

HUBUNGAN KADAR NITRIT *NITRIC OXIDE* (NO) DALAM DARAH SEBAGAI FAKTOR RISIKO DIABETES MELLITUS TIPE 2 DENGAN HIPERTENSI DI RSUP. DR. SARDJITO YOGYAKARTA

Fransisca Shinta Maharini, Ahmad Hamim Sadewa, Pramudji Hastuti

Abstrak: Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik ditandai dengan hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hipertensi merupakan penyakit yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg atau tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg. DM dan hipertensi adalah dua keadaan yang berhubungan erat dan keduanya merupakan masalah kesehatan yang perlu mendapatkan penanganan yang seksama, karena dapat mempercepat terjadinya komplikasi DM dengan hipertensi. Insidensi DM dengan hipertensi lebih tinggi dibandingkan DM tunggal. DM dapat menyebabkan hiperglikemia yang mengakibatkan stres oksidatif, meningkatkan degradasi NO dan menurunkan kadar NO akhirnya terjadi hipertensi. Penelitian ini menggunakan rancangan kasus-kontrol dengan subjek penelitian DM tipe 2 dengan hipertensi (n= 40) sebagai kasus dan DM tipe 2 tanpa hipertensi (n=40) sebagai kontrol. Uji regresi korelasi menguji hubungan NO dengan tekanan darah. Nilai $p < 0,05$ dianggap berbeda bermakna. Rerata kadar NO lebih rendah pada subjek penderita DM tipe 2 dengan hipertensi, dibandingkan dengan DM tipe 2 tanpa hipertensi ($p=0,023$). Terdapat hubungan yang lemah antara kadar NO dan tekanan darah (Sistolik $r = -0,233$, $p = 0,037$ dan Diastolik $r = -0,149$, $p = 0,188$).

Kata Kunci: DM tipe 2 dengan hipertensi; Nitric Oxide.

THE CORRELATION NITRATE LEVELS AND NITRIC OXIDE (NO) IN BLOOD AS A RISKY FACTOR OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH HYPERTENSION AT RSUP DR. SARDJITO OF YOGYAKARTA

Abstract: Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by hyperglycemia caused by insulin secretion disorder, insulin function or both of them. Hypertension is a disease identified by the increasing of diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or systolic blood pressure ≥ 140 mmHg. Diabetes mellitus and hypertension are two closely related condition and both are health problems which require accurate treatment, since it may accelerate complication of DM and hypertension. The occurrence of DM and hypertension is higher than solely DM. DM causes hyperglycemia that triggers oxidative stress, increasing NO degradation leads to hypertension. This research utilized a case-control study involving with type 2 DM with hypertension patients as the case (n = 40) and type 2 DM without hypertension as the control groups (n = 40). The level of NO was analyzed using spectrophotometry. Correlation regression was used to analyzed the correlation between NO and blood pressure. A p value $< 0,05$ was considered as significantly difference. The results showed mean level of NO was lower on subjects type 2 DM with hypertension compared to that of on subjects with type 2 DM without hypertension ($p=0,023$). There was a negative and weak correlation between the level of NO and blood pressure (Systolic $r = -0.233$, $p=0.037$ and Diastolic $r = -0.149$, $p=0.188$).

Keywords: Type 2 DM; Hypertension; Nitric Oxide.

LATAR BELAKANG

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi akibat adanya kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Gustaviani, 2006). Proses patogenik berkembangnya DM terdiri dari kerusakan sel β pankreas karena proses autoimun yang menyebabkan defisiensi sampai abnormalitas sekresi insulin yang berakibat resistensi insulin. Gejala-gejala DM yang menonjol yaitu terjadinya poliuri, polidipsi, penurunan berat badan, kadang-kadang dengan polifagi dan mata menjadi kabur. Kriteria diagnosis DM yaitu adanya gejala-gejala DM ditambah apabila kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) atau bila kadar glukosa darah sesudah pembebanan glukosa 75 gram ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) (ADA, 2008)

Prevalensi DM tipe 2 di seluruh dunia sebanyak 300 juta orang diatas umur 20 tahun pada tahun 2025 (Ritz dan Tarng, 2006). Di negara yang sedang berkembang, sebanyak 90-95% dari seluruh penderita DM adalah kelompok tipe 2 (Sack *et al.*, 2002). Di kota Ho Chi Minh, Vietnam, prevalensi DM tipe 2 pada tahun 2004 sebanyak 3,8%, kira-kira meningkat 3 kali lipat dibandingkan tahun 1994 (Son *et al.*, 2004). Di Indonesia prevelensi DM meningkat dari 1,5% menjadi 5,7% selama 13 tahun (Sutanegara & Budhiarta, 2000). Peningkatan kasus DM ini cenderung mengarah pada DM tipe 2 yang terjadi pada usia anak dan remaja baik di negara maju

maupun di negara berkembang. Di Asia insidensi DM tipe 2 pada anak-anak kira-kira 2,8–6,5 per 100.000 populasi (Koopman *et al.*, 2005 ; Eppens *et al.*, 2006).

Keadaan hiperglikemia yang tidak ditangani merupakan awal dari kerusakan jaringan dan akan berkembang menjadi keadaan yang berbahaya, sehingga menimbulkan komplikasi maupun kematian, tetapi etnik yang bervariasi dapat berperan dalam risiko mortalitas yang terkait dengan penderita DM. Mortalitas yang terkait dengan DM pada etnik Asia yang hidup di Asia Tenggara yang paling tinggi adalah pada etnik India (Ma *et al.*, 2003). Patofisiologi DM tipe 2 sangat kompleks yang melibatkan berbagai faktor di antaranya nutrisi, obesitas, gaya hidup, dan kurangnya aktivitas fisik, dan genetik (Cheng, 2005).

Hipertensi merupakan penyakit yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah diastolik lebih atau sama dengan 90 mmHg atau tekanan darah sistolik lebih atau sama dengan 140 mmHg (Chobanian *et al.*, 2003). Hipertensi menjadi faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler dan menjadi masalah kesehatan dunia. Di Amerika Serikat, prevalensi hipertensi meningkat dari 50 juta orang pada tahun 1999 menjadi 65 juta orang pada tahun 2000. Hipertensi ditemukan 1 diantara 3 orang dewasa di Amerika Serikat, insidensi hipertensi di Amerika Serikat mencapai 29-31% atau sama dengan 58-65 juta orang pada populasi di atas 18 tahun (Fields *et al.*, 2004). Diperkirakan bahwa jumlah penderita hipertensi akan terus bertambah seiring dengan bertambahnya populasi geriatri dan peningkatan insidensi obesitas (Kaplan, 2006).

Hipertensi esensial merupakan 90% penyebab kasus hipertensi. Patofisiologi terjadinya hipertensi esensial dipengaruhi beberapa faktor, di antaranya peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis, usia, jenis kelamin, diet tinggi natrium dalam jangka panjang, meningkatnya sekresi renin yang dapat menyebabkan peningkatan angiotensin II (Oparil *et al.*, 2003). Faktor lain hipertensi adalah defisiensi vasodilator seperti nitrit oksida (NO).

Diabetes mellitus dan hipertensi adalah dua keadaan yang berhubungan erat dan keduanya merupakan masalah kesehatan yang perlu mendapatkan penanganan yang seksama. Insidensi hipertensi pada penderita DM lebih tinggi apabila dibandingkan dengan penderita tanpa DM, kenaikan tersebut sesuai dengan kenaikan umur dan lama DM (Christlieb, 1973 ; Peiris, 1986).

Nitrit oksida adalah molekul pembawa sinyal yang tersebar luas dan berperan penting dalam setiap sel dan fungsi organ dalam tubuh. Pembentukan NO secara enzimatis dari L-arginin dikatalisis oleh *nitric oxide synthase* (NOS) (Schrijvers *et al.*, 2004). Penurunan kadar NO dapat meningkatkan tekanan darah karena kadar NO yang rendah menyebabkan respon sel endotel pembuluh darah terhadap asetilkolin terjadi peningkatan resistensi pembuluh vaskuler (Panza, 1997). Penurunan NO dapat terjadi akibat adanya penurunan aktivitas NOS (Endemann & Schiffrin, 2004). Penurunan aktivitas NOS menyebabkan vasokonstriksi dan hipertensi (Chambers *et al.*, 1999).

Penelitian ini penting dilakukan untuk dapat memberikan gambaran tentang hubungan kadar nitrit

oksida (NO) terhadap resiko kejadian DM tipe 2 dengan hipertensi pada pasien di RSUP. DR. Sardjito Yogyakarta. Penelitian ini ditekankan pada penderita DM tipe 2 dengan hipertensi berdasarkan pola risiko penyakit yang dilihat dari sintesis NO pada penderita DM tipe 2, sehingga dapat menyebabkan terjadinya hipertensi.

METODE PENELITIAN

Penelitian menggunakan metode studi kasus-kontrol (*case-control study*), pasien DM tipe 2 dengan hipertensi sebagai kelompok kasus dan pasien DM tipe 2 tanpa hipertensi sebagai kontrol. Subjek penelitian adalah pasien DM tipe 2 dengan hipertensi rawat jalan di RSUP. DR. Sardjito Kota Yogyakarta dan pasien DM tipe 2 tanpa hipertensi sebagai kontrol. Subjek penelitian untuk kelompok kasus harus memenuhi kriteria inklusi, yaitu wanita dengan usia 45-60 tahun, didiagnosa menderita DM tipe 2 dengan hipertensi berdasarkan kriteria dari *American Diabetic Association* (ADA) tahun 2011 dan bersedia menjadi subjek penelitian. Subjek kasus dieksklusi jika mengalami obesitas ($IMT \geq 25$) dan sedang hamil. Subjek untuk kelompok kontrol adalah pasien DM tipe 2 tanpa hipertensi dengan kriteria inklusi sama dengan kelompok kasus dan kriteria eksklusinya yaitu sedang hamil dan mengalami obesitas ($IMT \geq 25$). Analisa kadar NO dalam darah dilaksanakan di laboratorium Biokimia dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

Variabel bebas penelitian ini adalah penderita DM tipe 2 dengan hipertensi, sedangkan variabel terikatnya kadar nitrit oksida (NO) dalam

darah. Data yang dikumpulkan data calon subjek yang telah puasa diukur tekanan darah, berat badan dan tinggi badan untuk penentuan IMT. Kadar nitrit oksida (NO) dalam darah diperoleh dari pengukuran NO menggunakan sampel serum dari penderita DM tipe 2 dengan hipertensi menggunakan metode spektrofotometri. Analisis data digunakan uji korelasi untuk menguji kadar NO dalam darah dan tekanan darah.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik subjek penderita DM tipe 2 dengan hipertensi dan DM tipe 2 tanpa hipertensi, dapat diringkas pada tabel 3.1. Jumlah sampel yang digunakan sebanyak 80 orang, terdiri masing-masing

40 orang untuk kelompok kasus dan 40 orang untuk kelompok kontrol dihitung berdasarkan rumus dari Sastroasmoro dan Ismael (2007). Subjek kasus yaitu pasien DM tipe 2 dengan hipertensi diperoleh dari pasien DM tipe 2 dengan hipertensi yang menjalani rawat jalan di RSUP. Sardjito Yogyakarta sedangkan subjek kontrol diambil dari pasien DM tipe 2 tanpa hipertensi di RSUP. DR. Sardjito Kota Yogyakarta.

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran informasi kepada penderita DM tipe 2 dengan kadar NO yang rendah dapat mencegah terjadinya hipertensi sedini mungkin, salah satu cara pencegahannya yaitu dengan menerapkan pola hidup sehat, menjaga asupan nutrisi, dan olahraga yang teratur.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia, IMT, Tekanan Darah dan Kadar NO

Variabel	DM tipe 2 dengan Hipertensi (N=40)	DM tipe 2 tanpa Hipertensi (N=40)	p (<i>t-test</i>) (CI=95%)
Usia (th)	54,78 ± 3,74	53,40 ± 3,66	0,101
IMT (kg/m ²)	24,71 ± 2,51	23,27 ± 3,02	0,022 *
Tekanan darah (mmHg)			
Sistole	134,25 ± 6,84	113,75 ± 5,86	0,000 *
Diastole	85,75 ± 5,01	73,25 ± 4,74	0,000 *
Kadar NO (µM)	0,633 ± 0,271	0,824 ± 0,515	0,041 *

(*) = berbeda bermakna (p<0,05)

Pada tabel 1, menunjukkan bahwa rerata usia pada subjek DM tipe 2 dengan hipertensi dan DM tipe 2 tanpa hipertensi adalah 54,78 ± 3,74 dan 53,40 ± 3,66 secara statistik menunjukkan hasil tidak berbeda bermakna dengan nilai (p=0,101). Pada rerata Indeks Masa Tubuh (IMT) subjek DM tipe 2 dengan hipertensi dan DM tipe 2 tanpa hipertensi berbeda bermakna (p=0,022), seluruh subjek penelitian tidak ada yang mengalami obesitas (IMT ≤

25 kg/m²). Tekanan darah pada kedua kelompok menunjukkan hasil berbeda bermakna (p= 0,000). Pada rerata kadar NO subjek penderita DM tipe 2 dengan hipertensi adalah 0,633 ± 0,271 µM. Pada subjek DM tipe 2 tanpa hipertensi adalah 0,824 ± 0,515 µM, secara statistik menunjukkan hasil berbeda bermakna dengan nilai p=0,041. Hubungan kadar NO dalam darah dengan tekanan darah ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Hubungan kadar NO dalam darah dengan tekanan darah pada subjek penderita DM tipe 2 dengan hipertensi dan DM tipe 2 tanpa hipertensi.

	Rerata	p	r	R ²
Tekanan darah sistolik (mmHg)	124,00 ± 12,10	0,037	-0,233	0,054
Tekanan darah diastolik (mmHg)	79,50 ± 7,94	0,188	-0,149	0,022

Hubungan kadar NO dalam darah dengan tekanan darah pada subjek penderita DM tipe 2 tanpa hipertensi menghasilkan rerata kadar NO ($0,709 \pm 0,402 \mu\text{M}$) dan nilai koefisien determinasi (R^2) untuk tekanan darah sistolik sebesar 0,054 mmHg, sedangkan tekanan darah diastolik adalah 0,022 mmHg. Hal ini menunjukkan terdapat hubungan yang lemah antara kadar NO dalam darah dengan

tekanan darah sistolik maupun diastolik dengan nilai koefisien korelasi (r) berada di antara nilai 0,00-0,25. Tekanan darah sistolik dan diastolik berkorelasi negatif terhadap kadar NO dalam darah, menandakan semakin rendah kadar NO dalam darah, maka akan semakin tinggi tekanan darah dan sebaliknya semakin tinggi kadar NO dalam darah akan semakin rendah tekanan darah.

Pada tabel 3. Menunjukkan hubungan kadar NO dalam darah dengan tekanan darah pada subjek penderita DM tipe 2 dengan hipertensi

	Rerata	p	r	R ²
Tekanan darah sistolik (mmHg)	134,25 ± 6,84	0,637	0,077	0,006
Tekanan darah diastolik (mmHg)	85,75 ± 5,01	0,277	-0,176	0,031

Pada subjek penderita DM tipe 2 dengan hipertensi, hubungan kadar NO dalam darah dengan tekanan darah, menunjukkan rerata kadar NO ($0,619 \pm 0,260$) dan nilai koefisien determinasi (R^2) untuk tekanan darah sistolik sebesar 0,006 mmHg dan tekanan darah diastolik 0,031 mmHg. Hasil tersebut secara statistik menunjukkan terdapat hubungan yang lemah antara kadar NO dalam darah dengan tekanan darah sistolik maupun diastolik dengan nilai koefisien korelasi (r) berada diantara nilai 0,00-0,25.

PEMBAHASAN

Penelitian ini melibatkan subjek penderita DM tipe 2 dengan hipertensi sebagai kasus dan DM tipe 2 tanpa hipertensi sebagai kontrol. Penegakan diagnosis DM tipe 2 merujuk pada kriteria DM dari *American Diabetes Association* (2008). Kriteria tekanan darah merujuk dari *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC ke-7, 2003).

Hubungan kadar NO dalam darah dengan tekanan darah yaitu semakin rendah kadar NO dalam darah, maka akan semakin tinggi tekanan darah pada individu tersebut. Sebaliknya semakin tinggi kadar

NO dalam darah pada individu menandakan semakin rendah tekanan darah (Beckam, 2004).

Berdasarkan hasil penelitian subjek DM tipe 2 dengan hipertensi dan subjek DM tipe 2 tanpa hipertensi rerata IMT diperoleh sebesar 24,71 dan 23,27 berarti keduanya termasuk dalam kriteria normal. Berdasarkan penelitian ini, jika merujuk dari JNC (sistolik 120-139 mmHg dan diastolik 80-90 mmHg) untuk tekanan darah sistolik dan diastolik pada subjek DM tipe 2 dengan hipertensi masuk dalam kriteria prehipertensi (134,25 mmHg ; 85,75 mmHg), sedangkan pada subjek DM tipe 2 tanpa hipertensi (113,75 mmHg ; 73,25 mmHg), merujuk dari JNC (sistolik <120 dan diastolik <80) menunjukkan bahwa berada dalam kisaran normal.

Hasil karakteristik subjek DM tipe 2 dengan hipertensi, rerata kadar NO dalam darah sebesar 0,633 μ M (n=40) lebih rendah, dibandingkan pada subjek DM tipe 2 tanpa hipertensi diperoleh rerata kadar NO dalam darah sebesar 0,824 μ M (n=40). Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian sebelumnya, tetapi penelitian tersebut lebih spesifik kearah aktivitas enzim eNOS yang mengkatalisis sintesis NO pada penderita hipertensi pada subjek penelitian yang berbeda (Oparil *et al.*, 2007). Pada penderita DM dengan hipertensi terjadi penurunan kadar NO dalam darah, yang disebabkan oleh penurunan aktivitas pada NOS endotel (Endemann dan Schiffrin, 2004). Menurut Chambers *et al.*, 1999 berkurangnya kadar NO dalam darah menyebabkan terjadinya vasokonstriksi dan akhirnya memicu terjadinya hipertensi.

Berdasarkan hasil penelitian ini pada tabel 2, rerata kadar NO dalam darah pada semua subjek

sebesar 0,709 μ M. Rerata tekanan darah sistolik sebesar 124,00 \pm 12,10 mmHg dan koefisien korelasi NO dalam darah dan tekanan darah (r) sebesar -0,233 (p= 0,037). Kontribusi NO dalam darah dengan tekanan darah (R²) sebesar 0,054. Tekanan darah diastolik dengan rerata sebesar 79,50 \pm 7,94 mmHg, (r) sebesar -0,149 (p= 0,188) dan R² sebesar 0,022. Dari hasil penelitian ini, kadar NO dalam darah dengan tekanan darah sistolik dan diastolik mempunyai hubungan yang lemah (r=0,00-0,25). Berdasarkan hasil tersebut walaupun diperoleh hubungan yang kecil antara kadar NO dalam darah dan tekanan darah, tetapi tetap dapat menunjukkan adanya hubungan yang linier antara kadar NO dalam darah dan tekanan darah.

Pada tabel 3 dapat dianalisis hubungan kadar NO dalam darah dengan tekanan darah, pada subjek penderita DM tipe 2 dengan hipertensi. Tekanan darah sistolik dan diastolik subjek DM tipe 2 masuk katagori golongan prehipertensi 134,25 \pm 6,84 mmHg dan 85,75 \pm 5,01 mmHg. Salah satu faktor hal ini dikarenakan penderita DM tipe 2 sudah diberi terapi obat antihipertensi oral dari golongan *angiotensin converting enzyme inhibitor*. Jenis terapi oral yang diberikan dari golongan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACE I). Pada prinsipnya ACE I menghambat pembentukan angiotensi II yang menyebabkan hipertensi. Hubungan kadar NO dalam darah dengan tekanan darah, semakin rendah kadar NO dalam darah, maka akan semakin tinggi tekanan darah pada individu tersebut. Sebaliknya semakin tinggi kadar NO dalam darah pada individu menandakan semakin rendah tekanan darah (Beckam, 2004).

Mekanisme ACE secara fisiologis merupakan sistem renin angiotensin yang melibatkan hormon seperti angiotensinogen, yang menjadi angiotensin I dengan bantuan renin. Angiotensin I dengan adanya enzim ACE akan berubah menjadi Angiotensin II. Angiotensin II aktif setelah berikatan dengan reseptor AT1 dan AT2. Setelah Angiotensin II berikatan dengan reseptor AT1, maka akan terjadi proses yang sangat kompleks pada organ seperti otak, pembuluh darah, jantung, dan ginjal. Pada dinding pembuluh darah akan terjadi aterosklerosis, vasokonstriksi, selanjutnya mengakibatkan peningkatan tekanan darah. Pengobatan menggunakan ACE inhibitor, menyebabkan angiotensin II menurun dan meningkatkan NO. Peningkatan NO mengakibatkan peningkatan vasodilatasi dan peningkatan transport glukosa pada sel-sel otot.

Target tekanan darah yang diharapkan tercapai pada penderita DM tipe 2 yang direkomendasikan oleh ADA (2008) yaitu < 140 mmHg. Penelitian ini merujuk kriteria ADA tekanan darah pada subjek DM tipe 2 dengan hipertensi yaitu 134,25 mmHg, hal ini sesuai dengan target yang ingin dicapai yaitu < 140 mmHg.

Hasil analisis pada penelitian ini menunjukkan adanya hubungan kadar nitrit oksida (NO) dalam darah terhadap resiko DM tipe 2 dengan hipertensi di RSUP. DR. Sardjito Kota Yogyakarta. Diabetes mellitus akan menyebabkan terjadinya hiperglikemia dan resistensi insulin yang akan mengaktivasi protein kinase C, stress oksidatif dan aktivasi RAGE, yang akan meningkatkan penurunan kadar NO, meningkatnya ET-1 dan AT-II, dari

mekanisme tersebut dapat menyebabkan terjadinya hipertensi.

Diabetes mellitus dapat menyebabkan hiperglikemia, peningkatan asam lemak bebas dan resistensi insulin mengaktivasi stress oksidatif. Stress oksidatif akan meningkatkan degradasi NO dalam darah, sehingga dapat menurunkan kadar NO. Kadar NO dalam darah yang rendah menyebabkan terjadinya vasokonstriksi dan memicu terjadinya hipertensi. Hipertensi yang tidak dikelola dengan baik dapat mempercepat kerusakan ginjal dan kelainan kardiovaskuler. Sebaliknya apabila tekanan darah dapat dikontrol, maka dapat memproteksi komplikasi mikro dan makrovaskuler yang disertai pengelolaan hiperglikemia yang terkontrol (Chobanian *et al.*, 2003).

Salah satu akibat hiperglikemia kronis adalah penurunan kadar NO yang menyebabkan disfungsi endotel dan mengakibatkan resiko hipertensi (Astwan, 2007; Oparil, *at al.*, 2007). Peningkatan kadar asam lemak secara berkepanjangan pada penderita DM menjadi salah satu penyebab peningkatan terjadinya stress oksidatif yang mengakibatkan disfungsi sel endotel. Disfungsi endotel menyebabkan penurunan aktivasi eNOS, sehingga produksi NO menjadi berkurang.

Salah satu upaya meningkatkan kadar NO dalam darah yaitu dengan banyak mengonsumsi makanan yang mengandung isoflavon. Makanan yang banyak mengandung isoflavon salah satunya adalah kacang kedelai. Protein pada kacang kedelai dapat menurunkan risiko penyakit jantung dengan membantu menurunkan kadar kolesterol darah (Kusworo, 2006)

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan analisa menunjukkan terdapat hubungan yang lemah antara kadar NO dalam darah dengan tekanan darah. Pada subjek DM tipe 2 dengan hipertensi dan tanpa hipertensi, nilai koefisien determinasi (R^2) tekanan darah sistolik sebesar 0,054 mmHg dan tekanan darah diastolik adalah 0,022 mmHg.

SARAN

Perlu adanya penelitian lebih lanjut pada populasi yang lebih luas dan jumlah yang lebih besar. Untuk penderita DM tipe 2 dengan hipertensi disarankan banyak mengonsumsi makanan yang dapat meningkatkan kadar NO, contohnya dari golongan isoflavon.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Assosiation. Standards of Medical Care in Diabetes Millitus. Diabetes Care. 2008. 31. 1. S12-S35.
- Astawan. Made. Cegah Hipertensi dengan Pola Makan (serial online). 2007. Available from <http://www.depkes.go.id/index.php.Option=article&task=viewarticle&artid>.
- Beckman. J.A. Pathophysiology of vascular dysfunction in diabetes. Cardiology Rounds. 2004. vol.8.pp; 1-6
- Chambers, J.C., Obeid, O.A dan Kooner, J. S. Physiological increments in Plasma Homocysteine induce vascular Endothelial Dysfunction in Normal Human Subjeks. J Art, Thromb, and Vasc Biol.1999. 19: 2922-27.
- Cheng, D.M. Prevalance, Predisposition and Prevention of type II diabetes. Nutrisi and Metabolism. 2005. 2, 1-12.
- Chobanian A.V, Bakris G.L, Black HR, Cushman W.C, Green L.A, Izzo J.L, Jones D.W, Materson B.J, Oparil S, Wright J.T, Roccella E.J. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National Heart, Lung, and Blood Institute, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003. 42 : 1206-1252.
- Christlieb A.R. Diabetes and Hypertensive Vascular Disease : Mecahanism and Treatment. Am J Cardiol. 1973. 32 : 592-604.
- Endemann, D.H dan Schiffrin, E.L. Endithelial Dysfunction. J Am Soc Nephrol. 2004. 15: 1983-92.
- Eppens, M.C., Craig, M.E., Cusumano, J., Hing, S., Chan, A.K.F., Howard, N.J., Silink, M., Donaghue, K.C. Prevalance of Diabetes Complicatoins in Adolescents with Type 2 Compared with Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2006. 29 : 1300 -1306.
- Fields, L.E., Burt, V.L., Cutler, J.A.The burden of adult hypertension in the United State 1999-2000. A rising tide. Hypertension. 2004. 44:398-404.
- Gustaviani, Reno.Diagnosis dan Klasifikasi Diabetes Mellitus. Dalam Aru W. S, Bambang Setyohadi, Idrus Alwi, Marcellus Simadibrata K, Siti Setiani (Eds). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta:Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. 2006
- JNC 7. Seventh Report of Joint National Communittee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure American Hearth Association. Inc. Hipertension; 42. pp.1206-1252. 2003. Available from <http://www.Hipertensionaha.org>
- Kaplan, N.M. Primary Hipertension : Pathogenesis. In: Kaplan's clinical hypertension. 9th ed. Lippincot Williams & Wilkins. Philadelpia : 50-121.

Medicine, 2006. pp: 927-931.

Koopman, R.J., Mainous, A.G., Diaz, V.A., Geesey, M.E. Changes in Age at diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus in the United States, 1988 to 2000, *Annals of Family Medicine*. 2005. 3 (1) : 60-63.

Koswara, Sutrisno. isoflavon, senyawa multi-manfaat dalam kedelai. Bogor, 2006. pp: 1-7.

Ma, S., Cutter, J., Tan, C.E., Chew, S.K., dan Tai, E.S. Associations of Diabetes Mellitus and Ethnicity in a Multiethnic Asian Population: Data From The 1992 Singapore National Health Survey, *Diabetes Care*, 2003. 29 : 1300-1306.

Oparil S., Amin Zaman. N., Calhoun D.A. Pathogenesis of Hypertension. *Annals of Internal Medicine*. 2003. 139:761-776.

Sacks. D.B., Bruns, D.E., Goldstein, D.E., Maclaren, N.K., McDonald, J.M and Parrot, M. Guidelines and Recommendation for laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry*. 2002. 48 : 436-472.

Schrijvers, B. F., Vriese, A. S, dan Flyvbjerg, A. From Hyperglycemia Diabetic Kidney Disease: The Role of Metabolic, Hemodynamic, Intracellular Factors and Growth Factors/Cytokines. *Endocrine Reviews*. 2004. 25 (6) : 971-1010.

Son, L.E.N.T.D., Kusuma, K., Hung, N.T.K., Loan, T.T.H., Chuyen, N.V., Kunii, D., Sakai, T., and Yamamoto, S. Prevalence and Risk Factor for Diabetes in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Diabetic Medicine*. 2004. 21 : 371-376.

Sutanegara, D dan Budhiarta, A.A. The Epidemiology and Management of Diabetes Mellitus in Indonesia. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2000. 50 (Suppl 2) : S9-S16.