

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Definisi Hipertensi

Hipertensi didefinisikan sebagai nilai tekanan darah systole >140 mmHg dan tekanan darah diastole >90 mmHg dengan target tekanan darah sistolik < 140 mmHg dan target tekanan darah Diastolik < 90 mmHg. Komplikasi hipertensi dapat mengenai berbagai organ target, seperti jantung, otak, ginjal, mata, dan arteri perifer. Kerusakan organ-organ tersebut bergantung pada seberapa tinggi tekanan darah dan seberapa lama tekanan darah tinggi tersebut tidak terkontrol dan tidak diobati. Studi menunjukkan bahwa penurunan rerata tekanan darah sistolik dapat menurunkan resiko mortalitas akibat penyakit jantung, iskemik atau *stroke*. Salah Tekanan darah tinggi tidak dapat disembuhkan, tetapi dapat diatasi dengan beberapa cara seperti perubahan gaya hidup dan apabila diperlukan dapat menggunakan obat-obatan. (*JNC 8, 2014*)

2. Prevalensi Hipertensi

Prevalensi hipertensi di dunia masih tinggi sekitar 40% pada orang dewasa usia ≥ 25 tahun. Pada tahun 2008, terjadi peningkatan kejadian hipertensi sebesar 1 miliar jiwa. Kematian akibat komplikasi dari hipertensi di dunia sekitar 45% terjadi penyakit jantung iskemik dan

sekitar 51% terjadi stroke. Sedangkan di Indonesia, prevalensi hipertensi juga masih cukup tinggi. Pada tahun 2007, prevalensi hipertensi berdasarkan pengukuran tekanan darah sebesar 31,7%. Jika dibandingkan dengan tahun 2013, prevalensi hipertensi sebesar 25,8% yang artinya mengalami penurunan dari tahun 2007 ke 2013 sebesar 5,9%. Data World Health Organization (WHO) tahun 2015 menunjukkan sekitar 1,13 Miliar orang di dunia menyandang hipertensi, artinya 1 dari 3 orang di dunia terdiagnosis hipertensi. Jumlah penyandang hipertensi terus meningkat setiap tahunnya, diperkirakan pada tahun 2025 akan ada 1,5 Miliar orang yang terkena hipertensi, dan diperkirakan setiap tahunnya 9,4 juta orang meninggal akibat hipertensi dan komplikasinya. Berdasarkan Riskesdas 2018 prevalensi hipertensi berdasarkan hasil pengukuran pada penduduk usia 18 tahun sebesar 34,1%, tertinggi di Kalimantan Selatan (44.1%), sedangkan terendah di Papua sebesar (22,2%). Hipertensi terjadi pada kelompok umur 31-44 tahun (31,6%), umur 45-54 tahun (45,3%), umur 55-64 tahun (55,2%). Dari prevalensi hipertensi sebesar 34,1% diketahui bahwa sebesar 8,8% terdiagnosis hipertensi dan 13,3% orang yang terdiagnosis hipertensi tidak minum obat serta 32,3% tidak rutin minum obat. Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar penderita hipertensi tidak mengetahui bahwa dirinya Hipertensi sehingga tidak mendapatkan pengobatan.

3. Klasifikasi Hipertensi

Pengukuran tekanan darah merupakan hal utama untuk membantu menegakkan diagnosis hipertensi. Klasifikasi hipertensi ditentukan berdasarkan tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik. Dengan adanya pembagian tingkatan hipertensi ini akan berkaitan dengan rencana terapi yang akan diberikan oleh tenaga medis

Tabel 2.1 Tabel Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi	TDS (mmHg)	TDD (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal tinggi	130-139	85-89
Hipertensi derajat 1	140-159	90-99
Hipertensi derajat 2	160-179	100-109
Hipertensi derajat 3	≥180	≥110

Sumber: *JNC 8, 2014*

Terdapat dua kategori dari hipertensi menurut penyebabnya yaitu hipertensi primer (esensial) dan sekunder (non esensial). (Kemenkes RI, 2013)

a. Hipertensi Primer

Hipertensi primer (esensial) merupakan hipertensi yang tidak dapat diketahui penyebabnya secara pasti. Tetapi hipertensi ini dapat diatasi dengan cara mengubah gaya hidup dan terapi obat untuk mencegah efek yang tidak diinginkan dari hipertensi.

b. Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder (non esensial) merupakan hipertensi yang terjadi setelah seseorang mengalami kondisi lainnya, seperti

batu ginjal atau tumor pada ginjal. Terapi yang dilakukan untuk hipertensi sekunder bertujuan untuk memperbaiki kondisi atau menghilangkan penyebabnya.

4. Faktor Resiko

Penyakit hipertensi memiliki beberapa faktor resiko yang dapat meningkatkan tekanan darah sehingga nilai tekanan darah menjadi tinggi. Faktor risiko dari hipertensi, yaitu:

a. Genetik/Riwayat Keluarga

Faktor genetik pada keluarga yang memiliki riwayat hipertensi akan memiliki resiko terkena hipertensi dua kali lebih besar dibandingkan dengan keluarga yang tidak memiliki riwayat hipertensi. Terjadinya hipertensi berhubungan dengan adanya peningkatan kadar sodium (Anggraini, dkk, 2009)

b. Usia

Faktor risiko hipertensi lebih besar di kalangan usia lanjut atau geriatri. Prevalensi hipertensi di kalangan usia lanjut cukup tinggi yaitu 40% dengan angka kematian 50% pada usia di atas 60 tahun (Rustiana, 2014). Setelah umur 45 tahun, dinding arteri akan mengalami penebalan karena adanya zat kolagen pada lapisan otot sehingga menyebabkan pembuluh darah menyempit dan menjadi kaku. (Anggraini, dkk, 2009).

c. Ras/etnis

Tekanan darah tinggi lebih sering terjadi pada orang kulit

hitam dan berkembang pada usia yang lebih muda dibandingkan dengan orang berkulit putih. (Mayo Clinic Staff, 2015).

d. Jenis kelamin

Prevalensi hipertensi pada pria sama dengan wanita. Tetapi pada pria resiko terkena kardiovaskular lebih besar dibandingkan dengan wanita premenopause, karena pada wanita premenopause masih memiliki hormone esterogen yang berperan dalam meningkatkan *High Density Low* (HDL). (Anggraini, dkk, 2009).

5. Etiologi

Hipertensi primer (esensial) merupakan hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya yang dihasilkan dari disregulasi mekanisme control homeostatik normal tekanan darah serta tidak terdeteksinya penyebab sekunder yang dapat diketahui. Lebih dari 95% kasus yang terjadi adalah jenis hipertensi primer, sedangkan hipertensi sekunder merupakan hipertensi yang terjadi karena adanya gangguan penyakit lain yang mendasarinya. Kasus hipertensi sekunder hanya sekitar 5% dari keseluruhan kasus hipertensi yang sering terjadi (Khatib, 2005).

Ada banyak faktor resiko kebiasaan yang bisa menyebabkan peningkatan tekanan darah, termasuk mengkonsumsi makanan yang mengandung terlalu banyak lemak dan garam serta mengkonsumsi buah dan sayur, sering mengkonsumsi alkohol, kurangnya aktivitas fisik seperti olahraga, dan stress (WHO, 2013).

6. Patofisiologi

Tekanan darah merupakan produk dari curah jantung dan resistensi dari vascular sistemik. Pasien dengan hipertensi arteri kemungkinan memiliki peningkatan curah jantung serta peningkatan resistensi pembuluh darah sistemik atau keduanya. Hipertensi pada usia yang lebih muda terjadi peningkatan curah jantung (*Cardiac Output*), sedangkan pada usia yang lebih tua terjadi peningkatan resistensi vascular sistemik dan kekakuan pembuluh darah (Nuffield, 2004).

7. Manifestasi klinik

Pada umumnya sangat terlihat dari kesehatan pasien atau mungkin keadaan yang beresiko untuk mengalami penyakit kardiovaskular, yaitu: Umur (≥ 55 tahun untuk laki-laki dan 65 tahun untuk perempuan), diabetes mellitus, dislipidemia, mikroalbuminuria, riwayat keluarga yang terkena penyakit kardiovaskuler terlalu dini, obesitas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), aktivitas fisik, dan merokok (Dipiro, dkk, 2008).

Gejala pada hipertensi pada semua pasien yaitu asimpomatik. Terkadang hipertensi menyebabkan gejala seperti sakit kepala, sesak nafas, pusing, nyeri pada dada, jantung berdebar dan pendarahan pada hidung. Tetapi gejala-gejala tersebut belum bisa dipastikan bahwa seseorang terkena hipertensi (WHO, 2013).

8. Diagnosis

Diagnosis hipertensi dapat dibagi menjadi hipertensi ringan,

sedang, dan berat tergantung pada tekanan darah rata-ratanya. Hipertensi ringan apabila tekanan darah sistoliknya 140-160 mmHg, dan tekanan darah diastoliknya adalah 90-100 mmHg. Hipertensi sedang apabila tekanan darah sistoliknya adalah 160-200 mmHg dan tekanan darah diastoliknya adalah 100-120 mmHg. Hipertensi berat apabila tekanan darah sistolik > 200 mmhg dan tekanan darah diastoliknya > 120 mmHg (Dufton, 2011).

9. Komplikasi

Tekanan darah yang tinggi dalam jangka waktu yang lama akan merusak endothel arteri dan mempercepat atherosclerosis. Komplikasi dari hipertensi termasuk rusaknya organ tubuh seperti jantung, mata, ginjal, otak, dan pembuluh darah besar. Faktor resiko utama dari hipertensi yaitu penyakit serebrovaskular, penyakit arteri koroner, gagal ginjal, demencia, dan atrial fibrilasi (Direktorat Bina Farmasi komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen, 2006).

10. Penatalaksanaan hipertensi

a. Tujuan terapi

Tujuan utama dari terapi hipertensi menurut *guideline* ASH (*American Society of Hypertension*) yaitu mengatasi hipertensi dan mengidentifikasi faktor risiko lainnya yang menyebabkan penyakit kardiovaskular seperti gangguan lipid, diabetes, obesitas, dan merokok. Tujuan tekanan darah untuk hipertensi yaitu < 140/90

mmHg (Weber, *et.al.*, 2013). Untuk mencapai tujuan terapi diperlukan evaluasi efektivitas penggunaan obat. Efektivitas merupakan seberapa jauh obat dapat mencapai efek yang di inginkan dalam praktek klinis (Marley, 2000).

b. Target Terapi Hipertensi

Target terapi hipertensi berdasarkan *JNC 8* adalah sebagai berikut:

- 1) Populasi umum usia ≥ 60 tahun, menurunkan tekanan darah sistolik menjadi < 150 mmHg dan diastolik menjadi < 90 mmHg.
- 2) Populasi umum berumur < 60 tahun, terapi dimulai ketika tekanan darah diastoliknya ≥ 90 mmHg. Target penurunan tekanan darahnya adalah < 90 mmHg.
- 3) Populasi umum usia < 60 tahun, terapi dimulai ketika tekanan darah sistoliknya ≥ 140 mmHg. Target terapi adalah menurunkan tekanan darah sistoliknya menjadi < 140 mmHg.
- 4) Populasi usia ≥ 18 tahun menderita penyakit gagal ginjal kronik, terapi dimulai ketika tekanan darah sistoliknya ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastoliknya ≥ 90 mmHg. Target terapi adalah menurunkan tekanan darah sistoliknya menjadi < 140 mmHg dan diastolik < 90 mmHg.
- 5) Populasi usia 18 tahun yang menderita diabetes, terapi dimulai ketika tekanan darah sistoliknya ≥ 140 mmHg atau diastoliknya ≥ 90 mmHg. Target terapi adalah menurunkan tekanan darah sistolik menjadi < 140 mmHg dan diastolik < 90 mmHg (*JNC 8*, 2014).

c. Terapi Farmakologi

The United Kingdom Guideline, mengelompokkan obat untuk hipertensi berdasarkan usia dan ras dimana direkomendasikan *ACE Inhibitor* sebagai lini pertama untuk pasien < 55 tahun dan CCB serta *diuretic tiazid* untuk pasien dengan usia > 55 tahun dan untuk pasien yang berkulit hitam (Dipiro, *et al*, 2008). Berikut ini merupakan beberapa golongan obat antihipertensi, yaitu:

1) *ACE Inhibitor*

Obat ini menghalangi perubahan *Angiotensin I* menjadi *Angiotensin II* baik secara sistemik maupun secara lokal di beberapa jaringan serta plasma. Selain itu juga dapat menurunkan jumlah resistensi pembuluh darah perifer, dan terjadinya penurunan tekanan darah tanpa reflek stimulasi denyut jantung dan curah jantung (Arronow, dkk, 2011).

Angiotensin Converting Enzyme inhibitor (ACE Inhibitor) dibuktikan dapat menurunkan tekanan darah dengan menghambat enzim yang mengubah AT I menjadi AT II sehingga terjadinya vasodilatasi dan penurunan retensi natrium, peningkatan kalium darah. AT II memiliki 2 jenis reseptor yaitu reseptor AT1 dan reseptor AT2. Dalam keadaan fisiologis ikatan Angiotensin II dengan reseptor AT1 akan mengaktifkan fosfolipase C yang akan mengubah fosfoinositol difosfat menjadi inositol trifosfat dan diasilgliserol. Inositol trifosfat

menyebabkan perpindahan kalsium dari retikulum sarkoplasma ke sitoplasma sehingga kalsium meningkat di sitoplasma dan terjadilah depolarisasi membran yang mengakibatkan kanal kalsium terbuka. Akhirnya terjadi kontraksi otot polos vaskular yang mengakibatkan vasokonstriksi. *ACE Inhibitor* juga membantu dalam proses degradasi bradikinin sehingga menjadi metabolit. Bradikinin adalah suatu vasodilator poten yang menstimulasi pelepasan nitrit oksida. Jika proses ini dihambat, maka akan terjadi vasodilatasi yang dapat menurunkan tekanan darah. Jenis obat pada golongan ini berupa kaptopril, lisinopril, elanapril, kuinapril, ramipril, silazapril, dan lain-lain. Sediaan obat pada captopril tablet 12,5 mg dan 25 mg. Sediaan lisinopril tablet 5 mg dan 10 mg. Sediaan elanapril tablet 5 mg dan 10 mg.

Kaptopril merupakan jenis obat tersering yang digunakan sebagai antihipertensi. Obat ini bekerja secara langsung sama dengan lisinopril. Sedangkan elanapril dan yang lainnya sebagai prodrug Kaptopril memiliki waktu paruh 2,2 jam dengan bioavailabilitas 65%. Dosis terendah kaptopril yang direkomendasikan adalah 12,5 mg dengan 2x pemberian per hari. Sedangkan dosis yang biasanya digunakan 50-100 mg 2x per hari. Kaptopril tidak dapat dikombinasikan dengan *ARB* karena akan memperberat fungsi ginjal. Jika kaptopril akan

dikombinasikan dengan diuretik (mis.tiazid) sebaiknya diberi jarak dalam penggunaannya untuk menghindari efek hipotensi. Tidak seperti diuretik tiazid, *ACE Inhibitor* tidak mengganggu metabolisme lipid darah dan mengurangi resistensi insulin sehingga untuk pasien diabetes dan gangguan profil lipid cukup aman.

Lisinopril memiliki waktu paruh lebih lama sekitar 12 jam. Dosis awal yang direkomendasikan 10 mg dengan pemberian 1x sehari. Sedangkan enalapril, merupakan golongan *ACE Inhibitor* yang bersifat prodrug sehingga harus diubah dahulu menjadi obat aktif dengan proses hidrolisis terutama di hepar. Waktu paruh enalapril sekitar 11 jam. Dosis awal yang direkomendasikan untuk enalapril 5 mg dengan pemberian 1-2x per hari.

Dalam literatur dijelaskan bahwa kombinasi *ACE inhibitor* mempunyai efek sinergistik dengan diuretik sekitar 85% tekanan darahnya akan terkendali. Efek penggunaan *ACE Inhibitor* yang meningkatkan bradikinin selain menimbulkan efek vasodilator ternyata dapat mengakibatkan batuk kering dan angioedema. Ruam dan gangguan pengecapan juga dapat terjadi pada penggunaan kaptopril karena diduga adanya gugus SH pada obat kaptopril. Penggunaan *ACE Inhibitor* pada pasien stenosis arteri ginjal bilateral dapat mengakibatkan gagal ginjal

akut karena efek dari *ACE Inhibitor* yang membuat arteriol eferen renal vasodilatasi sehingga tekanan intraglomerular akan menurun. Selain itu, golongan *ACE Inhibitor* dapat menyebabkan hipotensi janin, anuria, kegagalan ginjal janin, dan ada yang melaporkan terjadi malformasi atau kematian janin sehingga tidak direkomendasikan untuk ibu hamil di trimester 2 dan 3 gestasi. Kategori *ACE Inhibitor* untuk ibu hamil adalah D.

2) *Diuretik*

Obat ini menghasilkan efek antihipertensi dengan menurunkan resistensi pembuluh darah perifer dalam jangka panjang sementara mengurangi volume sirkulasi darah dalam jangka pendek dengan menghambat Na reabsorpsi oleh tubulus distal (Kikuchi, *et.al.*, 2009).

Diuretik terdiri dari berbagai macam jenis yaitu diuretik tiazid, diuretik kuat/*loop diuretic*, dan diuretik hemat kalium. Efek kerja dari diuretik berupa depleksi natrium, air, dan klorida tubuh sehingga mengurangi volume plasma dan menyebabkan penurunan tekanan darah. Diuretik tiazid biasanya yang digunakan sebagai obat antihipertensi lini pertama sedangkan diuretik lainnya digunakan apabila terdapat hipertensi dengan kondisi-kondisi lain. Semua obat golongan diuretik bekerja di ginjal dan efektif menurunkan tekanan darah 10-15 mmHg pada sebagian besar pasien (Kikuchi, *et.al.*, 2009).

a) Diuretik tiazid

Obat ini berkerja di tubulus distal ginjal dengan menghambat simport Na^+Cl^- sehingga natrium dan klorida yang seharusnya direabsorpsi, akan meningkat ekskresinya dan dikeluarkan melalui urin. Golongan diuretik tiazid terdiri dari hidroklorotiazid (HCT), bendroflumetiazid, klorotiazid, indapamid, dan klortalidon. Perbedaan diantaranya adalah waktu paruh dan keefektifan obat dalam gangguan fungsi ginjal. Sediaan obat yang tersedia di Indonesia untuk HCT 25 mg dan 50 mg tablet, untuk Klortalidon 50 mg tablet, dan untuk Indapamid 2,5 mg tablet. HCT memiliki waktu paruh 10-12 jam, bioavailabilitas 70%.

Dosis terendah yang direkomendasikan untuk HCT adalah 12,5 mg 1x per hari. Sedangkan dosis biasanya yang digunakan 12,5-50 mg 1x per hari. Indapamid memiliki waktu paruh 15-25 jam dan masih efektif untuk pasien gangguan ginjal, efek netral pada metabolisme lemak, dan efektif pada pasien hipertrofi ventrikel. Dosis awal indapamid yang direkomendasikan 1,25 mg dengan pemberian 1x sehari. Sedangkan untuk klortalidon dosis awal yang direkomendasikan 12,5 mg dengan pemberian 1x sehari. Klortalidon memiliki efek lebih kuat dibanding HCT

jika diberikan dengan dosis yang sama dan memiliki durasi yang lebih panjang. Diuretik tiazid khususnya HCT lebih natriuretik pada dosis tinggi dan bila digunakan dalam dosis rendah menunjukkan efek yang sama kuatnya dengan dosis tinggi. Hal ini berbeda dengan diuretik kuat yaitu jika semakin besar dosisnya Diuretik tiazid sering dikonsumsi sebagai obat tunggal ataupun kombinasi. Kombinasi diuretik tiazid dengan *ACE Inhibitor /ARB* lebih efektif untuk menurunkan tekanan darah dan dapat mengurangi efek metabolik sedangkan kombinasi tiazid dengan diuretik hemat kalium dapat mencegah hipokalemia. Kombinasi tiazid dengan *β blocker* juga efektif namun harus hati-hati dengan pasien diabetes karena mengingat adanya reseptor β_2 pada pankreas. Apabila reseptor tersebut akan semakin tinggi pula respon terhadap tekanan darahnya dihambat maka sekresi insulin akan semakin berkurang. Diuretik tiazid dapat mengurangi sekresi insulin sehingga memiliki efek hiperglikemia. Selain itu dapat meningkatkan kadar LDL dan TG darah. Efek utama dari diuretik tiazid berupa diuresis yaitu peningkatan ekskresi urin maka dapat terjadi hiponatremi, hipokalemi (kecuali diuretik hemat kalium), dan hiperurisemia sehingga tidak baik dikonsumsi apabila ada kontraindikasi tersebut.

b) Diuretik kuat/*loop diuretic*

Obat ini bekerja di ansa Henle cabang asenden tebal (CAT). Karena CAT merupakan segmen yang memiliki kapasitas tinggi untuk mereabsorpsi NaCl, maka kemampuan obat untuk diuresis juga kuat. Oleh karena itu, diuretik kuat jarang untuk antihipertensi, kecuali jika terdapat edema pulmo, gangguan fungsi ginjal yang ditunjukkan dengan nilai kreatinin serum dan ureum meningkat, dan gagal jantung. Contoh obat diuretik kuat meliputi furosemid, torsemid, bumetanid (derivat sulfonamid) dan asam etakrinat (bukan derivat sulfonamid). Durasi efek furosemid 2-3 jam dengan bioavailabilitas sekitar 60%. Dosis furosemid yang dianjurkan sebagai antihipertensi 20-80 mg dengan pemberian 2-3x sehari. Sediaan yang tersedia tablet 40 mg dan ampul 20 mg. Dosis asam etakrinat 25-100 mg dengan pemberian 2-3x sehari. Sediaan yang tersedia untuk asam etakrinat tablet 25 mg dan 50 mg. Frekuensi pemberian diuretik kuat lebih sering karena waktu paruh yang umumnya pendek.

Efek samping dari diuretik kuat hampir sama dengan diuretik tiazid seperti hiponatremi, hipokalemi, hipomagnesemia yang dapat menyebabkan aritmia jantung, hiperurisemia, hiperglikemia, peningkatan LDL dan TG.

Yang membedakannya yaitu diuretik kuat dapat menyebabkan hiperkalsiuria karena pada CAT terjadi proses reabsorpsi kalsium sehingga dalam literatur disebutkan harus berhati-hati pada pasien perempuan menopause yang menderita osteopeni karena dapat memperburuk kondisinya. Selain itu untuk diuretik kuat yang merupakan derivat sulfonamid dapat menimbulkan reaksi alergi berupa ruam kulit dan eosinofilia.

c) Diuretik hemat kalium

Golongan hemat kalium bekerja di tubulus distal akhir dan duktus koligentes dengan cara menghambat reseptor mineralokortikoid (spironolakton) dan influks natrium melalui kanal ion di membran lumen (triamteren). Diuretik ini merupakan diuretik lemah dan dapat menimbulkan hiperkalemia. Jenis obat golongan ini terdiri dari spironolakton, triamteren, dan amilorid. Spironolakton merupakan antagonis aldosteron. Obat ini akan berikatan dengan reseptor aldosteron/mineralokortikoid sehingga akan menurunkan reabsorpsi NaCl. Antagonis aldosteron ini kerjanya bergantung terhadap prostaglandin ginjal sehingga apabila dikonsumsi bersamaan dengan OAINS maka OAINS akan menghambat diuretik hemat kalium. Dosis spironolakton sebagai antihipertensi 25-100 mg dengan

pemberian 1x dan sediaan yang tersedia tablet 25 mg dan 100 mg. Waktu paruh spironolakton cukup singkat sekitar 1,6 jam. Selain bekerja pada reseptor aldosteron, spironolakton juga memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor progesteron dan androgen sehingga memiliki efek samping ginekomastia, impoten, dan menstruasi yang irregular.

3) *Calcium Channel Blocker (CCB)*

Menghasilkan efek antihipertensi dengan menghambat *L-type-voltage-dependent* yang terlibat dalam masuknya ekstraseluler ion Ca, sehingga terjadi relaksasi pembuluh darah otot polos dan mengurangi resistensi pembuluh darah perifer (Kikuchi, *et.al.*, 2009).

Golongan obat *CCB* bekerja dengan cara menghambat kanal kalsium ada otot polos vaskular dan otot jantung. Pada otot polos, ketika kanal kalsium tersebut dihambat menyebabkan penurunan influks kalsium transmembran yang menghasilkan tonus melemah dan terjadi relaksasi pada otot polos vaskular. Relaksasi ini sebagai bentuk dari terjadinya vasodilatasi. Arteriol lebih sensitif dibandingkan vena sehingga arteriol lebih cepat berdilatasi dan dapat menurunkan resistensi perifer. Pada otot jantung, dapat mengganggu proses eksitasi-kontraksi dan juga mempengaruhi konduksi sel otoritmik jantung (SA node,

AV node). Efek toksisitas apabila obat bekerja dengan inhibisi kanal kalsium adalah depresi jantung yang meliputi gagal jantung, bradikardi, gagal jantung, dan blokade AV.

Terdapat 2 macam jenis golongan obat CCB, yaitu golongan dihidropiridin dan golongan non-dihidropiridin.

a) Golongan dihidropiridin

Golongan ini bersifat vaskuloselektif, artinya pada dihidropiridin lebih menginhibisi kanal kalsium pada otot polos vaskular dibandingkan dengan otot jantung. Dengan sifat tersebut menyebabkan efek langsung terhadap *SA node* dan *AV node* minimal, resistensi perifer berkurang tetapi efek pada jantung tidak begitu berarti, dan relatif aman bila dikombinasi dengan β *blocker*. Obat golongan dihidropiridin berupa amlodipin, nifedipin, nicardipin, nimodipin, dan lain-lain. Amlodipin dan nifedipin merupakan golongan dihidropiridin yang lebih sering digunakan dan memiliki efek bermanfaat dalam kardiovaskular dan hipertensi. Nifedipin ada sediaan yang kerja cepat dan lepas lambat. Nifedipin kerja cepat meningkatkan resiko infark miokard pada pasien hipertensi sehingga tidak tepat pemberiannya pada pasien penyakit jantung koroner. Sediaan obat nifedipin kerja cepat berupa tablet 10 mg, sedangkan untuk kerja lambat tablet 30 mg,

60 mg, dan 90 mg. Waktu paruh nifedipin 4 jam sehingga frekuensi pemberian dapat 2-3x sehari dan dengan bioavailabilitas 45-70%. Nifedipin dimetabolisme > 95% di hati dan ekskresi lewat ginjal < 1%. Dosis terendah nifedipin yang direkomendasikan sebagai antihipertensi 30 mg dalam sehari, sedangkan dosis yang biasanya digunakan 30-90 mg dalam sehari. Nifedipin dengan dosis awal 10 mg dapat menurunkan tekanan darah dalam waktu 10 menit. Penggunaannya sebaiknya dikunyah lalu ditelan. Amlodipin memiliki sediaan tablet 5 mg dan 10 mg, Waktu paruh amlodipin lebih lama dibanding nifedipin, yaitu 30-50 jam sehingga frekuensi pemberiannya biasanya hanya satu kali. Bioavailabilitasnya 60-65%, metabolisme di hati > 90%, dan diekskresi di ginjal < 10%. Dosis terendah amlodipin yang direkomendasikan 2,5 mg dengan pemberian 1x per hari. Sedangkan dosis yang biasanya digunakan 5-10 mg dengan pemberian 1x per hari.

b) Golongan non-dihidropiridin

Berbeda dengan dihidropiridin, golongan ini lebih bersifat kardioselektif. Artinya, lebih menekan kanal kalsium pada otot jantung sehingga tidak aman untuk pasien gagal jantung akut. Golongan ini juga berinteraksi dengan sel otoritmik berupa *SA node* dan *AV node* sehingga

menyekat takikardi. Oleh karena itu, non-dihidropiridin selain sebagai antihipertensi, juga efektif untuk terapi antiritmik. Jenis golongan ini meliputi verapamil dan diltiazem. Sediaan obat yang tersedia untuk verapamil tablet 40 mg, 80 mg, 120 mg, dan ampul 2,5 mg/mL. Sediaan obat untuk diltiazem berupa tablet 30 mg, 60 mg, dan ampul 50 mg. Verapamil memiliki waktu paruh 6 jam dengan bioavailabilitas 20-35%, metabolisme di hati > 95%, dan diekskresi ginjal 3-4%. Dosis rendah verapamil yang direkomendasikan 120 mg dalam sehari dan dosis biasa yang digunakan 240-480 mg dalam sehari. Diltiazem mempunyai waktu paruh 3-4 jam dengan bioavailabilitas 40-65%, metabolisme di hati > 95%, dan diekskresi ginjal 1-4%. Dosis diltiazem lepas lambat yang direkomendasikan 120-180 mg dengan frekuensi pemberian 1x sehari.

Berbeda dengan diuretik, *ACE-Inhibitor*, dan *ARB*, golongan *CCB* ini tidak memiliki efek negatif terhadap profil lipid, glukosa, maupun asam urat. Efek samping dari *CCB* antara lain retensi urin dan konstipasi akibat otot polos saluran cerna dan kandung kemih yang juga mengalami relaksasi, edema perifer yang biasanya terjadi pada golongan dihidropiridin karena dilatasi arteriol melebihi vena sehingga tekanan hidrostatis meningkat dan cairan

menuju interstisial, bradiaritmia, gangguan konduksi, dan hiperplasia gusi.

4) *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)*

Obat ini menghasilkan efek antihipertensi yang secara khusus mengikat *angiotensin II* reseptor tipe 1 dan menghambat vasokonstriksi kuat. Pemberian ARB menyebabkan peningkatan AII darah dan merangsang reseptor tipe 2, yang dapat mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular (Kikuchi, *et.al.*, 2009).

Angiotensin Receptor Blocker (ARB) hampir memiliki efek yang sama dengan *ACE Inhibitor*, namun yang membedakannya adalah mekanisme kerja, dosis, dan efek samping yang ditimbulkannya. Obat *ARB* ini bekerja dengan menghambat reseptor AT1. Reseptor AT1 terdapat di otot polos vaskular, otot jantung dan beberapa di ginjal, otak, dan kelenjar adrenal. Sedangkan reseptor AT2 terdapat di medula adrenal dan kemungkinan di SSP. Efek yang ditimbulkan akibat inhibisi reseptor AT1 berupa vasodilatasi dan penurunan retensi natrium, peningkatan kalium darah. Jenis obat golongan *ARB* meliputi losartan, candesartan, telmisartan, valsartan, dan irbesartan. *ARB* tidak seperti *ACE Inhibitor* yang menghambat enzim pengubah angiotensin sehingga tidak terjadi inhibisi degradasi bradikinin dan bradikinin tetap menjadi metabolit inaktif. Hal tersebut menyebabkan *ARB* tidak menimbulkan efek samping batuk

kering dan angioedema. Walaupun dalam literatur ada yang menjelaskan bahwa tidak menutupi kemungkinan untuk terjadinya batuk kering dan angioedema pada pengguna *ARB*. Golongan *ARB* juga tidak dapat digunakan untuk ibu hamil karena efek teratogenik seperti *ACE Inhibitor*.

Losartan memiliki waktu paruh 1-2 jam, namun sekitar 15% losartan didalam tubuh akan menjadi metabolit aktif yang memiliki waktu paruh 3-4 jam dengan bioavailabilitas 36% dan sebagian besar obatnya diekskresi melalui feses. Sediaan obat pada losartan berupa tablet 50 mg. Dosis awal losartan yang direkomendasikan 50 mg dengan pemberian 1-2x sehari. Sedangkan candesartan memiliki sediaan obat tablet 4 mg, 8 mg, dan 16 mg. Dosis awal candesartan yang direkomendasikan sebesar 4 mg dengan pemberian 1x sehari.

5) *Beta Blockers*

Beta-blockers bekerja dengan menurunkan kerja jantung dan vasodilatasi pembuluh darah, yang menyebabkan detak jantung menjadi lebih lambat. Mekanisme dari *Beta-blockers* yaitu memblok aksi katekolamin seperti adrenalin dan noradrenalin pada reseptor beta adrenergic. Meskipun *beta-blockers* memiliki efek untuk menurunkan tekanan darah tetapi tidak memiliki banyak efek yang positif dibandingkan dengan obat antihipertensi lainnya. *Beta-blockers* seperti atenolol tidak

direkomendasikan sebagai *first-line therapy* dari hipertensi karena memiliki risiko yang relative merugikan seperti stroke dan diabetes mellitus tipe 2. Tetapi obat *beta-blockers* tidak diresepkan untuk penderita asma karena dapat meningkatkan kejang otot di paru-paru (Dufton, 2011).

Golongan penyekat beta yang digunakan sebagai antihipertensi sebaiknya yang bersifat kardioselektif, artinya bekerja pada reseptor β_1 jantung sehingga efek β_2 nya minimal atau tidak ada. Mekanisme kerja obat golongan ini dengan menghambat pelepasan renin di sel glomerular, menurunkan kontraktilitas miokardium, dan menurunkan frekuensi jantung melalui hambatan *SA node* dan *AV node* sehingga ketiganya akan menghasilkan penurunan tekanan darah. Dalam literatur dijelaskan bahwa selain sebagai antihipertensi, penyekat beta ini memiliki manfaat klinis yang kuat terhadap pasien dengan riwayat gagal jantung dan infark miokard, serta efektif untuk terapi angina pectoris. Jika menggunakan penyekat beta non-selektif tentunya akan ada beberapa efek samping yang dihasilkannya, tetapi tidak menutupi kemungkinan untuk penyekat beta selektif tidak menghasilkan efek samping. Penggunaan antagonis β non-selektif dapat berbahaya untuk pasien hipertensi dengan asma atau penderita saluran napas reaktif lain karena reseptor β_2 akan ikut terinhibisi sehingga

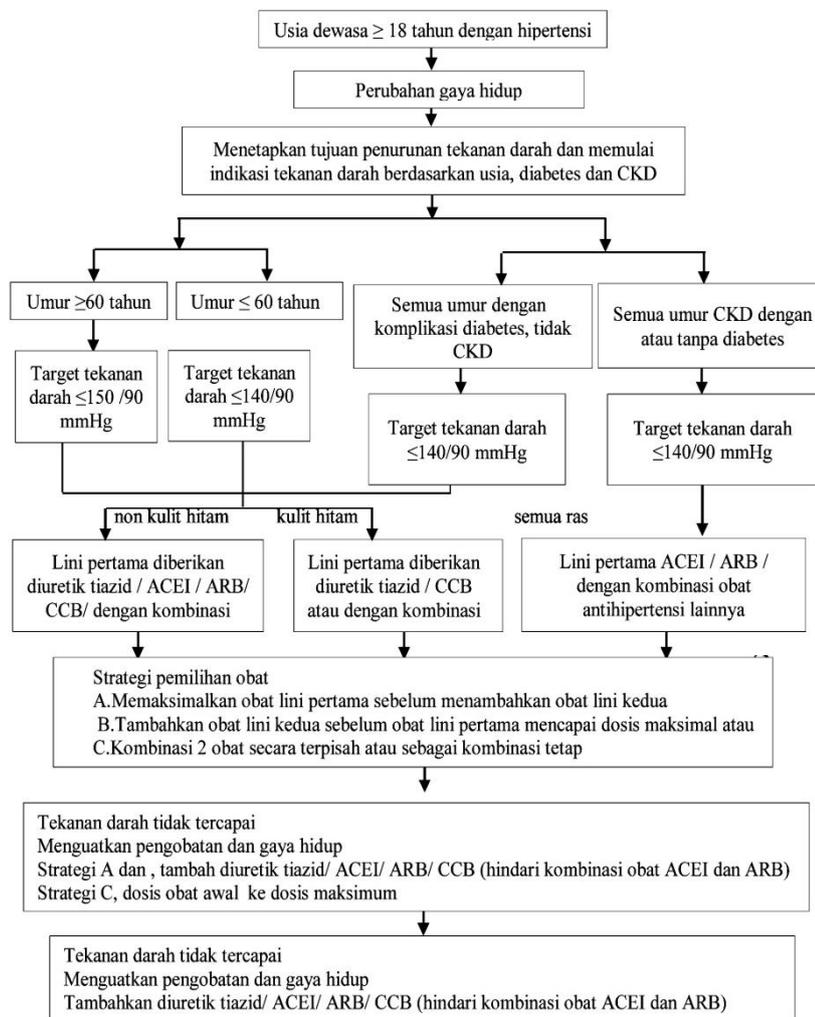
terjadi bronkokonstriksi. Penggunaan antagonis β_1 yang kardioselektif pun harus berhati-hati untuk penderita saluran napas karena masih memungkinkan adanya serangan asma. Selain itu, golongan penyekat beta sebaiknya dihindari untuk pasien diabetes dependen insulin karena dapat terinhibisinya reseptor β_2 pada pankreas yang berfungsi sebagai sekresi insulin. Penghentian penggunaan obat ini sebaiknya tidak secara mendadak karena akan menimbulkan *withdrawal syndrome* atau sindroma putus obat dengan gejala gugup, takikardi, peningkatan tekanan darah, peningkatan intensitas angina. Jenis obat golongan penyekat beta yang selektif terhadap β_1 meliputi atenolol, metoprolol, bisoprolol, asebutilol. Sedangkan karvedilol, labetalol, propranolol, dan lain-lain merupakan β non selektif.

Metoprolol dan atenolol merupakan kardioselektif yang juga sering digunakan untuk terapi antihipertensi. Metoprolol dimetabolisme oleh enzim *CYP2D6* dan memiliki efek minimal terhadap bronkokonstriksi dibandingkan dengan propranolol. Waktu paruhnya 4-6 jam tetapi ada regimen yang lepas lambat sehingga dapat diberikan dengan frekuensi 2x sehari. Metoprolol kurang kardioselektif dibandingkan dengan atenolol. Bioavailabilitas metoprolol 40% sedangkan bioavailabilitas atenolol 60% dan waktu paruhnya 6 jam.

Atenolol memiliki efek minimal terhadap SSP. Dosis awal yang direkomendasikan untuk metoprolol 50 mg dengan pemberian 1-2x sehari sedangkan dosis awal yang direkomendasikan untuk atenolol 25-50 mg dengan pemberian 1x sehari. Sediaan obat untuk metoprolol biasa tablet 50 mg dan 100 mg, untuk metoprolol lepas lambat tablet 100 mg. Sedangkan sediaan obat untuk atenolol tablet 50 mg dan 100 mg.

Labetalol merupakan β blocker dan $\alpha 1$ blocker sehingga memiliki efek vasodilatasi untuk mengurangi resistensi perifer. Rasio respons terhadap reseptor $\beta : \alpha 1$ adalah 3:1. Labetalol direkomendasikan sebagai terapi untuk hipertensi emergensi karena kombinasi target kerjanya. Waktu paruh labetalol 3-4 jam dengan bioavailabilitas oral sekitar 33%. Sediaan obat untuk labetalol tablet 100 mg. Dosis rendah yang direkomendasikan 100 mg 2x sehari dan dosis biasa 100-300 3x sehari.

Algoritme penatalaksanaan hipertensi untuk pasien dewasa menurut *JNC 8* (2014) adalah sebagai berikut:



Gambar 2.1 Algoritme Terapi Hipertensi Menurut *JNC 8* (2014)

d. Terapi Non Farmakologi

Menerapkan gaya hidup sehat bagi setiap orang sangat penting untuk mencegah tekanan darah tinggi dan merupakan bagian yang penting dalam penanganan hipertensi. Semua pasien dengan prehipertensi dan hipertensi harus melakukan perubahan gaya hidup.

Perubahan yang sudah terlihat menurunkan tekanan darah dapat terlihat pada tabel 4 sesuai dengan rekomendasi dari JNC VII. Disamping menurunkan tekanan darah pada pasien-pasien dengan hipertensi, modifikasi gaya hidup juga dapat mengurangi berlanjutnya tekanan darah ke hipertensi pada pasien-pasien dengan tekanan darah prehipertensi.

Modifikasi gaya hidup yang penting yang terlihat menurunkan tekanan darah adalah mengurangi berat badan untuk individu yang obes atau gemuk; mengadopsi pola makan DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) yang kaya akan kalium dan kalsium; diet rendah natrium; aktifitas fisik; dan mengonsumsi alkohol sedikit saja. Pada sejumlah pasien dengan pengontrolan tekanan darah cukup baik dengan terapi satu obat antihipertensi; mengurangi garam dan berat badan dapat membebaskan pasien dari menggunakan obat.

Program diet yang mudah diterima adalah yang didisain untuk menurunkan berat badan secara perlahan-lahan pada pasien yang gemuk dan obes disertai pembatasan pemasukan natrium dan alkohol. Untuk ini diperlukan pendidikan ke pasien, dan dorongan moril.

Fakta-fakta berikut dapat diberitahu kepada pasien supaya pasien mengerti rasionalitas intervensi diet:

- 1) Hipertensi 2 – 3 kali lebih sering pada orang gemuk dibanding orang dengan berat badan ideal
- 2) Lebih dari 60 % pasien dengan hipertensi adalah gemuk (overweight)
- 3) Penurunan berat badan, hanya dengan 10 pound (4.5 kg) dapat menurunkan tekanan darah secara bermakna pada orang gemuk
- 4) Obesitas abdomen dikaitkan dengan sindroma metabolik, yang juga prekursor dari hipertensi dan sindroma resisten insulin yang dapat berlanjut ke DM tipe 2, dislipidemia, dan selanjutnya ke penyakit kardiovaskular.
- 5) Diet kaya dengan buah dan sayuran dan rendah lemak jenuh dapat menurunkan tekanan darah pada individu dengan hipertensi.
- 6). Walaupun ada pasien hipertensi yang tidak sensitif terhadap garam, kebanyakan pasien mengalami penurunan tekanan darah sistolik dengan pembatasan natrium.

JNC VII menyarankan pola makan DASH yaitu diet yang kaya dengan buah, sayur, dan produk susu rendah lemak dengan kadar total lemak dan lemak jenuh berkurang. Natrium yang direkomendasikan < 2,4 g (100 mEq)/hari. Aktifitas fisik dapat menurunkan tekanan darah. Olah raga aerobik secara teratur paling tidak 30 menit/hari beberapa hari per minggu ideal untuk kebanyakan pasien. Studi menunjukkan kalau olah raga aerobik,

seperti jogging, berenang, jalan kaki, dan menggunakan sepeda, dapat menurunkan tekanan darah. Keuntungan ini dapat terjadi walaupun tanpa disertai penurunan berat badan. Pasien harus konsultasi dengan dokter untuk mengetahui jenis olah-raga mana yang terbaik terutama untuk pasien dengan kerusakan organ target. Merokok merupakan faktor resiko utama independen untuk penyakit kardiovaskular. Pasien hipertensi yang merokok harus dikonseling berhubungan dengan resiko lain yang dapat diakibatkan oleh merokok.

Tabel 2.2 Modifikasi Gaya Hidup untuk Mengontrol Hipertensi*

Modifikasi	Rekomendasi	Kira-kira penurunan tekanan darah, range
Penurunan berat badan (BB)	Pelihara berat badan normal (BMI 18.5 – 24.9)	5-20 mmHg/10-kg penurunan BB
Adopsi pola makan DASH	Diet kaya dengan buah, sayur, dan produk susu rendah lemak	8-14 mmHg
Diet rendah sodium	Mengurangi diet sodium, tidak lebih dari 100meq/L (2,4 g sodium atau 6 g sodium klorida)	2-8 mmHg
Aktifitas fisik	Regular aktifitas fisik aerobic seperti jalan kaki 30 menit/hari, beberapa hari/minggu	4-9 mmHg
Minum alkohol sedikit saja	Limit minum alkohol tidak lebih dari 2/hari (30 ml etanol mis. 720 ml beer, 300ml wine) untuk laki-laki dan 1/hari untuk perempuan	2-4 mmHg

Singkatan: BMI, body mass index, BB, berat badan, DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension

* Berhenti merokok, untuk mengurangi resiko kardiovaskular secara keseluruhan

Sumber : JNC 8, 2014

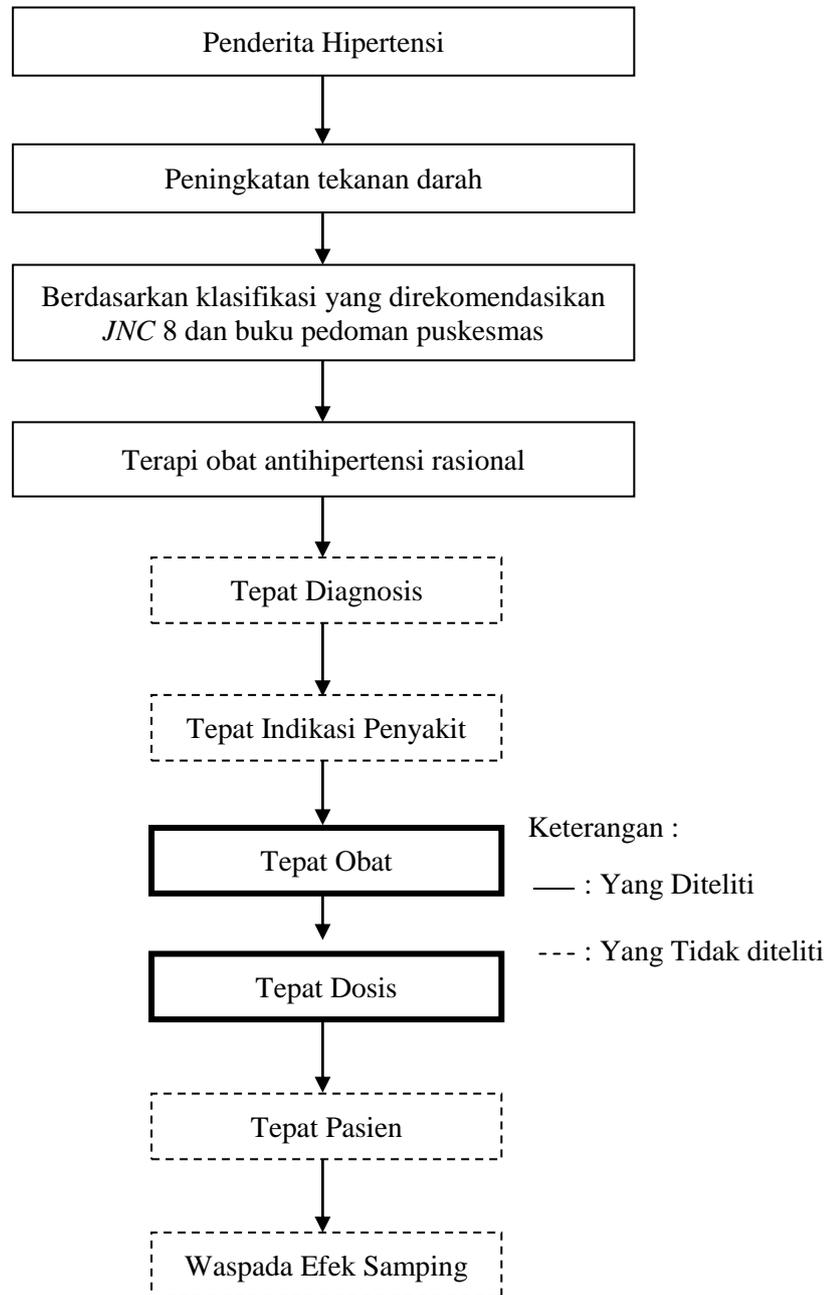
5. Ketepatan obat dan ketepatan dosis obat

Tepat obat dan tepat dosis merupakan bagian dari prinsip terapi obat rasional. Tepat obat berarti ketepatan untuk menentukan terapi setelah diagnosis ditegakkan dan harus sesuai dengan spektrum penyakit pasien. Tepat dosis berarti berdasarkan jumlah obat harus sesuai dengan standar agar dosis yang diberikan tidak berlebihan atau kurang (Hana Fitri, 2015)

6. Penelitian Yang Relevan

Terdapat beberapa penelitian sebelumnya yang serupa dengan penelitian kali ini, diantaranya penelitian Tyashapsari dkk (2012) mengevaluasi penggunaan obat antihipertensi yang disesuaikan dengan *JNC 7* dan Pedoman RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan jumlah sampel 100, didapatkan hasil data tepat obat 81% dan tepat dosis 95%. Pada penelitian tersebut juga meneliti *outcomes*/luaran pengobatan pada pasien saat keluar dari rumah sakit (kondisi umum, penurunan tekanan darah, dan lama rawat). Selanjutnya penelitian Hendarti Hana Fitri tahun 2016 menggunakan standar *JNC 7* dan *JNC 8* didapatkan hasil data tepat 47.5% dan tepat dosis 42.5%.

B. Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

(Depkes RI, 2008)

C. Keterangan Empiris

Mengevaluasi ketepatan obat dan ketepatan dosis pada pasien hipertensi di Rawat jalan Puskesmas Jiwan tahun 2019 apakah sudah sesuai dengan *JNC 8* dan buku pedoman puskesmas Jiwan tentang penatalaksanaan hipertensi berdasarkan tepat obat dan tepat dosis.