

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Hipertensi

##### 2.1.1 Definisi dan Klasifikasi Hipertensi

Berdasarkan beberapa pedoman penatalaksanaan hipertensi internasional, hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik  $\geq$  140 dan/atau tekanan darah diastolik  $\geq$  90.<sup>3,9,11-13</sup> Klasifikasi hipertensi ditetapkan berdasarkan rerata dua atau tiga kali pengukuran yang cermat sewaktu duduk pada dua kali atau lebih kunjungan.<sup>9,13</sup>

**Tabel 2.** Klasifikasi hipertensi berdasarkan JNC 7 untuk usia  $\geq$  18 tahun<sup>9</sup>

<b>Klasifikasi Tekanan Darah</b>	<b>Tekanan Darah Sistolik ( TDS) mmHg</b>	<b>Tekanan Darah Diastolik ( TDD) mmHg</b>
Normal	<120	<80
Prehipertensi	120-139	80-89
Hipertensi derajat 1	140-159	90-99
Hipertensi derajat 2	$\geq$ 160	$\geq$ 100

Peningkatan tekanan darah sistolik yang tidak diikuti peningkatan tekanan darah diastoli disebut *isolated systolic hypertension* (ISH), sedangkan jika yang meningkat adalah diastoliknya saja disebut *isolated diastolic hypertension* (IDH). Selain itu terdapat terminologi *white coat hypertension* yaitu tekanan darah yang meningkat ketika diperiksa di tempat praktik, sedangkan tekanan darah yang diukur sendiri ternyata selalu terukur normal. Hipertensi persisten adalah tekanan darah tinggi yang tetap tinggi baik diukur di klinik maupun di

luar klinik. Walaupun sama sama tinggi, namun biasanya tekanan darah di klinik terukur lebih tinggi. Terminologi hipertensi yang lain adalah hipertensi resisten yang berarti tekanan darah yang tidak mencapai target normal meskipun sudah mendapatkan tiga kelas obat antihipertensi yang berbeda dan sudah dengan dosis optimal.<sup>3</sup>

### 2.1.1 Etiologi

Berdasarkan etiologi, hipertensi dibagi menjadi hipertensi primer dan hipertensi sekunder. Hipertensi disebut primer bila tidak diketahui penyebabnya (95%), yang kemungkinan dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan. Faktor genetik dapat meliputi aktivitas yang tinggi dari sistem renin angiotensin aldosteron, sistem saraf simpatis, kerentanan terhadap asupan garam.<sup>3,11</sup> sedangkan faktor lingkungan meliputi *intake* garam yang berlebihan, obesitas dan gaya hidup.<sup>11</sup>

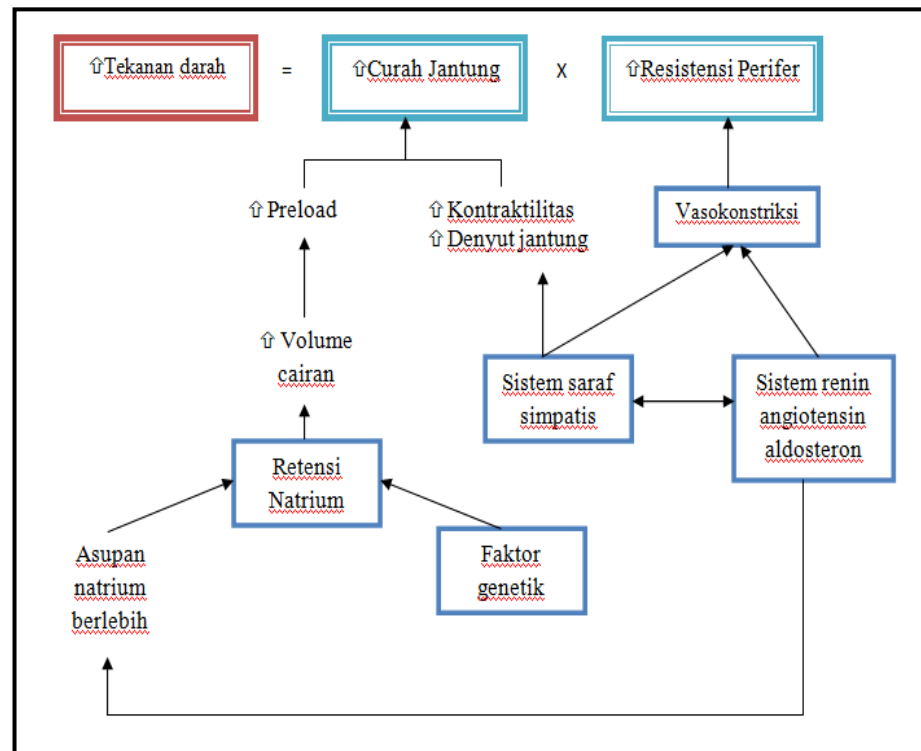
Kasus hipertensi sekunder jauh lebih sedikit daripada hipertensi primer, sekitar 5% dari total penderita hipertensi dewasa.<sup>11</sup> Hipertensi disebut sekunder bila penyebab tingginya tekanan darah dapat diidentifikasi.<sup>3,11</sup> Beberapa penyakit yang menjadi penyebab utama hipertensi sekunder adalah penyakit ginjal kronik, stenosis arteri renalis, sekresi aldosteron berlebihan, feokromasitoma, dan *obstructive sleep apnea*.<sup>11</sup> Penyakit lain yang juga dapat menjadi penyebab hipertensi sekunder adalah sindroma cushing, koartasio aorta, penyakit paratiroid dan penyakit tiroid.<sup>3</sup> Selain disebabkan oleh penyakit, hipertensi sekunder juga dapat disebabkan oleh obat - obatan seperti

golongan kortikosteroid (prednison, fludrokortison, triamsinolon), amfetamin/anorektik (phendimetrazine, phentermine, sibutramine), *antivascular endothelin growth factor agents*, estrogen (kontrasepsi oral), *calcineurin inhibitor* (siklosporin, tacrolimus), dekonjestan (*phenylpropanolamine & analog*), *erythropoiesis stimulating agents* (erythropoietin, darbapoentin), *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs), *Cyclooxygenase 2 inhibitors* (COX-2 inhibitors), venlafaxin, bupropion, romokriptin, buspiron, carbamazepin, clozapin, ketamin, meoklorpamid. Hipertensi sekunder juga dapat disebabkan oleh makanan (sodium, etanol, *licorice*) dan obat jalanan yang mengandung cocain, *cocaine withdrawal*, *ephedra alkaloids*, “*herbal ecstasy*”, *phenylpropanolamine analog*, *nicotine withdrawal*, *anabolic steroid*, *narcotics withdrawal*, *metylphenate*, *phenicyclidine*, ketamin, *ergot-containing herbal product*.<sup>3</sup>

### 2.1.2 Patogenesis

Terdapat banyak faktor yang mempengaruhi terjadinya hipertensi, diantaranya : peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis, produksi berlebihan dari hormon-hormon yang mempertahankan natrium dan vasokonstriktor, konsumsi natrium dalam jumlah besar jangka panjang, kurang mengkonsumsi kalium dan kalsium, peningkatan sekresi renin yang berakibat peningkatan produksi angiotensin II dan aldosteron, defisiensi vasodilatator, perubahan ekspresi sistem kalikrein-kinin yang mempengaruhi tonus vascular dan retensi garam, abnormalitas

pembuluh darah, perubahan pada reseptor adrenergik yang mempengaruhi *heart rate*, peningkatan aktivitas *vascular growth factors*.<sup>14</sup>



**Gambar 1.** Patogenesis hipertensi

Dari berbagai faktor yang mempengaruhi pathogenesis hipertensi, terdapat 4 faktor yang paling mendominasi :

1) Peran volume intravascular

Tekanan darah adalah hasil interaksi dari curah jantung (CJ) dan tahanan total perifer (TTP). Apabila asupan garam berlebihan, hal ini akan memacu ginjal untuk meningkatkan ekskresi garam. Namun, apabila jumlah garam melebihi batas kemampuan ginjal maka ginjal akan meretensi garam yang berakibat peningkatan volume cairan. Peningkatan volume cairan akan berakibat pada

meningkatnya preload sehingga CJ juga akan meningkat. Sedangkan TPP akan meningkat jika terjadi vasokonstriksi dan menurun bila terjadi vasodilatasi pembuluh darah.<sup>3</sup>

## 2) Peran sistem saraf simpatis

Sistem saraf simpatis menstimulasi visceral melalui neurotransmitter katekolamin, norepinefrin (NE), epinefrin dan dopamine. Di dalam tubuh terdapat beberapa organ yang memiliki reseptor adrenergik sebagai reseptor yang menerima rangsang saraf simpatis, diantaranya yang berhubungan dengan pathogenesis hipertensi adalah reseptor yang terdapat di jantung, dinding pembuluh darah dan ginjal. Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis misalnya akibat stress, genetik, rokok dan lain sebagainya akan meningkatkan neurotransmitter simpatis yang memicu peningkatan tekanan darah melalui stimulasi ke jantung menggunakan reseptor  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  dan  $\beta_2$  sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan miokard, hipertrofi dan aritmia. Dinding pembuluh darah perifer yang memiliki reseptor  $\alpha_1$  akan mengalami vasokonstriksi, sedangkan pada ginjal yang memiliki reseptor  $\alpha_1$  dan  $\beta_1$ , NE akan menyebabkan terjadinya retensi natrium, mengaktifasi sistem renin angiotensin aldosteron (RAA), dan memicu vasokonstriksi pembuluh darah yang dapat menyebabkan peningkatan progresifitas pada hipertensi aterosklerosis.<sup>3,14</sup>

Mekanisme peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik pada kondisi hipertensi dimediasi oleh perubahan *baroreflex* dan *chemoreflex* pada level sentral maupun perifer. Pada pasien hipertensi terdapat pengaturan ulang pada *baroreflex* aorta yang menyebabkan supresi dari penghambat kerja simpatis setelah *baroreflex* diaktifkan. Kondisi *baroreflex* ini dipengaruhi oleh aksi sentral angiotensin II. Angiotensin II juga menguatkan stimulasi simpatik dengan mekanisme perifer, yakni memfasilitasi modulasi pelepasan NE di presinaps.<sup>14</sup>

### 3) Peran renin angiotensin aldosteron<sup>15</sup>

Renin dibiosintesis oleh sel juxtaglomerular (JG) yang berada di arteriol aferen glomerulus. Renin disintesis dalam bentuk prohormon dan hormon aktif. Sekresi renin dipengaruhi oleh empat faktor yakni :

- Mekanisme baroreseptor ginjal di arteriol aferen yang akan aktif bila terjadi perubahan tekanan perfusi ginjal
- Perubahan konsentrasi *Natrium Chlorida* (NaCl) di sel makula densa
- Stimulasi sistem saraf simpatik melalui reseptor  $\beta_1$  adrenergik
- *Feedback* negatif oleh angiotensin II pada sel JG

Renin bekerja dengan mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I. Angiotensinogen dihasilkan oleh hati secara konstitusif sehingga konsentrasinya tetap dan tidak

meningkat secara akut. Produksi angiotensinogen dapat meningkat oleh karena glukokortikoid, estrogen dan sex steroid lain, hormone tirod, sitokin proinflamasi dan angiotensin II.

Angiotensin I yang masih inaktif akan dihidrolisa oleh ACE menjadi angiotensin II yang merupakan hormone aktif. ACE adalah exopeptidase yang berikatan dengan membrane plasma pada berbagai jenis sel khususnya sel-sel endotel pembuluh darah, *microvascular brush border* dan sel-sel neuroepitelial. Selain tu ACE juga dapat ditemukan di plasma.

Angiotensin II yang terbentuk memiliki empat macam reseptor yakni AT<sub>1</sub>, AT<sub>2</sub>, AT<sub>3</sub>, AT<sub>4</sub>. Ikatan pada reseptor AT<sub>1</sub> memberikan efek paling besar pada sistem kardiovaskuler (vasokonstriksi, peningkatan tekanan darah, peningkatan kontraktilitas jantung, hipertrofi jantung), ginjal (reabsorpsi natrium, inhibisi pelepasan renin), sistem saraf simpatik, korteks adrenal (stimulasi sintesis aldosteron). Reseptor AT<sub>2</sub> dominan saat fetus namun jumlahnya turun setelah lahir dan berfungsi sebagai vasodilator, antiproliferatif, efek apoptosis pada otot polos pembuluh darah dan menghambat remodeling di jantung, pada ginjal AT<sub>2</sub> mempengaruhi reabsorpsi natrium di tubulus proksimal. Reseptor AT<sub>3</sub> sampai saat ini masih belum diketahui fungsinya. Reseptor AT<sub>4</sub> memediasi pelepasan penghambat aktivasi plasminogen.

Angiotensin III dan IV dibentuk dari perubahan struktur molekul angiotensin II. Angiotensin III kemungkinan mempengaruhi tonus tekanan darah dan kondisi hipertensi sedangkan angiotensin IV bersama dengan angiotensin II dapat meningkatkan tekanan darah.

Kaskade selanjutnya adalah sintesis aldosteron. Aldosteron adalah pengatur utama keseimbangan garam (natrium, kalium) dalam tubuh. Aldosteron meningkatkan reabsorpsi natrium dan air pada tubulus distal dan tubulus kolektivus, serta meningkatkan ekresi kalium.

#### 4) Peran dinding vaskuler pembuluh darah

Nitric oxide (NO) adalah vasodilator yang poten, penghambat agregasi platelet dan mampu menekan migrasi dan proliferasi sel otot polos pembuluh darah. Perubahan tekanan darah, *shear stress*, *pulsatile stretch* dan stimulus lain akan menyebabkan pelepasan NO oleh sel endotel pembuluh darah. Pada orang dengan hipertensi, peran NO sebagai vasodilator menurun.<sup>14</sup>

Stress oksidatif berperan dalam inaktivasi NO dan perkembangan disfungsi endotel pada kondisi hipertensi. Dalam hal ini Angiotensin II juga memiliki pengaruh pada peningkatan pembentukan superoxide oksidan. Peningkatan stress oksidatif dan disfungsi endotel dapat menjadi penyebab terjadinya hipertensi.<sup>14</sup>



Disfungsi endotel akan berkembang menjadi disfungsi vascular, vascular biologi berubah lalu berakhir dengan TOD. Penanda adanya disfungsi endotel dapat dilihat di mata (retinopati hipertensi) dan ginjal.<sup>3</sup>

### 2.1.3 Komplikasi Hipertensi

Hipertensi merupakan the *disease of cardiovascular continuum*, yakni penyakit yang berlanjut terus menerus seumur hidup.<sup>3</sup> Tekanan darah yang terus meningkat secara kronik akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas dari PKV.<sup>16</sup>

Faktor resiko mayor PKV ialah<sup>9</sup> :

- Hipertensi
- Usia ( Laki laki > 55 tahun, perempuan > 65 tahun)
- Diabetes mellitus
- Kolesterol total / *low density lipoprotein* (LDL) yang meningkat, *high density lipoprotein* (HDL) yang rendah
- Laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 ml/menit
- Riwayat keluarga dengan kematian kardiovaskular prematur (Laki laki > 55 tahun, perempuan > 65 tahun)
- Mikroalbuminuria
- Inaktivitas fisik
- Merokok terutama sigaret

TOD yang menjadi komplikasi dari hipertensi yaitu terjadi kerusakan pada organ jantung, ginjal, otak, mata dan pembuluh darah perifer.<sup>3</sup>

#### 1) Jantung

##### - Hipertrofi ventrikel kiri

Hipertrofi ventrikel kiri (HVK) merupakan bentuk adaptasi otot jantung dengan cara dilatasi dan hipertrofi (penebalan) akibat peningkatan tahanan sirkulasi.<sup>16,17</sup> HVK biasanya diikuti abnormalitas atau pembesaran atrium kiri.<sup>17</sup>

Peningkatan tekanan otot jantung yang terus menerus (kronik) akibat tekanan darah tinggi menyebabkan kompensasi dari otot jantung agar tetap bisa mengalirkan darah ke seluruh tubuh. Karena adanya peningkatan tahanan akibat hipertensi, jantung membutuhkan energi ekstra untuk memompa darah. Sebagai gantinya otot jantung akan mengalami dilatasi dan penebalan sehingga menimbulkan HVK.<sup>16</sup>

Perubahan yang terjadi pada sel otot jantung meliputi peningkatan ukuran dari sel-sel otot jantung dan perubahan matriks kolagen perivaskuler yang akan menyebabkan kekakuan pada otot jantung. Kekakuan otot jantung akan menyebabkan gangguan pada relaksasi diastolic yang dapat menyebabkan turunnya CJ dan ketidakmampuan untuk memenuhi kebutuhan aliran darah. Pada kondisi hipertensi, HVK meningkatkan resiko stroke, penyakit jantung iskemik, dan pada akhirnya menyebabkan kegagalan pada fungsi jantung.<sup>16</sup>

- Penyakit jantung koroner, infark miokard dan Angina

Kondisi hipertensi akan meningkatkan pembentukan plak aterosklerotik yang menjadi salah satu penyebab disfungsi endotel yang kemudian akan berkembang menjadi penyakit jantung koroner bila pembentukan plak ateros terjadi di arteri koronaria jantung. Penyakit jantung koroner akan mengakibatkan iskemik otot jantung yang disebabkan oleh karena penyempitan atau oklusi arteri koroner akibat aterosklerosis yang menghambat aliran darah. Aterosklerosis yang ruptur merupakan penyebab infark miokard.<sup>16,17</sup>

Iskemik otot jantung juga dapat terjadi akibat *remodeling* dari arteri koroner. Pada kondisi hipertensi terjadi hipertrofi pada sel-sel otot jantung namun tidak diikuti penambahan sirkulasi koroner yang memadai sehingga densitas kapiler menurun, dan karena ada pembesaran sel-sel otot jantung, jarak antar kapiler bertambah yang akan memperparah iskemia pada otot jantung. Kejadian iskemik miokard akan memberikan manifestasi klinis berupa *angina pectoris*.<sup>16</sup>

## 2) Otak

- Stroke

Berdasarkan penyebabnya, stroke dibagi menjadi stroke hemoragik dan stroke iskemik. Kondisi hipertensi dapat menjadi faktor yang meningkatkan terjadinya stroke baik iskemik maupun hemoragik. Pada pasien hipertensi, stroke iskemik disebabkan oleh aterosklerosis yang menghambat aliran darah ke otak sedangkan stroke

hemoragik disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah otak yang diperberat dengan tekanan darah tinggi, nekrosis fibrinoid dan degenerasi hialin.<sup>16,17</sup>

- Demensia

Demensia merupakan suatu sindrom akibat penyakit atau gangguan otak yang bersifat kronik-progresif, dimana terdapat gangguan fungsi luhur kortikal yang multipel, termasuk di dalamnya : daya ingat, daya pikir, orientasi, daya tangkap, berhitung, kemampuan belajar, berbahasa dan daya nilai.<sup>18</sup> Gangguan mikrosirkulasi dan disfungsi endotel akan menyebabkan hipoperfusi aliran darah di otak yang akan menyebabkan penurunan fungsi kognitif pada pasien hipertensi.<sup>16</sup>

3) Ginjal

Hipertensi merupakan faktor predisposisi terjadinya penyakit ginjal kronik.<sup>19</sup> Kerusakan ginjal akibat hipertensi berhubungan dengan penebalan arteri renalis, deposit fibrinoid di glomerulus dan proteinuria. Luasnya kerusakan ginjal bergantung pada jumlah mikrosirkulasi yang terekspos peningkatan tekanan. Cedera ginjal terjadi jika mekanisme autoregulasi preglomerular tidak mampu mempertahankan aliran dan tekanan di ginjal. Pada kondisi hipertensi, permeabilitas glomerulus berubah sehingga menyebabkan infiltrasi protein. Toksisitas dari protein menyebabkan kerusakan tubulus dan inflamasi. Jika tekanan darah terus

menerus tinggi secara kronis akan menyebabkan kerusakan ginjal yang luas yang juga akan berakibat makin meningkatnya tekanan darah.<sup>16</sup>

#### 4) Arteri Perifer

Penyakit arteri perifer (PAP) merupakan salah satu TOD pada pasien hipertensi. Patogenesis PAP hampir sama dengan pathogenesis penyakit arteri koroner yakni disebabkan oleh plak aterosklerosis dan penyempitan serta blok pada pembuluh darah arteri, namun pada PAP arteri yang terkena adalah arteri yang mendarahi ekstremitas. Gejala utama PAP pada ekstremitas bawah adalah kram, nyeri atau kelelahan di kaki atau daerah pinggul ketika berjalan atau naik tangga. Nyerinya akan hilang bila beristirahat sebentar. Jika dibiarkan, PAP dapat menyebabkan gangrene dan amputasi.<sup>20</sup>

#### 5) Mata

Retinopati hipertensif merupakan kerusakan pada pembuluh darah retina akibat penyakit hipertensi. Derajat peningkatan tekanan darah dan keadaan arteriol-arteriol retina akan mempengaruhi gambaran fundus pada retinopati hipertensif. Tanda-tanda retinopati masih belum terlihat pada hipertensi sistemik yang masih ringan. Tanda yang paling awal adalah adanya penipisan setepat arteriol – arteriol utama retina, setelah itu terjadi penipisan arteriol difus, meluasnya refleksi cahaya arteriol, dan kelainan persilangan arteriovenosa. Pada pasien muda yang mengalami hipertensi akseleratif dapat dijumpai retinopati ekstensif dengan perdarahan, infark

retina, infark koroid dan kadang-kadang ablasio retina serosa. Penglihatan mungkin terganggu bila tekanan darah diturunkan terlalu cepat.<sup>21</sup>

## **2.2 Terapi Antihipertensi**

### **2.2.1 Hal – Hal yang Mempengaruhi Terapi Antihipertensi**

#### 1) Hipertensi Resisten

Hipertensi resisten adalah tekanan darah yang tidak mencapai target normal meskipun sudah mendapatkan tiga kelas obat antihipertensi yang berbeda dan sudah dengan dosis optimal. Pertimbangan terapi selanjutnya pada pasien dengan hipertensi resisten adalah identifikasi penyakit primer yang mungkin mendasari terjadinya hipertensi, dan mencari tahu penyebab kegagalan terapi.<sup>9</sup>

#### 2) Ketersediaan obat

Perkembangan penelitian terapi hipertensi menyebabkan semakin beragamnya jenis obat hipertensi dengan efek dan toksisitas yang berbeda. Namun, tidak semua fasilitas pelayanan kesehatan memiliki daftar obat antihipertensi yang lengkap seperti terlihat pada daftar obat antihipertensi dalam formularium nasional nomor 328/MENKES/IX/2013 .<sup>22</sup>

#### 3) Harga Obat

Harga obat akan mempengaruhi terapi yang diberikan oleh dokter kepada pasien. Berdasarkan penelitian, di Kanada 9,6% ketidakpatuhan pasien terhadap resep yang diberikan oleh dokter

akibat harga obat. Setiap dolar kenaikan harga obat di resep akan menurunkan kepatuhan 0,4%.<sup>23</sup>

#### 4) Pedoman terapi

Terdapat berbagai pedoman hipertensi di seluruh dunia, diantaranya yang banyak digunakan adalah JNC. JNC 7 dipublikasikan pada tahun 2003 dan yang terbaru JNC 8 yang dipublikasikan pada tahun 2014. Selain itu terdapat pedoman yang dibuat oleh WHO-ISH. Versi terbarunya diterbitkan pada tahun 2013. Pedoman lain yang banyak digunakan di dunia adalah ESH/ESC, pedoman terapi ESH/ESC yang terbaru dipublikasikan pada tahun 2014. Kanada memiliki pedoman antihipertensi yakni *The Canadian Hypertension Education Program Recommendation (CHEP)*, *National Heart Foundation of Australia* menerbitkan *Guide to Management of Hypertension 2008* yang terakhir di-update pada tahun 2010, pedoman lain disusun oleh *British Hypertension Society* dan *The National Institute for Health and Clinical Excellence (BHS/NICE)*. Selain pedoman pedoman yang disebutkan di atas masih terdapat pedoman pedoman lain yang digunakan sebagai dasar terapi hipertensi di dunia.

#### 5) Tingkat Ekonomi Pasien

Hipertensi merupakan penyakit kronik yang membutuhkan terapi terus menerus.<sup>3</sup> Hal ini akan berdampak pada pengeluaran

pasien hipertensi. Peningkatan status sosial ekonomi masyarakat akan menurunkan 11% ketidakpatuhan terhadap terapi hipertensi.<sup>22</sup>

#### 6) Derajat hipertensi

Tingkat keparahan hipertensi akan berpengaruh pada terapi yang diberikan. Pasien dengan prehipertensi untuk mencegah terjadinya terapi hipertensi diterapi dengan terapi diet dan perubahan gaya hidup. Pasien dengan hipertensi derajat 1 diterapi dengan terapi diet dan perubahan gaya hidup serta farmakoterapi dengan monoterapi sedangkan pasien hipertensi derajat 2 diterapi dengan terapi diet dan perubahan gaya hidup serta farmakoterapi dengan terapi kombinasi 2 jenis obat antihipertensi.<sup>9</sup>

#### 7) *Compelling indication*

Berdasarkan pedoman terapi JNC 7, pemilihan jenis obat untuk terapi antihipertensi untuk *compelling indication*. *Compelling indication* merupakan kondisi khusus yang membuat tidak semua golongan obat hipertensi dapat memberikan hasil yang baik terhadap target tekanan darah bahkan kemungkinan dapat memperburuk kondisi hipertensi dan penyakit penyerta yang dideritanya.

Indikasi tersebut adalah pada kondisi :

- gagal jantung
- *post* infark miokard
- resiko penyakit koroner yang tinggi



- diabetes
- penyakit ginjal kronik
- pencegahan stroke berulang

Golongan obat yang diberikan akan berbeda tergantung jenis penyakitnya.<sup>9</sup>

## **2.2.2 Pedoman Terapi Antihipertensi Menurut JNC 7**

Terapi hipertensi menurut JNC 7 terdiri atas modifikasi gaya hidup dan terapi farmakologi. Untuk terapi farmakologi, jenis obat antihipertensi dan kombinasinya dibedakan berdasarkan derajat hipertensi dan ada tidaknya *compelling indication*.

### **2.2.2.1 Target Tekanan Darah**

Mayoritas pasien hipertensi khususnya pasien yang berusia  $\geq 50$  tahun akan mencapai target TDD ketika target TDS tercapai. Pada pasien hipertensi pada umumnya target yang harus dicapai untuk menurunkan resiko PKV adalah  $<140/90$  mmHg. Khusus untuk pasien hipertensi dengan diabetes atau dengan penyakit ginjal, target tekanan darah adalah  $<130/80$ .<sup>9</sup>

### **2.2.2.2 Perubahan gaya hidup**

Perubahan gaya hidup akan menurunkan tekanan darah. Perubahan tersebut meliputi penurunan berat badan, diet, diet yang dianjurkan adalah berdasarkan *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) yang tinggi kalium dan kalsium

namun rendah natrium, peningkatan aktivitas fisik, dan menurunkan konsumsi alkohol.<sup>9</sup> Lebih jelasnya terdapat pada tabel 3.

**Tabel 3.** Perubahan gaya hidup<sup>9</sup>

<b>Modifikasi</b>	<b>Rekomendasi</b>	<b>Penurunan SBP</b>
Penurunan berat badan	Berat badan normal (indeks masa tubuh 18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> )	5-20mmHg/ 10 kg penurunan berat badan
Diet berdasarkan DASH	Konsumsi buah, sayur, dan produk susu rendah lemak.	8-14 mmHg
Penurunan konsumsi natrium	Konsumsi natrium tidak lebih dari 100mmol / hari ( 2,4 gram natrium, atau 6 gram NaCl.	2-8 mmHg
Aktivitas fisik	Peningkatan aktifitas fisik aerob ( 30 menit / hari )	4-9 mmHg
Pembatasan konsumsi alcohol	Pembatasan konsumsi 2 gelas untuk laki - laki dan 1 gelas untuk perempuan	2-4mmHg

### 2.2.2.3 Golongan Obat Antihipertensi

Terdapat berbagai beberapa golongan obat yang digunakan dalam terapi antihipertensi, yaitu : diuretik,  $\beta$ -bloker, ACE inhibitor, Angiotensin Reseptor Blocker (ARB), Calcium Channel Blocker (CCB), vasodilator dan golongan antihipertensi lain yang penggunaannya lebih jarang dibandingkan golongan obat yang disebutkan.

Golongan obat antihipertensi :

1) Diuretik

Diuretik tiazid merupakan terapi inisial untuk pasien hipertensi. Diuretik dapat meningkatkan efektifitas terapi pada terapi kombinasi dengan antihipertensi lain dalam mencapai tekanan darah target dan sangat terjangkau. Diuretik tiazid diberikan pada terapi inisial baik sebagai monoterapi maupun terapi kombinasi dengan kelas antihipertensi lain.<sup>9</sup>

Diuretik bekerja dengan mendepleksi simpanan natrium tubuh. Beberapa diuretik juga memiliki efek vasodilatator selain efek diuresisnya. Diuretik efektif menurunkan tekanan darah 10-15 mmHg pada sebagian besar penderita hipertensi. Golongan obat ini baik digunakan pada pasien dengan hipertensi esensial ringan sampai dengan sedang.<sup>24</sup>

Efek samping diuretik yang paling sering adalah depleksi kalium (kecuali diuretik hemat kalium yang malah dapat menimbulkan hiperkalemi), depleksi magnesium, merusak toleransi glukosa, meningkatkan kadar lipid serum, meningkatkan kadar asam urat dan mencetuskan gout. Penggunaan dengan dosis lebih rendah akan menurunkan efek sistemiknya.<sup>24</sup>

## 2) BB

BB menurunkan tekanan darah terutama dengan menurunkan CJ, dan menurunkan tahanan vaskuler perifer. BB bekerja dengan menghambat reseptor  $\beta$  adrenergik baik di jantung, pembuluh darah dan ginjal. Obat ini tidak bekerja di otak karena tidak menembus sawar darah otak. BB dapat menurunkan jumlah renin plasma dengan blocking  $\beta_1$  mediated renin release oleh ginjal dan menurunkan sekresi aldosteron.<sup>15,24</sup>

## 3) ACE inhibitor

ACE inhibitor memblokir kerja ACE sehingga menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga menurunkan jumlah angiotensin II yang memegang peranan penting dalam pathogenesis hipertensi.<sup>15</sup>

## 4) ARB

ARB bekerja dengan memblokir angiotensin II pada reseptor AT<sub>1</sub>, sehingga jumlah angiotensin II plasma akan meningkat. Seperti ACE inhibitor, ARB menurunkan tekanan darah dengan cara menurunkan resistensi sistemik. ARB tidak mempengaruhi heart rate dan memiliki efek yang minimal pada CJ di jantung yang sehat. ARB juga

dapat menurunkan marker inflamasi pada pasien aterosklerosis.

#### 5) CCB

CCB menurunkan tahanan vaskuler perifer dan tekanan darah. Mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat influx kalsium pada otot polos arteri. Berdasarkan penelitian, terjadi peningkatan risiko infark miokard dan peningkatan mortalitas pada pasien hipertensi yang diterapi dengan nifedipin lepas cepat. Obat penyekat kalsium lepas lambat mengendalikan tekanan darah lebih baik dan cocok untuk hipertensi kronik.<sup>15</sup>

#### 6) *Aldosteron Receptor Blocker*

Golongan aldosteron receptor blocker bekerja dengan menghambat kerja aldosteron sehingga terjadi penurunan reabsorpsi natrium. Penurunan reabsorpsi natrium ini kemudian akan menurunkan volume intravaskuler, menurunkan preload dan akhirnya menurunkan tekanan darah. Contoh golongan obatnya adalah spironolakton.<sup>24</sup>

#### 7) Antihipertensi lain<sup>24</sup>

Beberapa golongan obat antihipertensi lain adalah :

- Agonis  $\alpha_2$  sentral

Contoh obat Agonis  $\alpha_2$  sentral adalah metildopa dan klonidin. Obat-obatan golongan ini menurunkan

aliran simpatis dari pusat vasopresor di batang otak namun membiarkan bahkan meningkatkan sensitivitas baroreseptor. Obat-obatan golongan ini cenderung menyebabkan sedasi dan depresi mental serta menyebabkan gangguan tidur termasuk mimpi buruk.

- Golongan obat penyekat saraf adrenergik

Obat-obatan golongan ini menurunkan tekanan darah dengan mencegah fisiologi normal NE *post* ganglion saraf simpatis.

- Golongan obat penyekat  $\alpha$

Obat penyekat  $\alpha$  menurunkan tekanan arteri dengan mendilatasi pembuluh darah.

- Vasodilatator

Merelaksasi otot polos arteriol sehingga mengurangi tahanan vaskuler sistemik.

#### **2.2.2.4 Terapi farmakologi<sup>9</sup>**

Berdasarkan JNC 7, terapi farmakologis antihipertensi diberikan berdasarkan pertimbangan berat ringannya derajat hipertensi. Pasien dengan hipertensi derajat 1 memulai terapi dengan monoterapi. Kebanyakan dimulai dengan terapi tiazid diuretik karena selain efektif pada hipertensi derajat ringan, tiazid diuretik juga relatif terjangkau, atau dapat juga dipertimbangkan monoterapi dari golongan lain (ACE

*inhibitor*, ARB, BB, CCB). Apabila masih belum mencapai target terapi, dapat dilakukan optimalisasi dosis. Namun bila masih tetap tidak mencapai target terapi dapat dipertimbangkan terapi kombinasi dengan 2 golongan obat yang berbeda. Sedangkan untuk hipertensi derajat 2, terapi inisial dimuali dengan kombinasi dua macam obat (tiazid diretik + ACE *inhibitor*/ARB/BB/CCB). Pasien dengan *compelling indication* terapinya akan disesuaikan dengan jenis *compelling indication* yang dimilikinya, sesuai dengan tabel 4.

**Tabel 4.** Golongan obat antihipertensi pada *compelling indication*

<i>Compelling Indication</i>	Jenis obat yang direkomendasi					
	Diuretic	BB	ACE Inhibitor	ARB	CCB	Aldosteron <i>inhibitor</i>
Gagal jantung	•	•	•	•		•
Post miokard infark		•	•			•
Resiko tinggi penyakit arteri koroner	•	•	•		•	
Diabetes	•	•	•	•	•	
Penyakit ginjal kronik			•	•		
Pencegahan stroke berulang	•		•			

Pada kondisi gagal jantung asimtomatik dengan disfungsi ventrikuler, direkomendasikan penggunaan ACE *inhibitor* dan

BB, sedangkan untuk pasien dengan gagal jantung simptomatik dan disfungsi ventrikuler atau *end stage*, ACE *inhibitor*, ARB, BB lebih direkomendasikan bersama dengan *loop diuretic*.

Pasien hipertensi dengan angina pektoris stabil, pilihan obat yang baik biasanya BB. Sebagai alternative dapat diberikan CCB. Pada pasien dengan sindroma koronaria akut, terapi antihipertensi dapat dimulai dengan BB dan ACE *inhibitor*. Pasien dengan *post* infark miokard dianjurkan penggunaan ACE *inhibitor*, BB dan aldosteron *inhibitor*.

Pada pasien hipertensi dengan diabetes, kombinasi dua sampai tiga jenis obat dibutuhkan untuk mencapai target terapi. Tiazid diuretik, ACE *inhibitor*, ARB, BB, dan CCB bermanfaat dalam menurunkan resiko PKV. ACE *inhibitor* atau ARB baik untuk diabetic nefropati dan menurunkan albuminuria dan ARB dapat menurunkan progresi makroalbuminuria.

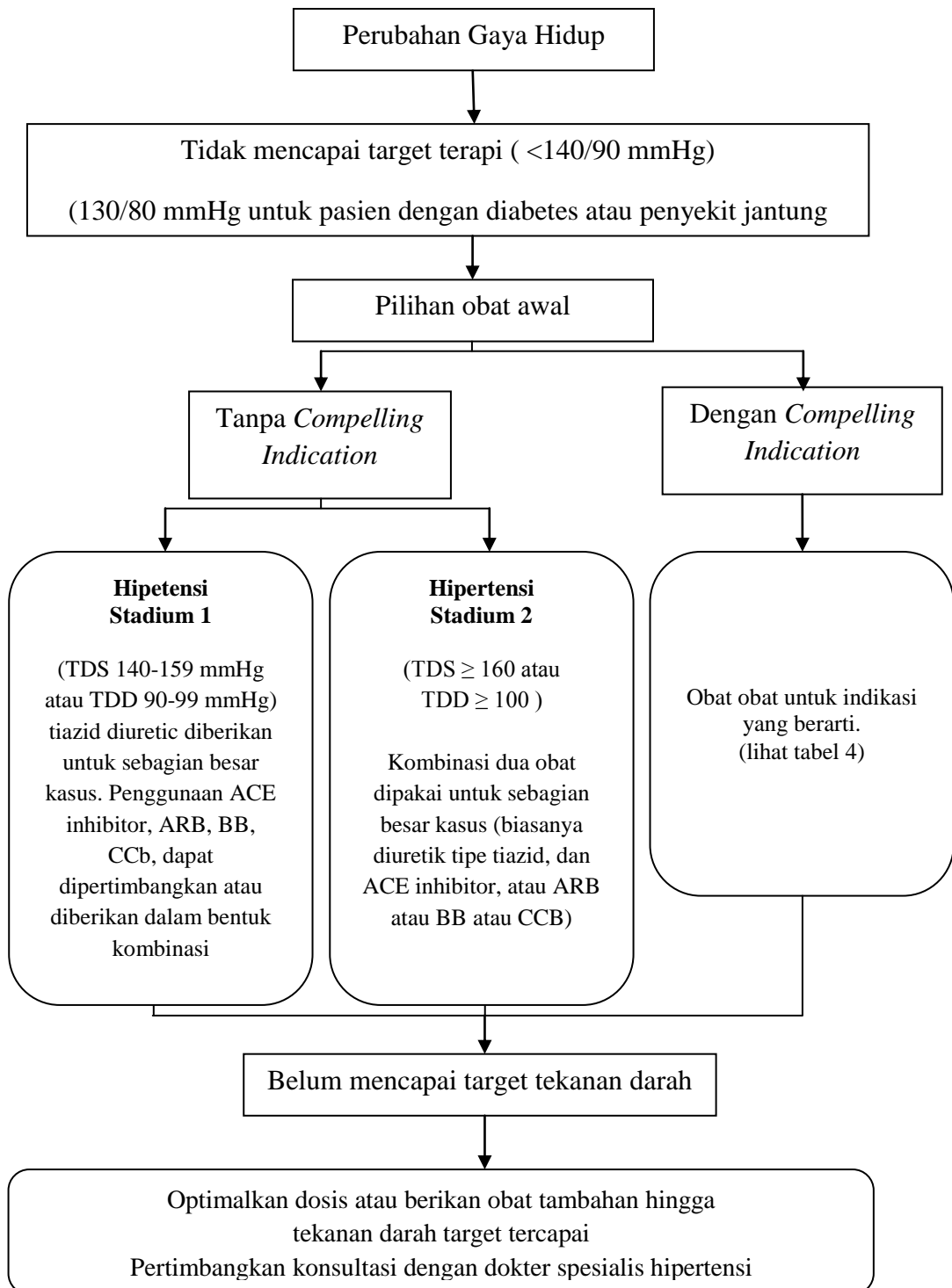
Penyakit ginjal kronik merupakan penurunan fungsi ekskresi dengan LFG < 60 ml/menit per 1,73 m<sup>2</sup> (serum kreatinin > 1,5 mg/dL pada laki - laki dan >1,3 pada perempuan) dan/atau albuminuria (albumin >300 mg/hari atau 200 mg albumin/g keratin). ACE *inhibitor* dan ARB diindikasikan untuk menjadi terapi antihipertensi pada kondisi



ini. Peningkatan kreatinin sampai 35% di atas normal dapat menerima terapi ACE *inhibitor* dan ARB kecuali bila terjadi hiperkalemi. Pada kerusakan renal yang lebih parah peningkatan dosis *loop diuretic* terkadang dibutuhkan.

Keuntungan memberikan terapi antihipertensi pada stroke akut masih belum jelas manfaatnya. Namun untuk penegahan stroke berulang, kombinasi ACE *inhibitor* dan diuretik tiazid dapat bermanfaat.

Gambaran algoritma terapi antihipertensi menurut JNC 7 dapat dilihat pada gambar 2.



**Gambar 2.** Algoritma terapi antihipertensi menurut JNC 7<sup>9</sup>