

**ANALISIS HUBUNGAN ANTARA EFEK SAMPING  
ANTI HIPERTENSI DENGAN HASIL TERAPI  
DI RSAU dr. M. SALAMUN**

**LAPORAN TUGAS AKHIR**

**Irma Febrianti**

**12151020**



**UNIVERSITAS BHAKTI KENCANA  
FAKULTAS FARMASI  
PROGRAM STUDI STRATA I FARMASI  
BANDUNG  
2019**

**ANALISIS HUBUNGAN ANTARA EFEK SAMPING  
ANTI HIPERTENSI DENGAN HASIL TERAPI  
DI RSAU dr. M. SALAMUN**

**LAPORAN TUGAS AKHIR**

Digunakan untuk memenuhi persyaratan kelulusan  
Program Strata Satu

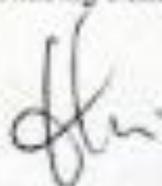
**Irma Febrianti**

**12151020**

**Bandung, Juli 2019**

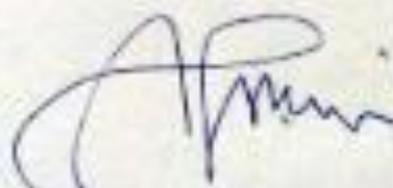
**Menyetujui,**

**Pembimbing Utama**



**(Demi Iskandar, M PH., Apt)**

**Pembimbing Serta**



**(Drs. Akhmad Priyadi, M.M., Apt)**

## **ABSTRAK**

### **ANALISIS HUBUNGAN ANTARA EFEK SAMPING ANTIHIPERTENSI DENGAN HASIL TERAPI DI RSAU dr. M. SALAMUN**

**OLEH ;  
IRMA FEBRIANTI  
12151020**

Prevalensi hipertensi di Indonesia terjadi peningkatan menjadi 34,1% di tahun 2018 dibandingkan dengan tahun 2013. Menurut hasil Rikesdas 2018 diketahui beberapa alasan seseorang dengan penyakit hipertensi tidak rutin minum obat dan tidak minum obat adalah salah satunya sebanyak 4,5% karena tidak tahan efek samping obat. Sehingga hal tersebut memungkinkan dapat mempengaruhi terhadap ketercapaian tekanan darah. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji hubungan antara efek samping antihipertensi terhadap hasil terapi yaitu tekanan darah. Penelitian ini merupakan penelitian observasional bersifat analitik menggunakan desain potong lintang, dengan sumber data sekunder dari rekam medis. Subjek penelitian adalah pasien hipertensi yang memenuhi kriteria inklusi. Data dianalisis secara bivariate untuk menentukan hubungan antara efek samping antihipertensi dengan hasil terapi yaitu tekanan darah dengan sebelumnya melakukan uji asumsi normalitas. Hasil analisis bivariat antara efek samping dengan tekanan darah menunjukkan ( $p > 0.05$ ) yang berarti tidak ada hubungan, yaitu ditunjukkan dengan nilai untuk sistol  $p = 0.889$  dan untuk diastol  $p = 0.552$ . Berdasarkan hasil analisis dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara efek samping antihipertensi dengan hasil terapi yaitu tekanan darah.

**Kata Kunci:** Efek samping, Tekanan Darah, Hasil Terapi

## **ABSTRACT**

### **ANALYSIS OF RELATIONSHIP BETWEEN ANTIHIPERTENSIVE SIDE EFFECTS WITH THERAPY RESULTS IN RSAU dr. M. SALAMUN**

**By:**

**IRMA FEBRIANTI**

**12151020**

*The prevalence of hypertension in Indonesia has increased to 34.1% in 2018 compared to 2013. According to the results of the 2018 Health Research Center it is known that some of the people with non-routine hypertension who take medicine and who do not take medication are 4.5% because they cannot stand the effects side of the drug. So that it is possible to influence the achievement of blood pressure. The purpose of this study was to examine the relationship between antihypertensive side effects on therapeutic outcomes, namely blood pressure. This research is an observational analytic study using cross sectional design, with secondary data sources from medical records. The research subjects were hypertensive patients who met the inclusion criteria. The data were analyzed bivariate to determine the relationship between antihypertensive side effects with the results of therapy, namely blood pressure by previously testing the assumption of normality. The results of bivariate analysis between side effects and blood pressure showed ( $p > 0.05$ ) which means there was no relationship, which is indicated by the value for systole  $p = 0.889$  and for diastole  $p = 0.552$ . Based on the results of the analysis it can be concluded that there is no relationship between antihypertensive side effects with the results of therapy, namely blood pressure.*

**Keywords:** *Side effects, Blood Pressure, Therapeutic Results*

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji bagi Allah SWT yang karena rahmat dan kasih sayang-Nya akhirnya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “analisis hubungan antara efek samping antihipertensi dengan hasil terapi” dengan baik. Sholawat dan salam semoga selalu tercurah kepada Rasulullah SAW beserta keluarga, sahabat, tabi’in dan pengikutnya hingga akhir zaman.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi. Walaupun penulis banyak menemukan hambatan, tantangan dan rintangan, akan tetapi berkat bantuan dan dorongan dari berbagai pihak akhirnya skripsi ini dapat diselesaikan. Oleh karena itu, penulis menyampaikan rasa terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

1. H. Mulyana, SH., M.Pd., MH.Kes selaku ketua yayasan Adhi Guna Kencana;
2. Dr. Entris Sutrisno, MH.Kes., Apt selaku ketua Sekolah Tinggi Farmasi Bandung;
3. Deni Iskandar, MPH., Apt selaku pembimbing utama;
4. Drs. Akhmad Priyadi M.M., Apt selaku pembimbing serta;
5. Seluruh dosen dan guru-guru yang telah mengajar hingga akhirnya saya dapat menyelesaikan pendidikan saya;
6. Orang tua dan keluarga yang selalu mendukung dengan do’a dan materi;
7. Untuk suami Yogi Megantara yang selalu mendukung dalam bentuk sikap, doa dan materi;

8. Teman-teman yang selalu membantu dan mendukung hingga akhirnya tugas akhir ini dapat terselesaikan.

Semoga segala amal baik yang telah diberikan dapat menjadi tambahan amal ibadah yang mendapat ridho Allah SWT, Aamiin.

Penulis sadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun guna perbaikan karya tulis ini pada masa yang akan datang. Semoga penelitian ini bermanfaat bagi perkembangan farmasi klinik di Indonesia.

Bandung, Juli 2019

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>ABSTRAK.....</b>	<b>i</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>ii</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>x</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah.....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Tujuan.....</b>	<b>4</b>
<b>1.4 Manfaat Penelitian .....</b>	<b>4</b>
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Hipertensi.....</b>	<b>5</b>
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Klasifikasi hipertensi .....	5
2.1.3 Etiologi .....	6
2.1.3.1 Hipertensi primer ( <i>essensial atau idiopatik</i> )....	6
2.1.3.2 Hipertensi Sekunder .....	7
2.1.4 Patofisiologi.....	8
2.1.4.1 Tekanan Darah Arteri .....	8
2.1.4.2 Mekanisme Humoral .....	9
2.1.4.3 Neuronal Regulation.....	12
2.1.4.4 Komponen Autoregulatory Peripheral.....	13
2.1.4.5 Mekanisme Endothelial Vaskular .....	14

2.1.4.6	Elektrolit .....	15
2.1.5	Gejala Klinis .....	16
2.1.6	Diagnosis .....	16
2.1.7	Terapi Non Farmakologi.....	18
2.1.8	Terapi Farmakologi .....	18
<b>2.2</b>	<b>Efek Samping .....</b>	<b>24</b>
2.2.1	Definisi Efek Samping.....	24
2.2.2	Mengurangi Risiko Efek Samping .....	25
2.2.3	Klasifikasi Efek Samping Obat (ESO).....	26
<b>BAB IIIMETODOLOGI PENELITIAN.....</b>		<b>28</b>
<b>BAB IVDESAIN PENELITIAN.....</b>		<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>Kerangka Penelitian .....</b>	<b>29</b>
<b>4.2</b>	<b>Penelusuran Pustaka .....</b>	<b>29</b>
<b>4.3</b>	<b>Penetapan Kriteria Pasien.....</b>	<b>30</b>
4.3.1	Kriteria Inklusi.....	30
<b>4.4</b>	<b>Pengambilan dan Pengumpulan Data .....</b>	<b>30</b>
<b>4.5</b>	<b>Metode Analisis .....</b>	<b>31</b>
4.5.1	Sumber Data, Variabel, dan Jenis Data .....	31
<b>4.6</b>	<b>Analisis Kualitatif .....</b>	<b>31</b>
<b>4.7</b>	<b>Analisis Statistik.....</b>	<b>33</b>
4.7.1	Analisis Bivariat.....	33
<b>4.7</b>	<b>Pengambilan Kesimpulan dan Saran .....</b>	<b>33</b>
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>		<b>34</b>
<b>5.1</b>	<b>Deskriptif Penelitian dan Sampel .....</b>	<b>34</b>
5.1.1	Karakteristik Subyek Penelitian.....	35
<b>5.2</b>	<b>Parameter Klinis .....</b>	<b>36</b>
5.2.1	SOAP .....	36

5.2.2	Tekanan Darah .....	40
5.2.3	Analisis Efek Samping .....	41
<b>5.3</b>	<b>Gambaran Penggunaan Obat .....</b>	<b>43</b>
5.3.1	Generik, Generik Bermerk, Paten .....	43
5.3.2	Penggunaan Antihipertensi .....	44
<b>5.4</b>	<b>Metode Analisis .....</b>	<b>49</b>
5.4.1	Sumber Data dan Penyiapan Data .....	49
5.4.2	Analisis Korelasi .....	50
<b>BAB VI</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>54</b>
<b>6.1</b>	<b>Kesimpulan .....</b>	<b>54</b>
<b>6.2</b>	<b>Saran .....</b>	<b>54</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>.....</b>	<b>55</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>.....</b>	<b>59</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Kriteria Penyakit Hipertensi .....	6
Tabel 5.1. Karakteristik Subyek Penelitian .....	35
Tabel 5.2. Data Anamnesis Pasien .....	36
Tabel 5.3. Data Pemeriksaan Penunjang .....	37
Tabel 5.4. Penegakkan Diagnosa Pasien .....	38
Tabel 5.5. Perencanaan Pengobatan .....	39
Tabel 5.6. Rata-rata Nilai Parameter Klinis.....	40
Tabel 5.7. Data Obat Diduga Penyebab Keluhan .....	42
Tabel 5.8. Presentase Kejadian Keluhan Berdasarkan Zat Aktif .....	42
Tabel 5.9. Generik, Generik Bermerk, Paten.....	44
Tabel 5.10. Kelas Terapi dan Golongan Obat .....	45
Tabel 5.11. Penggunaan Obat Antihipertensi .....	47
Tabel 5.12. Hasil Analisis Korelasi Pearson .....	52

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Algoritma Hipertensi .....	17
Gambar 4.1. Kerangka Penelitian.....	29
Gambar 5.1. Jumlah Kunjungan dan Pasien Per Bulan .....	34
Gambar 5.2. Rata-rata Tekanan Darah Per Bulan .....	40
Gambar 5.3. Hasil Uji Normalitas .....	51

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran A. Surat Persetujuan Izin Penelitian.....	60
Lampiran B. Hasil Analisis Normalitas Sistol dan Diastol .....	61
Lampiran C. Hasil Analisis Korelasi.....	62
Lampiran D. Data Pre Analisis.....	63

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah tinggi arteri (BP) yang terus menerus. Hipertensi adalah ketika nilai sistolik tekanan darah >140 mmHg dan tekanan darah diastolik >90 mmHg (Dipiro *et.al*, 2015). Hipertensi atau tekanan darah tinggi merupakan kondisi yang paling umum terjadi pada orang dewasa dibandingkan dengan masalah kesehatan yang lainnya dan merupakan faktor risiko dari penyakit kardiovaskular (Yosida, 2016).

Hampir 1 milyar orang diseluruh dunia memiliki tekanan darah tinggi. Hipertensi adalah salah satu penyebab utama kematian dini diseluruh dunia. Di tahun 2020 sekitar 1,56 miliar orang dewasa akan hidup dengan hipertensi. Hipertensi membunuh hampir 8 miliar orang setiap tahun di dunia dan hampir 1,5 juta orang setiap tahunnya di kawasan Asia Timur-Selatan. Sekitar sepertiga dari orang dewasa di Asia Timur-Selatan menderita hipertensi (WHO, 2015).

Prevalensi hipertensi di Indonesia sendiri yaitu sebesar 25,8% pada tahun 2013, dan terjadi peningkatan pada tahun 2018 yaitu menjadi sebesar 34,1%. Prevalensi hipertensi berdasarkan diagnosis dokter atau riwayat minum obat antihipertensi pada penduduk umur >18 tahun terbanyak terdapat di provinsi Sulawesi Utara sebesar 13,5% dan terendah berada di provinsi papua sebanyak 4,7% (Kemenkes RI, 2018). Sedangkan prevalensi berdasarkan diagnosis dokter menurut karakteristik terbesar diderita oleh perempuan dengan

presentase 36,9% dan pada laki-laki sebesar 31,3%. Tetapi yang terdiagnosis oleh tenaga kesehatan dan/atau riwayat minum obat hanya sebesar 54,4% dengan presentase tidak rutin minum obat sebesar 32,3% dan tidak minum obat sebesar 13,3%. (Kemenkes RI, 2018).

Menurut *Joint National Committe VIII* tahun 2014, Pengobatan hipertensi direkomendasikan lima golongan obat hipertensi yaitu obat golongan diuretik, ACE Inhibitor, Angiotensin Receptor Blockers, Calcium Channel Blockers dan Beta Blockers. Dengan obat yang banyak diresepkan adalah golongan ACE Inhibitor yaitu Captopril dengan presentase sebesar 47,46% (Untari dkk, 2015). Sedangkan menurut (Ardhany, 2018) Obat yang banyak diresepkan adalah golongan Calcium Channel Blockers yaitu amlodipin dengan presentase sebesar 38%. Menurut hasil Rikesdas 2018 diketahui beberapa alasan seseorang dengan penyakit hipertensi tidak rutin minum obat dan tidak minum obat adalah salah satunya sebanyak 4,5% tidak tahan efek samping obat (Kemenkes RI, 2018).

Efek samping adalah setiap efek yang tidak dikehendaki yang merugikan atau membahayakan pasien (*Adverse reaction*) dari suatu pengobatan. Pada penggunaan obat dalam mengatasi penyakit, tentu saja efek yang diinginkan adalah keberhasilan terapi obat sesuai harapan. Namun selain efek yang diharapkan, dapat pula terjadi reaksi yang tidak diinginkan, dengan kata lain *adverse event* (AE). *Adverse drug reaction* adalah bagian dari *adverse event* yang dapat timbul dari yang paling ringan hingga menjadi sangat berat. *Adverse drug reaction* yang terjadi dapat memperburuk penyakit dasar yang

akan diobati, menambah permasalahan baru dan bahkan kematian (Mariyono dan Suryana, 2008).

Adapun mengenai kejadian efek samping terbanyak pemberian obat antihipertensi menurut penelitian (Pahlawan dkk, 2013) adalah batuk yakni penggunaan obat golongan ACE inhibitor Captopril dengan presentase (3,5%). Penggunaan obat antihipertensi golongan ACE Inhibitor berupa batuk merupakan efek samping yang paling sering terjadi dengan insiden 5-20%, lebih sering terjadi pada wanita dan lebih sering terjadi pada malam hari. Dapat terjadi segera atau setelah beberapa lama pengobatan. Efek samping ini bergantung pada besarnya dosis dan bersifat reversibel bila obat dihentikan (Pahlawan dkk, 2013).

Penelitian menyatakan bahwa beberapa responden ada yang pernah menghentikan pengobatan tanpa memberitahukan kepada dokter. Responden yang menghentikan pengobatan merasa bahwa pengobatan yang diberikan menimbulkan efek samping seperti penggunaan captopril yang menyebabkan batuk kering, penggunaan HCT yang mengakibatkan berkurangnya volume cairan urin. Hal ini berbeda dengan literatur yang menyatakan bahwa pengobatan hipertensi tetap harus dilanjutkan karena selain untuk pencapaian tekanan darah terkontrol, pengobatan yang berkesinambungan bermanfaat untuk menjaga kestabilan tekanan darah dan mencegah memburuknya fungsi organ jantung dan ginjal. Satu studi menyatakan kalau pasien yang menghentikan terapi antihipertensinya lima kali lebih besar kemungkinan terkena stroke (Vera, 2016).

Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis menganggap perlunya dilakukan penelitian tentang efek samping obat antihipertensi dan menganalisis keterkaitannya terhadap hasil terapi yang diharapkan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah ada hubungan antara efek samping antihipertensi dengan hasil terapi pasien seperti tekanan darah ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui hubungan antara efek samping antihipertensi dengan hasil terapi seperti tekanan darah.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Sebagai ilmu baru bagi penulis dan dapat mengaplikasikan di lapangan dan sebagai sumber informasi yang dapat digunakan oleh masyarakat umum dalam menjalani terapi pengobatan.

## **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 (mmHg)	Tekanan Darah Diastolik (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 essensial (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-Aldosteron 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 arteriol aferen ginjal. Pelepasan renin dimodulasi oleh beberapa faktor: faktor intrarenal (Misalnya, tekanan perfusi ginjal, katekolamin, angiotensin II), dan faktor ekstrarenal (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 renin mungkin dengan langsung merangsang saraf simpatis pada aferen. Arteriol 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. Hipotesis, 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 ( $\alpha$ ) Dan beta ( $\beta$ ) presinaptik reseptor berperan dalam umpan balik negatif dan positif norepinefrin yang mengandung vesikel. Stimulasi presinaptik  $\alpha$  reseptor ( $\alpha_2$ ) Memberikan suatu penghambatan negatif pada pelepasan norepinefrin. Stimulasi presinaptik  $\beta$  reseptor memfasilitasi pelepasan norepinefrin.

Serat saraf simpatis yang terletak di permukaan sel efektor menginervasi  $\alpha$ - dan  $\beta$  reseptor, Stimulasi postsynaptic  $\alpha$  reseptor ( $\alpha_1$ ) Pada arteriol dan hasil venula di vasokonstriksi. Ada dua jenis postsynaptic  $\beta$  reseptor,  $\beta_1$  dan  $\beta_2$ . Keduanya hadir di semua jaringan dipersarafi oleh sistem saraf simpatis. Namun, dalam beberapa jaringan  $\beta_1$  reseptor mendominasi, dan di jaringan lain  $\beta_2$  reseptor mendominasi. Stimulasi  $\beta_1$  reseptor dalam hasil jantung pada peningkatan denyut jantung dan kontraktilitas, sedangkan stimulasi  $\beta_2$  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,  $\alpha_2$  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. Depleksi 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).

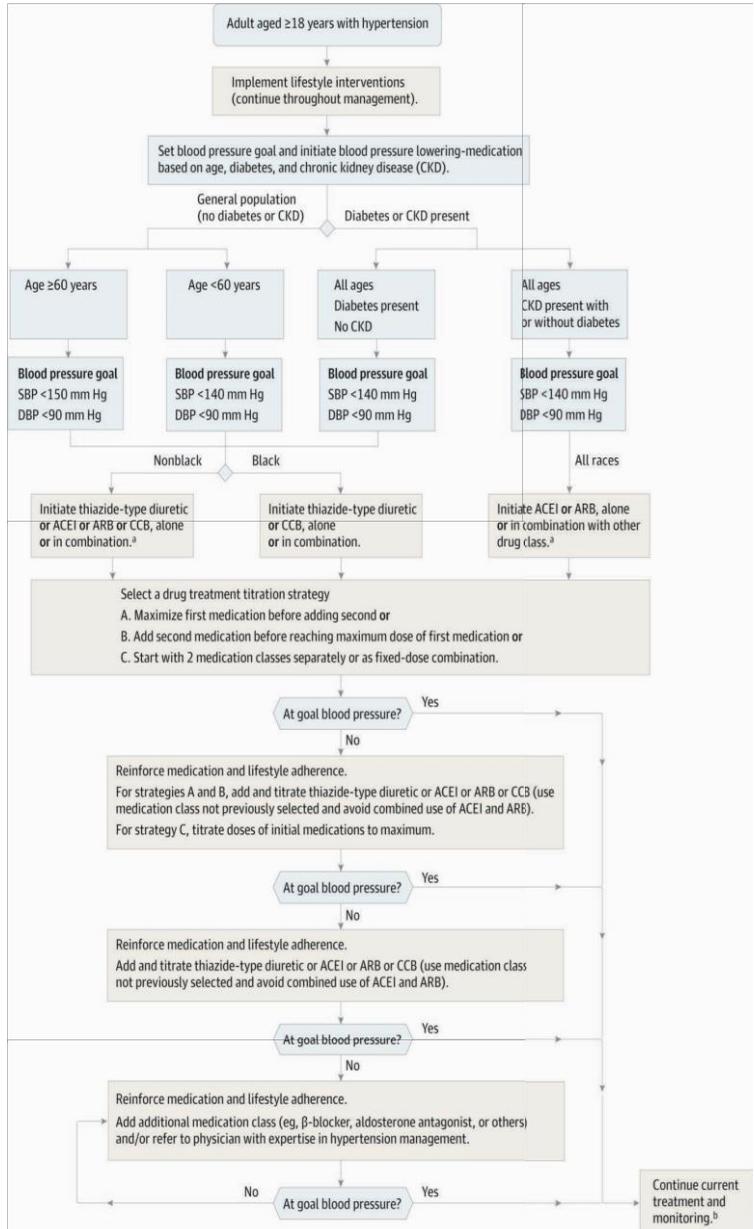
#### 2.1.5 Gejala Klinis

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 diagnosis menurut *Joint National Committee 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  $<1 \text{ mg / dL}$  [ $88 \text{ umol / L}$ ]) 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) Calcium 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 arteriol, 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 m<sup>2</sup>. 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  $\beta_1$ -reseptor daripada  $\beta_2$ -reseptor. Akibatnya, mereka cenderung untuk memprovokasi bronkospasme dan vasokonstriksi dan mungkin lebih aman daripada nonselektif  $\beta$ -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  $\beta$ -reseptor parsial. Ketika nada simpatik rendah, seperti diberi istirahat negara,  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -bloker lebih pendek, administrasi sehari sekali mungkin masih efektif. Efek samping miokard termasuk bradikardi, kelainan konduksi AV, dan akut HF. Memblokir  $\beta_2$ -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  $\beta$ -bloker dapat menghasilkan angina tidak stabil, MI, atau bahkan kematian pada pasien dengan penyakit koroner. Pada pasien tanpa penyakit jantung, tiba-tiba penghentian  $\beta$ -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 mengkonsumsi 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 reep obat. Misalnya merekomendasikan mengkonsumsi 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).