

Bab II

Tinjauan Pustaka

2.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi merupakan suatu sindrom dimana tekanan darah di pembuluh darah meningkat dalam kondisi yang terus menerus (DiPiRo, 2007). Apabila tidak ditangani secara tepat maka kondisi tekanan darah yang terus menerus meningkatkan menyebabkan komplikasi mulai dari gangguan kardiovaskular, gangguan ginjal, stroke, serta pada organ vital lainnya hingga dapat menyebabkan kematian (Riset Kesehatan Dasar, 20113). Secara umum 40% pasien mulai usia lebih dari 25 tahun memiliki tekanan darah tinggi meningkat dari 600 juta pasien dari tahun 1980 menjadi 1 miliar pasien pada tahun 2008. Presentase penderita hipertensi di dunia meningkat setiap tahunnya (Laslet, 2012).

Peningkatan kasus hipertensi disebabkan oleh faktor-faktor gaya hidup yang tidak sehat, dengan kebiasaan merokok, minum alkohol, serta adanya penyebab dari penyakit penyerta lainnya. Beberapa kasus yang terjadi penderita tidak menyadari bahwa dirinya mengalami tekanan darah tinggi. Hal ini disebabkan karena pada gejala hipertensi tidak dapat dilihat secara nyata pada tahap awal dan belum menimbulkan gangguan serius. Perlu dilakukan pemeriksaan tekanan darah secara berkala. Seseorang yang mengalami hipertensi dinyatakan pada saat tekanan darah sistolik (TDS) > 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik (TDD) >90 mmHg. Perlu diingat bila seseorang mengalami hipertensi maka diagnosa yang didapat dari tekanan darahnya selalu tinggi pada pengukuran yang berulang karena penyakit ini merupakan suatu sindrom metabolik dalam kondisi yang terus-menerus. Selain itu, adapun tes lainnya untuk membuktikan bahwa pasien terdiagnosa hipertensi adalah dari tes laboratorium (BUN/serum kreatinin, *fasting lipid*, gula darah puasa, kadar elektrolit, albumin pada urin, rasio kreatinin) dan tes diagnostik lainnya (nilai

ACG yang bertujuan untuk mendekteksi hipertrofi ventricular kiri, estimasi GFR menggunakan modifikasi diet khusus dengan gangguan ginjal).

Tekanan darah yang biasa disebut hipertensi merupakan gaya yang ditimbulkan oleh darah terhadap dinding-dinding pembuluh. Tekanan darah akan bergantung kepada volume darah dan daya renggang oleh arteri pada saat darah disemprotkan ke dalam pembuluh darah ketika periode sistol adalah 120 mmHg. Tekanan darah yang terletak di arteri minimal ketika darah mengalir keluar ke pembuluh darah yang lebih kecil di hilir maka pada periode diastol rata-rata pada setiap individu adalah 80 mmHg.

Pengukuran tekanan darah dapat diukur secara langsung dan tidak langsung, pengukuran secara langsung dapat dilakukan secara invasif yaitu dengan memasukkan alat pengukur tekanan darah ke dalam jarum lalu dimasukkan pada arteri. Pengukuran tidak langsung dilakukan dengan alat yang disebut tensimeter, cara kerja pada tensimeter ini menggunakan manset yang dikembangkan (dipompa dengan udara) kemudian dipakaikan secara eksternal dilengan pasien dan dihubungkan dengan pengukuran tekanan. Manset dilingkarkan dengan mengelilingi lengan atas lalu dikembangkan dengan udara menggunakan pompa. Tekanan udara di manset tersebut akan disalurkan melalui jaringan arteri brankialis dibawahnya (Mahaendra, 2016). Cara pengukuran tekanan darah yang tepat penting bagi tenaga kesehatan. Menurut JNC VIII, posisi tubuh yang benar dalam pengukuran tekanan darah adalah dalam posisi duduk atau berbaring bersamaan dengan lengan tensimeter yang sejajar dengan letak jantung. Dalam penelitian oleh Mahaendra (2016), tidak ada pengaruh letak tensimeter terhadap tekanan sistolik dan diastolik darah dalam pengukuran. Hal yang penting untuk diperhatikan adalah kesejajaran lengan dengan letak jantung.

Hipertensi memiliki dua katagori umum yang dilihat dari penyebab terjadinya hipertensi yaitu hipertensi primer dan hipertensi sekunder. Hipertensi primer terjadi akibat penyebab patofisiologi yang belum diketahui secara pasti (idiopatik) namun biasanya merupakan kombinasi antara faktor genetik dan lingkungan. Hipertensi tipe ini tidak dapat disembuhkan namun masih dapat dilakukan tindakan pengontrolan tekanan darah (DiPiro, 2007). Biasanya faktor yang mempengaruhi hipertensi ini adalah keturunan (genetik), hiperaktivitas susunan saraf simpatis, sistem renin-angiotensin-

aldosteron (RAAS), peningkatan natrium (Na) dan kalsium (Ca) intraseluler dan gaya hidup (merokok dan minum alkohol). Tipe hipertensi selanjutnya adalah hipertensi sekunder yang mana penyebabnya adalah dari segi medis dari pasien atau induksi endogen. Penyebab tersebut biasanya karena masalah kesehatan atau penyakit lainnya seperti gangguan pembuluh darah, jantung, ginjal, dan endokrin. Penyebab dalam kasus ini dapat diidentifikasi lebih lanjut, maka pasien memiliki potensi untuk disembuhkan. Selain itu dapat dilihat dari penyebab tipe hipertensi juga dapat dibedakan berdasarkan TDS (Tekanan Darah Sistolik) dan TDD (Tekanan Darah Diastolik). Hipertensi sistolik diastolik didiagnosis apabila TDS (Tekanan Darah Sistolik) ≥ 140 mmHg dan TDD (Tekanan Darah Diastolik) dengan ≥ 90 mmHg, hipertensi sistolik terisolasi (HST) adalah apabila TDS (Tekanan Darah Sistolik) ≥ 140 mmHg dengan TDD (Tekanan Darah Diastolik) ≥ 90 mmHg. Perlu diingat bahwa untuk melakukan diagnosis seseorang terkena hipertensi. Tabel dibawah ini merupakan paparan katagori hipertensi dengan tekanan sistolik dan diastoliknya menurut *World Health Organization - International Society of Hypertension (WHO-ISH)*:

Tabel 2.1 Kategori Hipertensi menurut *World Health Organization - International Society of Hypertension (WHO-ISH)*

| Kategori | Sistolik (mmHg) | | Diastolik (mmHg) |
|--------------------------------|------------------------|----------|-------------------------|
| Optimal | < 120 | dan | < 80 |
| Normal | 120-129 | dan/atau | 80 – 84 |
| Normal Tinggi | 130 – 139 | dan/atau | 85 – 89 |
| Hipertensi 1 | 140 -159 | dan/atau | 90 – 99 |
| Hipertensi 2 | 160 – 179 | dan/atau | 100-109 |
| Hipertensi 3 | ≥ 180 | dan/atau | ≥ 110 |
| Hipertensi sistolik terisolasi | ≥ 140 | dan | < 90 |

Target terapi tekanan darah bergantung dari populasi pasien dengan terapi *guideline* merekomendasikan target tekanan darah < 140/90 mmHg hipertensi tingkat

1 dan target hipertensi yang lebih rendah yaitu < 130/80 mmHg. Tekanan darah yang tinggi memiliki resiko penyakit diabetes, kardiovaskular ataupun penyakit ginjal kronik. Menurut JNC VIII usia yang kurang dari 60 tahun target tekanan darah masihi dapat terkendali sama yaitu <140/90 mmHg dan usia lebih dari 60 tahun memiliki tekanan darah <150/90 mmHg.

Penatalaksanaan terapi dengan memberikan pengobatan terapi awal yang dikombinasikan dengan obat antihipertensi lain. *Assesmen* awal meliputi yang namanya dengan identifikasi faktor resiko, komorbid, dan adanya dalam kerusakan organ yang ditargetkan sehingga dapat dijadikan acuan dalam memilih obat yang akan memegang peranan penting dalam memnenukan pemilihan obat antihipertensi, peranan dalam penatalaksanaan dalam modifikasi terhadap gaya hidup yang tetap memegang peranan penting.

Terapi non farmakologi dengan merubah gaya hidup akan memacu untuk menjaga tekanan darah agar tetap stabil selama periode observasi. Tekanan darah yang tidak terkontrol pada hipertensi harus tetap diberikan terapi obat dengan menyeimbangi gaya hidup yang sehat. Pola gaya hidup yang sehat tentu saja akan membantu menurunkan tekanan darah dengan menjaga berat badan dan asupan garam. Perubahan gaya hidup dalam memperbaiki profil resiko kardiovaskular dan menurunkan tekanan darah. Menurut Pottes & Perry (2005), hipertensi sistolik merupakan tekanan sistolik yang mencapai 140 mmHg atau lebih sedangkan tekanan diastolik mencapai 90 mmHg atau lebih. Karenanya, hipertensi juga dapat dikategorikan berdasarkan MAP (*Mean Arterial Pressure*).

MAP adalah nilai tekanan darah antara sistolik dan diastolik. MAP merupakan hasil dari *cardiac output* dan total tahunan perifer. Dalam tekanan darah, perubahan tekanan darah selalu dipantau oleh beberapa sensor di dalam tubuh, terutama oleh arterial baroreseptor, mekanoreseptor dan kemoreseptor yang ada didalam otot. Jika tekanan darah memiliki peberubahan dari tekanan darah yang normal maka terdapat respon refleks untuk mengatur *cardiac output* dan *tahanan perifer* total agar pada tekanan darah dapat kembali ke nilai normal. Mekanisme kerja kedua komponen ini bekerja dan saling memberikan pengaruh satu sama lain sehingga meningkatkan MAP.

Adapun rentang normal dari MAP adalah 70 mmHg – 89 mmHg. MAP dapat dihitung menggunakan rumus berikut :

$$\frac{\text{tekanan darah diastolik} + (2 \times \text{tekanan darah diastolik})}{3}$$

Oleh karena itu dengan adanya perhitungan tersebut maka dapat dikategorikan kembali hipertensi menurut MAP seperti pada tabel berikut:

Tabel 2.2 Kategori Hipertensi menurut MAP (Mean Arterial Pressure)

| Kategori | Nilai MAP |
|---|---------------------|
| Normal | 70 – 99 mmHg |
| Normal Tinggi | 100 – 105 mmHg |
| Stadium I (hipertensi ringan) | 106 – 119 mmHg |
| Stadium II (hipertensi sedang) | 120 – 132 mmHg |
| Stadium III (hipertensi berat) | 133 – 149 mmHg |
| Stadium IV (hipertensi malign/sangat berat) | 150 mmHg atau lebih |

Setelah dilakukan pemeriksaan, adapun beberapa keputusan pasien tersebut terdiagnosa hipertensi berdasarkan *American Heart Association* dilandaskan oleh hal-hal di bawah ini:

1. Pasien tidak mengonsumsi makanan, rokok, dan alkohol yang mengandung nikotin atau kafein dalam rentang 30 menit sebelum dilakukan pemeriksaan. Pada pemeriksaan dilakukan pada pasien yang duduk bersandar, lengan disejajarkan dekat dengan jantung serta posisi kaki dipastikan rata dilantai (tidak dalam keadaan silang). Pada pengukuran untuk tekanan darah dalam posisi terlentang dan berbiri dilakukan dalam kondisi pasien khusus yaitu untuk menilai hipertensi ortostatik atau dehidrasi. Pada saat pemeriksaan berlangsung kondisi lingkungan sekitar harus tenang.
2. Pengukuran pasien akan dimulai 5 menit setelah pasien merasa rileks

3. Dalam pengukuran, manset akan disesuaikan dengan berat badan pasien. Apabila manset yang digunakan tidak sesuai (terlalu kecil) maka tekanan darah yang dihasilkan bisa jadi lebih besar dari hasil sebenarnya. Karet tiup dalam manset harus mengelilingi 80% dari lengan atas dan 40% lebar lengan atas.
4. Pemeriksaan berkala juga perlu dilakukan pada orang dewasa di atas 21 tahun.
5. Dalam sekali pengukuran, minimal pengukuran yang dilakukan adalah sebanyak dua kali dengan jarak pemeriksaan minimal 2 menit.
6. Dalam mendiagnosis hipertensi yang benar-benar akurat, pengukuran rata-rata tekanan darah didapat dari dua kali pemeriksaan yang terpisah.

2.1.1 Penyebab Hipertensi

Penyebab pada hipertensi dibagi menjadi 2 yaitu penyebab hipertensi sekunder dan penyebab hipertensi primer. Penyebab hipertensi primer merupakan penyebab yang belum diketahui pasti (idiopatik) namun diduga kondisi ini berkaitan dengan faktor genetik, kebiasaan hidup, dan obesitas. Penyebab hipertensi sekunder adalah yaitu penyebabnya diketahui yaitu dari sistem organ lain seperti penyakit ginjal, penyakit metabolik, penyakit jantung dan pembuluh darah dan obat-obatan (kortikosteroid). Berikut merupakan kategori penyebab pada hipertensi :

Tabel 2.3 Penyebab Hipertensi Sekunder

| Kategori Penyebab | Keterangan |
|--------------------------|---|
| Obat penyebab Hipertensi | a. Obat yang diresepkan |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Adrenal steroid (contoh: prednisolone, fludrokosrison, triamicinolone). • Amfetamin/obat anoreksia (contoh: fendimetrazain, fenetermin, dan sibutramin) • <i>Antivascular endothelin grow factor agens/anti-VEGF</i> (contoh: becacizumab, sorafenib, |

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • sunitinib), esterogen (contoh: kontrasepsi oral misalkan pil KB). • <i>Calcineurin inhibitor</i> (contoh: siklosporin dan tacrolimus) • Dekongestan (fenilpropanolamin dan analog). • <i>Erythropoiesis stimulating agents</i> (eritropoetin dan darbepoetin). • Nonsteroidal <i>anti-inflammatory drugs/NSID</i> (contoh: ibuprofen). • Celecoxib, aspirin, asam mefenamat, piroksikam |
|--|

Tabel 2.3 Penyebab Hipertensi Sekunder (Lanjutan)

| Kategori Penyebab | Keterangan |
|--|--|
| Obat Bebas atau OTC dan produk Lainnya | <p>Lainnya: venlafaksin, bromokriptin, bupropion, busiron, karbamazepin, klozapin, desulfran, ketamine, dan metoklorpramid.</p> <p>Kondisi obat tertentu seperti β-blocker tanpa α yang bekerja sentral (ketika tiba-tiba dihentikan); β-blocker.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kokain dan putus konsumsi kokain. • Alkaloid efedra (contoh: Ma-Huang) tanaman-tanaman ekstasi, analog fenilpropanolamin lainnya. • Putus konsumsi nikotin, steroid anabolic, putus konsumsi narkoba, metilfenidat, fensiklidin, ketamine, <i>ergotamine</i> dan produk herbal yang mengandung ergot, <i>St. John's wort</i> |

| | |
|-------------------|--|
| Kandungan makanan | <ul style="list-style-type: none"> • Sodium • Etanol • Akar manis • Makanan mengandung tiramin jika dikonsumsi dengan obat golongan penghambat monoamine oksidase (contoh obat: isocarboxazid, dan fenelzin) |
|-------------------|--|

2.1.2 Penyebab Lain dari Hipertensi Sekunder

Selain penyebab-penyebab di atas, adapun penyebab lain dari hipertensi sekunder adalah akibat dari terganggunya sistem saraf RAAS (Renin Angiotensin Aldosteron). RAAS merupakan sistem kompleks endogen yang terlibat dalam komponen pengaturan tekanan darah arteri. Aktivitas dan regulasi dari sistem ini dilakukan oleh ginjal. Tujuan dari adanya sistem RAAS dalam tubuh adalah untuk menyeimbangkan natrium, kalium dan cairan dalam tubuh. Dengan adanya menyeimbangkan, sistem ini secara signifikan akan mempengaruhi tonus vaskuler dan siklus pergerakan dari sistem saraf simpatis yang berkontribusi dalam menjaga keseimbangan atau pengaturan tekanan darah. Renin adalah enzim yang disimpan dalam sel jukstaglomerular. Fungsi sel jukstaglomerulae sebagai *baroreceptor-sensing device*. Letak enzim tersebut berada dalam arteriol aferen pada ginjal. Pelapasan renin dipicu oleh beberapa faktor yaitu intrarenal (misalnya tekanan perfusi renal, katekolamin, angiotensin, dll). Ekstrarenal antara lain natrium, kalium dan kalsium.

2.1.3 Mekanisme Penurunan Natrium dan Klorida

Penurunan natrium dan klorida di tubulus distal juga menstimulasi pelepasan renin. Di sisi lain, ketokolamin akan meningkatkan pelepasan renin melalui stimulasi saraf simpatis pada arteriol aferen dan mengaktifkan sel jukstaglomerular. Dengan

terjadinya penurunan kadar kalium dan atau kalsium intraselular kalsium maa terjadilah sekresi renin. Katalis renin akan mengkonversi angiotensin menjadi angiotensin I dalam darah. Angiotensin I (ATI) akan dikonversi oleh sisten menjadi angiotensin II oleh enzyme pengkonversi angiotensin (ACE). Setelah terjadi ikatan reseptor spesifik (diklasifikasikan sub tipe angiotensin I (ATI) atau angiotensin II (AT2) akan memberikan efek di beberapa jaringan. Lokasi reseptor Angiotensin I (ATI) berada pada otak, ginjal, miocardium, perifer vaskular dan kelenjar adrenal sedangkan Angiotensin II (AT2) berada berada pada jaringan medulla adreanal, uterus dan otak. Stimulasi dari reseptor angiotensin II (AT2) tidak dipengaruhi oleh pengaturan tekanan darah sedangkan peredaran angiotensin II dapat meningkatkan tekanan darah dan volume.

Pengaruh tekanan termasuk vasokonstriksi langsung akan menstimulasi pelepasan ketokolamin dari medula adrenal sehingga aktivitas sistem saraf simpatik akan meningkat. Angiotensin II dapat menstimulasi sintesis aldosteron yang berasal dari korteks adrenal sehingga terjadi reabsorpsi natrium kemudian air dapat meningkatkan volume plasma, resistensi total perifer, dan peningkatan tekanan darah. Aldosteron juga ikut berperan menyebabkan penyakit jantung misalnya gagal jantung dan infark miokard serta gagal ginjal dengan cara remodeling jaringan yang menyebabkan fibrosis miokardial dan disfungsi vascular. Hal ini maka dapat diketahui tentang adanya setiap gangguan dalam tubuh ketika RAAS teraktivasi sehingga t dapat menyebabkan hipertensi kronis pada organ jantung dan otak terdapat RAAS.

Bagian jantung angiotensin II juga dihasilkan oleh enzim yang kedua, angiotensin I konvertase, dan enzim ini tidak dapat dihambat oleh ACE *inhibitor*. Ketika RAAS diaktivasi maka miokardial akan meningkatkan kontraktilitas pada kardiak dan stimulasi hipertrofi kardiak. Pada bagian otak inilah angiotensin II akan memodulasi dan menghasilkan suatu hormon serta melepaskan hormon hipotalamus dan pituitari dan meningkatkan aliran simpatis di medula oblongata. Jaringan perifer dapat mengaktifkan peptide angiotensin yang meningkatkan resistensi vaskular dan dapat menyebabkan hipertensi. Beberapa bukti juga menunjukkan bahwa angiotensin dihasilkan oleh jaringan lokal dan kemudian berinteraksi dengan endothelium dan

terjadi stimulasi otot polos dan metabolisme sehingga terjadi resistensi dan pada akhirnya terjadi hipertensi yang dapat menaikkan tekanan darah.

Terapi farmakologi hipertensi diawali dengan pemakaian obat tunggal, merunkan tekanan darah sistole sekitar 7-13 mmHg diastole sekitar 4-8 mmHg. Pada terapi pengobatan hipertensi memiliki beberapa variasi dalam memilih terapi awal yaitu dengan memiliki guideline JNC VII yang merekomendasikan golongan tiazid dengan dosis rendah. JNC VIII pada saat ini memberikan rekomendasi penggunaan ACE *inhibitor*, ARB, diuretic tiazid dosis rendah, CCB atau betabloker yang dapat diindikasikan secara kasus pada pengobatan antihipertensi.

1.2 Terapi Farmakologi Antihipertensi

Setelah dilakukan diagnosis mengenai penyakit hipertensi adapun beberapa terapi yang disarankan oleh JNC VIII yaitu angiotensin converting enzyme (ACE *inhibitor*), angiotensin receptor bloker (ARB), betabloker, calcium channel blocker (CCB), dan diuretik. Kombinasi obat antihipertensi ini memiliki tujuan utama yaitu untuk dapat mencapai dan target dapat dipertahankan oleh tekanan darah tinggi jika target tekanan darah tidak dapat tercapai dalam waktu satu bulan maka pengobatan tersebut harus dilakukan peningkatan dosis obat pada awal pengobatan ataupun dengan menambahkan obat kedua yaitu dengan kombinasi dari salah satu kelas seperti diuretik tiazid, calcium channel blocker (CCB), angiotensin converting enzyme *Inhibitor* (ACEI) atau angiotensin receptor bloker (ARB). (Kandarini, 2013)

2.2.1 ACE Inhibitor

ACE *inhibitor* akan membantu proses angiotensin II yang memiliki peranan dalam mengatur tekanan darah dan juga dapat mengnonaktifkan bradikinin yang merupakan vasodilator yang bekerja untuk mengeluarkan nitir oksida dan prostasklin. Komplikasi dari penggunaan ACE *inhibitor* ini yaitu terjadi angiodema yang ditandai dengan pembengkakan pada bibir dan lidah serta kesulitan pasien untuk bernafas seperti sesak nafas. Efek samping lainnya seperti pada gagal ginjal akut terutama pada

pasien dengan stenosis arteri renalis bilateral atau tunggal dan dapat menyebabkan terjadinya neutropenia dan proteinuria. Telah dijelaskan sebelumnya bahwa golongan ini merupakan golongan yang akan menonaktifkan bradikinin sehingga dapat menyebabkan terjadinya batuk kering. *ACE inhibitor* memiliki efektivitas atau manfaat dalam menurunkan tekanan darah yang sinergis dalam tingkatan hipertensi ringan, sedang, maupun berat yang mana *ACE inhibitor* ini dapat juga dikombinasikan dengan golongan diuretik sehingga memberikan efek yang sinergis sekitar 85% pasien tekanan darahnya dapat dikendalikan oleh *ACE inhibitor* (Nafrialdi, 2007).

Pengaturan tekanan darah didalam tubuh ini dapat diontroll oleh suatu sistem yaitu yang dinamakan RAA (Renin, Angiotensin, Aldosteron) yang mana secara normal jika tekanan darah didalam tubuh turun maa akan mengaktifkan sistem saraf simpatetik yang mana dimulai dari hormon enzimatik yang terdapat pada glomerulus yang mana kemudian akan bersikulai didalam darah dan mengubah angiotenin menjadi angiotensin I. Angiotensinogen yaitu merupakan suatu protein plasma yang sintetis di hati, pada angiotensin I akan melewati paru-paru yang mana akan diubah oleh *angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang mana berada dipermukaan endotel kapiler paru yang diubah menjadi angiotensin II. ACE merupakan metallopeptidase yang mana terdiri dari dua homolog yaitu *catalic* domain yang mana pada suatu sisinya memiliki atom zink. Pada cara kerja *ACE inhibitor* ini dapat menghambat kerja ACE *Inhibitor* sehingga angiotensin II tidak dapat terbentuk ACE inhibitor ini sangat berperan kompetitif dengan ACE *Inhibitor* dengan adanya ACE inhibitor dan berikatan dengan atom zink pada sisi aktif pada ACE inhibitor akan mencegah angiotensin I yang akan berikatan dengan sisi aktif tersebut menjadikan angiotensin II tidak terbentuk, jika angiotensin II tidak terbentuk maka mengakibatkan tidak berjalannya RAA sehingga tidak terjadi vasokontriksi dan ekskresi aldosteron. Apabila angiotensin II tidak terbentuk maka juga dapat menyebabkan terhambatnya metabolisme pada bradikinin oleh ACE inhibitor, yang mana bradikinin merupakan vasodilator yang dapat menyebabkan vasodilatasi, bradikinin sendiri berasal dari *kinogen* yang akan dirubah menjadi *kalkrein* menjadi bradikinin. Terhambatnya metabolisme bradikinin ini sehingga dapat menyebabkan terhambatnya vasodilatasi sehingga bradikinin dapat menumpuk, bradikinin akan berikatan dengan reseptor BK pada

pembuluh darah sehingga dapat mengaktifkan ekspresi untuk memproduksi prostaglandin. Prostaglandin inilah yang dapat mengakibatkan vasodilatasi, yang mana dipercaya bahwa peningkatan bradikinin akan bertanggung jawab sebagai terjadinya batuk kering yang diakibatkan oleh penggunaan *ACE inhibitor* yang biasa disebut efek samping dari *ACE inhibitor*, hal ini disebabkan karena bradikinin yang berikatan dengan reseptor batuk didalam bronkus sehingga dapat mengakibatkan munculnya refleks batuk.

2.2.2 Angiotensin Receptor Blockers (ARB)

Angiotensin reseptor blokera, ARB atau angiotensin II inhibitor merupakan golongan obat yang dapat mendilatasi (memperlebar) pembuluh darah biasa digunakan dalam pengobatan kondisi seperti pada tekanan darah yang meningkat yang biasa disebut hipertensi. Angiotensin II melibatkan dua jalur enzim yaitu RAAS (*Renin Angiotensin Aldosteron System*) yang melibatkan *ACE inhibitor* sebagai alternatif. ARB berfungsi untuk menghambat angiotensinogen II yang berasal dari jalur yang sebagian efek penghambatan angiotensin II dilakukan oleh *ACE inhibitor*. ARB menghambat pada reseptor angiotensinogen tipe 1 (ATI) yang mempunyai efek angiotensin II dan terjadi vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatetik, pelepasan hormon antidiuretika, konstruksi arteriol efferent dari glomerulus (Sukandar dkk, 2008). Adapun beberapa obat golongan ARB yang mempunyai efektivitas yang hampir sama dengan *ACE inhibitor* yaitu losartan, kandesartan dan valsartan yang mana pada golongan ini pada beberapa penelitian tidak memiliki efek samping seperti batuk kering dan angiodema seperti yang sering terjadi dengan *ACE inhibitor* (Nafriald, 2007).

2.2.3 Diuretik

Golongan obat diuretik memiliki mekanisme kerja mengurangi volume darah dan curah jantung serta meningkatkan resistensi vaskular perifer. Pemakaian obat golongan diuretik selanjutnya bertujuan untuk mengurangi jumlah natrium yang dapat meningkatkan resistensi vaskular. Diuretik efektif dalam menurunkan tekanan darah sebesar 10-15 mmHg. Pemakaian obat tunggal sudah cukup kuat untuk hipertensi esensial ringan sampai sedang dan pada hipertensi berat, diuretik dikombinasi simpatoplegik atau golongan vasodilator akan memperbaiki resistensi natrium yang

disebabkan oleh diuretik. Hipertensi berat, ketika digunakan terapi kombinasi tekanan darah akan terkontrol lebih baik ketika volume darah 95% dari normal tetapi akan menjadi jauh lebih tinggi ketika volume darah 105% dari normal (DiPiro, 2007).

2.2.4 β -blocker

Golongan obat β -blocker dapat menghambat adrenoreseptor beta (β -blocker) yaitu dengan menghambat adrenoreseptor beta di jantung, pembuluh darah perifer, bronkus, pankreas, dan hati. Penggunaan pada β -blocker pada anak masih terbatas. β -blocker umumnya menunjukkan efektivitas sama namun ada beberapa perbedaan diantaranya β -blocker akan memberikan pengaruh pengobatan penyakit atau pasien tertentu. Aktivitas simpatomimetik intrinsik menunjukkan kapasitas β -blocker untuk memblokir reseptor adrenergik. Beberapa β -blocker (oksirelolol, pindolol, aseptolol) mempunyai aktivitas simpatomimetik intrinsik. Obat dibawah ini cenderung menimbulkan bradikardi dibandingkan golongan β -blocker lainnya dan mungkin juga tidak menimbulkan rasa dingin pada kaki dan tangan.

Beberapa β -blocker larut dalam lemak dan beberapa yang lainnya larut dalam air. β -blocker yang paling larut dalam air adalah etenolol dan sotalol. β -blocker tersebut sukar masuk ke dalam otak, sehingga kurang menimbulkan gangguan tidur dan mimpi buruk. Betablocker yang dapat larut air tersebut akan diekskresi oleh ginjal dan juga sering kali diperlukan pengurangan dosis pada pasien yang mengalami gangguan ginjal. β -blocker masa kerjanya relatif singkat dan harus diberikan 2 atau 3 kali dalam sehari. Namun, banyak diantaranya yang memiliki sebagai obat lepas lambat, namun riwayat penyakit hipertensi diperlukan pemberian obat sehari sekali. Pasien dengan riwayat angina dengan sediaan lepas lambat terkadang masih diperlukan diberi 2 kali sehari. Beberapa β -blocker seperti atenolol, bisoprolol, karvedilol, dan nadolol memiliki masa kerja yang panjang sehingga dapat memberikan hanya sekali sehari.

β -blocker memperlambat denyut jantung dan dapat menyebabkan depresi miokard, β -blocker dikontraindikasikan pada pasien termasuk anak-anak dengan blok AV derajat dua atau tiga. β -blocker harus juga dihindari pada pasien gagal jantung tidak stabil yang memburuk. Dalam pemberian beta bloker pada pasien gagal jantung stabil maka diperlukan perhatian khusus. Satolol juga dapat memperpanjang kadar interval QT

sehingga yang kadang-kadang menyebabkan aritmia ventrikel yang dapat mengancam jiwa (penting untuk perhatian khusus dengan menghindari hipokalemia pada pasien yang menggunakan sotalol).

2.2.5 Vasodilator

Vasodilator adalah penggolongan obat yang dapat digunakan untuk melebarkan pembuluh darah dengan lebarnya pembuluh darah maka aliran darah dapat mengalir dengan lebih lancar dengan adanya vasodilator sehingga jantung tidak memberikan beban untuk memompa darah keseluruh tubuh. Obat vasodilator ini mampu bekerja dengan cara memberikan pengaruh otot-otot pada dinding di pembuluh darah arteri maupun vena sehingga akan melebarkan pembuluh darah agar aliran darah dapat berjalan dengan lancar. Golongan obat vasodilator akan mengurangi ketegangan pada dinding otot pada pembuluh darah sehingga ruangan dalam pembuluh darah akan melebar dan tidak menyempit. Obat vasodilator memiliki mekanisme kerja dengan memberikan relaksasi kepada otot agar tidak tegang pada pembuluh darah, kemudian akan dilatasi pembuluh darah sehingga *capacitance* meningkat. Pelebaran pembuluh darah akan memudahkan tubuh untuk mengalirkan darah ke seluruh tubuh dengan mengantarkan oksigen, termasuk juga ke otot jantung dengan menekan potensi aliran darah yang kembali ke ruangan jantung. Obat yang termasuk golongan vasodilator yaitu hydralazine, doxazosin dan obat-obatan golongan Ca^{+} channel blocker (DiPiro, 2007).

2.2.6 Calcium Channel Blocker (CCB)

CCB merupakan obat antihipertensi yang menyebabkan relaksasi jantung dan jaringan otot polos yang dapat menghambat saluran kalsium yang sensitif terhadap tegangan yang dapat mengurangi masuknya kalsium ekstraseluler dalam sel (Gunawan *et al*, 2007).

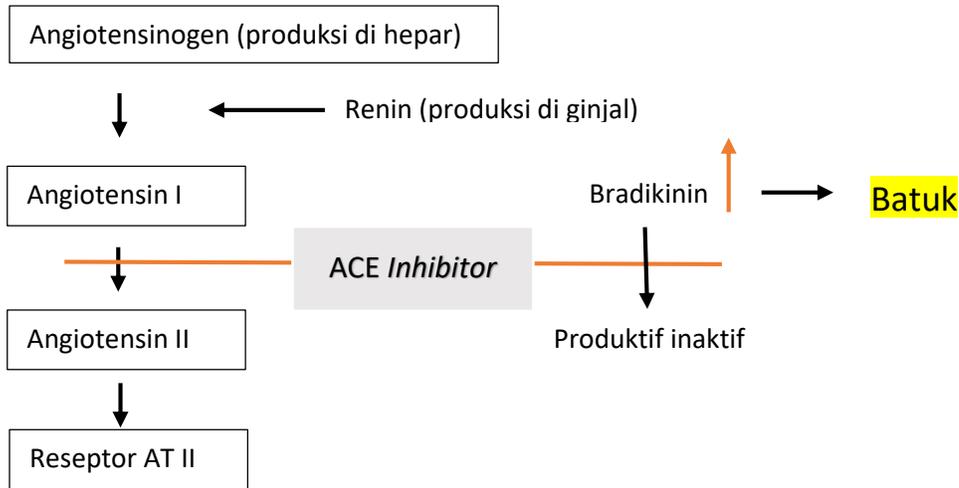
Mekanisme kerja CCB ketika kalsium masuk ke sel melalui kanal kalsium maka akan merangsang pelepasan kalsium dari retikulum sarkoplasma dan mitokondria dan akan meningkatkan kadar kalsium sitosol. Ketika obat antagonis kanal kalsium terikat di kanal kalsium L di jantung dan otot polos koroner dan vaskular perifer maka gerakan pemasukan kalsium akan terhambat dan otot polos vaskular akan beristirahat mendilatasi

terutama pada arteriol. Contoh golongan obat CCB yaitu dyhidropyridine (DHP), dyphenilalkilamine, benzotiazepin, dan piperazine.

Tabel 2.4 Pengobatan Antihipertensi

| Pengobatan Antihipertensi | Dosis Awal Harian (mg) | Target Dosis (mg) | Pemberian Dosis per Hari |
|--|------------------------|-------------------|--------------------------|
| <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE Inhibitor)</i> | | | |
| Captopril | 50 | 150-200 | 2 |
| Enalapril | 5 | 20 | 1-2 |
| Lisinopril | 10 | 40 | 1 |
| <i>Angiotensin Receptor Blocker (ARB)</i> | | | |
| Eprosartan | 400 | 600-800 | 1-2 |
| Candesartan | 4 | 12-32 | 1 |
| Losartan | 50 | 100 | 1-2 |
| <i>Angiotensin Receptor Blocker (ARB)</i> | | | |
| Valsartan | 40-80 | 160-320 | 1 |
| Irbesartan | 75 | 300 | 1 |
| Beta-bloker | | | |
| Atenolol | 25-50 | 100 | 1 |
| Metoprolol | 50 | 100-200 | 1-2 |
| <i>Calcium Chennel Blocker (CCB)</i> | | | |
| Amlodipin | 2,5 | 10 | 1 |
| Diltiazem extended release | 120-180 | 360 | 1 |
| Nitrendipin | 10 | 20 | 1-2 |
| <i>Diuretik Jenis Tiazid</i> | | | |
| B,25-2,5endroflumetiazid | 5 | 10 | 1 |
| Klortalidon | 12,5 | 12,5-25 | 1 |
| Hidroklortiazid | 12,5-25 | 25-100 | 1-2 |
| Indapamid | 1,25 | 1,25-2,5 | 1 |

1.3 Mekanisme Batuk Kering (Non-Produktif)



Gambar 2.1 Mekanisme Batuk

Batuk merupakan suatu keadaan dimana terjadi respon refleks kompleks yang banyak melibatkan banyak sistem organ. Batuk akan menangkap respon ketika ada rangsangan di reseptor batuk yang disalurkan melalui saraf aferen dan akan meneruskan implus ke saraf pusat batuk sehingga respon batuk tersebar di infus di medula yang nantinya akan dikeluarkan yang biasa disebut batuk. Dari pusat batuk melalui yaitu berbagai otot respiratorik. Bila rangsangan reseptor batuk ini berlangsung berulang-ulang maka akan timbul batuk berulang, sedangkan bila rangsangannya terus menerus maka akan terjadi batuk kronis. Obat golongan *ACE inhibitor* terjadi mekanisme angiotensinogen yang diproduksi oleh hepar akan diubah oleh renin yang diproduksi pada ginjal sehingga menjadi angiotensin I, ketika angiotensin I akan diubah menjadi angiotensin II dan dihambat oleh pemberian obat golongan *ACE inhibitor* maka menyebabkan hambatan pada angiotensin I untuk menjadi angiotensin II sehingga bradikinin akan inaktif sehingga menyebabkan batuk.

Mekanisme kerja pada obat golongan *ACE inhibitor* yaitu dapat menurunkan kadar angiotensin II baik dalam lokal maupun dalam sirkulasi, sekresi aldosteron, sekresi vasopresin, aktivitas saraf simpatis, dan efek trofik angiotensin II..

2.4 Terapi non Farmakologi

Terapi non farmakologi merupakan golongan terapi pengobatan hipertensi dengan memberikan non obat-obatan yang mana dapat dimulai dengan perubahan gaya hidup sehat (*lifestyle modification*). Hipertensi perubahan gaya hidup dengan tujuan menurunkan tekanan darah dan dapat dimulai dengan mengurangi berat badan pada individu yang mengalami obesitas dan gemuk dengan cara memberlakukan pola diet DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) dengan makanan yang kaya akan kalium dan kalsium berupa diet rendah garam atau natrium, berhenti merokok, mengurangi konsumsi alkohol dengan maksimal 2 kali dalam seminggu dan mengatur aktivitas fisik. Pola makan DASH dapat dilakukan dengan banyak mengonsumsi sayuran dan buah-buahan serta produk-produk susu dengan rendah lemak dan kadar total lemak dan lemak jenuh yang rendah. Pada pasien hipertensi natrium yang direkomendasikan dalam mengonsumsi natrium < 2,4 gram (100 mEq/hari) sehingga dapat menurunkan tekanan darah. Olahraga areobic juga dapat dilakukan dengan rutin paling yidak 30 menit/hari seminggu sekali untuk pasien yang ideal. Studi olahraga dengan terapi non farmakologi seperti *aerobic*, *jogging*, berenang, jalan kaki, dan menggunakan sepeda akan menurunkan tekanan darah yang mana darah akan seimbang.

Pengobatan hipertensi langka awal yang dapat dilakukan dengan menjalani terapi non farmakologis. Batasan asupan natrium dapat menurunkan tekanan darah hal ini sangat efektif pada pasien dengan hipertensi ringan. Terapi non farmakologi dengan diet natrium sangat dianjurkan dengan memiliki pengobatan hipertensi adalah 70-100 mEq/hari dan dapat tercapai apabila tidak memberi garam/natrium pada makanan selama memasak seperti yang ada pada garam dan menghindari makanan yang di awetkan dengan kadar natrium yang tinggi. Diet dengan mengonsumsi sayur dan buah dengan sedikit produk rendah lemak maka lebih efektif untuk menurunkan tekanan darah, hal ini diduga sangat berkaitan dengan tingginya kalsium dan kalium diet tersebut. Penurunan berat badan walaupun tanpa mambatasi konsumsi natrium telah terbukti dapat menormalkan tekanan darah sampai dengan 75% pasien yang mengalami kelebihan berat badan dengan hipertensi ringan atau sedang. Olahraga secara teratur

juga telah membuktikan dapat menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi yang dilakukan secara rutin seminggu sekali selama 30 menit.

Tabel 2.5 Perubahan Gaya Hidup untuk Mengontrol Hipertensi

| No. | Perubahan gaya hidup | Rekomendasi | Kisaran menurunkan tekanan darah (mmHg) |
|-----|-----------------------|---|---|
| 1 | Penurunan berat badan | Rentang berat badan normal (BMI 18,5 – 24,9) | 5 – 20 mmHg/10 kg penurunan BB |
| 2 | Pola diet DASH | Diet kaya serat dengan buah dan sayur lebih dari 100 mEq/L (2,4 gram sodium atau 6 gram sodium klorida) | 2 – 8 mmHg |
| 3 | Mengurangi alkohol | Alkohol dikonsumsi kurang dari 30ml etanol, misal 720 ml beer, dan 300 ml wine pada pria dan 150 ml pada wanita | 2 – 4 mmHg |
| 4 | Aktivitas fisik | Aktivitas fisik aerobik seperti jalan kaki 30 menit/hari selama beberapa hari/minggu | 4-9 mmHg |

2.5 Faktor resiko hipertensi

Peningkatan tekanan darah yang terjadi pada orang berkulit hitam lebih sering terjadi orang berkulit putih dan sering terjadi pada wanita dibandingkan pria. Faktor resiko terjadinya hipertensi antara lain adalah konsumsi rokok, hiperlipidemia, diabetes, dan adanya kerusakan organ yang dituju saat dilakukan diagnosis serta *irreversible* yang mana tidak dapat berubah yaitu usia, jenis kelamin, dan genetik. Sedangkan pada faktor peningkatan tekanan darah secara *reversible* antara lain :

2.5.1 Garam

Garam merupakan hal yang sangat berpengaruh dalam mekanisme terjadinya peningkatan tekanan darah, yang mana ion natrium akan mengakibatkan retensi air sehingga volume darah akan bertambah dan mengakibatkan adanya peningkatan tekanan darah dengan daya tahan tubuh juga akan meningkat sehingga meningkatkan efek vasokonstriksi noradrenalin.

2.5.2 Drop (*liquorice*)

Drop merupakan sejenis gula yang terbuat dari *succus liquiritiae* yang mengandung asam glisirinat dan dapat menyebabkan adanya retensi air dalam tubuh sehingga volume dalam tubuh meningkat dan terjadi tekanan darahnya juga meningkat apabila dimakan dalam jumlah yang besar.

2.5.3 Stress (ketegangan emosional)

Stress dan hipertensi ini sangat berhubungan erat yang mana stress dapat mempengaruhi sistem saraf simpatik sehingga dapat diketahui dapat meningkatkan tekanan darah secara intermiten. Stress berkepanjangan dan dalam waktu yang panjang dapat meningkatkan tekanan darah tetap tinggi.

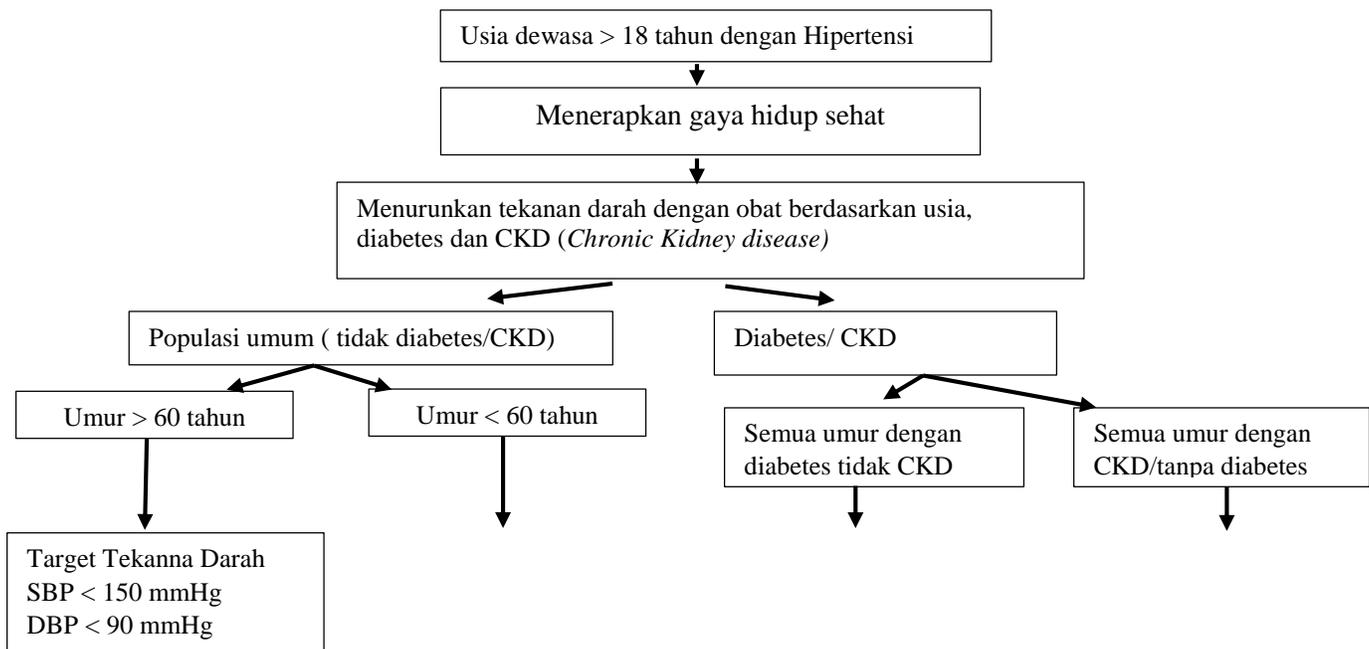
2.5.4 Merokok

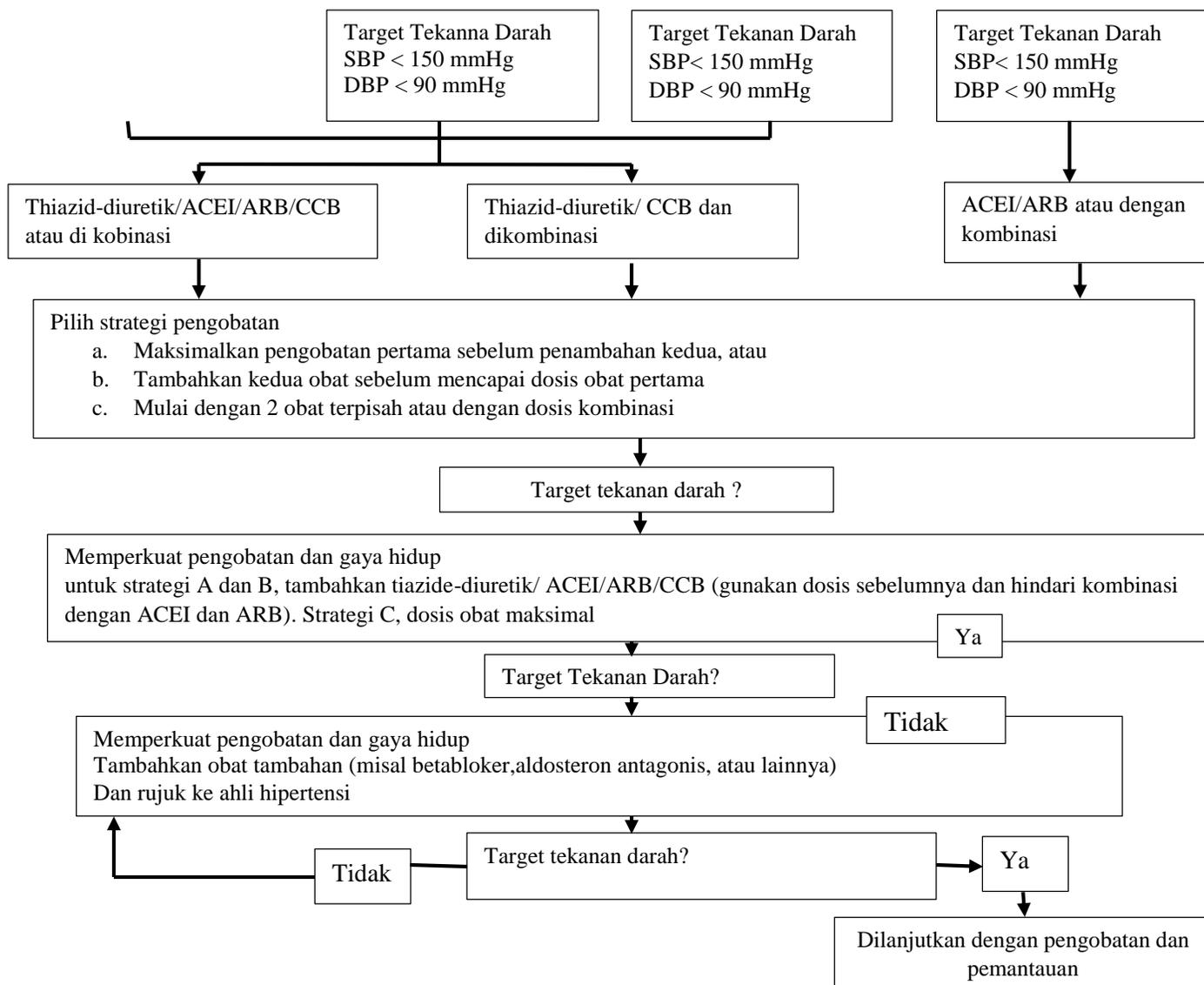
Rokok terdapat zat aktif yang biasa dikenal dengan nikotin, yang mana dapat merangsang syaraf simpatik sehingga ujung syaraf tersebut dapat melepaskan hormon stress dan segera meningkat dengan reseptor alfa. Hormon ini mengalirkan dalam pembuluh darah keseluruhan tubuh sehingga jantung akan berdenyut lebih cepat.

2.5.5 Kehamilan

Kenaikkan tekanan darah dapat juga terjadi ibu yang sedang hamil. Mekanismenya sama seperti proses pada ginjal apabila uterus diregangkan terlampaui banyak oleh ginjal sehingga akan menerima kurang darah, dan dilepaskan zat yang meningkatkan tekanan darah

2.6 Algoritma Terapi Hipertensi





Gambar 1 Alogaritma Terapi Hipertensi Menurut *JNC VIII*