

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Hipertensi**

##### **2.1.1. Definisi Hipertensi**

Hipertensi merupakan penyakit kronis dengan peningkatan tekanan pembuluh darah arteri. Hipertensi saat ini mengalami peningkatan prevalensi dan membutuhkan perawatan jangka panjang. Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg. Penyakit hipertensi berdasarkan penyebabnya dibagi menjadi dua, yaitu hipertensi primer dan hipertensi sekunder. Peningkatan persisten tekanan arteri akibat ketidakaturan mekanisme kontrol homeostatic normal disebut hipertensi primer/hipertensi idiopatik. Banyak faktor yang mempengaruhinya seperti genetik, lingkungan, hiperaktivitas susunan saraf simpatis, sistem reninangiotensin, defek dalam ekskresi natrium, obesitas, dan merokok. Hipertensi sekunder sering dihubungkan dengan penyakit lain seperti ginjal, sistem endokrin, sistem pembuluh darah, paru-paru, dan sistem susunan saraf pusat. Insidensi hipertensi sekunder yaitu 5-10% dari semua kasus.<sup>13</sup> Angka kejadian hipertensi primer lebih tinggi bila dibandingkan dengan hipertensi sekunder (Fares, 2016).

##### **2.1.2. Klasifikasi Hipertensi**

Klasifikasi hipertensi menurut JNC-VIII adalah:

**Tabel 2.1 Klasifikasi Hipertensi**

<b>Klasifikasi tekanan darah</b>	<b>Tekanan darah sistol (mmHg)</b>	<b>Tekanan darah diastole (mmHg)</b>
Normal	<120	<80
Pre Hipertensi	120-139	80-89
Hipertensi stage 1	140-159	90-99
Hipertensi stage 2	160 atau >160	100 atau >100

Hipertensi diklasifikasikan berdasarkan bentuknya, ada hipertensi diastolik, hipertensi sistolik, hipertensi campuran. Hipertensi diastolik terjadi karena adanya peningkatan tekanan darah diastol dan tidak diikuti dengan sistolik. Hipertensi sistolik kebalikan dari hipertensi diastolik yang naik hanya sistolik saja.

Sedangkan hipertensi campuran naiknya kedua tekanan darah dari diastolik maupun dengan sistoliknya (JNC VIII, 2014).

Klasifikasi hipertensi berdasarkan etiologinya dibagi menjadi 3 yakni :

1. Hipertensi esensial / hipertensi primer

Hipertensi primer adalah hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya secara pasti, para ahli mengatakan stres menjadi faktor risiko hipertensi primer dan dengan faktor lain. Faktor lain penyebab hipertensi primer adalah lingkungan, gangguan metabolisme, intraseluler dan faktor risiko seperti obesitas, konsumsi alkohol, merokok (Qi Hua, 2019)

2. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder merupakan peningkatan tekanan darah lebih dari batas normal yang terjadi karena faktor penyakit lain, dapat terjadi akibat adanya penyakit komorbid atau obat-obatan tertentu. Akan tetapi hanya ditemukan sekitar 5-10% kasus hipertensi yang tergolong sebagai hipertensi sekunder. Yang termasuk dalam kategori hipertensi sekunder adalah: hipertensi jantung, hipertensi ginjal, hipertensi diabetes melitus, hipertensi lain yang tidak spesifik (JNC VIII, 2014).

3. Hipertensi akibat kehamilan

Hipertensi akibat kehamilan termasuk dalam hipertensi sekunder, biasanya disebut sebagai hipertensi gestasional. Terbagi menjadi 4 yakni: hipertensi gestasional, hipertensi kronis (terjadi sebelum kehamilan), hipertensi preeklamsia (Braunthal & Brateanu, 2019).

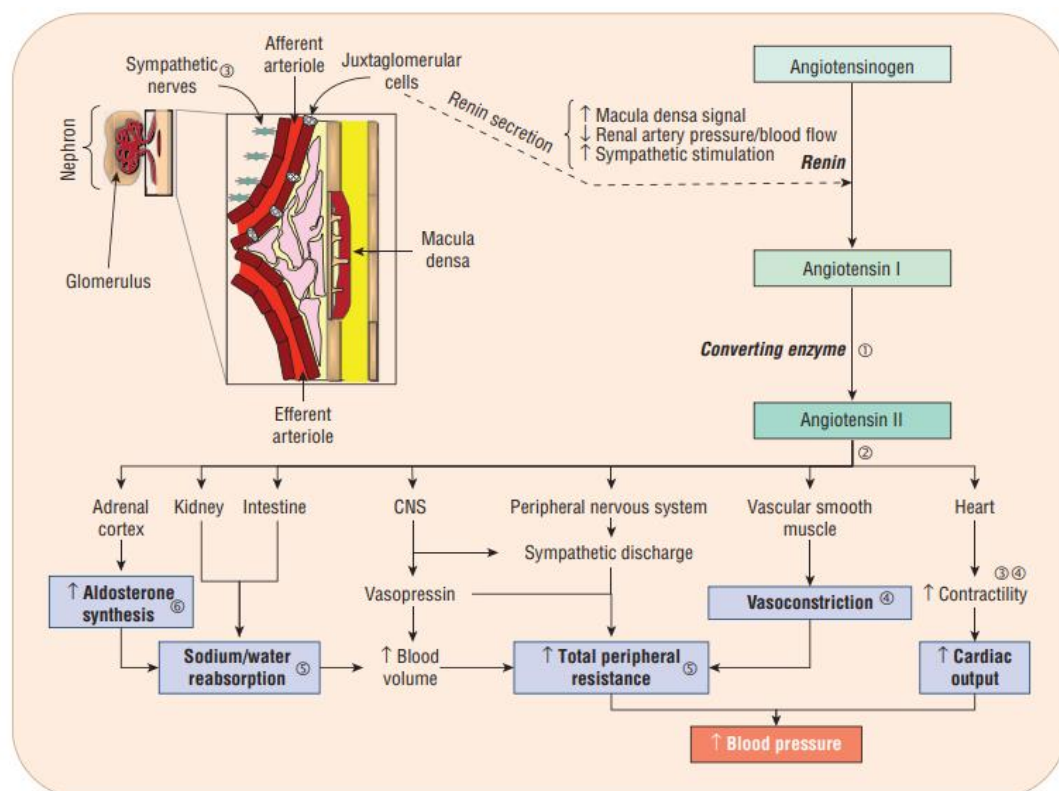
Penelitian dari (Admaja *et al*, 2020) menyebutkan bahwa sebagian besar pasien hipertensi mengalami gangguan tidur dan ritme sirkadian tubuh menjadi tidak menentu. Kurang tidur dapat menyebabkan regulasi metabolik dan endokrin yang dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular, kapasitas tidur yang buruk juga mempengaruhi pengurangan antibodi dengan indikasi kelemahan dan kelelahan yang mengkonversikan sistem saraf simpatik yang menyebabkan penambahan tekanan darah.

### **2.1.3. Etiologi Hipertensi**

Suatu penyebab khusus hipertensi hanya dapat ditemukan pada 10-15% penderita. Penderita yang penyebab hipertensinya tidak diketahui dikenal dengan

hipertensi essensial. Umumnya, peningkatan tekanan darah disebabkan oleh peningkatan tahanan (*resistance*) pengaliran darah melalui arteriol-arteriol secara menyeluruh, sedangkan curah jantung biasanya normal. Penelitian yang seksama terhadap fungsi sistem saraf otonom, refleks baroreseptor, sistem renin-angiotensin aldosteron, dan ginjal belum mampu mengidentifikasi suatu kelainan primer penyebab meningkatnya resistensi pembuluh darah tepi pada hipertensi essensial. Peningkatan tekanan darah biasanya disebabkan oleh kombinasi berbagai kelainan (*multifactorial*). Faktor yang dapat meningkatkan tekanan darah diantaranya faktor keturunan (*genetic*), faktor lingkungan, obesitas, resistensi insulin, asupan alkohol tinggi, asupan garam yang tinggi (pada pasien yang sensitif garam), penuaan, kurangnya olahraga, stres, asupan kalium ( $K^+$ ) rendah, dan asupan kalsium yang rendah (Unger, *et al.*, 2020).

#### 2.1.4. Patofisiologi Hipertensi



**Gambar 2.1 Patofisiologi Hipertensi (Dipiro, 2020)**

Patofisiologi hipertensi dimulai dengan terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). Angiotensin II merupakan vasokonstriktor yang mempengaruhi sirkulasi darah dan dapat

meningkatkan tekanan arteri. ACE berperan dalam penurunan bradikinin dan *Nitric Oxide* (NO) yang dapat menyebabkan efek vasokonstriksi. Angiotensin II juga dapat meningkatkan resiko terjadinya *atherosclerosis* karena peningkatan inflamasi. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi oleh organ hati kemudian angiotensinogen akan mengalami konversi menjadi angiotensin I, selanjutnya ACE akan mengonversi Angiotensin I menjadi angiotensin II. Produksi angiotensin II secara terus menerus dapat memicu terjadinya peningkatan aldosteron dan resistensi cairan yang akhirnya akan menimbulkan hipertensi (Kadir, 2018). Angiotensin II dapat meningkatkan tekanan arteri dengan bekerja pada ginjal untuk menurunkan sekresi garam dan air. Gangguan sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA) yang menyebabkan retensi garam dan air di ginjal, kemudian memicu peningkatan volume darah merupakan penyebab utama terjadinya hipertensi (Kadir, 2018).

Hipertensi dapat disebabkan oleh penyebab spesifik (hipertensi sekunder) atau dari etiologi yang tidak diketahui (hipertensi primer atau esensial). Hipertensi sekunder (<10% kasus) biasanya disebabkan oleh penyakit ginjal kronis (*Chronic Kidney Disease*) atau penyakit renovaskular. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap hipertensi primer meliputi (Dipiro, 2020) :

1. Kelainan humoral yang melibatkan sistem renin angiotensin-aldosteron, hormon natriuretik, atau resistensi insulin dan hiperinsulinemia.
2. Gangguan pada Susunan Saraf Pusat, serabut saraf otonom, reseptor adrenergik, atau baroreseptor.
3. Kelainan pada proses autoregulasi ginjal atau jaringan untuk ekskresi natrium, volume plasma, dan penyempitan arteriolar.
4. Kekurangan sintesis zat yang menyebabkan vasodilatasi dalam endotelium vascular (prostasiklin, bradikinin, dan nitrit oksida) atau kelebihan zat yang menyebabkan vasokonstriksi (angiotensin II, endothelin I).

#### **2.1.5. Faktor Resiko Hipertensi**

Faktor risiko hipertensi adalah :

1. Umur

Tekanan darah dapat meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Seseorang yang berumur diatas 60 tahun mempunyai tekanan darah lebih besar

atau sama dengan 140/90 mmHg, hal ini disebabkan oleh pengaruh degenerasi yang terjadi pada orang yang mengalami penambahan usia (Sartik *et al.*, 2017)

## 2. Genetik

Genetik merupakan salah satu faktor penyebab penyakit hipertensi yang tidak dapat diubah, adanya faktor genetik pada keluarga tertentu juga akan menyebabkan keluarga itu memiliki risiko untuk menderita penyakit hipertensi. Individu dengan orang tua dengan hipertensi mempunyai risiko dua kali lebih besar untuk menderita hipertensi daripada orang yang tidak mempunyai keluarga dengan riwayat hipertensi. 70-80% kasus hipertensi esensial dengan riwayat hipertensi dalam keluarga (Sari *et al.*, 2023).

## 3. Jenis Kelamin

Jenis kelamin merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi tekanan darah yang tidak dapat diubah, laki laki memiliki tingkat hipertensi yang lebih tinggi daripada wanita namun laki-laki memiliki tingkat kewaspadaan yang lebih rendah terhadap penyakit hipertensi daripada wanita (Falah, 2019).

## 4. Kehamilan

Tekanan darah sistemik sedikit menurun selama kehamilan. Ada sedikit perubahan pada tekanan darah sistolik, namun tekanan darah diastolik menurun 5-10 mmHg pada usia kehamilan 12-26 minggu. Tekanan darah diastolik meningkat seperti keadaan pregnant pada 36 minggu kehamilan. Obstruksi yang disebabkan penekanan uterus pada vena kava inferior dan penekanan bagian presentasi fetus pada vena iliaka dapat menurunkan aliran darah balik ke jantung. Penurunan kardiak output ini menyebabkan turunnya tekanan darah dan menyebabkan edema pada ekstremitas bawah. Pemakaian kontrasepsi oral, peningkatan tekanan darah atau hipertensi akibat kontrasepsi oral masih belum jelas. Peningkatan berat badan, volume plasma, sodium, insulin plasma, resistensi insulin dan sintesis angiotensin hati dilaporkan berhubungan dengan peningkatan darah pada pemakai kontrasepsi oral (Suriанти *et al.*, 2021).

## 5. Indeks Masa Tubuh (IMT)

Kelebihan berat badan dapat menjadi faktor penyebab terjadinya penyakit salah satunya ialah hipertensi. Studi Framingham menemukan peningkatan 15% berat badan dapat mengakibatkan peningkatan 18% pada tekanan sistolik. Orang dengan kelebihan berat badan masuk dalam kategori *overweight* dengan

peningkatan berat badan 20% memiliki resiko kejadian hipertensi delapan kali lipat lebih besar. IMT berdampak besar terhadap kejadian hipertensi dan IMT yang berlebihan dikaitkan dengan faktor risiko hipertensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan IMT dalam rentang normal (Livana *et al.*, 2020).

#### 2.1.6. Obat Antihipertensi

Obat-obat antihipertensi yang direkomendasikan dalam JNC VIII adalah:

**Tabel 2.2 Obat-obat Antihipertensi**

<b>Pengobatan antihipertensi</b>	<b>Dosis harian awal (mg/ml)</b>	<b>Dosis target yang ditinjau dalam <i>Randomized Control Trial</i></b>	<b>Aturan pakai (tablet)</b>
<b><i>Ace-Inhibitor</i></b>			
Captopril	50	150-200	2
Enapril	5	20	1-2
Lisinopril	10	40	1
<b><i>Angiotensin Receptor Blockers</i></b>			
Eprosartan	400	600-800	1-2
Candesartan	4	12-32	1
Losartan	50	100	1-2
Valsartan	40-80	160-320	1
Ibesartan	75	300	1
<b><i>B-blockers</i></b>			
Atenolo	25-50	100	1
Metoprolol	50	100-200	1-2
<b><i>Calcium Channel Blockers</i></b>			
Amlodipin	2,5	10	1
Diltiazem extended release	120-180	360	1
Nitrendipine	10	20	1-2
<b><i>Thiazide-type diuretics</i></b>			
bendroflumethiazid	5	10	1
Chlortalidone	12,5	12,5-25	1
Hydrochlorothiazid	12,5-25	25-100	1-2
Indapamide	1,25	1,25-2,5	1
<b><i>Vasodilator</i></b>			
Clonidine	50	50-300	2
Hydralazine	12,5	12,5-100	2
Metyldopa	125	125-500	2
Moxonidine	200	200-600	1
Prazosin	0,5	0,5-10	2

<b>Pengobatan antihipertensi</b>	<b>Dosis harian awal (mg/ml)</b>	<b>Dosis target yang ditinjau dalam <i>Randomized Control Trial</i></b>	<b>Aturan pakai (tablet)</b>
<b><i>Aldosterone Blocker</i></b>			
Spinorolactone	25	25-200	2
Eplerenone	50	50-100	2
<b><i>Central Adrenergic Agonist</i></b>			
Epinephrine	10ml		10-15menit
Norepinephrine	2ml	2-3ml	2-4mcg
Isoproterenol	0,2mg/ml		2-10mcg
Dopamine	80/100ml		1-5mcg
Fenoldopam	0,01	0,01-0,3mcg	48jam
Dobutamine	2,5 mcg	2,5-10mcg	
Oxymetazolyne	1-2 semprot	2-3 semprot	Per 24jam
Phenylephrine	200	200-600	1-2

## 1. ACE Inhibitor

*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* menghambat koversi angiotensin 1 menjadi angiotensin 2, hal ini mengurangi angiotensin 2 yang memicu vasokonstriksi dan sekresi aldosteron, sehingga memicu vasodilatasi yang dapat menurunkan tekanan darah (Ancion *et al.*, 2019). ACE Inhibitor ini mencegah penyempitan pembuluh darah dan menurunkan resistensi aliran darah yang pada akhirnya dapat menurunkan tekanan darah. Efek samping yang mungkin terjadi adalah kemerahan pada kulit, batuk kering, hiperkalemia. Contoh obat golongan ini adalah captopril, benazepril, cilazapril, dellapril, enalapril, imidapril, lisinopril, ramipril dan perindopril (Luthfi *et al.*, 2018).

## 2. ARB

*Angiotensin Reseptor Blocker* hanya menghambat angiotensin 1. Antihipertensi golongan ini sangat efektif menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi dengan kadar renin yang tinggi, tetapi kurang efektif pada hipertensi dengan aktivitas rennin yang rendah. Namun dalam penggunaan ARB perlu di perhatikan pada penderita hati, ginjal dan kehamilan karena menimbulkan efek samping pusing, kelelahan, diare hingga infeksi. Contoh obat golongan ini yaitu: candesartan, valsartan, losartan dan temisartan (JNC VIII, 2014).

### 3. $\beta$ Blokers

*$\beta$ -blocker* (penghambat adrenergik) merupakan antihipertensi yang bekerja dengan memblok beta-adrenoreseptor. Reseptor ini diklasifikasikan menjadi reseptor  $\beta$ -1 dan  $\beta$ -2. Reseptor  $\beta$ -1 terutama terdapat pada jantung dan ginjal sedangkan reseptor  $\beta$ -2 banyak ditemukan di paru-paru, pembuluh darah perifer dan otot lurik, juga dapat ditemukan di jantung. Beta blocker memiliki peran dalam pengobatan kardiovaskular dan non kardiovaskular, Obat-obat  $\beta$ -blocker yang sering digunakan adalah acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol dan propranolol (Sari O, 2020).

### 4. CCBs

*Calcium Channel Blockers* yang disebut juga sebagai penghalang saluran kalsium yang memiliki dampak penurunan tekanan darah yang cukup besar. CCB menurunkan tekanan darah dengan menghambat aliran ion kalsium melalui kanal L pada sel otot polos arteri terutama pada jantung. Dengan menyempitnya otot polos pada pembuluh darah oleh kalsium maka meningkatkan tekanan darah, oleh karena itu terdapat CCB sebagai penghambat saluran kalsium yang dapat melebarkan pembuluh darah sehingga tekanan darah menjadi turun (JNC VIII, 2014)

### 5. Diuretik

Merupakan obat yang dapat digunakan untuk mengeluarkan cairan berlebihan didalam tubuh dengan memicu proses pembentukan urin. Diuretik dapat bekerja dengan meningkatkan eksresi air, natrium dan klorida sehingga mampu menyeimbangkan cairan ekstrasel dan menurunkan volume darah dalam tubuh. Selain itu diuretik memiliki fungsi utama dalam memobilisasi cairan udem yang berarti dapat mengubah keseimbangan cairan dalam tubuh, sehingganya kapasitas cairan ekstral sel dapat kembali normal. Salah satu obat golongan diuretik yang sering digunakan adalah furosemide (AHA, 2014).

### 6. Vasodilator

Vasodilator ini bekerja langsung pada otot polos arteri dengan meningkatkan kadar GMP intraseluler. Contoh obat golongan vasodilator adalah hidralasin dan minoksidil. Sebelum mendapatkan obat golongan ini, pasien sebelumnya harus diberikan diuretik atau  $\beta$  –bloker. Minoksidil memiliki kerja yang lebih poten



sebagai vasodilator dibandingkan hidralasin dan dicadangkan untuk kasus hipertensi yang tidak terkontrol.

Hidralazini bekerja langsung merelaksasi otot polos arteriol dengan mekanisme yang belum dapat dipastikan. Sedangkan otot vena hampir tidak dipengaruhi. Vasodilatasi yang terjadi menimbulkan reflek kompensasi yang kuat berupa peningkatan kekuatan dan frekuensi denyut jantung, peningkatan renin dan norepinefrin plasma. Hidralazin menurunkan tekanan darah dengan berbaring atau berdiri. Karena lebih selektif bekerja pada arteriol, maka jarang menimbulkan hipotensi ortostatik. Hidralazin bisa menyebabkan sindroma seperti lupus yang terkait dosis, yang lebih umum pada asetilator lambat. Reaksi seperti lupus bisa dihindari dengan menggunakan total dosis harian hydralazine termasuk dermatitis, drug fever, neuropati perifer, hepatitis, dan vascular headache. Untuk alasan ini, penggunaan hydralazine pada perawatan hipertensi terbatas.

Minoxidil bekerja dengan membuka kanal kalium sensitive ATP (ATP dependent potassium channel) dengan akibat terjadinya efflux kalium dan hiperpolarisasi membrane yang diikuti oleh relaksasi otot polos pembuluh darah dan vasodilatasi. Obat ini efektif pada hampir semua pasien, dan berguna untuk terapi jangka panjang hipertensi berat yang refrakter terhadap kombinasi 3 obat yang terdiri dari diuretic, penghambat adrenergik ( $\beta$ -bloker) dan vasodilatasi lain. Tiga efek samping utama minoksidil, yaitu retensi cairan dan garam, efek samping kardiovaskular karena reflek simpatis dan hipertrikosis (JNC VIII, 2014).

#### 7. Aldosterone Blocker

Aldosterone Blocker, baik non-selektif (spironolactone) dan selektif (eplerenone), antihipertensi oral yang menghambat efek aldosteron pada reseptor mineralokortikoid di miokardium, endotelium, dan otot polos pembuluh darah. Pemberian antagonis aldosteron dapat meningkatkan kalium serum terutama pada orang yang tidak memiliki sisa fungsi ginjal, dan kekhawatiran utama penggunaannya pada orang yang memerlukan dialisis adalah hiperkalemia yang mengancam jiwa (Desai *et al.*, 2022).

#### 8. Central Adrenergic Agonist

Central Adrenergic Agonist adalah kelas obat yang luas yang berikatan dengan reseptor adrenergik di seluruh tubuh. Reseptor ini meliputi: alfa-1, alfa-2,

beta-1, beta-2, beta-3. Obat adrenergik akan berikatan langsung dengan satu atau lebih reseptor ini untuk menimbulkan berbagai efek fisiologis. Obat adrenergik harus diklasifikasikan berdasarkan reseptor spesifik yang diikatnya. Kegiatan ini mengkaji farmakologi, berbagai efek terapeutik, dan efek samping yang dapat ditimbulkan oleh anggota kelas, yang mencakup berbagai manifestasi klinis (JNC VIII, 2014).

### **2.1.7. Terapi Non Farmakologi Hipertensi**

#### **1. Diet DASH**

Metode ini dikembangkan pada tahun 1997, DASH menganjurkan untuk mengkonsumsi sayur-sayuran, buah-buahan, daging segar, produk susu dan makanan kaya akan mikronutien dalam menu makan. DASH menekankan pada konsumsi makanan yang diproses secara minimal dan dalam keadaan segar, untuk tetap menjaga kandungan gizinya. Diet DASH kaya akan senyawa bioaktif (serat, mineral, vitamin, dan fitokimia) yang ditemukan dalam biji-bijian, buah-buahan dan sayuran yang memiliki antioksidan, antiaterogenik, anti inflamasi, anti proliferasi dan anti tumor. Senyawa ini dapat menurunkan risiko kanker, penyakit kardiovaskular (CVD), dan penyakit kronis lainnya. Target gizi harian dengan menggunakan metode DASH untuk 2100 kalori porsi makan terdiri dari lemak total 27%, protein 18%, karbohidrat 55%, kolesterol 150mg, sodium 2300 mg, potassium 4.700 mg, kalsium 1.250 mg, magnesium 500 mg dan serat 30 mg (Verma *et al.*, 2021)

Pedoman pembuatan menu untuk diet DASH adalah sebagai berikut :

- 1) Karbohidrat: sekitar tujuh porsi/hari,
- 2) Lemak: sekitar dua porsi/hari,
- 3) Buah-buahan: sekitar lima kali makan per hari,
- 4) Sayuran: sekitar lima porsi/hari,
- 5) Produk susu rendah lemak: sekitar dua porsi/hari,
- 6) Produk daging tanpa lemak: sekitar dua porsi/hari dan
- 7) Kacangkacangan: dua sampai tiga kali perminggu

#### **2. Diet asupan sodium**

Garam kaya akan kandungan sodium, tingginya asupan garam berhubungan dengan gangguan keseimbangan cairan sehingga menyebabkan tekanan darah naik, cairan yang masuk ke dalam sel membuat pembuluh arteri menjadi kecil,

sehingga memperberat kinerja jantung karena harus memompa darah lebih kuat pada akhirnya tekanan darah menjadi meningkat. Asosiasi Jepang membuat target konsumsi garam perhari adalah  $<6\text{gr}$  (Morika, 2016).

### 3. Aktivitas Fisik

Olahraga dapat memberikan banyak manfaat terutama bagi kesehatan, seperti vasodilatasi pembuluh darah, peningkatan elastisitas dan tidak terjadi penumpukan plak lemak pada dinding arteri. Arteri memiliki peranan dalam fluktuasi tekanan setiap denyut jantung, yang dapat mengontrol tekanan darah pada pasien hipertensi (Verma *et al*, 2021).

#### 2.1.8. Target Terapi

Target terapi pengontrolan tekanan darah ialah Tekanan Darah Sistolik (TDS)  $<140\text{ mmHg}$ , dan Tekanan Darah Diastolik (TDD)  $<90\text{ mmHg}$ . Dan pada pasien dengan komorbiditas Diabetes Melitus target semua usia adalah 140/90 mmHg. Pada pasien umumnya, pengontrolan tekanan darah sistolik (TDS) merupakan hal yang lebih penting hubungannya dengan faktor resiko kardiovaskuler dibandingkan tekanan darah diastolik kecuali pada pasien lebih muda dari umur 50 tahun. Hal ini disebabkan oleh karena kesulitan pengontrolan TDS umumnya terjadi pada pasien yang berumur lebih tua (Halvorsen, 2022).

Selama tidur terjadi penurunan tekanan darah relative terjaga, penurunan ini terjadi akibat penurunan kerja saraf simpatik terjadiberkisar 10-20% dari tekanan darah normal, kualitas tidur yang buruk, seperti banyak terjaga, kesulitan memulai tidur, dan kurangnya kualitas tidur berpengaruh terhadap keseimbangan dan penurunan tekanan darah, pada kondisi kualitas tidur yang buruk, sering terjaga di malam hari, kurangnya waktu tidur bahkan akan meningkatkan tekanan darah. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan lansia cenderung lebih banyak mengalami gangguan tidur dan memiliki kualitas tidur yang buruk dengan sebagian besar dialami oleh perempuan, sebagian besar lansia insomnia, dan mengalami pola tidur yang buruk (Andrianto, 2020).

Penurunan tekanan darah pada pagi hari dapat dilakukan dengan cara melakukan aktifitas fisik seperti berolahraga, penelitian dari (Silwanah *et al.*, 2020) menyebutkan bahwa aktifitas jalan pagi memiliki pengaruh terhadap perubahan tekanan darah pada lansia dengan hipertensi. Melakukan olahraga secara teratur dapat menurunkan tekanan darah sistol 4-8 mmHg.

## 2.2 Amlodipine

Amlodipine merupakan obat antihipertensi golongan CCBs yang bekerja sebagai vasodilator dengan menghambat masuknya ion kalsium pada sel otot polos vaskuler dan miokard sehingga tahanan perifer turun dan otot relaksasi. Sifat menguntungkan dari obat antihipertensi golongan CCBs yaitu memiliki efek langsung pada nodus atrioventrikular dan sinoatrial, dapat menurunkan resistensi perifer tanpa penurunan fungsi jantung yang berarti, dan relatif aman bila dikombinasi dengan  $\beta$ -blocker (Puspitasari *et al.*, 2022).

Sediaan amlodipine yang banyak dipergunakan yaitu dalam bentuk tablet 2,5 mg, 5 mg dan 10 mg. Penggunaan obat antihipertensi ini diberikan secara oral, tergantung pada toleransi dan respon pasien. Dosis awal 2,5 mg dan 5 mg sehari 1 tablet, dengan dosis maksimum 10 mg 1 kali sehari. Bioavailabilitas amlodipine relatif tinggi dibanding CCBs yang lain. Absorpsi amlodipine terjadi secara pelan-pelan sehingga dapat mencegah penurunan tekanan darah yang mendadak. Kadar amlodipine pada jam ke 24 masih 2/3 dari kadar puncak. Waktu paruhnya panjang sehingga cukup diberikan sekali sehari. Obat ini tidak perlu penyesuaian dosis pada gangguan fungsi ginjal karena dimetabolisme di hati dan hanya sedikit sekali yang diekskresi dalam bentuk utuh lewat ginjal (Nova R, 2022).

Amlodipin baik diserap setelah dosis oral dengan puncak konsentrasi darah yang terjadi setelah 6 sampai 12 jam. Bioavailabilitas bervariasi tetapi biasanya sekitar 60 sampai 65%. Amlodipin dilaporkan menjadi sekitar 97,5% terikat protein plasma. Memiliki eliminasi terminal berkepanjangan paruh 35 sampai 50 jam dan mapan plasma konsentrasi tidak tercapai sampai setelah 7-8 hari penggunaan. Amlodipin secara ekstensif dimetabolisme di hati, metabolit Sebagian besar diekskresikan dalam urin Bersama-sama dengan kurang dari 10% dari dosis sebagai obat tidak berubah amlodipin tidak dihapus oleh dialisis (Alawiyah & Mutakin, 2017).

Amlodipine memiliki keunggulan dalam mencegah CVD dibandingkan dengan terapi antihipertensi golongan lainnya, amlodipine menghasilkan penurunan yang signifikan untuk infark miokard 16%, stroke 10% dan untuk semua kejadian kardiovaskular dan resiko gagal jantung. Amlodipine memberikan efek lebih baik dari pada golongan ARB terhadap stroke dan infark miokard.

Dibandingkan dengan terapi CCB lainnya amlodipine memiliki afinitas membran yang lebih besar karena muatan lipofilisitasnya yang kuat (Lin, J., 2023).

Menurut (Khairiyah *et al.*, 2022) amlodipine memiliki efek kardioprotektif sebagai penurunan tekanan darah yang signifikan dan memiliki peran penting dalam menghambat proses penyakit kardiovaskular. Keunggulan amlodipine dalam mencegah penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan terapi antihipertensi non CCB 9% untuk infark miokard, 16% stroke, 10% untuk semua kejadian kardiovaskular.

Profil farmakokinetik pada amlodipine (Johnson *et al.*, 2019).

**Tabel 2.3 Profil Farmakokinetik**

Farmakokinetik	Efek
Bioavaibility	Amlodipin diberikan secara oral dengan bioavaibility 64-95%
Absorpsi	Amlodipine mencapai konsentrasi plasma puncak (tmax) 6-12 jam setelah diberikan, sedangkan plasma dalam keadaan stabil konsentrasi akan tercapai dalam 7-8 hari setelah pemberian dosis harian.
Distribusi	Amlodipine memiliki volume distribusi yang tinggi (21 L/kg) dan sebagian besar dosis didistribusikan jaringan dengan ~ 90% obat yang bersirkulasi terikat pada membran plasma
Metabolisme	Amlodipine dimetabolisme secara ekstensif di hati menjadi metabolit tidak aktifnya melalui CYP3A4/5
Ekskresi	Amlodipine dibersihkan secara perlahan dengan waktu paruh eliminasi 40 hingga 60 jam. Jika dihentikan, tekanan darah kembali ke kondisi awal setelah 1 minggu, ekskresi amlodipine melewati urin. Amlodipine diubah menjadi metabolit tidak aktif (60%), yang diekskresikan ke dalam urin sementara 10% obat yang diekskresikan tetap tidak berubah. Amlodipine diubah dari dihydropyridine moiety menjadi turunan piridin (M9). Akut ekskresi tinja untuk 20-25% dosis.

Pada penelitian (Wang *et al.*, 2023) menyebutkan bahwa amlodipine lebih unggul dibandingkan dengan diltiazem dan hydrochloriazid dalam mengurangi tekanan darah sistolik dan diastolik pada pasien hipertensi. Amlodipine juga efektif dalam menurunkan tekanan darah rata-rata pada pasien berusia >50 tahun

dengan hipertensi ringan hingga sedang, amlodipine dari 5 hingga 10mg/hari menurunkan tekanan darah secara signifikan.

Amlodipine jauh lebih besar efektifitasnya dalam menurunkan tekanan darah pada malam hari dibandingkan dengan nifedipine. Tekanan darah pada pagi hari berhubungan dengan resiko stroke dan dapat dikurangi bila amlodipine dikonsumsi pada malam hari dibandingkan pada pagi hari, hal ini dikarenakan banyak obat yang tidak sepenuhnya efektif dalam interval pemberian 24 jam, oleh karena itu mengkonsumsi amlodipine pada malam hari lebih efektif dalam mengurangi tekanan darah pada pagi hari (Wang *et al.*, 2023).

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh (Yunus Khan *et al.*, 2021) hasil data penelitian menyebutkan bahwa amlodipine memiliki efikasi dan keamanan yang baik sebagai obat antihipertensi lini pertama, tidak hanya untuk mengendalikan tekanan darah tetapi juga untuk meningkatkan hasil penurunan tekanan darah pasien. Dengan pemberian amlodipine 1x sehari dapat menurunkan secara signifikan penurunan tekanan darah rata-rata sekitar 13/7 mmHg 24 jam setelah pemberian.

### **2.3 Diabetes Melitus**

Diabetes Melitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan kerja insulin, sekresi insulin atau keduanya. Diabetes merupakan penyakit kronis yang disebabkan karena pankreas tidak mampu memproduksi insulin atau tubuh tidak bisa memakai insulin yang dihasilkan dengan baik (International Diabetes Federation, 2020). Menurut (Petresmann, A, 2019) Diabetes melitus adalah penyakit dimana kadar gula di dalam darah tinggi karena tubuh tidak dapat melepaskan atau menggunakan insulin.

Insulin adalah hormon yang dibuat oleh pankreas, merupakan zat utama yang bertanggung jawab dalam mempertahankan kadar gula darah. Insulin menyebabkan gula berpindah ke dalam sel tubuh sehingga bisa menghasilkan energi atau disimpan sebagai cadangan energi. Diabetes Mellitus merupakan penyakit yang tersembunyi sebelum muncul gejala yang tampak seperti mudah lapar, haus dan sering buang air kecil. Gejala tersebut seringkali disadari ketika pasien sudah merasakan keluhan, sehingga disebut dengan *the silent killer*.

### 2.3.1 Klasifikasi Diabetes

Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi 4 kategori menurut (Perkeni, 2021) sebagai berikut :

1. Diabetes Melitus tipe 1 (*Insulin Dependent Diabetes Melitus* atau IDDM) Diabetes tipe 1 terjadi akibat kerusakan sel  $\beta$  (beta) pankreas untuk memproduksi cukup insulin, sehingga produksi insulin berkurang. Pemberian insulin ini sangat penting pada pasien dengan DM tipe 1. Diabetes melitus tipe 1 dapat mulai terjadi pada usia 4 tahun dan dapat meningkat pada rentan usia 11-13, sebagian besar merupakan proses autoimun. Faktor genetik multifaktorial tampaknya menjadi kerentanan menderita penyakit ini namun hanya 10-15% pasien yang memiliki riwayat diabetes didalam keluarganya.
2. Diabetes Melitus tipe 2 (*Non-Insulin Dependent Diabetes Melitus* atau NIDDM) Diabetes Melitus tipe 2 ditandai dengan resistensi jaringan terhadap kerja insulin disertai difisiensi relatif pada sekresi insulin. Individu yang terkena dapat lebih resisten atau mengalami difisiensi sel  $\beta$  yang lebih parah. Pasien DM tipe 2 mungkin tidak memerlukan insulin, tapi 30% pasien akan mendapatkan keuntungan dari terapi insulin, sekitar 10-20% pasien yang didiagnosa DM tipe 2 sebenarnya mengalami diabetes kombinasi. Pada pasien DM tipe 2 lebih rendah risiko terjadinya komplikasi akut metabolik seperti ketoasidosis.

### 2.3.2 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Patofisiologi menurut (Suyanto, 2016) adalah ilmu yang mempelajari aspek dinamik dari proses penyakit. Artinya, patofisiologi merupakan ilmu yang mempelajari proses terjadinya perubahan atau gangguan fungsi tubuh akibat suatu penyakit. Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu :

### 2.3.3 Resistensi Insulin

Diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal (resistensi insulin). Resistensi insulin merupakan suatu kondisi yang berhubungan dengan kegagalan organ target dalam kondisi normal merespon aktivitas hormon insulin. Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurang nya aktivitas fisik serta penuaan (Muhammad, 2018).

### 2.3.4 Disfungsi Sel $\beta$ Pankreas

Pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan. Fase pertama sel  $\beta$  menunjukkan gangguan pada sekresi insulin, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi akibat resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, akan terjadi kerusakan sel-sel  $\beta$  pankreas secara progresif.

### 2.3.5 Faktor Resiko

Menurut (Perkeni, 2019) faktor risiko penderita diabetes terbagi menjadi 2 yakni :

Faktor risiko yang tidak dapat diubah :

#### 1. Jenis kelamin

Jenis kelamin dapat mempengaruhi timbulnya neuropati diabetik dimana jenis kelamin perempuan 2 kali lebih besar memiliki risiko terjadinya diabetes dibandingkan laki-laki. Secara hormonal, estrogen mengakibatkan perempuan lebih sering terkena neuropati karena penyerapan iodium di usus terganggu sehingga proses pembentukan mielin saraf tidak terjadi. Hormon testosterone menyebabkan laki-laki lebih sedikit mengalami diabetes melitus tipe 2 daripada perempuan (Mildawati *et al.*, 2019)

#### 2. Umur

Pada diabetes melitus tipe 2 banyak dan rentan terjadi pada usia >45 tahun. Faktor usia berhubungan dengan fisiologi usia tua dimana semakin tua usia, maka fungsi tubuh juga mengalami penurunan, termasuk kerja hormon insulin sehingga tidak dapat bekerja secara optimal dan menyebabkan tingginya kadar gula darah (Komariah & Rahayu, 2020).

#### 3. Faktor genetik

Diabetes melitus bukan lah penyakit menular namun, cenderung diturunkan jika orang tua atau saudara kandung mengalami diabetes melitus dan akan diturunkan kepada anaknya. Seorang anak memiliki risiko 15% mengalami diabetes. Anak dengan ibu yang memiliki diabetes memiliki risiko 10-30% lebih besar untuk menderita diabetes (Dipiro, 2020).



Faktor resiko yang dapat diubah :

1. Merokok

Asap rokok dapat merangsang kelenjar adrenal dan tentunya merangsang hormon kortisol yang menyebabkan kadar gula dalam darah meningkat. Merokok jangka panjang dapat meningkatkan resistensi insulin, peradangan, peroksidasi lipid, dan disfungsi endotel, Merokok memengaruhi kadar adiponektin melalui lipolisis. Merokok mempengaruhi kadar adinopektin melalui lipolisis, hipoadiponektinemia menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan menjadi faktor risiko terjadinya Diabetes Melitus Tipe 2 (Perkeni, 2021)

2. Konsumsi alkohol

Mengonsumsi alkohol biasanya pada lingkungan kebarat-baratan. Perubahan gaya hidup juga akan meningkatkan prevalensi terjadinya penderita diabetes melitus. Dengan mengonsumsi alkohol dapat mempengaruhi peningkatan tekanan darah yang nantinya akan mengganggu metabolisme gula dalam darah. Tekanan darah akan meningkat ketika seseorang mengonsumsi etil alkohol >60 ml/ hari (Dipiro, 2020).

3. Indeks Masa Tubuh (IMT)

Nilai IMT yang meningkat atau >23 dapat meningkatkan kadar glukosa dalam tubuh sebesar 200 mg. Obesitas dapat menyebabkan resisten insulin sehingga kadar gula di dalam darah juga dapat mengalami gangguan sehingga terjadi peningkatan gula dalam darah. Pengukuran IMT yang dilakukan berkaitan erat dengan terjadinya intoleransi glukosa pada masyarakat pedesaan maupun perkotaan (Tien, 2016).

4. Hipertensi

Faktor risiko terjadinya diabetes melitus salah satunya adalah dengan tingginya tekanan darah yakni sekitar >140/90 mmHg. Hipertensi beresiko tinggi mengalami diabetes yang disebabkan oleh viskositas darah yang meningkat akibat peningkatan liposis. Resistensi insulin pada diabetes dapat menyebabkan retensi natrium di ginjal dan aktivasi sistem saraf simpatis yang berpengaruh terhadap peningkatan tekanan darah (Harefa & Lingga, 2023).

## 5. Dislipidemia

Terjadinya peningkatan atau penurunan kadar lemak atau lipid di dalam darah disebut dengan dislipidemia. Pada dislipidemia akan terjadi peningkatan kadar trigliserida dan peningkatan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL), sedangkan kadar High Densiti Lipoprotein (HDL) menurun (Perkeni, 2021).

### 2.3.6 Patofisiologi Diabetes dan Hipertensi



**Gambar 2.2 Patofisiologi Diabetes Melitus dan Hipertensi**

Terjadinya diabetes disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya faktor penyebab yakni faktor genetik, faktor lingkungan, respon autoimun dan faktor pencetus yakni usia >45 tahun, pola makan tidak baik, kurangnya aktivitas fisik, riwayat keluarga Diabetes Melitus menyebabkan peningkatan liposis dan gliserol asam lemak bebas meningkat menyebabkan ketogenesis, ketouria, ketoasidosis dan menimbulkan nyeri abdomen, mual dan muntah, koma diabetikum hingga kematian. Kemudian dapat memicu reaksi autoimun pada pankreas kemudian terjadi gangguan toleransi glukosa hingga dapat menyebabkan resistensi insulin

dan gangguan sekresi insulin sehingga tubuh kekurangan insulin akibatnya glukosa tidak dapat diserap oleh sel tubuh dan glukosa menumpuk didalam darah menyebabkan hiperglikemia diabetes melitus. Diabetes melitus ini dapat menyebabkan viskositas darah meningkat dan terjadi hipertensi (Ohiagu *et al.*, 2021).

### **2.3.7 Penatalaksanaan Diabetes Melitus Tipe 2**

Tujuan penatalaksanaan DM menurut Fatimah (2016) ada dua yaitu tujuan jangka pendek dan tujuan jangka panjang. Tujuan jangka pendek yaitu hilangnya keluhan atau gejala DM, mempertahankan rasa nyaman dan tercapainya target pengendalian glukosa darah. Kedua, tujuan jangka panjang yaitu tercegah dan terhambatnya progresivitas penyulit microangiopathy, macroangiopathy, dan neuropathy. Tujuan akhir penatalaksanaan diabetes adalah untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas DM, yang secara spesifik untuk mencapai 2 target utama, yaitu menjaga kadar glukosa plasma berada dalam kisaran normal dan mencegah atau meminimalkan kemungkinan terjadinya komplikasi diabetes.

#### **1. Terapi non Farmakologi**

##### **a. Terapi nutrisi dan Pengaturan diet**

Terapi nutrisi medis dianjurkan untuk semua pasien. Untuk tipe 1 DM, fokusnya adalah pada fisiologis yang mengatur pemberian insulin dengan diet seimbang untuk mencapai dan mempertahankan berat badan yang sehat. Merencanakan makan dengan jumlah karbohidrat yang moderat dan rendah lemak jenuh, dengan fokus pada makan seimbang. Pasien dengan DM tipe 2 sering membutuhkan keseimbangan kalori untuk meningkatkan berat badan (Dipiro, 2020). Dianjurkan diet dengan komposisi makan yang seimbang dalam hal karbohidrat, lemak dan protein sesuai dengan kecukupan gizi yang baik sebagai berikut: Karbohidrat : 60-70%, Protein : 10-15%, Lemak : 20-25% Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stress akut dan kegiatan fisik, yang pada dasarnya ditujukan untuk mencapai dan mempertahankan berat badan ideal.

b. Olahraga/ aktivitas fisik

*Active Assistive Range of Motion* (AAROM) adalah salah satu terapi latihan fisik yang relatif mudah dan aman untuk dilakukan. Latihan fisik ini merupakan modalitas pengobatan diabetes melitus, karena bisa menurunkan resistensi insulin dan bermanfaat untuk lain mempermudah glukosa masuk kedalam sel-sel, meningkatkan kepekaan terhadap insulin, dan mencegah kegemukan, menguatkan otot jantung, memperbaiki aliran darah vena, meningkatkan frekuensi dan kedalaman pernapasan, memperbaiki tonus otot, meningkatkan mobilisasi sendi (Nur Aini, 2018).

2. Terapi Farmakologi

Apabila terapi non farmakologi belum berhasil mengendalikan kadar glukosa darah penderita, maka perlu dilakukan terapi farmakologi, baik dalam bentuk terapi obat hipoglikemik oral, terapi insulin, atau kombinasi keduanya.

a. Obat Antihiperglikemia Oral :

1) Sulfonilurea

Merupakan obat hipoglikemik oral yang paling dahulu ditemukan. Sampai beberapa tahun yang lalu, dapat dikatakan hampir semua obat hipoglikemik oral merupakan golongan sulfonilurea. Obat hipoglikemik oral golongan sulfonilurea merupakan obat pilihan (*drug of choice*) untuk penderita diabetes dewasa baru dengan berat badan normal dan kurang serta tidak pernah mengalami ketoasidosis sebelumnya. Senyawa-senyawa sulfonilurea sebaiknya tidak diberikan pada penderita gangguan hati, ginjal dan tiroid. Obat-obat kelompok ini bekerja merangsang sekresi insulin dikelenjar pancreas, oleh sebab itu hanya efektif apabila sel-sel  $\beta$  Langerhans pankreas masih dapat memproduksi. Penurunan kadar glukosa darah yang terjadi setelah pemberian senyawa-senyawa sulfonilurea disebabkan oleh perangsangan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas. Sifat perangsangan ini berbeda dengan perangsangan oleh glukosa, karena ternyata pada saat glukosa dalam kondisi hiperglikemia gagal merangsang sekresi insulin (Dipiro, 2020).

## 2) Glinid

Glinid ialah obat bermekanisme kerja yang hampir serupa dengan sulfonilurea, hanya saja lokasi reseptor yang berbeda, dengan tujuan akhir pada fase pertama akan menekan peningkatan sekresi inulin. Ada dua jenis obat pada golongan glinid diantaranya : derivat asam benzoat (Repaglinid) serta derivate fenilamin (Nateglinid). Glinid merupakan obat dengan absorpsi dan ekskresi yang cepat dihati setelah pemberian secara oral. Hiperglikemia post prandial dapat diatasi oleh obat golongan glinid. Hipoglikemia merupakan efek samping dari penggunaan glinid, namun di Indonesia Obat golongan glinid sudah tidak tersedia (Perkeni, 2019).

## 3) Metformin

Metformin merupakan obat yang paling umum dan lini pertama untuk pasien diabetes dan telah terbukti bermanfaat dalam menurunkan angka kematian akibat DMT2 karena dapat meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan glukosa darah, menurunkan risiko hipoglikemia dan penyakit kardiovaskular, serta merupakan satu-satunya obat yang dapat menurunkan kadar gula darah, satu agen hipoglikemik untuk meningkatkan hasil dalam studi makrovaskular (Widiasari *et al.*, 2021).

## 4) Tiazolidon (TZD)

Obat ini meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan otot, hati dan lemak secara tidak langsung. Ketika diberikan selama 6 bulandengan dosis maksimal, pioglitazone dan rosiglitazone mengurangi A1C oleh ~ 1,5% dan FPG dari 60 menjadi 70 mg / dL (3,3-3,9 mmol /L). Efek maksimum tidak dapat dilihat sampai 3 sampai 4 bulan terapi. Pioglitazone menurunkan trigliserida plasma sebesar 10% sampai 20%, sedangkan rosiglitazone cenderung tidak berpengaruh. Pioglitazone tidak menyebabkan peningkatan yang signifikan pada LDL kolesterol, sedangkan kolesterol LDL dapat meningkat 5% sampai 15% dengan rosiglitazone. Retensi cairan dapat terjadi, dan edema perifer dilaporkan dalam 4% sampai 5%

pasien. Ketika digunakan dengan insulin, angka kejadian edema adalah ~ 15% (Perkeni, 2019).

b. Obat antihiperglikemia insulin :

1) Insulin Kerja Singkat (*Short-Acting Insulin*)

Jenis insulin ini kerjanya cepat dan berakhirnya juga cepat. Insulin regular (reguler insulin) akan mulai bekerja setelah disuntikan 30 menit sampai 1 jam, dan puncaknya pada 3-4 jam setelah disuntikan. Insulin reguler adalah insulin kristal yang tidak dimodifikasi digolongkan sebagai insulin kerja singkat yang bentuknya bening dan satu satunya preparat insulin yang diberikan melalui rute I. Karena tipe lainnya berupa suspensi yang berbahaya jika diberikan melalui rute IV. Insulin ini juga digunakan untuk mengobati DKA, untuk memulai terapi pada penderita DM tipe 1 yang baru didiagnosis, dan dicampur dengan insulin kerja sedang untuk memberikan kontrol glukosa yang lebih baik. Efek insulin ini akan berakhir setelah 6-10 jam. Contoh insulin kerja singkat adalah Actrapid dan Humulin R (Dipiro, 2020).

2) Insulin Kerja Cepat (*Quick-Acting Insulin*)

Jenis insulin ini kerjanya sangat cepat (quick acting) dan lebih cepat daripada insulin reguler karena penyerapannya lebih cepat. Insulin jenis ini akan bekerja dalam 15 menit setelah disuntikan sehingga akan menunjukkan efek penurunan kadar gula darah. Efek insulin ini akan mencapai puncaknya dengan lebih cepat yaitu 1 jam setelah disuntikan. Efek insulin ini akan berangsur hilang dalam waktu 3-5 jam. Jika insulin ini disuntikan jauh sebelum makan atau 20-30 menit sebelum makan maka akan menimbulkan efek samping seperti hipoglikemia. Insulin ini sebaiknya disuntikkan tepat pada saat makan. Contoh insulin jenis ini antara lain Glulisine (Apidra), Aspart (Novorapid) dan Lispro Humalog (Tandra, 2018).

3) Insulin Kerja Sedang (*Intermediate-Acting Insulin*)

Jenis insulin ini kerjanya lebih lambat dan lebih 28 amper 28. Insulin NPH atau Lente bekerja setelah 2 jam disuntikkan. Efek puncak dari insulin ini setelah 8-12 jam berakhir setelah 24 jam.

4) Insulin Kerja Panjang (*Long-Acting Insulin*)

Jenis insulin ini membutuhkan beberapa jam sebelum bekerja. Efek puncak insulin ini lebih lama daripada jenis insulin sebelumnya. Contoh insulin jenis ini yaitu Ultralente yang mulai menunjukkan efek obat setelah 7 jam disuntikkan. Efek puncak dari insulin ini timbul lebih dari 22 jam dan pengaruhnya akan berlangsung lebih dari 24 jam.

5) Insulin Kerja Sangat Panjang (*Very Long-Acting Insulin*)

Jenis insulin ini diberikan secara subkutan satu atau dua kali sehari pada waktu sebelum tidur untuk mengobati penderita DM tipe 1 maupun DM tipe 2. Insulin ini tidak direkomendasikan untuk digunakan pada kehamilan dan penggunaannya tidak boleh dicampur dengan insulin lain karena pH nya tidak cocok. Jenis insulin ini mulai bekerja dalam 1-2 jam. Efek puncak jenis insulin ini 29 jamper tidak ada atau merata selama 24 jam dan efeknya akan berakhir sampai lebih dari 24 jam.

Jenis insulin yang tersedia di Indonesia (Tandra, 2018)

**Tabel 2.4 Insulin Di Indonesia**

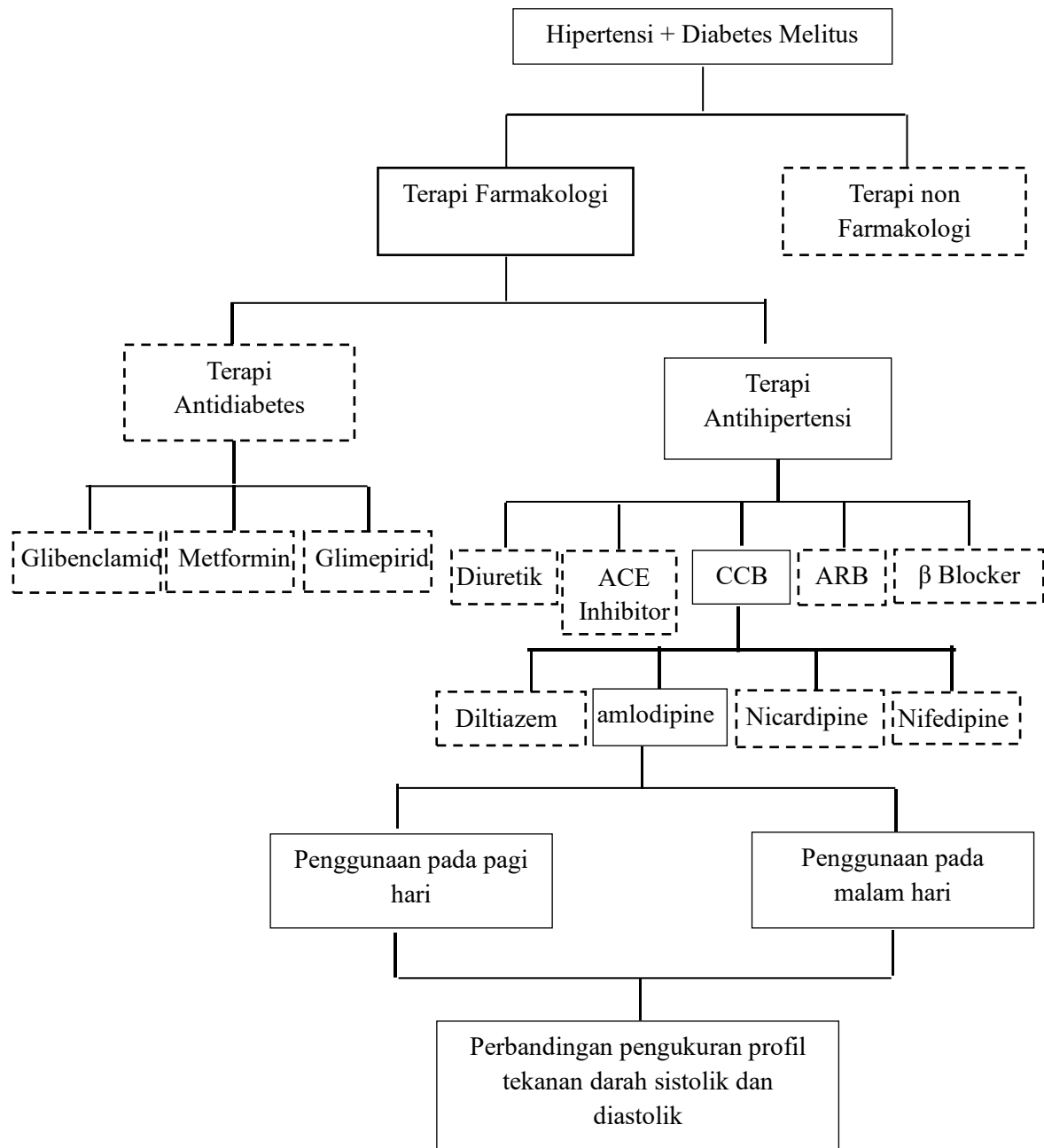
<b>Type Insulin</b>	<b>Mulai Kerja</b>	<b>Puncak</b>	<b>Lama kerja</b>
<b>Ultra- Short Acting(Quick-Acting, Rapid-Acting)</b> - Insulin Apart (Novorapid, Novolog) - Insulin Lispro (Humalog) - Insulin Glulisin (Apidra)	<b>15-30 menit</b>	<b>60-90 menit</b>	<b>3-5 jam</b>
<b>Short-Acting (Soluble, Neutral)</b> - Insulin Regular - Actrapid, Humulin R	<b>30-60 menit</b>	<b>2-4 jam</b>	<b>6-8 jam</b>
<b>Long-Acting Insulin (Zinc-Based)</b> - Monotard - Humulin - Lente - Humulin Zn	<b>1-3 jam</b>	<b>4-12 jam</b>	<b>16-24 jam</b>
<b>Ultra-Long/ Very-Long Acting Insulin (Insulin Analogues)</b> - Insulin Glargine (Lantus) - Insuline Determir (Lemevir)	<b>2-4 jam</b>	<b>4-24 jam</b>	<b>24-36 jam</b>

c. Kombinasi antihiperglikemia oral dan insulin

Kombinasi obat antihiperglikemi oral dan insulin yang banyak dipergunakan adalah kombinasi obat antihiperglikemia oral dan insulin basal (insulin kerja menengah atau insulin kerja panjang), yang diberikan pada malam hari menjelang tidur. Terapi tersebut biasanya dapat mengendalikan kadar glukosa dengan baik jika dosis insulin kecil atau cukup. Dosis awal insulin kerja menengah adalah 6-10 unit yang diberikan sekitar jam 22.00, kemudian dilakukan evaluasi dosis tersebut dengan melihat nilai kadar glukosa darah puasa keesokan harinya. Ketika kadar glukosa darah sepanjang hari masih tidak terkendali meskipun sudah mendapat insulin basal, maka perlu diberikan terapi kombinasi insulin basal dan prandial, serta pemberian obat antihiperglikemia oral dihentikan (Perkeni, 2019).



## 2.4 Kerangka Konsep Penelitian



### Keterangan:

= Diteliti

= Tidak Diteliti

**Gambar 2.3** Kerangka Konsep Penelitian