

BAB II Tinjauan Pustaka

II.1 Hipertensi

Hipertensi merupakan suatu keadaan meningkatnya tekanan darah arteri secara persisten (Dipiro *et al*, 2015). Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang paling umum ditemukan dalam praktik kedokteran primer. Menurut NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) 1 dari 3 pasien menderita hipertensi. Hipertensi juga merupakan faktor risiko infark miokard, stroke, gagal ginjal akut, dan juga kematian. (JNC 8, 2014). WHO mengemukakan bahwa hipertensi terjadi apabila keadaan seseorang mempunyai tekanan sistolik sama dengan atau lebih tinggi dari 160 mmHg dan tekanan diastolik sama dengan atau lebih tinggi dari 90 mmHg secara konsisten dalam beberapa waktu (Dipiro *et al* 2015; WHO, 2015).

Klasifikasi tekanan darah menurut JNC (Joint National Commitee) VII adalah sebagai berikut :

Tabel II.1 Klasifikasi tekanan darah berdasarkan JNC VII

Klasifikasi	Sistolik (m Hg)	Diastolik (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Prehipertensi	120-139	80-89
Hipertensi tahap 1	140-159	90-99
Hipertensi tahap 2	> 160	> 100

(Dipiro *et al*, 2015)

Hipertensi krisis (TD >180/120 mmHg) dapat dikategorikan sebagai keadaan darurat hipertensi (peningkatan tekanan darah secara ekstrim dengan kerusakan organ akut maupun progresif) atau urgensi

hipertensi (peningkatan tekanan darah tanpa kerusakan organ akut maupun progresif) (Dipiro *et al*, 2015)

II.1.1 Etiologi Hipertensi

Pada kebanyakan pasien (lebih dari 90%), penyebab hipertensi tidak diketahui atau disebut sebagai hipertensi primer. Namun, pada beberapa pasien terdapat penyebab hipertensi yang dapat diidentifikasi, disebut sebagai hipertensi sekunder. Penyebab umum hipertensi sekunder meliputi: (Marie *et al*, 2016)

1. CKD
2. Koarktasio aorta
3. Sindrom Cushing dan glukokortikoid
4. Efek samping obat
5. Pheochromocytoma
6. Aldosteronisme primer dan kelebihan mineralokortikoid
7. Hipertensi renovaskular
8. Sleep apnea
9. Penyakit tiroid atau paratiroid

Identifikasi penyebab awal hipertensi sekunder sering terjadi tidak dikejar kecuali disarankan oleh klinis rutin dan evaluasi laboratorium pasien atau kegagalan untuk mencapai tekanan darah kontrol. (Marie *et al*, 2016)

II.1.2 Klasifikasi Hipertensi

Ada pun klasifikasi hipertensi terbagi menjadi: (Infodantin, 2014)

1. Berdasarkan penyebab
 - a. Hipertensi Primer/Hipertensi Esensial

Hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui (idiopatik), walaupun dikaitkan dengan kombinasi faktor gaya hidup seperti kurang bergerak (inaktivitas) dan pola makan. Terjadi pada sekitar 90% penderita hipertensi.

b. Hipertensi Sekunder/Hipertensi Non Esensial

Hipertensi yang diketahui penyebabnya. Pada sekitar 5-10% penderita hipertensi, penyebabnya adalah penyakit ginjal. Pada sekitar 1-2%, penyebabnya adalah kelainan hormonal atau pemakaian obat tertentu (misalnya pil KB).

2. Berdasarkan bentuk Hipertensi

Hipertensi diastolik {diastolic hypertension}, Hipertensi campuran (sistol dan diastol yang meninggi), Hipertensi sistolik (isolated systolic hypertension).

II.1.3 Patofisiologi

Hipertensi adalah kelainan heterogen yang dapat terjadi akibat penyebab spesifik (hipertensi sekunder) atau dari mekanisme patofisiologis yang tidak diketahui etiologinya (hipertensi primer atau esensial). Hipertensi sekunder terjadi kurang dari 10% kasus yang ada, dan sebagian besarnya disebabkan oleh penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular. Kondisi lain yang menyebabkan hipertensi sekunder meliputi pheochromocytoma, sindrom Cushing, hipertiroidisme, hiperparatiroidisme, aldosteronisme primer, kehamilan, apnea tidur obstruktif, dan koarktasio aorta. Beberapa obat yang dapat meningkatkan tekanan darah meliputi kortikosteroid, estrogen, obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), amfetamin,

sibutramine, siklosporin, tacrolimus, eritropoietin, dan venlafaksina (Dipiro *et al*, 2015).

Beberapa faktor yang berkontribusi pada pengembangan hipertensi primer, meliputi:

1. Kelainan fisik yang melibatkan sistem renin-angiotensin-aldosteron, hormon natriuretik, atau hiperinsulinemia.
2. Gangguan patologi pada SSP (Sistem Saraf Pusat), serabut saraf otonom, reseptor adrenergik, atau baroreseptor.
3. Kelainan pada proses autoregulatory ginjal atau jaringan untuk ekskresi natrium, volume plasma, dan penyempitan arteriol.
4. Kekurangan sintesis lokal zat vasodilatasi di endotel vaskular, seperti prostasiklin, bradikinin, dan oksida nitrat, atau peningkatan produksi zat vasokonstriksi seperti angiotensin II dan endotelin I.
5. Asupan natrium yang tinggi dan peningkatan penghambatan hormon natriuretik beredar pada transportasi natrium intraselular, menghasilkan peningkatan reaktivitas vaskular dan kenaikan tekanan darah.
6. Peningkatan konsentrasi intraselular kalsium, menyebabkan fungsi otot polos vaskular yang berubah dan meningkatkan resistensi vaskular perifer.

Penyebab utama kematian pada subjek hipertensi adalah kecelakaan serebrovaskular, kejadian kardiovaskular (CV), dan gagal ginjal. Probabilitas kematian dini berkorelasi dengan tingkat keparahan elevasi BP (Dipiro *et al*, 2015).

II.1.4 Presentasi Klinis

Presentasi klinis pada hipertensi dibagi menjadi 2, yaitu : (Dipiro *et al*, 2015)

1. Pasien dengan hipertensi primer tanpa komplikasi biasanya asimtomatik pada awalnya.
2. Pasien dengan hipertensi sekunder mungkin memiliki gejala gangguan yang mendasarinya, antara lain :
 - a. Pasien dengan *pheochromocytoma* mungkin mengalami sakit kepala, berkeringat, takikardia, palpitasi, dan hipotensi ortostatik.
 - b. Pasien dengan *Cushing* sindrom mungkin memiliki kenaikan berat badan, poliuria, edema, ketidakaturan menstruasi.

II.1.5 Manajemen Penanganan Hipertensi

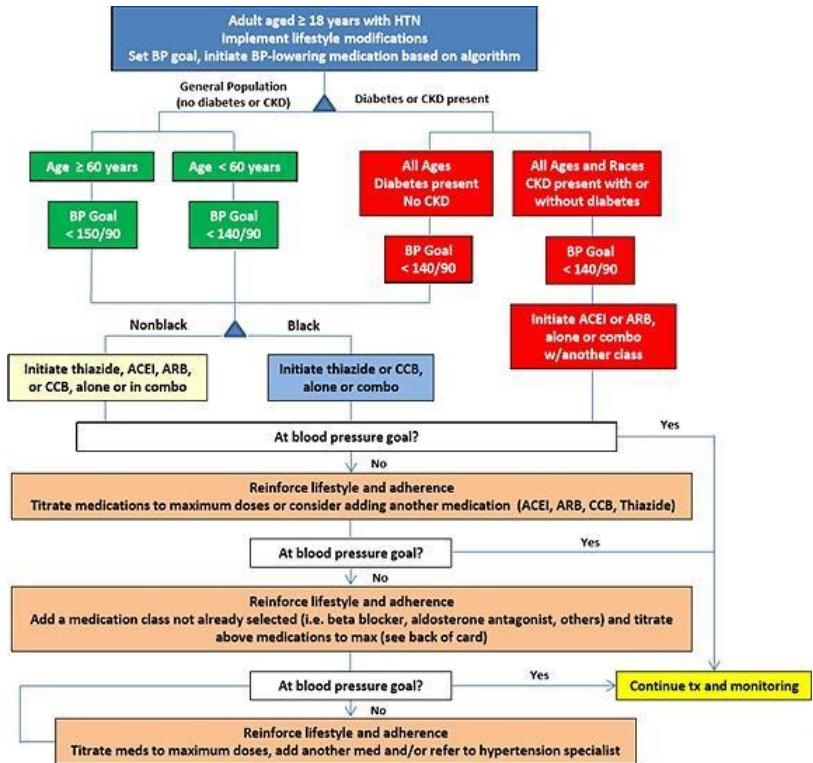
Terdapat beberapa rekomendasi menurut JNC VIII untuk menangani hipertensi, beberapa rekomendasi tersebut antara lain:

1. Rekomendasi 1 : Pada populasi umum, terapi farmakologik mulai diberikan jika tekanan darah sistolik ≥ 150 mmHg atau jika tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg pada kelompok usia ≥ 60 tahun dengan target terapi adalah tekanan darah sistolik < 150 mmHg dan tekanan darah diastolik < 90 mmHg.
2. Rekomendasi 2: Pada kelompok usia < 60 tahun, terapi farmakologik mulai diberikan jika tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg dengan target terapi adalah tekanan darah diastolik < 90 mmHg (untuk kelompok usia 30-59 tahun).

3. Rekomendasi 3: Pada kelompok usia <60 tahun, terapi farmakologik mulai diberikan jika tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dengan target terapi adalah tekanan darah sistolik <140 mmHg.
4. Rekomendasi 4: Pada kelompok usia ≥ 18 tahun dengan gagal ginjal kronis terapi farmakologik mulai diberikan jika tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg dengan target terapi adalah tekanan darah sistolik <140 mmHg dan tekanan darah diastolik <90 mmHg.
5. Rekomendasi 5: Pada kelompok usia ≥ 18 tahun dengan diabetes melitus terapifarmakologik mulai diberikan jika tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg dengan target terapi adalah tekanan darah sistolik <140 mmHg dan tekanan darah diastolik <90 mmHg.
6. Rekomendasi 6: Pada populasi bukan kulit hitam, termasuk penderita diabetes melitus, terapi inisial dapat menggunakan diuretik-thiazide, penghambat kanal kalsium, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) atau angiotensin receptor blocker (ARB).
7. Rekomendasi 7: Pada populasi kulit hitam, termasuk penderita diabetes melitus terapi inisial dapat menggunakan diuretik-thiazide atau penghambat kanal kalsium.
8. Rekomendasi 8: Pada kelompok usia ≥ 18 tahun dengan gagal ginjal kronis terapi antihipertensi harus menggunakan ACEI atau ARB untuk memperbaiki outcome pada ginjal. (Terapi ini berlaku untuk semua pasien gagal ginjal kronis dengan

hipertensi tanpa memandang ras ataupun penderita diabetes melitus atau bukan.)

9. Rekomendasi 9: Tujuan utama dari penanganan hipertensi adalah untuk mencapai dan mempertahankan tekanan darah yang ditargetkan. Apabila target tekanan darah tidak tercapai setelah 1 bulan pengobatan maka dosis obat harus ditingkatkan atau ditambahkan dengan obat lainnya dari golongan yang sama (golongan diuretic-thiazide, CCB, ACEI, atau ARB). Jika target tekanan darah masih belum dapat tercapai setelah menggunakan 2 macam obat maka dapat ditambahkan obat ketiga (tidak boleh menggunakan kombinasi ACEI dan ARB bersamaan). Apabila target tekanan darah belum tercapai setelah menggunakan obat yang berasal dari rekomendasi 6 karena ada kontraindikasi atau diperlukan >3 jenis obat untuk mencapai target tekanan darah maka terapi antihipertensi dari golongan yang lain dapat digunakan.



Gambar II.1 Manajemen Hipertensi

II.1.6 Terapi Hipertensi

Tujuan dari manajemen tekanan darah adalah untuk mengurangi risiko penyakit kardiovaskular dan kerusakan organ target seperti infark miokard, gagal jantung, stroke, dan penyakit ginjal dengan morbiditas dan mortalitas terkait. Menargetkan tekanan darah tertentu sebenarnya tujuan yang telah dikaitkan dengan pengurangan kejadian penyakit kardiovaskular dan kerusakan organ target. Terapi hipertensi dibagi menjadi 2, yaitu : (Marie *et al*, 2016)

1. Terapi Nonfarmakologi

Terapi nonfarmakologi dari hipertensi adalah memodifikasi gaya hidup. Terapi modifikasi gaya hidup yang terdiri dari pendekatan nonfarmakologi untuk pengurangan tekanan darah dan harus menjadi bagian dari semua rencana pengobatan untuk pasien dengan hipertensi. Intervensi paling banyak dipelajari yang menunjukkan efektivitas meliputi:

a. Membatasi Diet Sodium

Dibandingkan dengan populasi umum, penurunan tekanan darah dengan membatasi asupan natrium lebih terbukti pada individu yang sensitif terhadap garam (PRA rendah), orang dengan diabetes, sindrom metabolik, atau gagal ginjal kronis, serta individu yang lebih tua dan orang berkulit hitam.

b. Diet rendah lemak dan peningkatan konsumsi sayuran dan buah-buahan. Percobaan DASH atau *Dietary Approaches to Stop Hypertension* menunjukkan bahwa diet dengan mengonsumsi tinggi buah-buahan, sayuran, dan produk susu rendah lemak, bersama dengan mengurangi asupan lemak total dan jenuh, secara signifikan mengurangi tekanan darah hanya dalam 8 minggu.

c. Penurunan berat badan pada individu yang kelebihan berat badan atau obesitas. Pengurangan berat badan hanya dengan 4,5 kg (10 lb) dapat menurunkan tekanan darah pada pasien yang kelebihan berat badan.

d. Melakukan Aktivitas Fisik Secara Teratur

Perubahan kecil dalam aktivitas fisik dapat memiliki efek yang signifikan pada tekanan darah. Secara umum, melakukan aktivitas fisik (misalnya, jalan cepat) selama 30 menit hampir setiap hari dalam seminggu akan menurunkan tekanan darah.

e. Konsumsi Alkohol yang Tidak Berlebihan.

Pengurangan asupan alkohol pada peminum berat mengurangi tekanan darah. Alkohol dapat melemahkan efek terapi antihipertensi yang kebanyakan reversibel dalam 1 sampai 2 minggu dengan asupan yang sedang.

2. Terapi Farmakologi

Secara keseluruhan, pedoman klinis saat ini memberikan dasar yang wajar untuk memandu pemilihan obat untuk individu berdasarkan tahap hipertensi mereka, komorbiditas, dan keadaan khusus. Berikut merupakan fitur-fitur utama kelas obat spesifik dan panduan rekomendasi untuk pasien dengan hipertensi (Marie *et al*, 2015)

a. Diuretik

Secara akut, diuretik menurunkan tekanan darah dengan menyebabkan diuresis. Penurunan volume plasma dan volume stroke yang terkait dengan diuresis menurunkan curah jantung dan tekanan darah (Dipiro *et al*, 2015)

1) Diuretik Tiazid

Diuretik tiazid adalah jenis diuretik yang lebih disukai untuk kebanyakan pasien hipertensi. Diuretik tiazid memobilisasi natrium dan air dari dinding arteriolar yang dapat berkontribusi menurunkan

resistensi pembuluh darah perifer dan menurunkan tekanan darah. Contoh obat diuretik tiazid adalah Indapamide dan Hydrochlorothiazide (Dipiro *et al*, 2015).

2) Loop Diuretik

Lebih kuat untuk menginduksi diuresis tetapi bukan antihipertensi yang ideal kecuali untuk penanganan edema juga diperlukan. Loops sering lebih disukai daripada tiazid di pasien dengan gagal ginjal kronik ketika perkiraan GFR kurang dari 30 mL / menit / 1,73 m². Contoh obat loop diuretik adalah Bumetanide dan Furosemide (Dipiro *et al*, 2015).

3) Diuretik Hemat Kalium

Diuretik hemat kalium adalah antihipertensi yang lemah bila digunakan sendiri dan memberikan efek aditif minimal bila dikombinasikan dengan tiazid atau loop diuretik. Contoh : Triamterene dan Spironolactone (Dipiro *et al*, 2015).

b. β -Blockers

β -Blocker hanya dianggap sebagai agen lini pertama yang tepat untuk pengobatan spesifik (misalnya, pasca-MI [infark miokard], penyakit arteri koroner). Mekanisme hipotensi β -Blocker mungkin melibatkan penurunan curah jantung melalui efek chronotropic dan inotropik negatif pada jantung dan penghambatan pelepasan renin dari ginjal. β -Blocker dibagi menjadi 2 golongan, yaitu :

1) β -Blocker Selektif

Mekanisme kerja : Mengikat baik β_1 daripada β_2 pada dosis rendah dan menyebabkan relaksasi jantung sehingga tekanan darah menurun.

Contoh obat : Atenolol, Bisoprolol dan Metoprolol .

2) β -Blocker Nonselektif

Mekanisme Kerja : Memiliki aktivitas intrinsik simpatomimetik, menyebabkan vasodilatasi dan penurunan tekanan darah.

Contoh obat : Nadolol, Nebivolol, Propranolol, Propranolol *long-acting*, dan Timolol (Marie *et al*, 2016).

c. Calcium Channel Blockers (CCBs)

Mekanisme Kerja : Menyebabkan relaksasi otot jantung dan otot halus dengan memblokir saluran kalsium tegangan tinggi, sehingga mengurangi masuknya ekstraseluler kalsium ke dalam sel. Hal ini menyebabkan vasodilatasi

dan penurunan tekanan darah yang sesuai.

Contoh obat : Verapamil, Diltiazem, Amlodipin, Nifedipin (Marie *et al*, 2016).

d. ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) Inhibitor

Mekanisme kerja : Memblokir jalur renin angiotensin I ke angiotensin II

Contoh obat : Captopril, Enalapril, Fosinopril dan Lisinopril (Dipiro *et al*, 2015).

e. ARB (Penghambat Reseptor Angiotensin II)

Mekanisme kerja : Memblokir ikatan angiotensin II ke angiotensin I.

Contoh obat : Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan (Dipiro *et al*, 2015).

f. Inhibitor Renin Langsung

Mekanisme kerja : Memblokir sistem renin-angiotensin-aldosteron pada titik aktivasi, sehingga terjadi penurunan aktivitas renin dan tekanan darah.

Contoh obat : Aliskiren (Dipiro *et al*, 2015).

g. Agonis - Pusat

Mekanisme kerja : Menstimulasi reseptor adrenergik di otak, mengurangi aliran simpatetik dari pusat vasomotor dan meningkatkan tonus vagal sehingga denyut jantung menurun.

Contoh obat : Klonidin, Guanabenz, Guanfasin, Metildopa (Dipiro *et al*, 2015).

h. Penghambat Reseptor α_1

Mekanisme kerja : Menghambat reseptor α_1 dengan Inhibisi katekolamin pada sel otot polos vaskuler perifer sehingga terjadi vasodilatasi dan penurunan tekanan darah.

Contoh obat : Prasozin, Terasozin dan Doksazosin (Dipiro *et al*, 2015).

i. Vasodilator Arteri Langsung

Mekanisme kerja : Menyebabkan relaksasi otot polos arteriolar langsung, mengaktivitasi refleksi baroreseptor sehingga terjadi peningkatan aliran simpatetik

dari pusat vasomotor, meningkatkan denyut jantung, meningkatkan curah jantung dan pelepasan renin dan terjadi vasodilatasi (Dipiro *et al*, 2015).

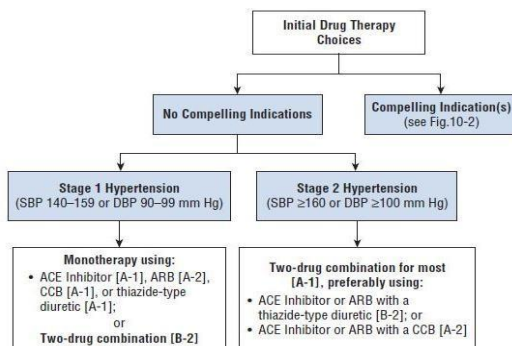
Contoh obat : Isosorbide dinitrate, Hydralazine, Minoxidil (Marie *et al*, 2016).

j. Perifer Simpatik Inhibitor

Mekanisme kerja : Mengosongkan norepinefrin dan memblok transpor norepinefrin ke granul penyimpanan menyebabkan Resistensi perifer dan tekanan darah turun.

Contoh obat : Reserpin (Dipiro *et al*, 2015).

Berikut merupakan first-line terapi dari hipertensi : (Dipiro *et al*, 2015)



Gambar II.2 Firstline Therapy Hipertensi

II.2 Efektivitas Terapi Obat

Terapi yang efektif jika bekerja dalam kehidupan nyata dalam keadaan yang tidak ideal. Dalam kehidupan nyata, obat-obatan akan digunakan dalam dosis dan frekuensi yang tidak pernah dipelajari dan pada kelompok pasien yang tidak pernah dinilai dalam uji coba. Obat-obatan akan digunakan dalam kombinasi dengan obat lain yang belum diuji untuk interaksinya. Sehingga, efektivitas dapat didefinisikan sebagai sejauh mana obat mencapai efek yang diinginkan dalam pengaturan klinis yang biasa. Hal ini dapat dievaluasi melalui studi observasional tentang praktik nyata. Hal ini memungkinkan praktik untuk dinilai secara kualitatif maupun kuantitatif (John, 2000).

Faktor yang mempengaruhi efektivitas obat adalah :

1. Sifat fisikokimia bahan obat, terutama sifat stereokimia dan kelarutannya
2. Besar partikel
3. Sediaan obat
4. Dosis
5. Rute pemberian obat
6. Waktu kontak dengan permukaan absorpsi
7. Besar permukaan yang mengabsorpsi
8. Nilai pH dalam darah yang mengabsorpsi
9. Integritas membran
10. Aliran darah organ yang mengabsorpsi.