakan bahwa CCB dapat ditoleransi dengan baik dan sangat efektif dalam menurunkan tekanan darah dan sering dibutuhkan untuk mencapai target nilai tekanan darah pada pasien diabetes, terutama dalam pengobatan kombinasi. Namun, kombinasi 2 macam obat yang paling

jarang digunakan ialah kombinasi nifedipine dengan furosemide. CCB dan diuretik jika dikombinasikan dapat meningkatkan penurunan tekanan darah, namun tidak dapat memperbaiki profil tolerabilitas CCB seperti halnya kombinasi CCB dengan ACEI yang dapat memperbaiki profil tolerabilitas CCB (Gradman *et al.*, 2010).

Salah satu penyebab tidak tercapainya target tekanan darah dikarenakan oleh kondisi pasien yang belum stabil ketika menjalani rawat inap dan juga dapat disebabkan oleh dosis antihipertensi yang belum adekuat atau kombinasi antihipertensi yang kurang tepat bisa menjadi sebab belum tercapainya target tekanan darah yang disarankan (Chobanian, *et al.*, 2003).

## **7. Efektivitas Terapi Kelompok Lain-lain Terhadap Besarnya**

### **Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik**

Berikut merupakan efektivitas terapi Kelompok Lain-lain terhadap besarnya penurunan dan waktu penurunan tekanan darah sistolik.

#### **1. Efektivitas Terapi CCB dan CCB Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik**

Seperti yang telah tercantum didalam Tabel 6 di atas, menunjukkan bahwa sebanyak 1 pasien diabetes mellitus dengan hipertensi yang mendapat pengobatan CCB dan CCB dengan rerata penurunan tekanan darah sistolik sebesar 9 mmHg pada hari keempat. Hal tersebut

menunjukkan bahwa CCB dan CCB tidak dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat.

Dalam meta – analisis terbaru, strategi kombinasi dual CCB lebih efektif menurunkan tekanan darah, dibandingkan dengan CCB monoterapi dan dapat ditoleransi dengan baik. Dual CCB yang biasa digunakan ialah CCB dihidropiridin dan CCB non-hidropiridin. Namun, data hasil jangka panjang pada keamanan dan efek kombinasi spesifik ini masih kurang (Alviar, *et al.*, 2013).

## **2. Efektivitas Terapi ACE-I, CCB, ARB, dan Diuretik Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik**

Berdasarkan pada Tabel 6 di atas, sebanyak 1 pasien diabetes mellitus dengan hipertensi yang mendapat pengobatan ACE-I, CCB, ARB, dan diuretik dengan rerata penurunan tekanan darah sistolik sebesar 35 mmHg pada hari keempat. Hal tersebut menunjukkan bahwa ACE-I, CCB, ARB, dan diuretik dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg tetapi dalam waktu yang cukup lama yaitu hari keempat, sehingga berdasarkan waktu penurunan tekanan darah sistolik, terapi ini tidak memenuhi syarat.

Berdasarkan bukti terbaik yang tersedia, terapi kombinasi diperlukan untuk sebagian besar pasien dengan hipertensi dan harus menjadi pengobatan lini pertama untuk pasien dengan tekanan darah

sistolik lebih dari 20 mmHg di atas target dan berisiko tinggi kerusakan kardiovaskuler (Mallat, *et al.*, 2013).

### **3. Efektivitas Terapi ACE-I, CCB dan Diuretik Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik**

Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 6 di atas, sebanyak 1 pasien diabetes meliitus dengan hipertensi yang mendapat pengobatan ACE-I, CCB, dan diuretik dengan rerata penurunan tekanan darah sistolik sebesar 40 mmHg pada hari kedua. Hal tersebut menunjukkan bahwa ACE-I, CCB dan diuretik dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat. Kombinasi dua atau lebih obat menjadi pilihan yang sesuai untuk pasien yang membutuhkan lebih dari dua agen pengobatan untuk mencapai target tekanan darah (Mallat, *et al.*, 2013).

Penggunaan kombinasi terapi antihipertensi berhubungan dengan tekanan darah pasien yang melebihi 20/10 mmHg diatas target yang diharapkan, sehingga harus digunakan kombinasi obat. Terapi dengan lebih dari satu obat akan meningkatkan kemungkinan untuk mencapai tujuan tekanan darah secara lebih cepat. Penggunaan kombinasi obat sering menghasilkan penurunan tekanan darah yang lebih besar pada dosis yang lebih rendah dibandingkan ketika obat digunakan secara tunggal, sehingga kemungkinan efek samping yang terjadi lebih kecil (Chobanian *et al.*, 2003).

#### **4. Efektivitas Terapi CCB, ARB, dan Diuretik Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik**

Dalam Tabel 6 di atas, menunjukkan bahwa sebanyak 1 pasien diabetes mellitus dengan hipertensi yang mendapat pengobatan CCB, ARB, dan diuretik dengan rerata penurunan tekanan darah sistolik sebesar 5 mmHg pada hari pertama. Hal tersebut menunjukkan bahwa CCB, ARB, dan diuretik tidak dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat.

Hasil tersebut berbeda dengan penelitian Destro, *et al.*, (2010) yang menyatakan bahwa kombinasi tiga obat yaitu CCB, ARB, dan diuretik memberikan hasil yang signifikan menurunkan tekanan darah. Pada kondisi hipertensi *stages 2*, pengurangan rata-rata tekanan darah sistolik mencapai 40-50 mmHg, yang secara klinis dan statistik lebih besar daripada terapi kombinasi dua obat. Pada pasien diabetes, pengurangan rata-rata tekanan darah sistolik sekitar 23,8- 28,2 mmHg. Kombinasi tiga obat menjadi pilihan yang sesuai untuk pasien yang membutuhkan lebih dari dua agen pengobatan untuk mencapai target tekanan darah.

Penelitian lain menunjukkan bahwa kombinasi CCB, ARB, dan diuretik dapat mengurangi rata-rata tekanan darah sistolik sebesar 39,7 mmHg dan mencapai 75 % tekanan darah yang ditargetkan (Gradman, 2010). Hal yang menyebabkan pasien belum mencapai target tekanan darah yang diinginkan adalah adanya ketidakpatuhan pasien dalam minum

obat, adanya penyakit penyerta, diet yang kurang tepat, kondisi stres atau faktor-faktor lainnya yang dapat mempengaruhi tekanan darah.

## **5. Efektivitas Terapi ACE-I, CCB, dan ARB Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik**

Hasil penelitian seperti yang ditunjukkan pada Tabel 6 di atas, sebanyak 1 pasien diabetes mellitus dengan hipertensi yang mendapat pengobatan ACE-I, CCB, dan ARB dengan rerata penurunan tekanan darah sistolik sebesar 9,5 mmHg pada hari pertama. Hal tersebut menunjukkan bahwa ACE-I, CCB, dan ARB tidak dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat. Hal tersebut dikarenakan oleh kondisi pasien yang belum stabil ketika menjalani rawat inap dan juga dapat disebabkan oleh dosis antihipertensi yang belum adekuat atau kombinasi antihipertensi yang kurang tepat bisa menjadi penyebab belum tercapainya target tekanan darah yang disarankan (Chobanian, et al., 2003).

Berdasarkan bukti terbaik yang tersedia, terapi kombinasi diperlukan untuk sebagian besar pasien dengan hipertensi dan harus menjadi pengobatan lini pertama untuk pasien dengan tekanan darah sistolik lebih dari 20 mmHg di atas target dan berisiko tinggi kerusakan kardiovaskuler (Mallat, et al., 2013).

## **6. Efektivitas Terapi ARB Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik**

Tabel 6 di atas menunjukkan bahwa sebanyak 1 pasien diabetes mellitus dengan hipertensi yang mendapat pengobatan ARB dengan rerata penurunan tekanan darah sistolik sebesar 40 mmHg pada hari ketiga. Hal tersebut menunjukkan bahwa ARB dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat. Sama seperti ACE-I, ARB termasuk sistem RAAS *blocker*, dimana ACE-I menghambat pembentukan Angiotensin II yang bersifat vasokonstriktor, sedangkan ARB bertindak sebagai antagonis reseptor AT-1 sehingga menyebabkan vasodilatasi. Perbedaannya terdapat pada pembentukan bradikinin yang tetap berlangsung pada ACE-I (Permana, 2008).

Penelitian lain oleh Bakris, *et al.*, (2013) mendapatkan bahwa penurunan rata-rata tekanan darah sistolik pada pasien diabetes yang mendapatkan pengobatan golongan ARB yaitu valsartan sebesar 10,2 mmHg.

Penggunaan beberapa obat pada kelompok lain-lain diatas menunjukkan penurunan yang signifikan pada tekanan darah, tetapi persatuan obat belum dapat dikatakan memiliki efektivitas yang baik terhadap besarnya penurunan dan waktu penurunan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat karena hanya terdapat 1 pasien yang mendapatkan terapi tersebut sehingga untuk persatuan obat hasilnya tidak dapat dibandingkan.

Seperti yang tercantum pada Tabel 6, menunjukkan bahwa kelompok lain-lain ini mempunyai rerata penurunan tekanan darah sistolik sebesar 23,08 mmHg pada hari ketiga. Hal tersebut menunjukkan bahwa kelompok ini memberikan kontribusi terhadap besarnya penurunan dan waktu penurunan tekanan darah sistolik. Berdasarkan efektif atau tidaknya, kelompok ini dikatakan efektif dalam menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat.

Beberapa kelompok obat diatas (Tabel 6) menunjukkan penurunan takanan darah yang signifikan. Berikut merupakan risiko penurunan tekanan darah secara drastis yaitu akan menyebabkan hipoperfusi target organ. Penurunan tekanan darah secara drastis harus dihindari agar perfusi otak tetap baik (Bakta & Suastika, 1999). Tetapi karena penelitian yang dilakukan ialah secara retrospektif maka risiko tersebut tidak dapat diamati dan diketahui apakah terjadi pada pasien atau tidak.

### **C. Perbandingan Efektivitas Penggunaan ACE-I dan Antihipertensi Lain Terhadap Besarnya Penurunan dan Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik**

Untuk membandingkan efektivitas ACE-I dan keenam kelompok obat terhadap besarnya penurunan dan waktu penurunan tekanan darah sistolik dilakukan dengan menggunakan uji statistik yaitu *Kruskall-Wallis*, akan tetapi sebelumnya normalitas data harus diuji dengan metode *Shapiro-Wilk* dan diperoleh untuk keenam kelompok obat bahwa data tidak terdistribusi normal. Hal tersebut karena nilai signifikansi atau nilai p beberapa obat menunjukkan  $p = < 0,05$  dan  $> 0,05$  (Lampiran 3) sehingga data termasuk distribusi tidak normal.

Hasil uji *Kruskall-Wallis* dapat dilihat pada Tabel 7 dibawah ini.

**Tabel 4. Uji *Kruskall-Wallis***

	<b>Penurunan Tekanan Darah Sistolik</b>	<b>Waktu Penurunan Tekanan Darah Sistolik</b>
<b>Nilai p</b>	<b>.660</b>	<b>.090</b>

Berdasarkan Tabel 7 diatas, didapatkan nilai  $p = 0,660 (> 0,05)$  untuk besarnya penurunan tekanan darah sistolik dan nilai  $p = 0,090 (> 0,05)$  untuk waktu penurunan tekanan darah sistolik. Maka dapat diambil kesimpulan bahwa perbandingan efektivitas antara ACE-I dan keenam kelompok obat terhadap besarnya penurunan dan waktu penurunan tekanan darah sistolik menunjukkan bahwa tidak terdapat

perbedaan yang signifikan. Hal tersebut menunjukkan bahwa ACE-I dan obat antihipertensi lain efektif dalam menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 10 mmHg pada hari ketiga setelah penggunaan obat.