

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

2.1.1 Pengertian

Hipertensi diartikan sebagai tekanan darah arteri yang terus meningkat (Dipiro dkk, 2015). Hipertensi atau tekanan darah tinggi ialah peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg atas dua kali pengukuran dengan jarak waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang. Peningkatan tekanan darah yang berlangsung dalam jangka waktu lama (persisten) dapat memicu kerusakan pada ginjal (gagal ginjal), jantung (penyakit jantung koroner) dan otak (menyebabkan stroke) bila tidak dideteksi lebih awal dan mendapat pengobatan yang sesuai. Kebanyakan penderita hipertensi dengan tekanan darah tidak terkontrol dan jumlahnya terus bertambah. Maka karena itu keikutsertaan semua pihak, baik dokter dari berbagai bidang peminatan hipertensi, pemerintah, swasta maupun masyarakat sangat diperlukan supaya hipertensi dapat dikendalikan (Kemenkes, 2014).

Hipertensi dapat disebabkan oleh penyebab spesifik (hipertensi sekunder) atau dari etiologi yang tidak diketahui (hipertensi primer atau esensial). Hipertensi sekunder (kasus <10%) biasanya dipicu oleh penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular. Kondisi lain ialah sindrom *cushing*, *coarcratsi* dari aorta, obstructive sleep apnea, hyperparathyroidism, pheochromocytoma, Aldosteronisme primer, dan hyperthyroidism. Sebagian obat yang dapat meningkatkan tekanan darah termasuk kortikosteroid, estrogen, anti inflamasi non streoid (AINS), amferamin, sibutramine, cyclosporine, tacrolimus, erythropoietin dan venlafaxine (Dipiro dkk, 2015).

Hipertensi merupakan penyakit multifaktor. Secara prinsip terjadinya akibat peningkatan curah jantung atau akibat peningkatan resistansi

vaskular sebab efek vasokonstriksi yang melampaui efek vasodilatasi. Peningkatan vasokonstriksi dapat dipicu vasokonstriksi dapat dipicu karena efek alpha adrenergik, aktivasi berlebihan dari sistem RAS atau sebab peningkatan sensitivitas arteriol perifer terhadap mekanisme vasokonstriksi normal. Pengaturan tonus pembuluh darah (relaksasi dan konstiksi) dilakukan melalui keseimbangan dua kelompok vasoaktif yakni agen vasokonstriksi dan agen vasodilatasi. Ada banyak golongan obat antihipertensi yang beredar saat ini oleh sebab itu penting kiranya mengetahui farmakoterapi obat antihipertensi supaya dapat menentukan obat yang tepat (Syamsudin, 2011).

Klasifikasi menurut *Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)* mengklasifikasikan tekanan darah untuk orang dewasa dengan umur 18 tahun keatas. Klasifikasi ini didasarkan kepada rata-rata dua atau lebih diukur dengan baik, duduk, pembacaan tekanan darah pada masing-masing dua atau lebih kunjungan (JNC 7, 2003).

Tabel 2.1 Klasifikasi tekanan darah untuk dewasa menurut JNC 7

Klasifikasi Tekanan Darah	Tekanan .Darah Sistol (mmHg)	Tekanan Darah Diastol (mmHg)
Normal	<120	Dan <80
Pre-Hipertensi	120-139	Atau 80-89
Hipertensi Stadium-1	140-159	Atau 90-99
Hipertensi Stadium-2	\geq 160	Atau \geq 100

Sumber Chobanian (2003)

2.1.2 Patofisiologi

Hampir semua penyebab hipertensi lebih dari 90% tidak diketahui penyebabnya (KemenKes, 2013). Adapun aspek-aspek yang berperan dalam pengendalian tekanan darah, pada dasarnya yakni faktor-faktor yang mempengaruhi rumus dasar: tekanan darah = curah jantung x retensi perifer. Tekanan darah diperlukan untuk mengalirkan darah melalui sistem sirkulasi yang merupakan produk

dari aksi pompa jantung atau yang biasanya disebut curah jantung (cardiac output) dan tekanan dari arteri perifer atau biasanya disebut resistensi perifer. Kedua penentu primer adanya tekanan darah tersebut masing-masing pula ditentukan akibat berbagai interaksi. Aspek-aspek serial yang sangat kompleks (Pikir dkk, 2015).

Bersumber pada rumus tersebut di atas, maka peningkatan tekanan darah secara logis dapat berlaku sebab peningkatan curah jantung dan atau peningkatan resistensi perifer. Peningkatan curah jantung dapat melalui dua mekanisme yaitu melalui peningkatan volume cairan (preload) atau melalui peningkatan kontraktilitas sebab rangsangan neural jantung. Walaupun faktor peningkatan curah jantung berpartisipasi dalam permulaan timbulnya hipertensi, tetapi temuan-temuan pada penderita hipertensi kronis menunjukkan adanya hemodinamik yang khas yakni adanya peningkatan resistensi perifer dengan curah jantung yang normal (Pikir dkk, 2015).

Adanya pola peningkatan curah jantung dapat mengakibatkan peningkatan resistensi perifer secara persisten, telah diteliti pada sebagian orang dan pada banyak hewan uji coba pada penelitian-penelitian tentang hipertensi. Pada hewan coba, dengan kondisi jaringan ginjal yang berkurang, saat diberi penambahan volume cairan, maka tekanan darah pada mulanya akan naik sebagai konsekuensi tingginya curah jantung, tetapi dalam beberapa hari, resistensi perifer menjadi meningkat dan curah jantung balik ke nilai basal. Perubahan resistensi perifer tergolong menunjukkan adanya perubahan properti instrinsik dari pembuluh darah yang aktif mengatur aliran darah berkaitan dengan kebutuhan metabolik dari jaringan (Pikir dkk, 2015).

Proses tersebut di atas disebut sebagai autoregulasi, yakni proses di mana dengan adanya peningkatan curah jantung maka jumlah darah yang mengalir menuju jaringan akan meningkat pula, dan peningkatan aliran darah ini juga meningkatkan pula aliran nutrisi yang berlebihan melampaui keperluan jaringan dan juga meningkatkan pembersihan produk-produk metabolik tambahan yang dihasilkan, maka sebagai respons terhadap perubahan tersebut, pembuluh darah akan mengalami vasokonstriksi untuk menurunkan aliran darah dan mengembalikan keseimbangan antara suplai dan kebutuhan nutrisi kembali ke normal, tetapi resistensi perifer akan tetap tinggi yang disebabkan dengan adanya penebalan struktur dari sel-sel pembuluh darah (Dipiro dkk, 2015).

Hipertensi dapat dipicu oleh penyebab spesifik (hipertensi sekunder) atau dari etiologi yang tidak diketahui (hipertensi primer atau esensial). Hipertensi sekunder (kasus <10%) umumnya disebabkan oleh penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular. Kondisi lain ialah sindrom cushing, koarktasio dari aorta, obstructive sleep apnea, hyperparathyroidism, pheochromocytoma, Aldosteronisme primer, dan hyperthyroidism. Sebagian obat yang dapat meningkatkan tekanan darah termasuk kortikosteroid, estrogen, anti inflamasi non steroid (AINS), amferamin, sibutramine, cyclosporine, tacrolimus, erythropoietin dan venlafaxine.

Penyebab utama kematian ialah kecelakaan serebrovaskular, kasus kardiovaskular dan gagal ginjal. Kemungkinan kematian dini berkorelasi dengan ambang keparahan peningkatan tekanan darah (Dipiro dkk, 2015).

2.1.3 Presentasi Klinis

Menurut Dipiro dkk (2015) presentasi klinis Hipertensi dijelaskan sebagai berikut:

- a. Penderita hipertensi primer tanpa komplikasi umumnya tidak menunjukkan gejala pada awalnya.
- b. Penderita hipertensi sekunder mungkin mempunyai gejala kelainan yang mendasarinya. Penderita dengan pheochromocytoma mungkin mengalami sakit kepala, berkeringat, takikardia, palpitasi, dan hipotensi ortostatik. Dalam aldosteronisme primer, hipokalemik gejala kram otot dan kelemahan mungkin ada. Penderita dengan sindrom cushing bisa jadi memiliki kenaikan berat badan, poliuria, edema, ketidakteraturan menstruasi, jerawat berulang, atau kelemahan otot selain fitur klasik (wajah bulan, punuk kerbau dan hirsutisme).

2.1.4 Etiologi

2.1.4.1 Hipertensi primer

Hipertensi yang penyebabnya belum diketahui (idiopatik), walaupun dikaitkan dengan campuran faktor gaya hidup seperti kurang bergerak (inaktivasi) dan pola makan. Terjadi pada Sekitar 90% penderita hipertensi (Kemenkes, 2014). Patogenesis secara jelas hipertensi primer ataupun hipertensi esensial ini masih kurang begitu dimengerti. Berbagai aspek diperkirakan terlibat di dalamnya, termasuk:

- a. Adanya kenaikan aktivitas saraf simpatis, dengan kenaikan secara responsif reseptor beta-adrenergik
- b. Kenaikan aktivitas angiotensin II dan berlebihannya mineralokortikoid
- c. Kejadian hipertensi ialah meningkatnya menjadi sekitar dua kali lipat pada individu yang memiliki satu atau dua orang tuanya mengalami hipertensi. Beserta terdapat

sebagian studi epidemiologi yang menunjukkan bahwa faktor genetik memberikan kontribusi sekitar 30% dalam variasi kenaikan tekanan darah di berbagai populasi. Berkurangnya masa nefron yang matang dari ginjal sehingga memicu kerentanan terhadap kasus hipertensi, di mana hal ini bisa saja berkaitan dengan faktor genetik, maupun gangguan perkembangan saat intrauterin (contohnya, akibat hipoksia, obat-obatan, kekurangan gizi), dan faktor lingkungan post-natal (contohnya, kekurangan gizi, infeksi) (Pikir dkk, 2015).

Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap hipertensi primer menurut Dipiro dkk (2015), meliputi:

- a. Kelainan humoral yang melibatkan sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS), hormon natriuretik, atau resistensi insulin dan hiperinsulinemia;
- b. Gangguan pada sistem saraf pusat, serabut saraf otonom, reseptor adrenergik, atau baroreseptor;
- c. Kelainan saat proses autoregulasi ginjal atau jaringan untuk ekresi natrium, volume plasma dan penyempitan arteriolar;
- d. Kurangnya sintesis zat vasodilatasi didalam endotelium vaskular (prostasiklin, bradikinin, dan nitrat oksida) atau zat vasokonstriktik yang berlebihan (angiotensin II, endothelin I);
- e. Asupan natrium tinggi atau kekurangan kalsium dalam makanan.

2.1.4.2 Hipertensi Sekunder

Hipertensi yang diketahui akibatnya. Pada sekitar 5-10% pasien hipertensi, penyebabnya ialah penyakit ginjal. Pada kira-kira 1-2%, penyebabnya ialah kelainan hormonal atau

pemakaian obat tertentu (contohnya pil KB) (Kemenkes, 2014).

Menurut Pikir dkk (2015) terdapat beberapa kondisi yang dapat memicu hipertensi sekunder, antara lain:

a. Penyakit ginjal primer

Baik penyakit ginjal akut maupun kronis, terutama dengan kelainan glomerulus atau gangguan pembuluh darah di ginjal

b. Kontrasepsi oral

Kontrasepsi oral sering menimbulkan tekanan darah tinggi dalam kisaran normal namun juga dapat memicu hipertensi

c. *Drug induce hypertesion*/hipertensi yang dipicu oleh obat

Penggunaan agen antiinflamasi nonsteroid dan antidepresan kronis dapat menimbulkan hipertensi. Begitu juga konsumsi alkohol yang kronis maupun penyalahgunaan alkohol juga dapat meningkatkan tekanan darah

d. *Pheochromocymota*

Sekitar setengah hari pasien dengan pheochromocymota memiliki hipertensi paroksimal, sedangkan sisanya menjadi hipertensi primer

e. Aldosteronisme primer

Terutama adanya kelebihan mineralokortikoid, terutama aldosteon, harus dicurigai pada setiap pasien dengan trias hipertensi, hipokalemia yang tidak dapat dijelaskan, dan alkalosis metabolik. Namun, beberapa pasien memiliki konsentrasi plasma kalium normal. Prevalensi aldosteronisme primer juga harus dipertimbangkan pada pasien dengan hipertensi resisten

- f. Penyakit renovaskular
Penyakit renovaskular ialah gangguan kebanyakannya, terjadi terutama pada penderita dengan aterosklerosis
- g. Sindrom *cushing*
Hipertensi merupakan penyebab utama morbiditas dan kematian pada pasien dengan sindrom *cushing*
- h. Gangguan endokrin lainnya
Hypothyroidism, hipertiroidisme, hiperparatiroidisme juga dapat menyebabkan hipertensi
- i. *Obstructive sleep apnea*
Gangguan pernapasan saat tidur tampaknya menjadi faktor risiko independen untuk terjadinya hipertensi sistemik
- j. *Aorta coarctation*
Coarctasi dari aorta adalah salah satu penyebab utama hipertensi sekunder pada anak-anak (Pikir dkk, 2015).

2.1.5 Diagnosa

Tidak seluruh pasien hipertensi mengenali atau merasakan keluhan maupun gejala, sehingga hipertensi kerap dijuluki sebagai pembunuh diam-diam (*silent killer*). Menurut KemenKes (2013) Keluhan-keluhan yang tidak spesifik pada pasien hipertensi antara lain:

- a. Sakit kepala
- b. Gelisah
- c. Penglihatan kabur
- d. Rasa sakit didada
- e. Jantung berdebar-debar
- f. Pusing
- g. Mudah lelah, dan lain-lain

Gejala akibat komplikasi hipertensi yang mungkin dijumpai sebagai berikut:

- a. Gangguan penglihatan

- b. Gangguan saraf
- c. Gangguan jantung
- d. Gangguan fungsi ginjal
- e. Gangguan serebral (otak) yang mengakibatkan kejang, pendarahan pembuluh darah otak yang mengakibatkan kelumpuhan, gangguan kesadaran hingga koma.

Di pelayanan kesehatan primer/Puskesmas, diagnosis hipertensi diberikan oleh dokter, setelah memperoleh peningkatan tekanan darah dalam dua kali pengukuran dengan jarak waktu satu minggu. Diagnosis hipertensi diberikan bila tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg, bila salah satu baik sistolik maupun diastolik meningkat sudah cukup untuk menegakan diagnosis hipertensi.

Monitoring mandiri tekanan darah dapat dilakukan di rumah dengan memakai alat digital. Pengukuran dilakukan dua kali berturut-turut, setelah itu dirata-ratakan untuk mendapatkan estimasi nilai tekanan darah yang dapat dipercaya. Monitoring tekanan darah dirumah dapat mendeteksi '*white coat hypertension*' (kenaikan tekanan darah karena cemas melihat dokter, sehingga tekanan darah yang diukur di pelayanan kesehatan lebih tinggi daripada di rumah) (Kemenkes, 2013).

2.1.6 Faktor Risiko

2.1.6.1 Faktor risiko yang tidak dapat diubah

Menurut Kemenkes (2013) faktor risiko yang melekat pada penderita hipertensi dan tidak dapat diubah, antara lain: umur jenis kelamin dan genetik.

a. Umur

Umur mempengaruhi terjadinya hipertensi. Dengan bertambahnya umur, risiko terkena hipertensi menjadi lebih besar.

b. Jenis kelamin

Jenis kelamin berpengaruh pada terjadinya hipertensi. Laki-laki mempunyai risiko sekitar 2,3 kali lebih banyak mengalami peningkatan tekanan darah sistolik dibandingkan perempuan, karena laki-laki diduga memiliki gaya hidup yang mengarah meningkatkan tekanan darah. Tetapi, setelah memasuki menopause, prevalensi hipertensi pada perempuan meningkat. Apalagi setelah usia 65 tahun, hipertensi pada perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan pria, akibat faktor hormonal.

c. Keturunan (genetik)

Riwayat keluarga dekat yang menderita hipertensi (faktor keturunan) juga meningkatkan risiko hipertensi, terutama hipertensi primer (esensial). Tentunya faktor lingkungan lain ikut berperan. Faktor genetik juga berkaitan dengan metabolisme pengaturan garam dan renin membran sel. Menurut Davidson bila kedua orang tuanya menderita hipertensi, maka sekitar 45% akan turun ke anak-anaknya dan bila salah satu orang tua menderita hipertensi maka sekitar 30% akan turun ke anak-anaknya.

2.1.6.2 Faktor risiko yang dapat diubah

Menurut Kemenkes (2013), faktor risiko yang diakibatkan perilaku tidak sehat dari penderita hipertensi diantaranya merokok, diet rendah serat, konsumsi garam berlebihan, kurangnya aktifitas fisik, berat badan berlebih/kegemukan, konsumsi alkohol, dislipidemia dan stress.

a. Kegemukan (obesitas)

Kegemukan (obesitas) merupakan persentase abnormalitas lemak yang dinyatakan dalam Indeks Masa Tubuh (*Body Mass Index*) yaitu perbandingan antara berat badan dengan tinggi badan kuadrat dalam meter. Bobot badan dan indeks

masa tubuh (IMT) berkorelasi langsung dengan tekanan darah, utamanya tekanan darah sistolik. Obesitas bukanlah pemicu hipertensi. Akan tetapi prevalensi hipertensi pada obesitas jauh lebih tinggi. Risiko relatif menderita hipertensi pada orang-orang gemuk 5 kali lebih tinggi daripada dengan orang-orang yang badannya normal. Sedangkan, pada penderita hipertensi ditemukan kira-kira 20-33% mempunyai berat badan lebih (*overweight*).

b. Merokok

Zat-zat kimia toksik seperti nikotin dan karbon monoksida yang dihisap lewat rokok akan masuk sirkulasi darah dan merusak lapisan endotel pembuluh darah arteri, di mana zat tersebut memicu proses artereosklerosis dan tekanan darah tinggi. Pada studi autopsi, dibuktikan adanya kaitan erat antara kegiatan merokok dengan proses artereosklerosis pada seluruh pembuluh darah. Merokok juga dapat meningkatkan denyut jantung, sehingga kebutuhan oksigen otot-otot jantung bertambah. Merokok pada penderita tekanan darah tinggi akan semakin meningkatkan risiko kerusakan pembuluh darah arteri.

c. Kurang aktifitas fisik

Olahraga yang teratur dapat menunjang menurunkan tekanan darah dan berguna bagi penderita hipertensi ringan. Dengan melaksanakan olahraga aerobik yang teratur tekanan darah dapat menurun, meskipun berat badan belum turun.

d. Konsumsi garam berlebihan

Garam memicu penumpukan cairan dalam tubuh akibat menarik cairan di luar sel agar tidak dikeluarkan, sehingga akan meningkatkan volume dan tekanan darah. Pada kira-kira 60% kasus hipertensi primer (esensial) terjadi respons penurunan darah dengan mengurangi asupan garam. Pada

masyarakat yang mengonsumsi garam 3 gram atau kurang, ditemukan tekanan darah rerata yang rendah, sedangkan pada masyarakat asupan garam sekitar 7-8 gram tekanan darah rerata lebih tinggi.

e. Dislipidemia

Kelainan metabolisme lipid (lemak) ditandai dengan adanya tingginya kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL dan/atau turunnya kadar kolesterol HDL didalam darah. Kolesterol merupakan faktor penting dalam terjadinya aterosklerosis, yang setelah itu memicu peningkatan tahanan perifer pembuluh darah sehingga tekanan darah meningkat.

f. Konsumsi alkohol berlebih

Dampak alkohol terhadap kenaikan tekanan darah sudah pernah dibuktikan, tetapi mekanismenya masih belum jelas. Diduga peningkatan kadar kortisol, peningkatan volume sel darah merah dan peningkatan kekentalan darah berperan dalam menaikkan tekanan darah. Sebagian studi menunjukkan hubungan langsung antara tekanan darah dan asupan alkohol. Dikatakan bahwa, efek terhadap tekanan darah baru nampak apabila mengonsumsi alkohol sekitar 2-3 gelas ukuran standar setiap harinya.

g. Psikososial dan stress

Stress atau ketegangan jiwa (rasa tertekan, murung, marah, dendam, rasa takut, rasa bersalah) dapat merangsang kelenjar anak ginjal melepaskan hormon adrenalin dan memacu jantung berdenyut lebih cepat serta lebih kuat, sehingga tekanan darah meningkat. Jika stress berlangsung lama, tubuh akan berusaha mengadakan penyesuaian sehingga timbul kelainan organ atau perubahan patologis. Gejala yang terjadi dapat seperti hipertensi atau penyakit maag.

Menurut studi Farmingham, wanita usia 45-64 tahun mempunyai sejumlah faktor psikososial seperti keadaan tegang, masalah rumah tangga, tekanan ekonomi, stress harian, mobilitas pekerjaan, ansietas dan kemarahan terpendam. Kesemuanya ini berhubungan dengan peningkatan tekanan darah dan manifestasi klinik penyakit kardiovaskular apapun.

2.1.7 Golongan Obat Hipertensi

2.1.7.1 Diuretik

Ada tiga aspek utama yang mempengaruhi respons diuretik ini. Pertama, letak kerja diuretik di ginjal. Diuretik yang beraksi pada daerah mereabsorpsi sedikit sodium akan menghasilkan hasil yang lebih kecil bila daripada dengan diuretik yang beraksi pada daerah yang mereabsorpsi banyak sodium. Kedua, status fisiologi organ akan menghasilkan respons yang berlainan terhadap diuretik. Contohnya dekompensasi jantung, sirosis hati, dan gagal ginjal. Ketiga, interaksi antara obat dengan reseptor. Berdasarkan cara bekerja, ada beberapa macam diuretik yang diketahui pada saat ini (Syamsudin, 2011).

1) Tiazid

Cara kerja menghambat reabsorpsi sodium dan natrium (Na^+) dan menurunkan volume plasma yang dipicu refleks peningkatan sekresi & aldosteron.

a) Farmakokinetika

Sesudah pemberian obat secara oral, diuretik tiazid mengalami absorpsi di usus halus dengan bioabilitas yang beragam, berikatan dengan protein plasma dan diekskresi melalui air seni. Waktu paruh beragam bergantung macam diuretiknya namun pada kebanyakan efek tidak lebih dari 24

jam sesudah pemberian dosis satu kali sehari, kecuali klortalidon. dosis harian dipakai untuk klorotiazid 500mg, HCT 25mg, klortalidon 25mg dan bendroflumetiazid 2,5 mg. Diuretik tiazid mampu menurunkan tekanan darah 20/10 mmHg, tergantung pada keadaan pasien. Hampir 50% pasien masih dapat memberikan efek terhadap diuretik tiazid secara monoterapi dengan dosis rendah.

b) Efek samping

Diuretik tiazid ialah turunan dari senyawa sulfonamida yang dapat memicu reaksi alergi berupa ruam kulit, vaskulitis, nefritis interstisial, pankreatitis dan trombositopenia. Disfungsi seksual pernah dilaporkan pada laki-laki namun efek samping ini tidak lumrah. Hipokalemia pada penderita dengan hiperaldosteronisme primer konsentrasi ion K^+ <3 mmol/L pada dosis rendah. Sejumlah studi menunjukkan pemakaian diuretik tiazid berkaitan dengan kematian mendadak pada penderita dengan predisposisi aritmia ventrikel. kejadian ini terjadi akibat efek diuretik tiazid yaitu hipomagnesemia disebabkan akibat peningkatan eksresi ion Mg^{2+} , hipokalemia depleksi ion K^+ , hiponatremia dan hiperkalasemia. Pada penderita dengan predisposisi aritmia dapat memicu kelemahan otot. Hiponatremia makin sering terjadi pada usia lanjut khususnya HCT dosis 50mg. Peningkatan reabsorpsi ion Ca^{2+} di tubulus proksimal mampu menurunkan volume plasma sehingga dapat memicu hiperkalasemia (Syamsudin, 2011).

2) Loop Diuretik

Loop diuretik lebih kuat daripada dengan golongan tiazid namun memiliki risiko terjadinya hipovolemia yang lebih tinggi. Pemakaian dosis tinggi furosemid dapat memicu gangguan pendengaran pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal (Syamsudin, 2011).

Loop diuretik lebih kuat untuk menginduksi diuresis namun bukan antihipertensi yang ideal kecuali bantuan edema juga dibutuhkan. Loop diuretik sering sangat disukai dibandingkan tiazid pada pasien dengan gagal ginjal kronis ketika diperkirakan GFR kurang dari 30mL/menit/1,73m² (Dipiro dkk, 2015).

3) Diuretik Hemat Kalium

Pemakaian diuretik untuk tekanan darah tinggi pada awalnya dilakukan menjadi pengobatan langkah pertama dengan cara perawatan bertingkat. Dapat dipakai sebagai obat monoterapi atau dikombinasi dengan antihipertensi lain. Penambahan diuretik pada obat lain diharapkan mampu menciptakan efek yang optimal. Perubahan hemodinamik karena efek antihipertensi dari diuretik seperti berikut. Reabsorpsi natrium dan klorida dihambat sehingga volume plasma dan cairan ekstrasel akan menurun. Risikonya, curah jantung menjadi menurun. Sedang pemakaian waktu lama, volume plasma menjadi kembali menuju normal dan bersamaan dengan ini resistensi perifer akan ikut turun. Penurunan resistansi ini dikatakan oleh turunnya kadar sodium dan menurunnya air dari dinding pembuluh darah dan juga diakibatkan oleh menurunnya kalsium intra sel (Syamsudin, 2011).

2.1.7.2 α -blocker

Obat golongan ini beraksi dengan menghambat reseptor α , namun hambatan terhadap reseptor α (alpha) bergantung dari perbedaan profil farmakokinetikanya. Obat golongan ini beraksi dengan cara menghambat vasokonstriktor epinefrin & norepinefrin. Efek ini memicu vasodilatasi arteriola dan resistansi vaskular perifer yang lemah. Kombinasi efek penurunan resistansi vaskular perifer dan penurunan kembalinya pembuluh vena menimbulkan terjadinya hipotensi ortostatik khususnya pada dosis awal (*first-dose effect*). Efek antihipertensi dari penyekat α bisa menurunkan tekanan darah 10/10mmHg dan meninggalkan kadar HDL. Prazosin bisa dipakai pada pasien asma karena mempunyai efek sebagai relaksan ringan pada otot polos bronkus. Penyekat α bisa dipakai pada hipertensi dengan prostatitis karena penyekat α dapat mengurangi gejala *urinary hesitancy* dan spasme leher kandung kemih yang ada hubungannya dengan hipertrofi prostat (Syamsudin, 2011).

Natrium dan air retensi dapat terjadi sehingga agen ini paling tepat apabila digunakan bersamaan dengan diuretik untuk mempertahankan khasiat antihipertensi dan meminimalkan edema (Dipiro dkk, 2015).

2.1.7.3 Penyekat β (β -Blocker)

Golongan obat ini mempunyai efek kronotropik dan inotropik negatif mengakibatkan penurunan tekanan darah dan menurunkan curah jantung dan resistansi vaskular perifer. Efek penghambatan terhadap reseptor β_2 yang ditemukan dipermukaan membran sel jukstaglomeruler dapat menimbulkan penurunan eksresi renin yang aktif di dalam sistem renin angiotensin aldosteron dan menurunkan tekanan darah. Efek hambatan reseptor β_2 di prasinaps

mengakibatkan penurunan norepinefrin ke dalam celah sinaps (Syamsudin, 2011).

Mekanisme kerja hipotesis mungkin mengaitkan penurunan *output* jantung melalui kronotropik negatif dan efek inotropik pada jantung juga adanya penghambatan pelepasan renin dari ginjal (Dipiro dkk, 2015).

2.1.7.4 *Calcium Channel Blocker* (CCB)

Calcium Channel Blocker (CCB) memicu relaksasi otot jantung dan otot polos akibat menghalangi saluran kalsium yang peka terhadap tegangan, sehingga mengurangi masuknya ekstraseluler kalsium ke dalam sel. Hal ini menyebabkan vasodilatasi dan pengurangan tekanan darah yang sesuai. Antagonis saluran kalsium dihidropiridin dapat menyebabkan aktivasi simpatis reflek, dan semua agen (kecuali amlodipin dan felodipin) dapat memiliki inotropik negatif (Dipiro dkk, 2015).

2.1.7.5 ACE Inhibitor

Angiotensin converting enzim (ACEI) inhibitor mempunyai efek dalam penurunan tekanan darah dengan melalui penurunan resistansi perifer tanpa disertai dengan perubahan dari curah jantung. Denyut jantung, maupun laju filtrasi glomerulus. Penurunan tekanan darah dengan penghambatan sistem renin angiotensin aldosteron (RAA) (Pikir, 2015).

Renin ialah enzim yang disekresi terutama dari sel jukstaglomeruler di bagian arteriol aferen ginjal dan menimbulkan perangsangan pada sistem RAA agar menurunkan tekanan darah, penurunan konsentrasi ion Na^+ agar dapat menurunkan tekanan darah, nyeri atau stress. Pada sistem RAA, aktivitas ACE inhibitor ialah menghambat enzim ACE merupakan suatu enzim yang mampu

menguraikan angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II yaitu suatu vasokonstriktor yang potensial merangsang korteks adrenal akan mensintesis dan mensekresi aldosteron dan secara langsung menekan pelepasan renin. Enzim ACE juga mampu mendegradasi bradikinin dari bentuk aktif. ACE inhibitor mampu memicu bradikinin tidak terdegradasi dan terakumulasi di saluran pernafasan dan paru sehingga menyebabkan batuk kering (Syamsudin, 2011).

ACE inhibitor mempunyai peran yang sangat penting dalam merawat pasien dengan penyakit gagal ginjal kronis akibat mampu mengurangi proteineurea dan juga menstabilkan fungsi ginjal (bahkan tanpa adanya penurunan tekanan darah). Efek ini amat berharga pada diabetes dan obat yang saat ini disarankan dalam diabetes bahkan tanpa adanya hipertensi. Kegunaan ini mungkin hasil akibat peningkatan intrarenal hemodinamik, dengan turunnya arteriol aferen glomerulus resistensi dan pengurangan kapiler intraglomerular yang dihasilkan. ACE inhibitor juga terbukti sangat berguna dalam mengobati gagal jantung dan sebagai perawatan sesudah infark miokard dan adanya bukti bahwa ACE inhibitor dapat mengurangi insiden diabetes pada pasien dengan kardiovaskular tinggi (Katzung, 2018).

2.1.7.6 Antagonis reseptor angiotensin II

Obat-obat yang mempengaruhi jalur sistem renin angiotensin (RAS) sebagai berikut yaitu ACE inhibitor dan A II RA. Tampaknya A II RA ialah obat yang mempunyai prospek yang baik sebab obat ini dapat memblok kerja semua angiotensin II yang baik melalui jalur ACE atau non-ACE. Terus A II RA mampu secara selektif memblok kerja angiotensin II pada reseptor AT1, sehingga A II RA di samping menurunkan tekanan darah juga memiliki

kemampuan melindungi organ-organ lain (*end organ protection*) (Syamsudin, 2011). Antagonis reseptor angiotensin II tidak mempunyai efek pada metabolisme bradikinin dan oleh sebab itu lebih banyak penghambatan Antagonis reseptor angiotensin II dibandingkan ACE inhibitor. Antagonis reseptor angiotensin II memberikan efek mirip dengan ACE inhibitor pada pasien dengan gagal jantung dan penyakit ginjal kronis. Efek buruknya mirip dengan ACE inhibitor, termasuk bahaya penggunaan selama kehamilan. Batuk dan angiodema bisa saja terjadi tetapi jarang terjadi. Antagonis reseptor angiotensin II biasa dipakai pada pasien yang mempunyai reaksi merugikan terhadap ACE inhibitor. Kombinasi inhibitor ACE inhibitor dan Antagonis reseptor angiotensin II yang dulu dianggap bermanfaat untuk penghambatan lebih lengkap dari sistem renin-angiotensin, sekarang tidak disarankan karena toksisitas ditunjukkan dalam uji klinis baru-baru ini (Katzung, 2018).

2.2 Pedoman Pengobatan

1.2.1 Pedoman Pengobatan Menurut JNC

1.2.1.1 Non Farmakologi

Modifikasi gaya hidup sehat oleh semua orang adalah pencegahan tekanan darah tinggi dan merupakan bagian tak terpisahkan dari manajemen tersebut dengan hipertensi. Penurunan berat badan 10 pound (4,5 kg) dapat mengurangi tekanan darah dan/atau mencegah hipertensi dalam sebagian besar orang yang memiliki kelebihan berat badan, padahal yang ideal mempertahankan berat badan normal. Tekanan darah diuntungkan dari adopsi DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) yang merupakan diet kaya buah-buahan, sayuran, dan produk susu rendah lemak dengan mengurangi kadar kolesterol diet juga lemak jenuh dan total (modifikasi

keseluruhan diet). Kaya akan kalium dan kalsium, diet rendah natrium tidak lebih dari 100 mmol per hari (2,4 natrium). Setiap orang harus terlibat aktivitas fisik aerobik yang teratur seperti berjalan cepat setidaknya 30 menit per hari beberapa hari per minggu. Asuhan alkohol harus dibatasi tidak lebih dari 1 ons (30 ml) etanol, setara dengan dua minuman per hari pada kebanyakan pria dan 0,5 ons tidak lebih dari 0,5 ons etanol (satu minuman) per hari pada wanita dan orang yang berat badannya lebih ringan (JNC 7, 2003).

Tabel 2.2 Modifikasi gaya hidup untuk mengontrol hipertensi

Modifikasi	Rekomendasi	Kira-kira penurunan tekanan darah, range
Penurunan berat badan (BB)	Pemelihara berat badan normal (BMI 18,5-24,9)	5-20 mmHg/10-kg penurunan BB
Adopsi pola makan DASH	Diet kaya akan buah, sayur, dan produk susu rendah lemak	8-14 mmHg
Aktifitas fisik	Regular aktifitas fisik aerobik seperti jalan kaki 30menit/hari, beberapa hari/minggu	4-9 mmHg
Minum alkohol sedikit saja	Limit minum alkohol tidak lebih dari 2/hari (30 ml etanol [misal 720 beer, 300 ml wine) untuk laki-laki dan 1/hari untuk perempuan	2-4 mmHg

Sumber Chobanian (2003)

1.2.1.2 Farmakologi

Lebih dari dua pertiga dari penderita hipertensi tidak dapat dikontrol pada satu obat dan akan dipilih dua atau lebih agen antihipertensi dengan kelas obat yang berbeda misalnya dalam ALLHAT, 60% dari mereka yang memiliki tekanan darah dikontrol hingga <140/90 mmHg menerima dua atau lebih banyak agen dan 30% secara keseluruhan dikontrol pada satu obat. Pada pasien hipertensi dengan sasaran tekanan darah yang lebih rendah atau dengan sasaran tekanan darah yang lebih rendah atau dengan peningkatan yang substansial tekanan

darah, tiga atau lebih obat anti hipertensi mungkin diperlukan (JNC 7, 2003).

Tabel 2.3 Dosis pemberian obat antihipertensi menurut JNC 8

Obat Antihipertensi	Dosis Harian Awal (mg)	Target dosis dalam <i>RCT Reviews</i> (mg)	Jumlah Dosis Perhari
ACE Inhibitor			
Captopril	50	150-200	2
Enalapril	5	20	1-2
Lisinopril	10	40	1
Angiotensin Receptor Blocker			
Eprosartan	400	600-800	1-2
Candesartan	4	12-32	1
Losartan	50	100	1-2
Valsartan	40-80	160-320	1
Irbesartan	75	300	1
β-Blockers			
Atenolol	25-50	100	1
Metoprolol	50	100-200	1-2
Calcium Channel Blokera			
Amlodipine	2,5	10	1
Diltiazem extended release	120-180	360	1
Nitredipine	10	20	1-2
Thiazide-type diuretics			
Bendroflumethiazide	5	10	1
Chlorthalidone	12,5	12,5-25	1
Hydrochlorothiazide	12,5-25	25-100	1-2
Indapamide	1,25	1,25-2,5	1

Sumber James (2014)

Tabel 2.4 Kombinasi obat antihipertensi menurut dari JNC 7

Tipe Kombinasi	Kombinasi Dosis (mg)	Nama Dagang
ACE Inhibitor dan Calcium Cannel Blocker	Amlodipine-benazepril hydrochloride (2,5/10, 5/10, 5/20, 10/20)	Lotrel
	Enalapril- felodipine (5/5)	Lexxel
	Trandolapril-verapamil (2/180, 1/240, 2/240, 4/240)	Tarka
	Benazepril-hydrochlorothiazide (5/6.25, 10/12.5, 20/12.5, 20/25)	Lotensin HCT
ACE Inhibitor dan Diuretik	Captopril- hydrochlorothiazide (25/15, 25/25, 50/15, 50/25)	Capozide
	Enalapril- hydrochlorothiazide (5/12.5, 10/25)	Veseretic
	Fosinopril-hydrochlorothiazide (10/12.5, 20/12.5)	Monopril/HCT
	Lisinopril-hydrochlorothiazide (10/12.5, 20/12.5, 20/25)	Prinzide, Zesterotic
	Moexipil-hydrochlorothiazide (7.5/12.5, 15/25)	Uniretic
		Accuretic

Tipe Kombinasi		Kombinasi Dosis (mg)	Nama Dagang
Angiotensin Reseptor bloker dan diuretik		Quinapril-hydrochlorothiazide (10/12.5, 20/12.5, 20/25)	
		Candesartan-hydrochlorothiazide (16/12.5, 32/12.5)	Atacand HCT Teveten-HCT
		Eprosartan-hydrochlorothiazide (600/12.5, 600/25)	Avalide Hyzaar
		Irbesartan-hydrochlorothiazide (150/12.5, 300/12.5)	Benicar HCT Micardis-HCT
		Losartan-hydrochlorothiazide (50/12.5, 100/25)	Diovan-HCT
		Olmesartan-hydrochlorothiazide (20/12.5, 40/12.5, 40/25)	
		Telmisartan-hydrochlorothiazide (40/12.5, 80/12.5)	
		Valsartan-hydrochlorothiazide (80/12.5, 160/12.5, 160/25)	
β -Bloker dan hydrochlorothiazide		Atenolol-chlorthalidone (50/25, 100/25)	Tenoretic
		Bisoprolol-hydrochlorothiazide (2.5/6.25, 5/6.25, 10/6.25)	Ziac Lopressor HCT
		Metoprolol-hydrochlorothiazide (50/25, 100/25)	Corzide Inderide LA
		Nadolol-bendroflumethiazide (40/5, 80/5)	Timolide
		Propranolol LA-hydrochlorothiazide (40/25, 80/25)	
α 2-Agonis sentral dan diuretik		Timolol-hydrochlorothiazide ((10/25)	
		Methyldopa-hydrochlorothiazide (250/15, 250/25, 500/30, 300/50)	Aldoril Demi-
		Reserpine-chlorthalidone (0.125/25, 0.125/50)	regroton,regroton Diupres
		Reserpine-chlorthiazide (0.125/250, 0.125/500)	Hydropres
Diuretik dan diuretik		Reserpine-hydrochlorothiazide (0.125/25, 0.125/50)	
		Amiloride-hydrochlorothiazide (5/50)	Moduretic
		spironolactone-hydrochlorothiazide (25/25, 50/50)	Aldactazide Dyazide, maxxide
	triamterene-hydrochlorothiazide (37.5/25, 75/50)		

Sumber Chobanian (2003)

2.2.2 Pedoman Yang Digunakan Di Indonesia

Menurut Persatuan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) (2015) algoritma penatalaksanaan hipertensi yang disarankan berbagai *guidlines* memiliki persamaan prinsip. Sedangkan menurut Lukito (2019) pada Indonesia Society of Hypertension (INASH) atau perhimpunan dokter hipertensi Indonesia pada konsensus penatalaksanaan hipertensi 2019 mengatakan bahwa strategi terapi direkomendasikan pada panduan penatalaksanaan hipertensi saat ini

ialah dengan memakai pengobatan obat kombinasi pada sebagian besar penderita, agar tercapai tekanan darah sesuai sasaran. Jika tersedia luas dan memungkinkan, maka bias diberikan dalam sediaan pil tunggal (*single pill combination*), dengan sasaran dapat meningkatkan ketaatan pasien dalam pengobatan. Adapun konsensus penatalaksanaan hipertensi tahun 2019 mensadur pemberian obat antihipertensi menurut ACC/AHA *Guidline of Hypertension 2017*.

Tabel 2.5 Dosis pemberian obat antihipertensi menurut ACC/AHA *Guidline of Hypertension 2017*

Kelas	Obat	Dosis (mg/hari)	Frekuensi per Hari
Obat-obat lini pertama			
Tiazid atau <i>thiazide-type diuretics</i>	Hidroklorotiazid	25-50	1
	Indapamide	1,25-2,5	1
ACE Inhibitor	Captopril	12,5-150	2 atau 3
	Enalapril	5-40	2 atau 3
	Lisinopril	10-40	1
	Perindopril	5-10	1
	Ramipril	2,5-10	1 atau 2
	Angiotensin Reseptor Bloker (ARB)	Candesartan	8-32
Angiotensin Reseptor Bloker (ARB)	Eprosartan	600	1
	Irbesartan	150-300	1
	Losartan	50-100	1 atau 2
	Olmesartan	20-40	1
	Telmisartan	20-80	1
	Valsartan	80-320	1
	Calcium Channel Bloker (CCB) – dihiropiridin	Amlodipin	2,5-10
Felodipin		5-10	1
Nifedipin OROS		30-90	1
Lercanidipin		10-20	1
Calcium Channel Bloker (CCB) – nondihiropiridin	Diltiazem SR	180-360	2
	Diltiazem CD	100-200	1
	Verapamil SR	120-480	1 atau 2
Obat-obat lini kedua			
Diuretik loop	Furosemid	20-80	2
	Torsemid	5-10	1
Diuretik hemat kalium	Amilorid	5-10	1 atau 2
	Triamteren	50-100	1 atau 2
Diuretik aldosterone antagonis	Eplerenon	50-100	1 atau 2
	Spironolakton	25-100	1
β -bloker – kardioselektif	Atenolol	25-100	1 atau 2
	Bisoprolol	2,5-10	1
	Metoprolol tartrate	100-400	2
β -bloker – kardioselektif dan vasodilator	Nebivolol	5-40	1
	β -bloker – non	Propranolol IR	160-480

Kelas	Obat	Dosis (mg/hari)	Frekuensi per Hari
kardioselektif	Propranolol LA	80-320	1
β -bloker – kombinasi reseptor alfa dan beta	Carvedilol	12,5-50	2
α -1 bloker	Doxazosin	1-8	1
	Prazosin	2-20	2 atau 3
	Terazosin	1-20	1 atau 2
Sentral α -1 agonis dan obat sentral lainnya	Metildopa	250-1000	2
	Klonidin	0,1-0,8	2
<i>Direct vasodilator</i>	Hidralazin	25-200	2 atau 3
	Minoxidil	5-100	1-3

Sumber Whelton (2017)

2.3 Rasionalitas

WHO menduga bahwa lebih dari separuh obat diseluruh dunia yang diresepkan, diberikan atau diperjualkan secara tidak benar dan separuh dar pasien memakai obat secara tidak benar. Obat dapat dikatakan rasional jika Beberapa indikator rasionalitas pemberian obat berdasarkan modul penggunaan obat rasional (KemenKes, 2011).

a. Benar Diagnosis

Pemakaian obat dikatakan rasional apabila diberikan untuk diagnosis yang benar. Apabila diagnosis tidak ditegakan dengan tepat, maka penentuan obat akan terpaksa mengikuti pada diagnosis yang salah tersebut. Menyebabkan obat yang diberikan juga tidak akan sesuai dengan indikasi yang semestinya.

b. Benar Indikasi

Setiap obat mempunyai spektrum terapi yang spesifik. Antibiotik, contohnya diindikasikan pada infeksi bakteri. Dengan demikian, pemberian obat ini akan dianjurkan terhadap penderita yang mempunyai gejala adanya infeksi bakteri.

c. Benar Obat

Keputusan untuk melaksanakan upaya terapi diambil sesudah diagnosis ditegakan dengan benar. Dengan demikian benar dosis, cara dan lama pemberian obat sangat berdampak terhadap efek terapi obat. Pemberian dosis secara berlebih, terutama untuk obat yang dengan rentang terapi yang sempit, akan berdampak beresiko menimbulkan efek samping.

Sedangkan jika dosis yang terlalu kecil tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang diinginkan.

d. Benar Pemberian

Obat antasida harusnya dikunyah terlebih dahulu kemudian ditelan. Demikian pula antibiotik tidak boleh bersama dengan susu, sebab akan membentuk ikatan, sehingga menyebabkan tidak dapat diabsorpsi dan menurunkan efektifitasnya.

e. Benar Interval Waktu Pemberian Obat

Aturan pemberian obat seharusnya dibuat sesederhana mungkin dan praktis, sehingga mudah dipatuhi oleh pasien. Makin sering frekuensi pemberian obat dalam satu hari (contohnya 4 x sehari), semakin rendah ambang kepatuhan minum obat. Obat yang seharusnya diminum 3 x sehari layak diartikan bahwa obat tersebut harus diminum dengan interval setiap 8 jam.

f. Waspada Terhadap Efek Samping

Pemberian obat potensial menyebabkan efek samping, yaitu efek tidak diharapkan yang muncul pada pemberian obat dengan dosis terapi, akibatnya muka merah sesudah pemberian atropin bukan alergi, namun efek samping sehubungan vasodilatasi pembuluh darah di wajah.

g. Benar Penilaian Kondisi Pasien

Respon individu terhadap efek obat sangat bermacam-macam. Kejadian ini lebih jelas tampak pada sejumlah jenis obat seperti teofilin dan aminoglikosida. Pada pasien dengan kelainan ginjal, pemakaian aminoglikosida hendaknya dihindarkan, karena resiko terjadinya nefrotoksisitas pada kelompok ini meningkat secara signifikan.

h. Obat Yang Diberikan Harus Efektif dan Aman Dengan Mutu Terjamin, Serta Ada Setiap Saat Dengan Harga Yang Terjangkau

Untuk efektif dan aman serta terjangkau, dipakai obat-obat pada daftar obat esensial. Pemilihan obat pada daftar obat esensial didahulukan dengan memandang efektivitas, keamanan dan harganya oleh para ahli di bidang pengobatan dan klinis.

Untuk jaminan mutu, obat perlu diproduksi oleh produsen yang melaksanakan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) dan dibeli lewat jalur resmi. Seluruh produsen obat di Indonesia wajib dan telah menerapkan CPOB.

i. Benar Informasi

Informasi yang benar dan sesuai dalam pemakaian obat sangat penting dalam menunjang keberhasilan pengobatan.

j. Benar Tindak Lanjut (*Follow-Up*)

Pada saat menentukan pemberian terapi, harus sudah dipertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan, contohnya jika pasien tidak sembuh atau mengalami efek samping.

k. Benar Penyerahan Obat (Dispensing)

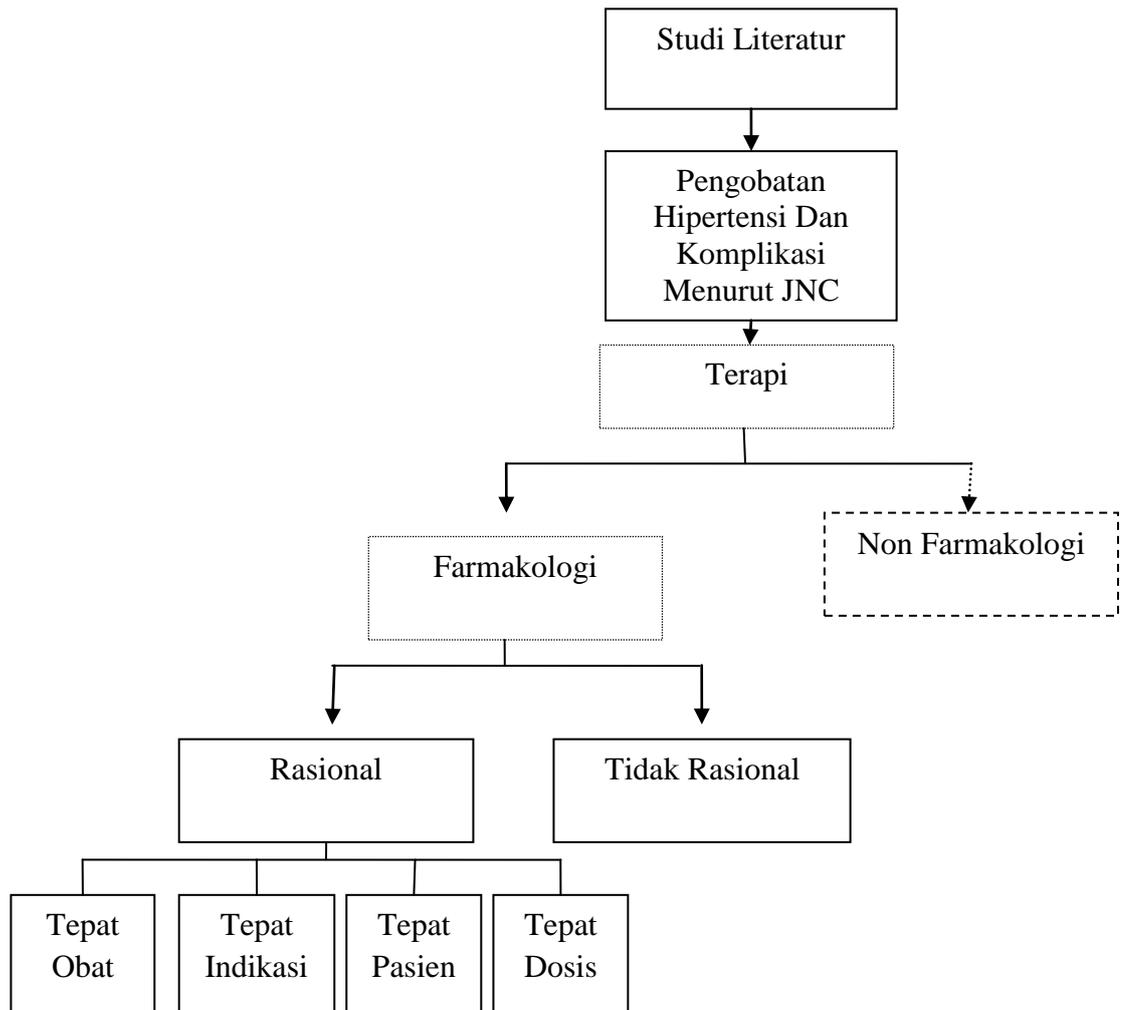
Pemakaian obat rasional menyangkut juga dispenser menjadi penyerah obat dan pasien sendiri menjadi konsumen. Pada saat resep dibawa ke apotek atau tempat penyerahan obat di Puskesmas, apoteker atau asisten apoteker menyediakan obat yang dituliskan peresep pada lembar resep lalu setelah itu diserahkan kepada pasien. Proses penyiapan dan penyerahan wajib dilakukan secara benar, sehingga pasien menerima obat sebagaimana harusnya.

l. Dalam Memberikan Obat Juga Petugas Wajib Memberikan Informasi Yang Benar Kepada Pasien.

- a) Pasien taat terhadap perintah pengobatan yang diperlukan, ketidaktaatan minum obat kebanyakannya terjadi pada keadaan sebagai berikut:
- b) Jenis dan/atau jumlah obat yang diberikan terlalu banyak
- c) Frekuensi pemberian obat per hari terlalu sering
- d) Jenis sediaan obat terlalu beragam
- e) Pemberian obat dalam jangka panjang tanpa informasi
- f) Pasien tidak mendapatkan informasi/penjelasan yang cukup mengenai cara minum/menggunakan obat

- g) Timbulnya efek samping (misalnya ruam kulit dan nyeri lambung), atau efek ikutan (urine menjadi merah karena minum rifampisin) tanpa diberikan penjelasan terlebih dahulu.

2.4 Kerangka Konsep



Gambar 2.1 Kerangka Konsep

Keterangan

□ = Diteliti

□ (dashed) = Tidak diteliti

↓ = Alur penelitian