

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

2.1.1 Definisi

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah arteri abnormal yang terus menerus (BP). Tekanan darah diastolik normal yaitu 90 mmHg dan tekanan darah sistolik adalah 140 mmHg (Dipiro *et.al*, 2015). Menurut (Kemenkes RI,2014) hipertensi adalah terjadinya peningkatan tekanan darah secara persisten dalam dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit pada saat kondisi cukup istirahat/tenang dimana tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg. Peningkatan tekanan darah dalam jangka waktu yang lama dan tidak dideteksi secara dini dapat menyebabkan gagal ginjal, penyakit jantung koroner dan stroke.

2.1.2 Klasifikasi hipertensi

Klasifikasi hipertensi menurut AHA (*America Heart Association*) tekanan darah dibagi menjadi empat klasifikasi yaitu: *normal*, *Elevated*, *Hypertension stage I*, *Hypertension stage II* dan *Crisis Hypertension* (Tabel 1).

Tabel 2.1. Kriteria penyakit hipertensi menurut *America Heart Association*

Kategori	Tekanan Darah Sistolik	Tekanan Darah Diastolik
	(mmHg)	(mmHg)
<i>Normal</i>	<120	<80
<i>Elevated</i>	120-129	<80
<i>Stage I</i>	130-139	80-89
<i>Stage II</i>	≥ 140	≥ 90
<i>Crisis</i>	≥ 180	≥ 120

2.1.3 Etiologi

Berdasarkan penyebabnya hipertensi dibagi menjadi kategori sebagai berikut :

2.1.3.1 Hipertensi primer (*essensial atau idiopatik*)

Merupakan jenis hipertensi yang paling umum sering terjadi. Hipertensi *essensial* tidak diketahui penyebabnya, dialami oleh sebagian besar (90%) pasien (Rilantono, 2012). Faktor yang mempengaruhinya yaitu: genetik, lingkungan, hiperaktifitas saraf simpatis, sistem rennin (Kowalak, 2011; Nurarif dan Kusuma 2015). Hipertensi primer tidak dapat disembuhkan, tetapi bisa di kendalikan dengan terapi yang tepat (termasuk modifikasi gaya hidup dan obat). Faktor genetik mungkin berperan penting dalam pengembangan hipertensi primer. Ini bentuk tekanan darah tinggi yang cenderung berkembang secara bertahap selama bertahun-tahun (Bell, 2015).

Faktor-faktor yang memberikan kontribusi pada pengembangan hipertensi primer meliputi:

- 1) Kelainan humoral melibatkan sistem renin-angiotensin-aldosteron, hormon natriuretik, atau resistensi insulin dan hiperinsulinemia;
- 2) Gangguan dalam SSP, serabut saraf otonom, reseptor adrenergik, atau baroreseptor;
- 3) Kelainan pada proses autoregulatory ginjal atau jaringan untuk ekskresi natrium, volume plasma, dan konstiksi arteriol;
- 4) Kekurangan dalam sintesis zat vasodilatasi di endotel vascular (Prostasiklin, bradikinin, dan oksida nitrat) atau kelebihan zat vasoconstrikting (Angiotensin II, endotelin I);
- 5) asupan natrium tinggi atau kekurangan kalsium diet (Dipiro *et.al*,2015).

2.1.3.2 Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder (<10% dari kasus) biasanya disebabkan oleh penyakit kronis ginjal (CKD) atau penyakit renovaskular. Kondisi lain adalah sindrom Cushing, koarktasio aorta, apnea tidur obstruktif, hiperparatiroidisme, pheochromocytoma, aldosteronisme primer, dan hipertiroidisme. Beberapa obat yang dapat meningkatkan BP termasuk kortikosteroid, estrogen, obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID), amfetamin, sibutramine, cyclosporine, tacrolimus, erythropoietin, dan venlafaxine (Dipiro *et.al*, 2015). Penyebab tersering adalah penyakit ginjal kronik (Rilantono, 2013).

2.1.4 Patofisiologi

Banyak faktor yang mengontrol tekanan darah dari kontribusi komponen potensial dalam pengembangan hipertensi esensial. Ini termasuk kerusakan baik humoral yaitu, renin angiotensin-aldosteron (RAAS)] atau mekanisme Vasodepressor, mekanisme neuronal yang abnormal, cacat pada perifer autoregulasi, dan gangguan natrium, kalsium, dan natriuretik hormon. Banyak dari faktor tersebut secara kumulatif terpengaruh oleh multifaset RAAS, yang akhirnya mengatur tekanan darah arteri. Hal ini kemungkinan bahwa ada salah satu faktor yang bertanggung jawab untuk hipertensi esensial (Dipiro *et.al*, 2011).

2.1.4.1 Tekanan Darah Arteri

Tekanan Darah Arteri adalah tekanan di dinding arteri diukur dalam millimeter merkuri (mmHg). Dua tipe nilai khas tekanan darah arteri adalah *sistolik BP* (SBP) dan *diastolik BP* (DBP). SBP mewakili nilai puncak, yang dicapai selama kontraksi jantung. DBP adalah nilai yang dicapai setelah kontraksi ketika ruang jantung mengisi, dan mempresentasikan nilai nadir. Perbedaan antara SBP dan DBP adalah tekanan nadi dan merupakan ukuran ketegangan dari dinding arteri. Rata Tekanan Arteri (*Mean Aarterial Pressure*) adalah tekanan rata-rata sepanjang siklus jantung kontraksi. Hal ini kadang-kadang digunakan Secara klinis untuk mempresentasikan keseluruhan tekanan darah arteri, terutama di hipertensi darurat. Selama siklus jantung, dua-pertiga dari waktu dihabiskan di diastol dan sepertiga di sistol. Patogenesis (Dipiro *et.al*, 2011).

2.1.4.2 Mekanisme Humoral

Beberapa kelainan humoral melibatkan RAAS, hormon natriuretik, dan hiperinsulinemia mungkin terlibat dalam pengembangan hipertensi esensial.

1) The Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)

RAAS adalah sistem endogen kompleks yang terlibat dengan sebagian besar komponen regulasi dari arteri BP. Aktivasi dan regulasi terutama diatur oleh ginjal. Regulasi RAAS mengatur natrium, kalium, dan volume darah. Karena itu, sistem ini secara signifikan mempengaruhi tone pembuluh darah dan aktivitas sistem saraf simpatis dan merupakan kontributor paling berpengaruh untuk peraturan homeostatis BP.

Renin adalah enzim yang disimpan dalam sel juxtaglomerular, yang terletak di arteriolum aferen ginjal. Pelepasan renin dimodulasi oleh beberapa faktor: faktor intrarenal (Misalnya, tekanan perfusi ginjal, katekolamin, angiotensin II), dan faktor extrarenal (misalnya, natrium, klorida, dan kalium).

Sel juxtaglomerular berfungsi sebagai alat baroreseptor-penginderaan. Penurunan tekanan arteri ginjal dan aliran darah ginjal dirasakan oleh sel-sel ini dan merangsang sekresi renin. Aparatus juxtaglomerular juga termasuk kelompok khusus Sel-sel tubulus distal disebut secara kolektif sebagai *macula densa*. Penurunan natrium dan klorida dikirimkan ke tubulus distal merangsang pelepasan renin. Katekolamin meningkatkan pelepasan rennin mungkin dengan langsung merangsang saraf simpatis pada aferen. Arteriolum yang pada gilirannya mengaktifkan sel-sel juxtaglomerular.

Renin mengkatalisis konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I didalam darah. Angiotensin I kemudian dikonversi menjadi angiotensin II oleh angiotensin-converting enzyme (ACE). Setelah mengikat reseptor tertentu (diklasifikasikan sebagai AT 1 atau di 2 sub tipe), angiotensin II diberikan efek biologis dalam beberapa jaringan. AT1 reseptor terletak di otak, ginjal, miokardium, pembuluh darah perifer, dan kelenjar adrenal. Reseptor ini memediasi respon yang sangat penting Pada CV dan fungsi ginjal. AT2 reseptor terletak di jaringan adrenal medula, uterus, dan otak. Stimulasi AT2 reseptor tidak mempengaruhi regulasi BP.

Sirkulasi angiotensin II dapat meningkatkan BP melalui tekanan dan volume efek. efek tekanan termasuk vasokonstriksi langsung, stimulasi pelepasan katekolamin dari medula adrenal, dan terpusat dimediasi peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis. Angiotensin II juga merangsang sintesis aldosteron dari korteks adrenal. Hal ini menyebabkan natrium dan air reabsorpsi yang meningkatkan volume plasma, TPR, dan akhirnya BP. Aldosteron juga memiliki peran merusak dalam patofisiologi penyakit CV lainnya (Gagal jantung, MI, dan penyakit ginjal) dengan mempromosikan jaringan mengarah ke fibrosis miokard dan disfungsi vaskular. Jelas, setiap gangguan dalam tubuh yang mengarah ke aktivasi RAAS bisa menjelaskan hipertensi kronis.

Jantung dan otak mengandung RAAS lokal. Di jantung, angiotensin II juga dihasilkan oleh angiotensin I konvertase (chymase manusia). Enzim ini tidak terhalang oleh ACE inhibitor. Aktivasi RAAS miokard meningkatkan kontraktilitas jantung dan merangsang hipertrofi jantung. Di otak, angiotensin II memodulasi produksi dan

pelepasan hipotalamus dan hipofisis hormon, dan meningkatkan aliran simpatis dari medulla oblongata (Dipiroet.al, 2011).

2) Natriuretik Hormon

Hormon natriuretik menghambat natrium dan kalium-ATPase sehingga mengganggu transportasi natrium melintasi membran sel. Kerusakan diwariskan kemampuan ginjal untuk menghilangkan sodium bisa menyebabkan volume darah meningkat. Sebuah peningkatan kompensasi dalam konsentrasi sirkulasi hormon natriuretik secara teoritis dapat meningkatkan ekskresi natrium dan air. Namun, hormon ini mungkin memblokir transpor aktif natrium dari arteriol sel otot polos. Peningkatan konsentrasi natrium intraseluler pada akhirnya akan meningkatkan tone pembuluh darah dan BP.

3) Insulin Resistance dan Hiperinsulinemia

Pengembangan hipertensi dan kelainan metabolik yang berhubungan disebut sebagai sindrom metabolik. Hipotetis, peningkatan konsentrasi insulin dapat menyebabkan hipertensi karena peningkatan retensi natrium ginjal dan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik. Selain itu, insulin memiliki hormon pertumbuhan seperti tindakan yang dapat menginduksi hipertrofi otot polos sel pembuluh darah. Insulin juga dapat meningkatkan BP dengan meningkatkan kalsium intraseluler, yang menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah. Mekanisme yang tepat dimana resistensi insulin dan hiperinsulinemia terjadi pada hipertensi tidak diketahui. Namun, asosiasi ini adalah kuat karena banyak kriteria yang digunakan untuk mendefinisikan populasi ini (yaitu, peningkatan BP,

obesitas abdominal, dislipidemia, dan glukosa puasa tinggi) sering hadir pada pasien dengan hipertensi (Dipiro *et.al*, 2011)

2.1.4.3 Neuronal Regulation

Sistem saraf pusat dan otonom yang rumit terlibat dalam regulasi arteri BP. Banyak reseptor yang baik meningkatkan atau menghambat pelepasan norepinefrin terletak di presinaptik permukaan terminal simpatik. Alpha (α) Dan beta (β) presinaptik reseptor berperan dalam umpan balik negatif dan positif norepinefrin yang mengandung vesikel. Stimulasi presinaptik α reseptor (α_2) Memberikan suatu penghambatan negatif pada pelepasan norepinefrin. Stimulasi presinaptik β reseptor memfasilitasi pelepasan norepinefrin.

Serat saraf simpatis yang terletak di permukaan sel efektor menginervasi α - dan β reseptor, Stimulasi postsynaptic α reseptor (α_1) Pada arteriol dan hasil venula di vasokonstriksi. Ada dua jenis postsynaptic β reseptor, β_1 dan β_2 . Keduanya hadir di semua jaringan dipersarafi oleh sistem saraf simpatis. Namun, dalam beberapa jaringan β_1 reseptor mendominasi, dan di jaringan lain β_2 reseptor mendominasi. Stimulasi β_1 reseptor dalam hasil jantung pada peningkatan denyut jantung dan kontraktilitas, sedangkan stimulasi β_2 reseptor di arteriol dan venula menyebabkan vasodilatasi.

Sistem refleks baroreseptor adalah mekanisme umpan balik negatif yang mengontrol aktivitas simpatik. Baroreseptor adalah ujung saraf yang berbaring di dinding arteri besar, terutama di arteri karotis dan arkus aorta. Perubahan BP arteri cepat mengaktifkan baroreseptor yang kemudian mengirimkan impuls ke batang otak melalui saraf

kranial kesembilan dan saraf vagus. Disistem refleksi ini, penurunan arteri BP merangsang baroreseptor menyebabkan vasokonstriksi refleks dan peningkatan rate jantung dan kekuatan kontraksi jantung. Refleks baroreseptor ini mekanisme mungkin kurang responsif pada orang tua dan orang-orang dengan diabetes.

Stimulasi daerah-daerah tertentu dalam sistem saraf pusat (Nucleus tractus solitarius, inti vagal, pusat vasomotor, dan postrema daerah) dapat baik meningkatkan atau menurunkan BP. Sebagai contoh, α_2 stimulasi adrenergik dalam sistem saraf pusat menurunkan BP melalui efek penghambatan pada pusat vasomotor. Namun, angiotensin II meningkatkan aliran simpatis dari pusat vasomotor, yang meningkatkan BP.

Tujuan dari mekanisme neuronal adalah untuk mengatur BP dan mempertahankan homeostasis. gangguan patologis di salah satu dari empat komponen utama (serabut saraf otonom, reseptor adrenergik, baroreseptor, sistem saraf pusat) kronis bisa meningkatkan BP. Sistem ini secara fisiologis saling terkait. Sebuah kerusakan disalah satu komponen dapat mengubah fungsi normal lain. Karena itu, kelainan kumulatif dapat menjelaskan perkembangan penting hipertensi (Dipiro *et.al*, 2011).

2.1.4.4 Komponen Autoregulatory Peripheral

Kelainan pada sistem autoregulatory ginjal atau jaringan bisa menyebabkan hipertensi. Ada kemungkinan bahwa kerusakan ginjal pada ekskresi natrium dapat mengembangkan, yang kemudian dapat menyebabkan pengaturan ulang jaringan, proses autoregulatory menghasilkan BP yang lebih tinggi. Biasanya ginjal mempertahankan BP yang normal melalui mekanisme volume

tekanan adaptif. Ketika BP tetes, ginjal merespon dengan meningkatkan retensi natrium dan air, yang mengarah ke volume ekspansi plasma yang meningkatkan BP. Sebaliknya, ketika BP naik di atas normal, natrium ginjal dan ekskresi air meningkat untuk mengurangi volume plasma dan CO.

proses autoregulatory lokal mempertahankan oksigenasi jaringan yang memadai. Ketika kebutuhan oksigen jaringan normal untuk rendah, arteriol lokal masih relatif vasokonstriksi. Namun, kenaikan permintaan metabolik memicu arteriol vasodilatasi yang menurunkan resistensi pembuluh darah perifer dan meningkatkan aliran darah dan oksigen pengiriman melalui autoregulasi.

Kerusakan intrinsik dalam mekanisme adaptif ginjal dapat menyebabkan ekspansi volume plasma dan peningkatan aliran darah ke jaringan perifer, bahkan ketika BP normal. Autoregulasi proses jaringan lokal yang vasokonstriksi kemudian akan diaktifkan untuk mengimbangi peningkatan aliran darah. Efek ini akan menghasilkan peningkatan perifer resistensi pembuluh darah dan, jika berkelanjutan, akan juga mengakibatkan penebalan dinding arteriol. Komponen patofisiologi ini masuk akal karena peningkatan TPR merupakan temuan umum yang mendasari pada pasien dengan hipertensi esensial.

2.1.4.5 Mekanisme Endothelial Vaskular

Endotelium pembuluh darah dan otot polos memainkan peran penting dalam mengatur nada pembuluh darah dan BP. Fungsi-fungsi pengatur dimediasi oleh substansi vasoaktif yang disintesis oleh sel endotel. Telah disebutkan bahwa kekurangan dalam sintesis lokal vasodilatasi zat (prostasiklin dan bradikinin) atau kelebihan zat

vasokonstriksi (angiotensin II dan endotelin I) memberikan kontribusi untuk hipertensi, aterosklerosis, dan penyakit CV lainnya. Nitrat oksida diproduksi di endothelium, melemaskan pembuluh darah epitel, dan merupakan vasodilator yang sangat ampuh. Sistem oksida nitrat adalah regulator penting dari arteri BP. Pasien dengan hipertensi mungkin memiliki kekurangan oksida nitrat intrinsik, sehingga tidak memadai vasodilatasi. (Dipiro *et.al*, 2011)

2.1.4.6 Elektrolit

Epidemiologi dan data klinis telah dikaitkan kelebihan asupan natrium dengan hipertensi. Studi berbasis populasi menunjukkan bahwa diet natrium tinggi berhubungan dengan prevalensi tinggi strok dan hipertensi. Sebaliknya, diet rendah sodium yang terkait dengan prevalensi rendah hipertensi. Studi klinis secara konsisten menunjukkan bahwa pembatasan diet sodium banyak menurunkan BP (tetapi tidak semua) pasien dengan peningkatan BP. Mekanisme yang tepat dimana kelebihan natrium menyebabkan hipertensi tidak diketahui.

Perubahan homeostasis kalsium juga dapat memainkan peran penting dalam patogenesis hipertensi. Sebuah kekurangan diet kalsium hipotetis dapat mengganggu keseimbangan antara intraseluler dan ekstraseluler kalsium, yang mengakibatkan konsentrasi kalsium intraseluler meningkat. Ketidakseimbangan ini dapat mengubah fungsi otot polos pembuluh darah dengan meningkatkan resistensi pembuluh darah perifer. beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa hasil diet suplementasi kalsium di dapat terjadi pengurangan BP untuk pasien dengan hipertensi.

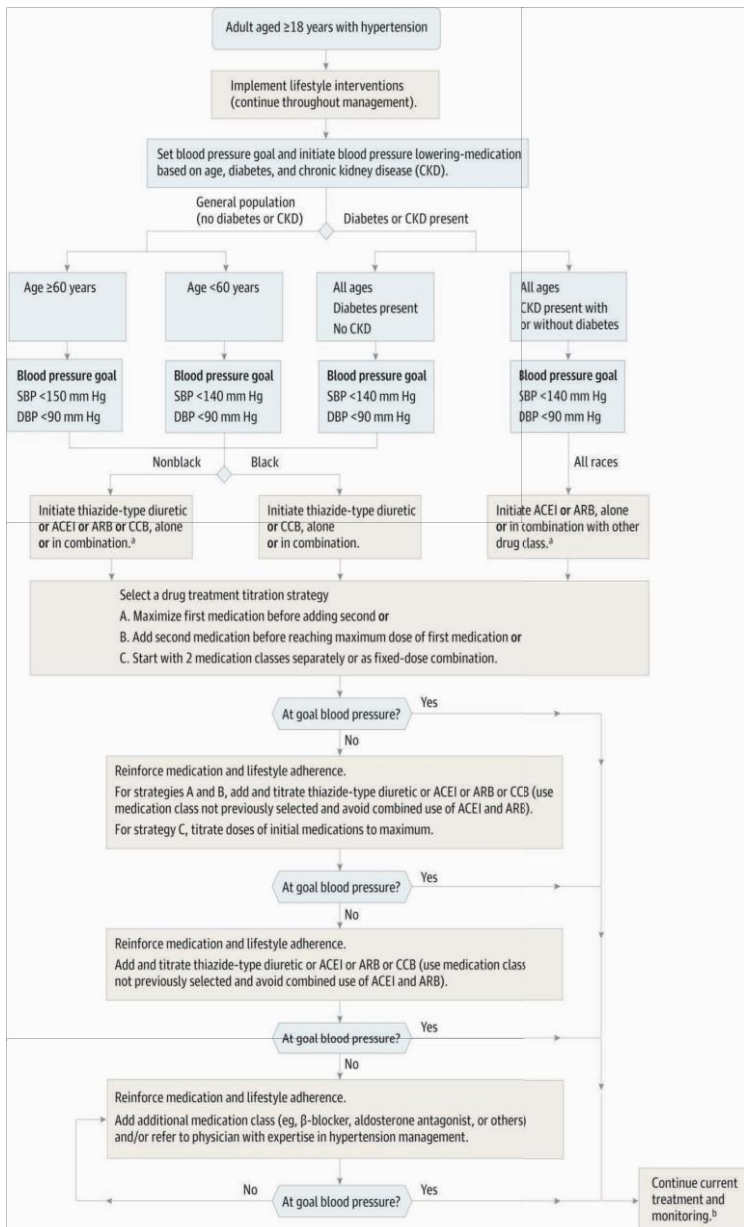
Peran fluktuasi kalium juga tidak cukup dipahami. deplesi kalium dapat meningkatkan resistensi pembuluh darah perifer, tetapi signifikansi perubahan klinis konsentrasi kalium serum kecil tidak jelas. Selanjutnya, data berdemonstrasi CV resiko berkurang dengan suplemen diet kalium sangat terbatas (Dipiro *et.al*, 2011).

2.1.5 Gejala Klinis

Pasien Hipertensi biasanya tidak menunjukkan gejala spesifik sehingga untuk mengetahui kenaikan tekanan darahnya harus dilakukan pemeriksaan tekanan darah (Sari, 2011). Gejala umum yang dapat terjadi pada penderita hipertensi yaitu pusing, muka merah, sakit kepala, keluar darah dari hidung secara tiba-tiba, tengkuk terasa pegal dan lain sebagainya (Fuad, 2013).

2.1.6 Diagnosis

Penyakit hipertensi dapat didiagnosis melalui beberapa tahapan pemeriksaan yang harus dijalani sebelum menetapkan terapi yang cocok atau mengetahui tatalaksana terapi yang akan diambil. Algoritme di diagnosis menurut *Joint National Committe VIII* Tahun 2014.

Gambar 1. Algoritma Hipertensi

2.1.7 Terapi Non Farmakologi

Penurunan berat badan jika kelebihan berat badan, mengadopsi pendekatan diet untuk menghentikan hipertensi (DASH) rencana makan, pembatasan diet natrium idealnya 1,5g/hari (3,8g/hari natrium klorida), aktivitas fisik aerobik yang teratur, konsumsi alkohol sedang dan berhenti merokok. Modifikasi gaya hidup saja sudah cukup untuk sebagian besar pasien dengan prehipertensi tetapi tidak memadai untuk pasien dengan hipertensi dan faktor risiko CV tambahan atau kerusakan organ target hipertensi (Dipiro *et.al*, 2015).

2.1.8 Terapi Farmakologi

1) Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor

ACE inhibitor adalah pilihan lini pertama, dan jika mereka bukan agen pertama kali digunakan, mereka harus menjadi agen kedua mencoba pada kebanyakan pasien. ACE inhibitor konversi memblokir angiotensin I menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriktor kuat dan stimulator sekresi aldosteron. ACE inhibitors juga memblokir degradasi bradikinin dan merangsang sintesis zat vasodilatasi lainnya, termasuk prostaglandin E2 dan prostasiklin. Mulai dosis harus rendah dengan pemberian dosis lambat. hipotensi akut dapat terjadi pada awal terapi, terutama pada pasien yang sodium- atau volume-habis, di HF eksaserbasi, sangat tua, atau vasodilator bersamaan atau diuretik. Mulai pemberian dosis pada pasien tersebut, menggunakan setengah dosis normal diikuti dengan lambat dosis titrasi. ACE inhibitor menurunkan aldosteron dan dapat meningkatkan konsentrasi kalium serum. Hiperkalemia terjadi terutama pada pasien dengan CKD atau mereka juga mengambil

kalium suplemen, diuretik hemat kalium, ARB, atau inhibitor renin langsung. Gagal ginjal akut adalah jarang namun serius efek samping; penyakit ginjal yang sudah ada sebelumnya meningkatkan risiko. Fungsi Bilateral stenosis arteri ginjal atau stenosis unilateral dari soliter suatu ginjal merender pasien tergantung pada efek vasokonstriksi angiotensin II pada arteriol eferen, membuat pasien ini sangat rentan untuk akut gagal ginjal. GFR menurun pada pasien yang menerima ACE inhibitor karena penghambatan angiotensin vasokonstriksi II pada arteriol eferen. konsentrasi serum kreatinin sering terjadi peningkatan, tetapi sederhana elevasi (misalnya, meningkat mutlak $<1 \text{ mg / dL}$ [88 umol / L]) tidak menjamin perubahan pengobatan. Menghentikan terapi atau mengurangi dosis jika kenaikan lebih besar terjadi. Angioedema terjadi pada kurang dari 1% dari pasien. penarikan obat diperlukan, dabeberapa pasien mungkin memerlukan pengobatan dan / atau muncul intubasi. ARB bisa umumnya digunakan pada pasien dengan riwayat ACE inhibitor-diinduksi angioedema, dengan pemantauan hati-hati. Batuk kering persisten terjadi di hingga 20% dari pasien dan dianggap karena penghambatan bradikinin breakdown. ACE inhibitor (serta ARB dan inhibitor renin langsung) merupakan kontraindikasi pada kehamilan (Dipiro *et.al*, 2015).

2) Angiotensin II Receptor Blockers

Angiotensin II yang dihasilkan oleh jalur renin-angiotensin (yang melibatkan ACE) dan jalur alternatif yang menggunakan enzim lain seperti chymases. Inhibitor ACE memblokir hanya jalur renin-angiotensin, sedangkan ARB memusuhi angiotensin II yang dihasilkan oleh salah satu jalur. ARB langsung memblokir

angiotensin tipe II 1 reseptoryang menengahi efek angiotensin II. Tidak seperti ACE inhibitor, ARB tidak memblokir bradikinin breakdown. Meskipun ini account untuk kurangnya batuk sebagai efek samping, mungkin ada konsekuensi negatif karena beberapa efek antihipertensi ACE inhibitor mungkin karena peningkatan kadar bradikinin. Semua ARB memiliki khasiat anti hipertensi yang sama dan kurva dosis-respons cukup datar. Selain dari CCB atau thiazide diuretik secara signifikan meningkatkan antihipertensi kemanjuran. ARB memiliki insiden rendah efek samping. Seperti inhibitor ACE, mereka dapat menyebabkan ginjal insufisiensi, hiperkalemia, dan hipotensi ortostatik. ARB merupakan kontra indikasi pada kehamilan (Dipiro *et.al*, 2015).

3) Calsium Channel Blocker

Calcium channel blockers (CCBs) penyebab relaksasi otot jantung dan halus oleh memblokir saluran kalsium tegangan-sensitif, sehingga mengurangi masuknya ekstraseluler kalsium ke dalam sel. Hal ini menyebabkan vasodilatasi dan penurunan yang sesuai di BP. Calcium channel Dihydropyridine antagonis dapat menyebabkan aktivasi refleks simpatis,dan semua agen (kecuali amlodipine dan felodipine) mungkin memiliki inotropik efek negatif. Verapamil menurunkan denyut jantung, memperlambat atrioventrikular (AV) konduksi nodal,dan menghasilkan efek inotropik negatif yang dapat memicu HF pada pasien dengan cadangan jantung batas. Diltiazem menurun AV konduksi dan detak jantung ketingkat lebih rendah daripada verapamil. Diltiazem dan verapamil dapat menyebabkan kelainan konduksi jantung seperti bradikardia, AV blok, dan HF. Keduanya dapat menyebabkan anoreksia, mual, edema perifer, dan

hipotensi. Verapamil menyebabkan sembelit pada 7% pasien. dihydropyridines menyebabkan peningkatan refleksi baroreseptor yang dimediasi denyut jantung karena efek vasodilatasi perifer kuat. Dihydropyridines tidak menurunkan nodus AV konduksi dan tidak efektif untuk mengobati takiaritmia supraventrikuler Short-acting nifedipine mungkin jarang meningkatkan frekuensi, intensitas, dan durasi angina dalam hubungan dengan hipotensi akut. Efek ini dapat dihindarkan dengan menggunakan formulasi berkelanjutan-release dari nifedipine atau dihydropyridines lainnya. Sisi lain Efek dari dihydropyridines adalah pusing, flushing, sakit kepala, hiperplasia gingiva, dan edema perifer (Dipiro *et.al*, 2015).

4) Diuretik

Diuretik menurunkan BP dengan menyebabkan diuresis. Penurunan volume plasma dan stroke volume berhubungan dengan diuresis menurunkan cardiac output dan BP. Awal penurunan curah jantung menyebabkan peningkatan kompensasi dalam resistensi pembuluh darah perifer. Dengan terapi kronis, volume cairan ekstraseluler dan volume plasma kembali ke dekat tingkat pretreatment, dan resistensi pembuluh darah perifer turun di bawah dasar. Mengurangi resistensi pembuluh darah perifer bertanggung jawab atas efek hipotensi jangka panjang. Diuretik thiazide adalah tipe disukai diuretik untuk sebagian besar pasien hipertensi. Mereka memobilisasi natrium dan air dari dinding arterioli, yang dapat berkontribusi untuk penurunan resistensi pembuluh darah perifer dan menurunkan BP. Diuretik loop lebih ampuh untuk menginduksi diuresis tetapi tidak antihipertensi yang ideal kecuali bantuan dari edema juga diperlukan. Loop sering lebih dipilih daripada tiazid dipasien dengan CKD ketika GFR

terduga kurang dari 30 mL / menit / 1,73 m². Diuretik hemat kalium adalah antihipertensi lemah bila digunakan sendiri dan memberikan efek aditif minimal bila dikombinasikan dengan diuretik thiazide atau lingkaran. Penggunaan utama mereka adalah dalam kombinasi dengan diuretik lain untuk melawan kalium-buang sifat. Aldosteron antagonis (spironolactone dan eplerenon) juga potassium sparing diuretik tetapi antihipertensi lebih kuat dengan onset lambat aksi (Sampai 6 minggu dengan spironolactone). Ketika diuretik dikombinasikan dengan obat antihipertensi lain, hipotensi aditif Efek biasanya diamati karena mekanisme independen tindakan. Selain itu, banyak agen antihipertensi nondiuretic menginduksi natrium dan airretensi, yang dinetralkan dengan menggunakan diuretik bersamaan. Efek samping dari tiazid termasuk hipokalemia, hipomagnesemia, hiperkalsemia, hiperurisemia, hiperglikemia, dislipidemia, dan disfungsi seksual. diuretik loop memiliki efek kurang pada lipid serum dan glukosa, tapi hipokalemia lebih parah, dan hipokalsemia dapat terjadi. Hipokalemia dan hipomagnesemia dapat mengakibatkan aritmia jantung, terutama dipasien yang menerima digoxin, pasien dengan hipertrofi LV, dan mereka dengan penyakit jantung iskemik. Terapi dosis rendah (misalnya, 25 mg hydrochlorothiazide atau 12,5 mg chlorthalidone harian) menyebabkan gangguan elektrolit kecil. diuretik Kalium-sparing dapat menyebabkan hiperkalemia, terutama pada pasien dengan pasien CKD atau diabetes dan menerima pengobatan bersamaan dengan ACE inhibitor, ARB, inhibitor renin langsung, atau suplemen kalium. Eplerenon memiliki peningkatan risiko hiperkalemia dan merupakan kontraindikasi pada pasien dengan gangguan fungsi

ginjal atau diabetes tipe 2 dengan proteinuria. Spironolactone dapat menyebabkan ginekomastia pada sampai dengan 10% dari pasien; efek ini jarang terjadi dengan eplerenon.

5) Beta-blocker

B Blocker hanya dianggap agen lini pertama yang sesuai untuk mengobati indikasi tertentu yang menarik (misalnya, pasca-MI [infark miokard], penyakit arteri koroner). Mekanisme hipotensi mungkin melibatkan penurunan curah jantung melalui chronotropic dan inotropik efek negatif pada jantung dan inhibisi pelepasan renin dari ginjal. Atenolol, betaxolol, bisoprolol, dan metoprolol yang kardioselektif pada dosis rendah dan mengikat lebih rajin untuk β_1 -reseptor daripada β_2 -reseptor. Akibatnya, mereka cenderung untuk memprovokasi bronkospasme dan vasokonstriksi dan mungkin lebih aman daripada nonselektif β -blocker pada pasien dengan asma, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), diabetes, dan penyakit arteri perifer (PAD). Kardioselektivitasnya adalah tergantung dosis fenomena, dan efeknya hilang pada dosis yang lebih tinggi. Acebutolol, carteolol, penbutolol, dan pindolol memiliki kegiatan simpatomimetik intrinsik (ISA) atau aktivitas agonis β -reseptor parsial. Ketika nada simpatik rendah, seperti diberi istirahat negara, β -reseptor yang sebagian dirangsang, sehingga denyut jantung, cardiac output, dan aliran darah perifer tidak berkurang ketika reseptor diblokir. Secara teoritis, obat ini mungkin memiliki keunggulan pada pasien gagal jantung atau sinus bradikardia. Sayangnya, mereka tidak mengurangi kejadian CV serta lainnya β -blocker dan dapat meningkatkan risiko setelah MI atau di orang-orang dengan risiko penyakit koroner tinggi. Dengan demikian, agen

dengan ISA jarang diperlukan. Atenolol dan nadolol memiliki relatif panjang paruh dan diekskresikan melalui ginjal; dosis mungkin perlu dikurangi pada pasien dengan insufisiensi ginjal. Meskipun setengah kehidupan lainnya β -bloker lebih pendek, administrasi sehari sekali mungkin masih efektif. Efek samping miokard termasuk bradikardi, kelainan konduksi AV, dan akut HF. Memblokir β_2 -reseptor di otot polos arteriol dapat menyebabkan ekstremitas dingin dan memperburuk PAD atau Raynaud fenomena karena darah perifer menurun mengalir. Peningkatan lipid serum dan glukosa tampak sementara dan sedikit klinis pentingnya. Penghentian mendadak terapi β -blocker dapat menghasilkan angina tidak stabil, MI, atau bahkan kematian pada pasien dengan penyakit koroner. Pada pasien tanpa penyakit jantung, tiba-tiba penghentian β -bloker dapat berhubungan dengan takikardia, berkeringat, dan malaise umum di samping peningkatan BP. Untuk alasan ini, dosis harus selalu meruncing secara bertahap selama 1 sampai 2 minggu sebelum penghentian (Dipiro *et.al*, 2015).

2.2 Efek Samping

2.2.1 Definisi Efek Samping

Efek samping obat adalah suatu efek fisiologis yang sama sekali tidak berhubungan atau tidak berkaitan dengan efek obat yang diinginkan. Semua jenis obat selalu mempunyai efek samping, baik itu efek samping yang diinginkan ataupun tidak. Bahkan, dengan dosis obat yang tepatpun, efek samping bisa terjadi (Joyle L kee & evelyn R Hayes, 1996). Menurut FDA (*Food Drug Association*) efek samping dikenal sebagai kejadian yang tidak diinginkan atau tidak

terduga atau reaksi terhadap obat. Beberapa hal dapat mempengaruhi siapa yang tidak melakukan dan tidak memiliki efek samping ketika mengonsumsi obat yaitu usia, jenis kelamin, alergi, bagaimana tubuh menyerap obat, vitamin dan suplemen makanan. Efek samping yang umum termasuk sakit perut, mulut kering, dan mengantuk. Efek samping dianggap serius jika hasilnya adalah : kematian; mengancam jiwa; rawat inap; cacat atau kerusakan permanen; atau paparan sebelum kontrasepsi atau selama kehamilan menyebabkan cacat lahir. Efek samping dapat terjadi ketika :

- a. Memulai minum obat baru, suplemen diet, atau vitamin/mineral.
- b. Berhenti minum obat yang sudah lama diminum.
- c. Menambah atau mengurangi jumlah obat yang diminum.

2.2.2 Mengurangi Risiko Efek Samping

Ada beberapa cara untuk mempelajari tentang efek samping obat dan mengurangi risiko mengalami efek samping yaitu :

- a. Tanyakan kepada professional perawatan kesehatan tentang kemungkinan efek samping dan apa jika ada langkah yang harus diambil untuk mengurangi risiko ketika diberikan resep obat. Misalnya merekomendasikan mengonsumsi obat dengan makanan untuk menurunkan kemungkinan mengalami mual.
- b. Tanyakan kepada apoteker tentang informasi obat yang diterima. Dokumen ini akan mencakup kemungkinan efek samping yang umum dan serius.

- c. Baca label farmasi dan stiker apa saja yang mungkin menempel pada bungkus/ botol obat. Label dan stiker memiliki informasi tentang cara penggunaan obat dan kemungkinan efek samping.

2.2.3 Klasifikasi Efek Samping Obat (ESO)

Efek samping obat diklasifikasikan sebagai berikut:

- a. Tipe A (Tergantung Dosis)

Efek samping obat disebabkan oleh respon yang berlebihan terhadap obat tersebut dan bergantung pada dosis yang diberikan. Hal tersebut diakibatkan oleh masalah farmakokinetik dan farmakodinamik. Efek samping obat dapat diprediksi dari obat yang telah diketahui efeknya dan tergantung pada dosis. Misalnya, hipoglikemia pada pasien diabetes dengan terapi insulin, hipotensi pada pasien yang menggunakan obat antihipertensi. Efek samping obat pada tipe A dapat diatasi dengan memodifikasi dosis yang diberikan.
- b. Tipe B (Tidak Tergantung Dosis)

Efek samping tipe B tidak dapat diprediksi dari obat yang telah diketahui efeknya dan tidak tergantung dosis. Efek samping obat tipe ini jarang terjadi tetapi sangat penting untuk diketahui karena reaksi efek samping pada tipe B sangat serius. Penyebab yang paling sering terjadi karena munculnya reaksi imunologi. Tidak ada hubungannya dengan dosis obat. Efek samping pada tipe B dapat diatasi dengan mengganti obat yang diberikan.

- c. Tipe C (Terapi Jangka Panjang)

Semakin lama penggunaan suatu obat maka akan semakin tinggi resiko efek samping yang didapat. Efek samping obat ini disebabkan oleh adaptasi reseptor yang sensitif. Misalnya muncul gejala efek samping pada penggunaan levodopa atau penggunaan NSID jangka panjang dapat mengakibatkan gangguan fungsi ginjal.
- d. Tipe D (Efek Tertunda)

Efek samping obat yang muncul beberapa tahun setelah terapi dihentikan. Misalnya pada penggunaan sulfadiazin dapat menyebabkan infertilitas pada pria beberapa tahun mendatang.
- e. Tipe E (*Withdrawal Syndrome*)

Efek samping obat yang akan muncul setelah penggunaan obat jangka panjang kemudian penggunaan obat dihentikan secara tiba-tiba. *Withdrawal syndrome* akan terlihat ketika penghentian *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs). Efek samping obat tipe E dapat diatasi dengan menghentikan penggunaan obat secara perlahan (mengurangi dosis obat secara bertahap) (Constable *et.al*, 2007).