

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

2.1.1 Definisi

Hipertensi didefinisikan dengan meningkatnya tekanan darah didalam arteri secara persisten. Penderita dikatakan terkena hipertensi apabila tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg pada 2x pengukuran dengan selang waktu 5 menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang (Sudarsono *et al*, 2017).

Peningkatan tekanan darah yang berlangsung dalam jangka waktu lama (persisten) dapat menimbulkan komplikasi hipertensi seperti kerusakan pada ginjal (gagal ginjal), jantung (penyakit jantung koroner) dan otak (menyebabkan stroke). Kerusakan organ-organ tersebut bergantung pada tingginya tekanan darah pasien dan lamanya tekanan darah tinggi tersebut tidak terkontrol dan tidak diobati (Putri, 2018).

2.1.2 Patofisiologi

Tekanan darah dipengaruhi volume sekuncup dan total *peripheral resistance*. Apabila terjadi peningkatan salah satu dari variable tersebut yang tidak terkompensasi maka dapat menyebabkan timbulnya hipertensi. Tubuh memiliki sistem yang berfungsi mencegah perubahan tekanan darah secara akut yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi dan mempertahankan stabilitas tekanan darah dalam jangka panjang. Sistem pengendalian tekanan darah sangat kompleks. Pengendalian dimulai dari sistem reaksi cepat seperti reflex kardiovaskuler melalui sistem saraf, reflex kemoreseptor, respon iskemia, susunan saraf pusat yang berasal dari atrium, dan arteri pulmonalis otot polos. Sedangkan pengendalian reaksi lambat melalui perpindahan cairan antara sirkulasi kapiler dan

rongga intertisial yang dikontrol oleh hormon angiotensin dan vasopressin. Kemudian dilanjutkan sistem poten dan berlangsung dalam jangka panjang yang dipertahankan oleh sistem pengaturan jumlah cairan tubuh yang melibatkan berbagai organ (Nuraini, 2015).

Hipertensi merupakan penyakit heterogen yang dapat disebabkan oleh penyebab yang spesifik (hipertensi sekunder) atau mekanisme patofisiologi yang tidak diketahui penyebabnya (hipertensi primer). Hipertensi sekunder pada umumnya disebabkan oleh penyakit ginjal kronik atau renovascular. Kondisi lain yang dapat menyebabkan hipertensi sekunder antara lain sindrom cushing, hipertiroid, hiperparatiroid, aldosteron primer, kehamilan dan kerusakan aorta. Sedangkan hipertensi primer dapat ditimbulkan oleh ketidak normalan humoral meliputi sistem rennin-angiotensin-aldosteron, hormon natriuretik atau hiperinsulinemia, defisiensi senyawa sintesis lokal vasodilator pada endothelium vascular, masalah patologi pada sistem saraf pusat, serabut saraf otonom, volume plasma dan kontriksi arteriol (Nurlatifah, 2019).

Beberapa obat yang dapat meningkatkan tekanan darah antara lain: kortikosteroid, estrogen, AINS (Anti Inflamasi Non Steroid), siklosporin, tacralimus, erythropoietin, venlafaxine, amfetamin (Nurlatifah, 2019).

2.1.3 Klasifikasi

Klasifikasi tekanan darah menurut JNC VII untuk pasien dewasa (umur ≥ 18 tahun) terbagi menjadi empat kategori yaitu tekanan darah normal, prehipertensi, hipertensi tingkat 1 dan hipertensi tingkat 2.

Tabel 2.1. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC VII

Klasifikasi	Sistolik	Diastolik
Normal	< 120	< 80
Prehipertensi	120-139	80-89
Ht Tingkat 1	140-159	90-99
Ht Tingkat 2	≥160	≥100

Sedangkan menurut JNC VIII, klasifikasi tekanan darah dapat dilihat pada tabel 2.2.

Tabel 2.2. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC VIII

Klasifikasi	Sistolik	Diastolik
Tanpa Diabetes/CKD		
- ≥ 60 th	< 150	< 90
- ≤ 60 th	< 140	< 90
Dengan Diabetes/CKD		
- Semua umur dengan DM tanpa CKD	< 140	< 90
- Semua umur dengan CKD dengan/tanpa DM	< 140	< 90

(Fitri, 2015).

2.1.4 Terapi

Tujuan umum pengobatan hipertensi adalah menurunkan mortalitas dan morbiditas yang berhubungan dengan hipertensi dan kerusakan organ target. Mengurangi resiko merupakan tujuan utama terapi hipertensi, dan pilihan terapi obat dipengaruhi secara bermakna oleh bukti yang menunjukkan pengurangan resiko.

Target nilai tekanan darah yang direkomendasikan dalam JNC VII bagi kebanyakan pasien < 140/90 mmHg, pasien dengan diabetes < 130/80 mmHg dan pasien dengan penyakit ginjal kronis < 130/80 mmHg.

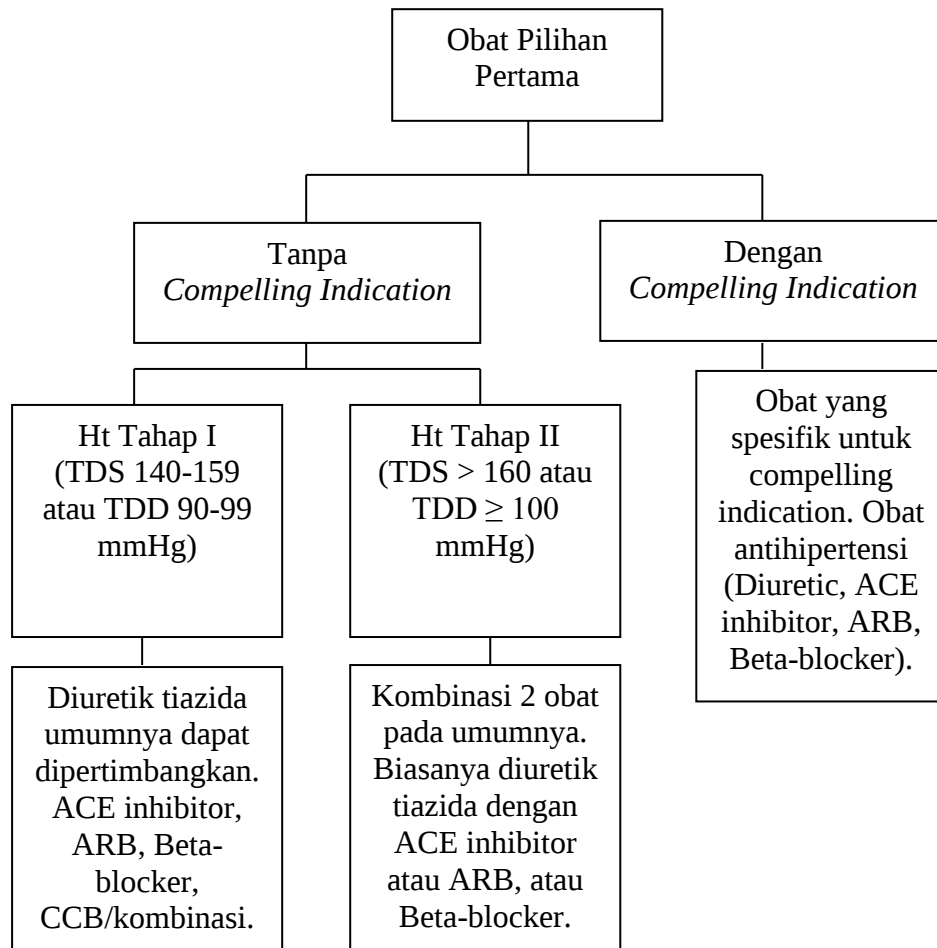
Target nilai tekanan darah menurut JNC VIII bagi populasi umum usia ≥ 60 tahun terapi farmakologi dimulai pada SBP >150 dan DBP >90 mmHg. Pada populasi umum usia ≥ 60 tahun jika terapi farmakologi berhasil mencapai < 140 mmHg dan dapat ditoleransi secara baik tanpa efek samping maka terapi tidak perlu diubah. Pada populasi umum usia ≥ 18 tahun dengan CKD atau diabetes terapi farmakologi bertujuan mencapai SBP < 140 dan DBP < 90 mmHg (Yulanda & Lisiswanti, 2017).

Adapun penatalaksanaan terapi non farmakologis yang berperan dalam keberhasilan penanganan hipertensi adalah dengan memodifikasi gaya hidup. Modifikasi gaya hidup yang dianjurkan dalam penanganan hipertensi yaitu mengurangi berat badan bila terdapat kelebihan (BMI ≥ 27), diet rendah kalori dianjurkan bagi orang dengan kelebihan berat badan atau obesitas yang berisiko menderita hipertensi, olahraga dan aktifitas fisik, mengurangi asupan garam, diet rendah lemak jenuh, diet tinggi serat, tidak merokok, istirahat yang cukup (Fitri, 2015).

Untuk penderita yang didiagnosis hipertensi tahap 1 atau 2 sebaiknya ditempatkan pada terapi modifikasi gaya hidup dan terapi obat secara bersamaan (Nurlatifah, 2019).

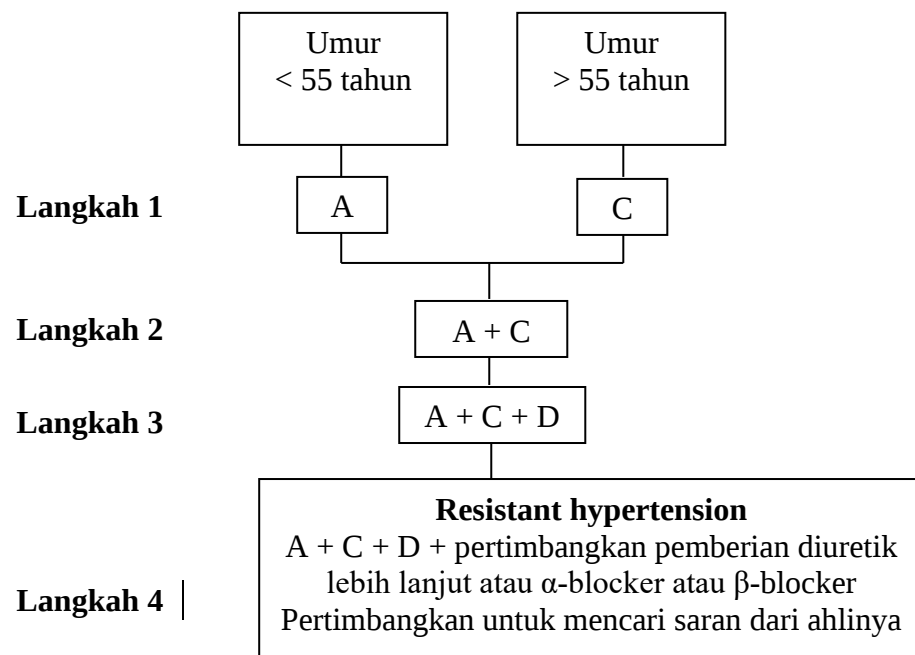
Penatalaksanaan pengobatan antihipertensi dengan terapi farmakologis dimulai saat seseorang dengan hipertensi tingkat 1 tanpa faktor resiko. Penelitian besar membuktikan bahwa obat-obat antihipertensi utama berasal dari golongan: diuretik, ACE *inhibitor*, antagonis kalsium, *angiotensin receptor blocker* (ARB) dan *beta blocker* (BB). Semua golongan obat antihipertensi tersebut direkomendasikan sebagai pengobatan awal hipertensi dan terbukti secara signifikan menurunkan tekanan darah (Kandarini, 2017).

Berdasarkan ISO Farmakoterapi (2013) algoritma penanganan hipertensi secara farmakologi adalah sebagai berikut:



Gambar 2.1 Algoritma Penanganan Hipertensi secara Farmakologi

Menurut Kandarini (2017) pada pengobatan kombinasi antihipertensi. Apabila target tekanan darah tidak tercapai dalam waktu satu bulan pengobatan, maka dapat dilakukan peningkatan dosis obat awal atau dengan menambahkan obat kedua dari salah satu kelas (diuretik thiazide, CCB, ACE-Inhibitor atau ARB).



Keterangan:

A = ACE inhibitor atau angiotensin II receptor blocker (ARB)

C = Calcium Channel Blocker (CCB)

D = Thiazide-like diuretik

**Gambar 2.2 Algoritma Penatalaksanaan Hipertensi Esensial,
Terapi Awal dan Kombinasi**

2.1.5 Golongan Obat Antihipertensi

2.1.5.1 Diuretika

Obat golongan diuretik menurunkan tekanan darah dengan menyebabkan diuresis yaitu dengan jalan membantu tubuh menyingkirkan kelebihan cairan dan natrium melalui urinisasi. Jika diuretik dikombinasikan dengan antihipertensi lain akan muncul efek hipotensi yang disebabkan oleh mekanisme aksi (Nurlatifah, 2019).

a. Thiazide

Adalah diuretik yang bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi-sodium pada tubulus distal. Thiazide diabsorpsi baik pada pemberian oral, terdistribusi luas dan dimetabolisme di hati. Diuretik thiazide mulai bekerja 1-2 jam setelah pemberian oral dengan durasi selama 12-24 jam. Sebagai contoh diuretik thiazide antara lain: HCT, bendrofluazid, klortalidon, klorotiazide, klopamid, indapamid (Nurlatifah, 2019).

b. Diuretik Hemat Kalium (Antagonis Aldosteron)

Adalah diuretik yang bekerja dengan cara berkompetisi dengan aldosteron pada bagian reseptor di tubulus distal. Diuretik hemat kalium dapat mengatasi kekurangan kalium dan natrium yang disebabkan oleh diuretik lainnya. Diuretik hemat kalium dapat menyebabkan hiperkalemia terutama pada penderita penyakit ginjal kronik dan diabetes serta pada penderita yang diberikan ACE inhibitor, ARB, AINS atau suplemen kalium secara bersamaan. Contoh obat golongan ini yaitu: amilorid dan triamteren (Nurlatifah, 2019).

c. Diuretik Kuat (Loop Diuretik)

Adalah diuretik yang paling kuat dari diuretik lainnya, bekerja dengan cara menghambat reabsorpsi natrium dan klorida pada *ascending loop henle* dan di tubulus distal

ginjal. Contoh golongan diuretik kuat yaitu: furosemid dan bumetamid (Nurlatifah, 2019).

2.1.5.2 Beta-blocker

β -blocker (penghambat adrenergik) merupakan antihipertensi yang bekerja dengan memblokir beta-adrenoreseptor. Reseptor ini diklasifikasikan menjadi reseptor β -1 dan β -2. Reseptor β -1 terutama terdapat pada jantung dan ginjal sedangkan reseptor β -2 banyak ditemukan di paru-paru, pembuluh darah perifer dan otot lurik, juga dapat ditemukan di jantung. Obat-obat β -blocker yang sering digunakan adalah acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol dan propranolol (Nurlatifah, 2019).

2.1.5.3 Penghambat Receptor Angiotensin II (ARB)

Antihipertensi golongan ini sangat efektif menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi dengan kadar rennin yang tinggi, tetapi kurang efektif pada hipertensi dengan aktivitas rennin yang rendah. ARB menahan langsung reseptor angiotensin tipe I (AT^1), reseptor yang memperantai efek angiotensin II. Untuk penderita gagal jantung sistolik, terapi ARB juga telah ditunjukkan untuk mengurangi resiko kardiovaskular saat ditambahkan pada regimen diuretic, inhibitor ACE dan beta-bloker. Contoh obat golongan ini yaitu: candesartan, valsartan, losartan dan temisartan (Nurlatifah, 2019).

2.1.5.4 Inhibitor ACE

Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE Inhibitor) merupakan golongan antihipertensi yang bekerja dengan menghambat kerja enzim yang mengaktifkan angiotensin. ACE inhibitor mencegah penyempitan pembuluh darah dan

menurunkan resistensi aliran darah yang pada akhirnya menurunkan TD. Efek samping yang mungkin terjadi pada antihipertensi golongan ini adalah kemerahan pada kulit atau reaksi alergi lain, batuk kering, hilang selera makan, hiperkalemia, angiodema dan kerusakan ginjal. Contoh obat golongan ini yaitu: benazepril, cilazapril, dellapril, enalapril, imidapril, lisinopril, ramipril dan perindopril. Namun, kaptopril sebagai obat golongan *ACE inhibitor* yang paling pertama ditemukan merupakan obat yang hingga saat ini paling banyak dipergunakan untuk menanggulangi hipertensi (Luthfi *et al.*, 2018).

2.1.5.5 *Calcium Channel Blockers (CCB)*

CCB merupakan golongan antihipertensi yang bekerja dengan mengganggu jalan masuk kalsium menuju sel otot jantung dan arteri. Efek samping yang mungkin terjadi meliputi jantung berdebar, bengkak pada pergelangan kaki, ruam, konstipasi, sakit kepala dan pening. Contoh obat golongan ini yaitu: diltiazem, verapamil, amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine (Nurlatifah, 2019).

2.1.5.6 Antihipertensi Lainnya

Adapun golongan obat antihipertensi lainnya seperti *alpha-adrenoreceptor blockers* (prazosin, terazosin, doxazosin); simpatolitik pusat (clonidine, guanabenz, guanfacine, methyldopa); *peripheral neuronal antagonist* (guanadrel, reserpine); *direct vasodilator* (hidralazin, minoxidil) (Nurlatifah, 2019).

2.2 Interaksi Obat

2.2.1 Definisi

Interaksi dapat dikatakan terjadi ketika aktivitas kerja dari dua obat atau lebih saling tumpang tindih, sehingga efek satu obat berubah akibat adanya obat lain, obat herbal, makanan, minuman maupun bahan kimia yang lain (Farhaty & Sinuraya, 2018). Hasil interaksi dapat meningkatkan toksisitas obat ataupun mengurangi efek obat (Pasangka *et al.*, 2017).

Dalam beberapa hal, interaksi obat dapat menguntungkan tetapi juga dapat merugikan bahkan membahayakan bagi kesehatan. Ada beberapa faktor yang mempengaruhi interaksi dapat terjadi pada setiap individu atau tidak seperti gen, fisiologi, gaya hidup (diet, olahraga), penyakit yang diderita, dosis obat, durasi obat kombinasi dan waktu relatif administrasi dua zat (terkadang dengan mengonsumsi 2 obat pada waktu yang berbeda interaksi dapat dihindari).

2.2.2 Tipe Interaksi Obat Berdasarkan Mekanisme

2.2.2.1 Interaksi Farmakokinetik

Farmakokinetik adalah tentang pengaruh tubuh terhadap obat, dimana interaksi ini terjadi saat satu obat mempengaruhi konsentrasi dari obat lain dengan akibat klinis / obat yang diberi bersamaan, salah satu obatnya dapat mengubah tingkat absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat lain.

2.2.2.2 Interaksi Farmakodinamik

Interaksi yang terjadi antara kedua obat dengan meningkatkan atau menurunkan efek. Interaksi ini adalah tentang pengaruh obat terhadap tubuh (Pasangka *et al.*, 2017).

2.2.3 Tipe Interaksi Obat berdasarkan Tingkat Keparahan

2.2.3.1 Keparahan *Mayor/ Serious*

Interaksi dengan efek yang dapat berpotensi mengancam jiwa atau dapat menyebabkan kerusakan permanen.

2.2.3.2 Keparahan *Moderate/ Significant*

Suatu interaksi dengan efek yang terjadi dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien, akan menimbulkan perawatan tambahan maupun perawatan di rumah sakit ataupun menyebabkan penambahan lama tinggal di rumah sakit. Potensi interaksi moderat lebih sering terjadi pada beberapa obat (polifarmasi) dibandingkan interaksi mayor.

2.2.3.3. Keparahan Minor

Interaksi dengan efek biasanya ringan dengan konsekuensi mungkin mengganggu atau tidak terlalu mencolok tetapi tidak signifikan mempengaruhi hasil terapi sehingga tidak diperlukan terapi tambahan.

Potensi keparahan interaksi sangatlah penting dalam menilai risiko dan manfaat terapi alternatif. Dengan penyesuaian dosis yang tepat atau modifikasi jadwal penggunaan obat, efek negatif dari kebanyakan interaksi dapat dihindari.

Dalam rangka peningkatan kualitas pengobatan pada pasien, baiknya untuk menghindari penggunaan obat secara bersamaan yang memungkinkan dapat menyebabkan terjadinya interaksi *serious* dan *significant*, karena terjadinya risiko interaksi kemungkinan lebih tinggi dibandingkan manfaat yang diperoleh. Juga diperlukan untuk meminimalkan terjadinya interaksi obat yang tidak diinginkan sehingga tujuan pengobatan dapat tercapai (Hendera & Rahayu, 2018).

2.2.4 Manajemen Interaksi Obat Pada Pasien

Adapun beberapa pilihan dalam manajemen interaksi obat pada pasien, yaitu:

- 2.2.4.1 Menghindari pemberian kombinasi obat yang memiliki risiko tinggi interaksi obat kepada pasien.
- 2.2.4.2 Menyesuaikan dosis obat yang diberikan kepada pasien untuk dua obat atau lebih yang saling berinteraksi.
- 2.2.4.3 Memberikan jeda 2 jam sebelum atau 4 jam sesudah pada pemberian obat pencetus interaksi apabila obat tersebut berinteraksi pada fase absorpsi.
- 2.2.4.4 Melakukan monitoring interaksi obat data laboratorium atau dengan melihat gejala klinis yang ditimbulkan oleh pasien, sehingga dapat menyesuaikan dosis obat.
- 2.2.4.5 Meningkatkan sistem skrining obat sebelum diberikan kepada pasien.
- 2.2.4.6 Meminimalkan pemberian kombinasi obat yang berlebihan.
- 2.2.4.7 Memonitoring obat-obat yang berinteraksi dengan inhibitor enzim (Hendera & Rahayu, 2018).

2.2.5 Interaksi Antar Obat Antihipertensi

2.2.5.1 *Angiotensin II Receptor Blockers* dan *Loop Diuretics, Thiazide*

Ketika *angiotensin II receptor blockers* mulai bekerja saat pasien mengonsumsi diuretik dengan dosis tinggi, maka gejala hipotensi dapat terjadi. Kadar serum potassium dimonitor secara rutin ketika penggunaan *angiotensin II receptor blockers* pada pasien gagal jantung, penurunan fungsi ginjal (Nurlatifah, 2019).

2.2.5.2 *Angiotensin II receptor Blockers* dan β -*Blockers*

Kombinasi antara dua obat ini berguna secara klinis untuk pasien kardiovaskular (Nurlatifah, 2019).

2.2.5.3 *Loop Diuretics* dan *ACE Inhibitor*

Kombinasi kedua obat ini umumnya aman dan efektif, tetapi “*first dose hypotension*” dapat menyebabkan terjadinya pusing dan pingsan. Pada pasien yang mengonsumsi diuretik, tetapi dengan *ACE inhibitor* harus dimulai dengan dosis yang sangat rendah (Nurlatifah, 2019).

2.2.5.4 *β -Blockers* dan *Calcium Channel Blockers*

Kombinasi kedua obat tersebut memiliki efek tambahan dalam menurunkan tekanan darah dan detak jantung. Efek samping yang mungkin terjadi seperti sakit kepala, pusing, pingsan dan/atau perubahan denyut nadi atau detak jantung (*Drugs.com*, 2020).

2.2.5.5 *ACE Inhibitor* dan *Angiotensin II Receptor Blockers*

Kombinasi dari kedua obat ini dapat meningkatkan toksisitas melalui mekanisme farmakodinamik secara sinergis dengan cara *blockade* SRAA sehingga dapat meningkatkan risiko terjadi hipotensi, hiperkalemia dan kerusakan ginjal (*Medscape*, 2020).

2.2.5.6 *Loop Diuretics* dan *Antagonis Aldosteron*

Loop diuretics mengurangi serum potasium dan antagonis aldosteron meningkatkan serum potasium (*Medscape*, 2020).

2.2.5.7 *Loop Diuretics* dan *Thiazide*

Kombinasi ini menurunkan kadar mineral tertentu (seperti kalium, magnesium dan natrium) dalam tubuh. Efek samping yang mungkin terjadi seperti pusing, mulut kering, haus, perasaan lelah, keram otot, detak jantung yang cepat, buang air kecil yang kurang seperti biasanya (*Drugs.com*, 2020).

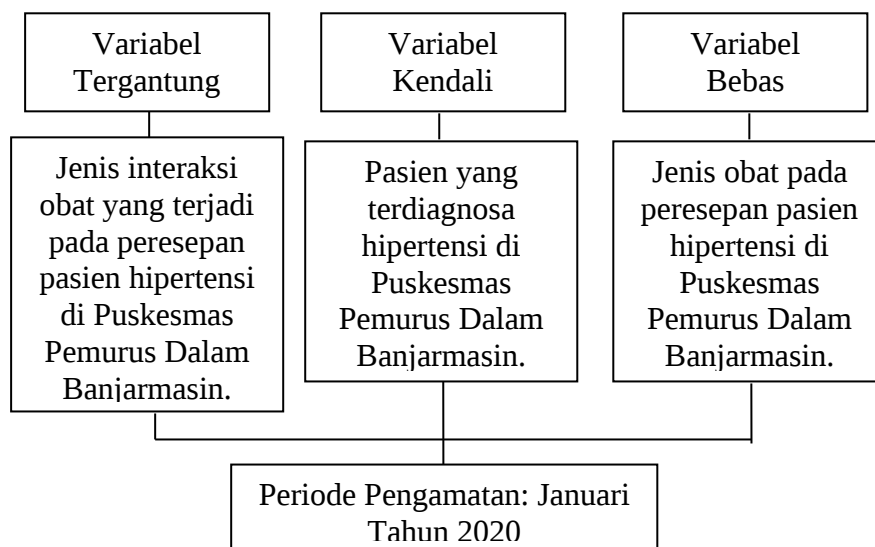
2.2.5.8 *Calcium Channel Blockers* dan *ACE Inhibitor*

Kombinasi kedua obat tersebut dapat memberikan efek tambahan yang dapat menyebabkan hipotensi. Disarankan untuk melakukan monitor terhadap TD selama penggunaan kombinasi

ini, terutama pada minggu pertama sampai minggu ketiga selama terapi (*Drugs.com*, 2020).

2.3 Kerangka Pikir Penelitian

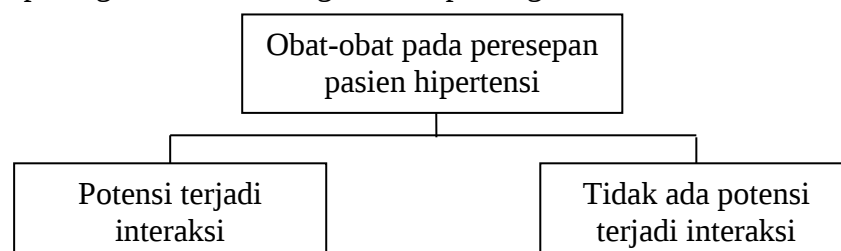
Kerangka pemikiran adalah suatu diagram yang menjelaskan secara garis besar alur logika berjalannya sebuah penelitian. Berdasarkan landasan teori yang telah diuraikan, maka dapat digambarkan kerangka pikir penelitian sebagai berikut:



Gambar 2.3 Kerangka Pikir Penelitian

2.4 Kerangka Konsep Penelitian

Kerangka konsep adalah suatu diagram yang menjelaskan secara garis besar alur logika berjalannya sebuah penelitian. Berdasarkan tinjauan teoritis diatas, maka dapat digambarkan kerangka konsep sebagai berikut:



Gambar 2.4 Kerangka Konsep Penelitian