

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

2.1.1 Pengertian

Hipertensi merupakan peningkatan tekanan darah baik diastolik maupun sistolik secara hilang timbul atau menetap. Hipertensi dapat terjadi secara esensial (primer atau idiopatik) dimana faktor penyebabnya tidak dapat diidentifikasi, atau secara sekunder, akibat dari penyakit tertentu yang diderita. Hipertensi adalah penyebab utama stroke, penyakit jantung, dan gagal ginjal. Hipertensi primer terjadi sebesar 90 - 95 % kasus dan cenderung bertambah seiring dengan waktu. Faktor resiko meliputi obesitas, stres, gaya hidup santai dan merokok (Robinson dan Saputra, 2014).

Menurut JNC VIII (*The Eight Joint National Committee*) Hipertensi adalah kondisi paling umum yang terlihat pada perawatan primer dan menyebabkan miokard infark, stroke, gagal ginjal dan kematian jika tidak terdeteksi dini dan diobati dengan tepat (James *et al.*, 2014).

2.1.2 Penyebab Hipertensi

Penyebab hipertensi dibagi menjadi dua golongan yaitu hipertensi primer yang merupakan hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya dan kemungkinan karena faktor keturunan atau genetik (90%). Yang kedua adalah hipertensi sekunder yang merupakan hipertensi akibat dari adanya penyakit lain. Faktor ini sangat berhubungan dengan gaya hidup dan pola makan yang kurang baik, faktor yang sangat berpengaruh adalah kelebihan lemak. Mengonsumsi garam dapur yang berlebih, meroko dan meminum alkohol.

Apabila riwayat hipertensi didapat kan dari kedua orang tua kemungkinan menderita hipertensi lebih besar. Faktor-faktor yang mendorong terjadinya hipertensi adalah stres, pola makan, obesitas, dan merokok (M.Adib, 2009).

2.1.3 Patofisiologi Hipertensi

Faktor neural, humoral, dan hormonal mempengaruhi kontrol tekanan darah yang berkontribusi secara potensial dalam terbentuknya hipertensi. Faktor-faktor ini meliputi sistem saraf adrenergik (mengontrol reseptor α dan β), sistem renin-angiotensin-aldosteron (mengatur aliran darah sistemik dan ginjal), fungsi ginjal dan aliran darah (mempengaruhi keseimbangan cairan dan elektrolit), sekresi hormon kortiko adrenal, vasopressin, hormon tiroid, insulin, dan vaskuler endotelial (mengatur pelepasan nitrit oksida, bradikinin, prostasiklin, dan endothelin). Berbagai mekanisme ini penting untuk diketahui sebagai panduan dalam melaksanakan terapi dengan obat antihipertensi (Herlambang, 2013).

Tekanan darah pada pasien hipertensi dikontrol oleh mekanisme yang serupa dengan tekanan darah pada orang normotensi. Adapun yang membedakan pengaturan tekanan darah pasien hipertensi dari orang normal yaitu baroreseptor dan sistem pengontrolan tekanan dan volume darah ginjal tampaknya telah diposisikan pada tingkat tekanan darah yang lebih tinggi (Katzung, 2010).

2.1.4 Klasifikasi Hipertensi

JNC VIII mengklasifikasikan tekanan darah menjadi empat tingkatan yaitu tekanan darah normal, prehipertensi, hipertensi tingkat 1, dan hipertensi tingkat 2 (Tabel 2.1.). Tekanan darah yang lebih besar dari 180/120 mmHg didefinisikan sebagai kondisi krisis hipertensi yang dapat dikategorikan menjadi hipertensi emergensi dan hipertensi

urgensi. Hipertensi emergensi merupakan kenaikan tekanan darah secara ekstrim yang disertai berkembangnya kerusakan organ target yang lazimnya terjadi pada serebrovaskuler, kardiovaskuler, dan sistem renal. Hipertensi emergensi memerlukan penurunan tekanan darah segera, tapi tidak bertujuan untuk normalisasi agar tidak memperparah kerusakan organ target. Pasien dengan kondisi hipertensi emergensi membutuhkan terapi antihipertensi parenteral untuk menurunkan tekanan darah sampai batas 25% dari tekanan darah awal dalam rentang 1 jam sejak dimulainya terapi. Apabila kondisi pasien stabil maka tekanan darah diturunkan lagi sampai 160/100 mmHg dalam rentang waktu 2 sampai 6 jam. Jika kondisi pasien tetap stabil maka tekanan darah dapat diturunkan sampai batas normal setelah 24 sampai 48 jam. Hipertensi urgensi adalah tingginya tekanan darah tanpa disertai kerusakan organ target yang biasanya disertai dengan atau tanpa gejala sakit kepala, pusing, gelisah, atau nafas pendek. Kondisi ini memerlukan penurunan tekanan darah dengan agen antihipertensi oral selama periode beberapa jam sampai beberapa hari (Stewart *et al.*, 2006).

Tabel 2.1. Klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa

Klasifikasi	Tekanan darah sistolik (mmHg)	Tekanan darah diastolik (mmHg)
Normal	<120	Atau < 80
Perhipertensi	120 – 139	Atau 80 – 89
Hipertensi tingkat 1	140 – 159	Atau 90 – 99
Hipertensi tingkat 2	≥160	Atau ≥ 100

(James *et al.*, 2014).

2.2 Obat-obat yang digunakan pada hipertensi

2.2.1 Diuretika

Diuretika meningkatkan pengeluaran garam dan air oleh ginjal hingga volume darah dan tekanan darah menurun (Tjay & Raharja, 2002). Pada obat antihipertensi golongan diuretik dibagi menjadi beberapa

kelompok, Thiazide dan diuretik terkait (hydrochlorthiazide, chlorthalidone, Metolazone, Indapamide), loop diuretik (furosemide, bumetanide, torsemide) serta produk kombinasi (hydrochlorthiazide dan triamterene; hydrochlorthiazide dan amiloride; hydrochlorthiazide dan spironolakton). Produk kombinasi penggunaannya dibatasi pada pasien yang menunjukkan kebutuhan terhadap *potassium sparing agent* (Rahmatikha, 2009). ACE Inhibitor sangat penting dalam pemeliharaan tekanan darah sistemik. Dengan menyebabkan deplesi volume dan natrium, maka diuretik tiazid akan menstimulasi produksi renin dan angiotensin. Hal ini menyebabkan peningkatan relatif tekanan darah dan retensi natrium, yang menetralkan sebagian efek antihipertensi dari diuretik tiazid. ACE Inhibitor mengganggu konversi angiotensin II. Efek ini kemudian menurunkan retensi natrium dan meningkatkan efek antihipertensi (Syamsudin, 2013).

2.2.2 Beta Adrenergic Blocking Agents

Mekanisme antihipertensi obat ini adalah melalui penurunan curah jantung dan penekanan sekresi renin (Katzung, 2001). Obat-obat antihipertensi golongan *beta adrenergic blocking agents* antara lain seperti acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol dan HCT, carteolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propranolol, dan timolol (Rahmatikha, 2009). Obat hipertensi golongan beta blocker tidak diperbolehkan diberi bersamaan dengan obat hipertensi golongan diuretik karena dapat menyebabkan terjadinya peningkatan sekresi renin oleh ginjal (Syamsudin, 2013).

2.2.3 ACE inhibitor dan angiotensin reseptor blocker

Obat golongan ini dikembangkan berdasarkan pengetahuan tentang pengaruh sistem renin-angiotensin pada hipertensi primer (Kazung, 2001). Obat ini menurunkan tekanan darah dengan jalan mencegah pengubahan enzimatis *angiotensin I* menjadi *angiotensin II*.

Angiotensin II ini merupakan hormon aktif dari sistem *Renin-Angiotensin* (RAS). Pengikatan Angiotensin II pada reseptor Angiotensin (antara lain di ginjal, dinding pembuluh, dan jantung) memicu beberapa mekanisme biologis, dengan efek vasokonstriksi kuat dan pelepasan aldosteron. Penghambatan RAS menurunkan tekanan darah dengan jalan mengurangi daya tahan pembuluh perifer dan vasodilatasi tanpa menimbulkan refleks-*tachycardia* atau retensi garam (Rahmatikha, 2009).

Efek samping yang biasa ditimbulkan antara lain gangguan fungsi ginjal dan hiperkalemia, hipotensi (*orthostatis*), sesak nafas, batuk kering, kehilangan rasa, reaksi kulit alergi, keluhan lambung-usus, pusing dan nyeri kepala. Kombinasi dengan diuretik sebaiknya dihindari, karena dapat menimbulkan hipotensi mendadak. Terapi dengan penghambat ACE sebaiknya dimulai 2-3 hari setelah penggunaan diuretikum dihentikan. Contoh obat-obatan golongan ACE *inhibitors* antara lain benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, meoxipril, perindopril, quinapril, ramipril, dantrandolapril. Sedangkan untuk *angiotensin II blockers* antara lain candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan dan HCT, losartan, telmisartan, valsartan (Rahmatikha, 2009)

ACEI menurunkan aldosteron dan dapat meningkatkan konsentrasi serum kalium. Hiperkalemia terjadi pada penderita penyakit ginjal kronik atau diabetes, maka penanganannya menggunakan ARB, AINS, suplemen kalium, atau diuretik hemat kalium (Anonim, 2008).

2.2.4 Calcium Channel Blockers

Hubungan antara kalsium dengan sistem kardiovaskular telah lama diketahui. Aktivitas kontraksi otot polos pembuluh darah diatur oleh kadar ion kalsium (Ca^{2+}) intraseluler bebas yang sebagian besar berasal dari ekstrasel dan masuk melalui saluran kalsium (*calcium channels*) (Susalit dkk, 2001). *Calcium Channel Blockers* menghambat

pemasukan ion Ca ekstrasel ke dalam sel dan dengan demikian dapat mengurangi penyaluran impuls dan kontraksi *myocard* serta dinding pembuluh. Senyawa ini tidak mempengaruhi kadar Ca dalam plasma. Berdasarkan efek tersebut di atas, *Calcium Channel Blockers* kini terutama digunakan pada hipertensi, apabila diuretika atau / dan beta *blocker* kurang efektif, sebaiknya zat ini dikombinasi dengan suatu beta *blocker* (Tjay & Raharja, 2003). Golongan obat ini seperti diltiazem, verapamil, amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine (Rahmatikha, 2009).

Jika obat Verapamil digabungkan dengan Diltiazem maka dapat menyebabkan ketidaknormalan konduksi jantung seperti bradikardia, dan gagal jantung. Keduanya mengakibatkan anoreksia, hipotensi, dan edema (Anonim, 2008).

2.2.5 Antihipertensi lainnya

Adapun golongan obat antihipertensi lainnya seperti *alpha-adrenoreceptor blockers* (prazosin, terazosin, doxazosin); simpatolitik pusat (clonidine, guanabenz, guanfacine, methyidopa); *peripheral neuronal antagonist* (guanadrel, reserpine); *direct vasodilator* (hidralazin, minoxidil) (Rahmatikha, 2009).

2.3 Adverse Drug Reactions (ADR) pada Hipertensi

2.3.1 Pengertian

Menurut WHO, Adverse Drug Reaction (ADR) merupakan suatu respon yang tidak dikehendaki & membahayakan pada penggunaan obat dosis lazim pada manusia, baik untuk tujuan diagnosa, profilaksis, terapi maupun modifikasi fungsi fisiologis.

ROTD adalah sebuah respon (tubuh) terhadap obat yang (memberikan efek) merugikan dan tidak diinginkan, terjadi pada (penggunaan) dosis normal yang digunakan manusia untuk profilaksis, diagnosis, terapi penyakit, atau modifikasi fungsi fisiologis (WHO, 1972). Pelaporan

langsung tentang ROTD merupakan salah satu metode farmakovigilans (Avery et al, 2011).

Depkes2 (2008) mendefinisikan Reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) yang biasa dikenal sebagai adverse drug reaction (ADR) sebagai kejadian cedera pada pasien selama proses terapi akibat penggunaan obat. Definisi tersebut memberikan perbedaan pengertian dengan kejadian obat yang tidak diharapkan (adverse drug event) dan efek obat yang merugikan (adverse drug effect). Adverse drug event diartikan sebagai respon yang tidak diharapkan terhadap terapi obat dan mengganggu atau menimbulkan cedera pada penggunaan obat dosis normal. Definisi adverse drug event menegaskan bahwa ROTD ada yang berkaitan dengan efek farmakologi/mekanisme kerja (efek samping) ada yang tidak berkaitan dengan efek farmakologi (reaksi hipersensitivitas). Adapun pengertian adverse drug effect adalah sama dengan ROTD, namun ROTD dilihat dari sudut pandang pasien sedangkan adverse drug effect dari sudut pandang obat.

2.4 Kerangka Berpikir

