

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

2.1.1 Pengertian Hipertensi

Tekanan darah baik itu sistolik dan diastolik yang stabil lebih dari 140/90 mmHg dikenal sebagai hipertensi. Tekanan sistolik 140 mmHg menunjukkan tekanan yang berada di pembuluh arteri saat jantung bekerja, dan tekanan diastolik 90 mmHg menunjukkan tekanan di pembuluh arteri saat jantung berelaksasi. Organisasi Kesehatan Dunia menyatakan bahwa tekanan darah normal adalah di bawah 135/85 mmHg (Setyoningsih & Zaini, 2020).

2.1.2 Etiologi

Hipertensi terdiri dari hipertensi sekunder (renal) dan hipertensi primer (esensial). Hipertensi primer juga dikenal sebagai hipertensi idiopatik karena hipertensi jenis ini tidak diketahui apa penyebabnya (Kayce et al., 2015). Hampir 90% pasien hipertensi primer. Hipertensi adalah penyebab penyakit kardiovaskuler seperti gagal jantung, stroke, jantung koroner, dan gagal ginjal, yang jika tidak ditangani dapat mengakibatkan kematian. Oleh karena itu, perawatan primer sangat penting untuk penyakit ini. Banyak faktor dapat menyebabkan hipertensi, seperti gen, sistem renin angiotensin, hiperaktivitas susunan saraf simpatetis, kelainan dalam kalsium (Ca) intraseluler dan ekstraksi natrium (Na), seluler, dan faktor lainnya dari gaya hidup seperti mengonsumsi makanan kurang sehat, mengonsumsi alkohol, dan merokok (Setyoningsih & Zaini, 2020). Sementara Hipertensi yang disebabkan oleh kondisi lain, seperti batu ginjal atau tumor ginjal, disebut hipertensi sekunder (Hartiwan et al., 2018).

2.1.3 Patofisiologi

Patofisiologi hipertensi terjadi dimana proses enzim pengonversi angiotensin I (ACE) untuk menghasilkan angiotensin II dari angiotensin I adalah dasar patofisiologi hipertensi. ACE merupakan peran utama secara fisiologis untuk mengatur tekanan darah. Angiotensinogen, yang dibuat hati, ditemukan dalam

darah. Di paru-paru, ACE mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Di sel JG ginjal, renin disintesis dan disimpan dalam bentuk tidak aktif yang disebut prorenin. Sel JG adalah sel otot polos termodifikasi yang berada di proksimal glomerulus di dinding arteriol aferen. Respons bawaan ginjal melepaskan renin ketika tekanan arteri turun. Ada dalam darah, angiotensin II adalah vasokonstriktor yang sangat kuat dengan dua efek utama, meningkatkan tekanan arteri. Cara pertama angiotensin II meningkatkan tekanan arteri adalah vasokonstriksi, yang terutama terjadi pada arteriol dan lebih jarang pada vena. Cara kedua adalah dengan mengurangi ekskresi garam dan air dari ginjal. Vasopresin, juga disebut hormon antidiuretik (ADH), adalah vasokonstriktor paling kuat di tubuh. Ini karena vasopresin bahkan lebih kuat sebagai vasokonstriktor daripada angiotensin. Meskipun dibuat di hipotalamus, bahan ini pergi ke kelenjar hipofisis posterior melalui pusat akson saraf sebelum akhirnya dilepaskan ke dalam darah. Sel zona glomerulus pada korteks adrenal menghasilkan sekresi aldosteron yang berperan penting dalam mengatur keseimbangan atau reabsorpsi natrium (Na^+) dan kalium (K^+) pada tubulus ginjal. Aldosteron bekerja sebagian besar di sel utama saluran pengumpul kortikal. Aldosteron dapat meningkatkan reabsorpsi natrium dan sekresi kalium secara bersamaan melalui mekanisme kerja yang melibatkan stimulasi pompa natrium-kalium ATPase di sisi basolateral membran saluran pengumpul kortikal. Selain itu, aldosteron meningkatkan permeabilitas membran luminal terhadap natrium (Sylvestris, 2017).

2.1.4 Klasifikasi Hipertensi

Tekanan darah di golongkan kedalam empat kategori, yaitu kategori normal, prehipertensi, hipertensi stage 1 dan hipertensi stage 2. Penelitian yang dilakukan oleh Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of Hypertension (JNC 7) terhadap tekanan darah pada orang dewasa dibagi menjadi empat kelompok seperti terlihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2. 1. Klasifikasi Tekanan Darah pada Dewasa Usia ≥ 18 Tahun (Setyoningsih & Zaini, 2020)

Klasifikasi	Sistol (mmHg)		Diastol (mmHg)
Normal	<120	Dan	<80
Prehipertensi	120 - 139	Atau	80 - 89
Hipertensi stage 1	140 - 159	Atau	90 - 100
Hipertensi stage 11	≥ 160	Atau	≥ 100

Keterangan:

TDS : Tekanan Darah Sistolik

TDD : Tekanan Darah Diastolik Klasifikasi tekanan darah juga dilakukan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan International Society of Hypertension (ISH). Namun klasifikasi

2.1.5 Tanda Dan Gejala Hipertensi

Hipertensi merupakan penyakit yang diam dan mematikan (*Silent killer*) , dengan gejala yang beragam pada masin-masing individu dan terkadang menyerupai gelaja pada penyakit lainnya. Hal ini menyebabkan banyak orang tidak menyadari dirinya mengidap hipertensi sampai tekanan darahnya diperiksa (Lisni et al., 2020).

Gejala penyakit yang sering terjadi pada sebagian orang yang menderita hipertensi, diantaranya yaitu sakit kepala, gelisah, jantung berdebar-debar, mimisan, sulit tidur, sulit bernapas, mudah tersinggung, dan tinitus, membungkuk, berdebar-debar, dan sering buang air kecil di malam hari. Gejala lain yang dialami oleh komplikasi hipertensi yaitu gangguan penglihatan, saraf, jantung, ginjal, kejang yang disebabkan oleh otak (serebral), pendarahan pada pembuluh darah otak, sehingga menyebabkan kelumpuhan dan perubahan kesadaran pikiran, yang dapat berlanjut hingga koma (Widiyanto et al., 2020).

2.1.6 Penatalaksanaan Pasien Hipertensi

Dalam penatalaksanaan pengobatan hipertensi, dilakukan tujuan untuk mengurangi risiko tekanan darah tinggi dan pengobatannya. Hipertensi dapat diobati dengan cara farmakologis (pengobatan) atau nonfarmakologis (perubahan gaya hidup). Banyak pedoman menganjurkan untuk menerapkan gaya hidup sehat, seperti menurunkan berat badan, mengurangi konsumsi garam, berolahraga secara teratur, berhenti konsumsi alkohol, dan berhenti merokok. Dalam pengobatan hipertensi, berfungsi untuk mengubah perilaku pasien yang sakit sehingga mereka dapat mencegah penyakit atau mengurangi risiko penyakit (Damayantie et al., 2018).

2.1.7 Terapi Non Farmakologi

Hipertensi dapat dicegah dan dikontrol dengan berbagai upaya non-obat yaitu dengan perubahan gaya hidup sehat seperti berolahraga dengan teratur, menurunkan berat badan yang berlebih, membatasi asupan garam dalam makanan sehari-hari, mengonsumsi makanan rendah lemak, mengurangi atau menghindari konsumsi alkohol, menghentikan kebiasaan merokok, dan mengelola stres dengan mempraktikkan teknik relaksasi (Iqbal & Handayani, 2022).

2.1.8 Terapi Farmakologi

Hipertensi stadium I diobati dengan satu jenis obat. Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi), angiotensin II receptor blockers (ARB), dan calcium channel blockers (CCB) adalah salah satu obat yang dapat dipilih selain thiazid. Pada penelitian ini, Thiazid jarang diresepkan untuk penderita hipertensi. Pasien yang menderita hipertensi stadium I sebagian besar menerima golongan ARB dan CCB yang diresepkan sebagai obat terapi tunggal (keduanya sebesar 41,67%). Pasien dengan hipertensi stadium II menerima terapi dengan kombinasi dua obat, yaitu thiazid dengan ACEi, ARB, BB, atau CCB. Namun, hasil penelitian menunjukkan ketidaksesuaian karena sebagian besar pasien dengan hipertensi stadium II menerima CCB sebagai terapi tunggal (44,12%). (Gularso et al., 2019). Terapi menggunakan obat-obatan bertujuan untuk menyeimbangkan tekanan darah

pasien. Jika dalam satu bulan setelah terapi target untuk tekanan darah pasien tidak tercapai, maka dosis obat pertama dapat ditingkatkan atau obat kedua dapat diganti dari kelas obat yang disarankan. Jika TDS lebih dari 160 mmHg dan/atau TDD lebih dari 100 mmHg atau TDS lebih dari 20 mmHg atau TDD lebih dari 10 mmHg di atas target, terapi kombinasi dapat digunakan sebagai terapi awal. Kombinasi 3 obat dapat diberikan jika dengan 2 kombinasi obat target terapi tetap tidak tercapai. Jika terapi menggunakan obat lini pertama (tiazid, CCB, ACEi, dan ARB) tidak tercapai, jenis obat alternatif untuk hipertensi dapat digunakan (Yulanda, 2017):

1. Golongan Diretik

a. Direuretik Tiazid

Dibandingkan dengan jenis antihipertensi lainnya, diuretik tiazid adalah pengobatan utama untuk hipertensi yang bertahan lebih lama. Diuretik dapat mengurangi resiko komplikasi penyakit dengan hipertensi seperti penyakit jantung, stroke, serangan jantung, dan kematian, sehingga obat ini digunakan secara berkelanjutan. Beberapa obat golongan tiazid yang digunakan untuk mengobati hipertensi diantaranya hidroklortiazid, klortiazid, metozalone dan inapamide. Empat tiazid yang paling banyak digunakan dalam pengobatan hipertensi adalah hidroklorotiazid dan klorthalidon. Pasien yang memiliki penyakit ginjal parah dan tidak memberikan efek terapi dengan golongan tiazid lain, biasanya diresepkan dengan metolazone. Kekurangan air dan elektrolit, penurunan volume darah, dan penurunan tekanan jantung terjadi karena efek diuretik tiazid yang menghambat ginjal untuk menyerap natrium dan klorida. Diuretik menurunkan tekanan darah dalam jangka panjang dengan melebarkan pembuluh darah. Jika dibandingkan dengan hidroklorotiazid, klorthalidon lebih efektif (2 kali lipat) dan bertahan lebih lama (dalam 24 hingga 72 jam daripada 6-12 jam).

b. Loop Diuretik

Obat golongan diuretik memiliki mekanisme kerja yang poten yaitu bekerja pada bagian asenden epitel tebal dengan melakukan penghambatan transpor Na^+ , K^+ , Cl^- dan melakukan reabsorpsi terhadap air dan

elektrolit. Orang yang mengalami gangguan ginjal yang parah lebih banyak diresepkan menggunakan diuretik.

c. Diuretik Hemat Kalium

Bersama dengan ACE inhibitor, ARB, beta-blocker, NSAID, atau suplemen kalium, diuretik hemat kalium dapat memberikan efek samping pada pasien dengan penyakit insufisiensi ginjal yaitu berupa hiperkalemia. Hindari penggunaan diuretik hemat kalium jika kreatinin serum pasien $> 2,5$ mg/dL.

Tabel 2. 2. Diuretik Tipe Tiazid

Golongan	Nama Generik	Dosis (mg/hari)
Diuretik tiazid	<i>Chlorthalidone</i>	12,5-25 mg
	<i>Hydrochlorothiazide</i>	12,5-50 mg
	<i>Indapamide</i>	1,25-2,5 mg
	<i>Metolazone</i>	2,5-5 mg
Loop diuretik	<i>Bumetanide</i>	0,5-2
	<i>Furosemide</i>	20-80
	<i>Torsemide</i>	2,5-10
Diuretik hemat kalium	<i>Eplerenone</i>	50-100 mg
	<i>Spironolactone</i>	25-50 mg

2. Golongan *Calcium Channel blocker* (CCB)

Amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine extended-release, nifedipine long-release, dan nisoldipine adalah beberapa contoh penghambat saluran kalsium (CCB) yang mana digunakan untuk mengobati hipertensi. Mekanisme kerja CCB yaitu dengan menembus sel otot pembuluh darah dan mengikat dengan saluran kalsium. Akibatnya, ini menyebabkan pembuluh darah menjadi lebih lebar, atau vasodilatasi. Hal ini mengurangi tekanan darah dan ketegangan jantung. Efek samping yang mungkin terjadi diantaranya yaitu sakit kepala, kemerahan, pusing, dan pembengkakan yang terjadi pada bagian kaki dan lengan. Nyeri dada, yang muncul saat mulai menggunakan CCB, adalah efek samping yang paling umum.

Tabel 2. 3. Dosis Calcium Channel Blocker (CCB)

Nama Generik	Dosis (mg / hari)
<i>Amlodipine</i>	2.5-10 mg
<i>Felodipine</i>	2.5-10 mg
<i>Isradipine sustained-release</i>	5- 10 mg
<i>Nicardipine sustained-release</i>	60-90 mg
<i>Nifedipine long-acting</i>	30-39 mg
<i>Nisoldipine</i>	17 – 34 mg

3. Golongan *Angiotensin – Converting Enzyme Inhibitor* (ACE) dan *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB)

Dalam pengobatan hipertensi, yang termasuk kedalam golongan angiotensin-converting enzim inhibitor (ACEi) dan angiotensin II receptor blockers (ARB) diantaranya yaitu benazepril, enalapril, captopril, fosinopril, lisinopril, perindopril, moexipril, ramipil, quinapril, dan trandolapril. Mekanisme kerja dari obat ini yaitu dengan menghentikan enzim yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, ACEi menghentikan produksi angiotensin II. Angiotensin II merupakan hormon yang dapat menyebabkan penyempitan pada pembuluh darah. Pada gilirannya, angiotensin II merangsang pelepasan hormon aldosteron, yang dapat menahan kandungan natrium dan air dalam tubuh, yang menyebabkan pembuluh darah menyempit dan tekanan darah meningkat. Dengan menghentikan produksi angiotensin II, ACEi dapat mengurangi tekanan darah dan mencegah kematian pada pasien dengan gagal jantung, serangan jantung, dan semua orang yang memiliki risiko tinggi mengalami komplikasi jantung. Pada pasien diabetes, ACEi dan ARB terbukti dapat mengurangi proteinuria, yang merupakan tingkat protein yang berlebihan dalam urin. Efek samping ACEi termasuk batuk pada dua minggu pertama. Dalam kasus seperti ini, pengobatan harus dihentikan dan batuk akan hilang dalam minggu. Efek samping umum yang terjadi diantaranya tekanan darah rendah, penurunan laju filtrasi glomerulus (tes yang memeriksa fungsi

ginjal) dan sakit kepala. Risiko angioedema dan kadar kalium yang tinggi adalah efek samping yang serius dari acei. Terapi acei untuk hipertensi sebaiknya tidak diberikan kepada pasien dengan riwayat angioedema akibat acei. Karena wanita hamil lebih rentan terhadap komplikasi janin, terapi acei sebaiknya tidak digunakan (Bell Kayce et al., 2014). Azilsartan, eprosartan, candesartan, irbesartan, olmesartan, losartan, telmisartan, dan valsartan adalah contoh terapi ARB untuk hipertensi. Mirip dengan ACEi, kelompok ini memiliki kemampuan untuk menghentikan dampak angiotensin terhadap tekanan darah, tetapi ARB justru menghambat produksi angiotensin II daripada mencegahnya. Akibatnya, angiotensin II harus berikatan dengan reseptornya agar dapat berfungsi. Peningkatan tekanan darah tidak dipengaruhi oleh angiotensin II. Untuk pengobatan hipertensi, ARB dan ACEi tidak boleh digunakan bersamaan karena mekanisme kerja yang sama. (Bell Kayce *et al.*, 2014).

Tabel 2. 4. Dosis Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor (ACEi)

Nama Generik	Dosis (mg / hari)
Benazepril	20 – 80 mg
Captopril	25-50 mg
Enalapril	2,5-40 mg
Fosinopril	10-80 mg
Lisinopril	10-40 mg
Moexipril	7,5-30 mg
Perindopril	4-16 mg
Quinapril	10-80 mg
Ramipril	2,5-20 mg
Trandolapril	1-8 mg

Tabel 2. 5. Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)

Nama Generik	Dosis (mg / hari)
Azilsartan	40-80 mg
Candesartan	8-32 mg
Eprosartan	400-800 mg
Irbesartan	150-300 mg
Losartan	25-100 mg
Olmesartan	20-40mg
Telmisartan	20-80mg
Valsartan	80-320 mg

4. Golongan *Beta-Blocker*, *Aldosteron Antagonist*, *Alpha- Blocker*, dan *Direct Renin Inhibitors*

Beta blocker, merupakan obat yang digunakan untuk terapi pada pasien yang mengalami tekanan darah tinggi. Obat ini memiliki mekanisme kerja yaitu dengan menghentikan aktivasi reseptor beta pada jantung. Stimulasi reseptor beta meningkatkan irama detak jantung, dan memblokir reseptor beta, kemudian memberi tekanan pada jantung, mengurangi tekanan pada jantung dan menurunkan tekanan darah. Karena beta-blocker merupakan terapi lini kedua, beta-blocker tidak diindikasikan sebagai pengobatan lini pertama untuk hipertensi. Penelitian menunjukkan bahwa beta-blocker dapat memberikan risiko serangan jantung dan stroke (misalnya, 4. 444 serangan jantung dan stroke baru-baru ini) bila digunakan pada pasien tanpa indikasi khusus untuk pengobatan tekanan darah tinggi. Menurut pedoman JNC 8, jika terapi lini pertama tidak efektif, maka penggunaan beta-blocker harus dimulai. Namun, jika pasien mempunyai gejala yang mendesak (stroke atau serangan jantung), beta-blocker harus digunakan sebagai terapi lini pertama.

Terapi lini kedua hipertensi menggunakan antagonist aldosteron. Spironolakton dan eplerenon adalah antagonist aldosteron yang menghambat fungsi aldosteron, yang meningkatkan aliran darah, meningkatkan penyerapan garam dan air oleh ginjal, meningkatkan tekanan darah, dan

menurunkan tekanan darah. Menghambat aldosteron menurunkan tekanan darah dan menurunkan tekanan darah (Kayce et al., 2015) penghambat alfa-1, alfa-2 sentral, dan renin langsung. Tekanan darah turun karena pembuluh darah kecil terbuka, yang dilakukan oleh antagonist alfa-1 seperti doxazosin, prazosin, dan terazosin. Dalam sebuah studi yang membandingkan doxazosin dengan obat antihipertensi lain, ditemukan bahwa doxazosin dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular dan gagal jantung. Oleh karena itu, penghambat alfa-1 sebaiknya tidak digunakan sebagai terapi utama. Doxazosin menyebabkan gagal jantung dan kejadian kardiovaskular dalam studi yang membandingkannya dengan obat antihipertensi lain; obat ini mempertahankan pembuluh darah kecil terbuka dan menurunkan tekanan darah. Oleh karena itu, penghambat alfa-1 tidak seharusnya digunakan sebagai terapi utama. Terakhir, pengobatan hipertensi harus menggunakan antagonis alfa-1 sebagai pilihan terakhir. Vasodilator seperti minoxidil dan hydralazine melebarkan pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah.

Tabel 2. 6. Beta-Blocker

Nama generik
Atenolol
Bisoprolol
Betaxolol
Metoprolol tartrate
Metoprolol succinate extended Release
Nadolol
Propranolol
Timolol
Acebutolol
Penbutolol
Pindolol
Carvedilol

Tabel 2. 7. Other Secondary Hipertension Treatment

Nama Generik
Spironolactone
Eplerenone
Aliskerin
Clonidine
Guanfacine
Methyldopa
Doxazosin
Prazosin
Terazosin
Minoxidil
Hydralazine

2.2 Interaksi Obat

2.2.1 Definisi Interaksi Obat

Interaksi obat merupakan interaksi yang terjadi jika dalam terapi menggunakan kombinasi dua obat atau lebih yang dikonsumsi secara bersamaan. Interaksi obat merupakan masalah terkait obat (DRPs) yang dapat menjadi pengaruh terkait bagaimana respon tubuh terhadap pengobatan. Interaksi obat dapat memberikan peningkatan atau penurunan efek terapi yang dapat mempengaruhi juga terhadap hasil pengobatan pasien (Mahamudu et al., 2017).

2.2.2 Mekanisme Interaksi Obat

Mekanisme interaksi obat dapat terjadi dengan beberapa cara, yaitu interaksi farmasi (ketidak cocokan), interaksi farmakokinetik dan secara farmakodinamik.

- 1). Interaksi farmasi: Interaksi farmasi, juga dikenal sebagai ketidak sesuaian farmasi, interaksi ini dapat bersifat langsung maupun bersifat fisik atau kimia, seperti pengendapan, perubahan warna atau tidak terlihat, yang pada gilirannya

menyebabkan tidak aktifnya obat. Contohnya seperti interaksi karbenisilin dengan gentamisin menyebabkan inaktivasi; interaksi fenitoin yang mengendap dengan larutan dekstrosa 5%, dan interaksi amfoterisin B mengendap dengan larutan NaCl fisiologis.

- 2). Interaksi farmakokinetik: : Interaksi yang dapat terjadi pada proses farmakokinetik dalam tubuh yaitu absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME). Interaksi ini dapat menurunkan atau meningkatkan konsentrasi obat dalam plasma. Interaksi ini terjadi karena perbedaan sifat fisikokimia yang memberikan sifat farmakokinetik, maka kondisi farmakokinetik suatu obat tidak dapat diekstrapolasi (diterapkan) pada obat lain, meskipun masih termasuk dalam kelas terapi yang sama. berbeda telurnya, penghambat HS lainnya tidak memiliki interaksi farmakokinetik yang umum dengan suksitidin; Antihistamin non-sedasi lainnya tidak berinteraksi dengan terfenadine dan acetimisol.
- 3). Interaksi farmakodinamik: Interaksi farmakodinamik terjadi ketika obat mulai bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja, atau sistem fisiologis yang sama dengan cara yang memungkinkan efek tambahan, baik itu sinergis, atau antagonis tanpa mengubah kadar plasma atau profil farmakokinetik lainnya. Karena klasifikasi obat didasarkan pada efek farmakodinamiknya, interaksi farmakodinamik biasanya dapat diperluas ke obat lain dalam kelas yang sama dengan obat yang berinteraksi. Selain itu, interaksi farmakodinamik umumnya dapat diprediksi, sehingga jika mekanisme kerja masing-masing obat diketahui, interaksi ini dapat dihindari. (Gitawati, 2008).

2.2.3 Tingkat Keparahan Interaksi Obat

Interaksi diklasifikasikan menjadi mayor, moderat, dan minor berdasarkan tingkat keparahan. Interaksi mayor dapat menyebabkan kerusakan parah pada organ atau bahkan kematian. Interaksi moderat dapat menyebabkan efek sedang dan membutuhkan terapi tambahan. Karena efeknya lebih ringan, tingkat keparahan yang lebih rendah harus ditangani dengan sebaik mungkin (Parulian & Listyanti, 2019).