

BAB II

STUDI PUSTAKA

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1. Hipertensi

2.1.1.1. Definisi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang⁽⁸⁾. *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) menambah definisi hipertensi parah, yaitu apabila TDS lebih dari 180 mmHg dan TDD lebih dari 110 mmHg⁽⁹⁾.

2.1.1.2. Epidemiologi

Prevalensi hipertensi di seluruh dunia diperkirakan sekitar 15-20%, sedangkan di negara-negara maju memiliki prevalensi sekitar 20% dan di Asia prevalensinya sekitar 8-18%⁽¹⁰⁾. Prevalensi hipertensi menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2013 yang tertinggi ialah di Afrika dengan angka kejadian hipertensi sekitar 46% pada usia dewasa, kemudian di Amerika prevalensi hipertensi sekitar 35% pada usia dewasa, dan pada negara berkembang prevalensi hipertensi ialah sekitar 40% pada usia dewasa⁽¹⁾. Prevalensi hipertensi di Indonesia menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) pada tahun 2013 yang didapat melalui pengukuran pada usia ≥ 18 tahun (dewasa) terdapat sekitar 26,5%⁽²⁾. Khusus Yogyakarta, hipertensi merupakan pola penyakit terbanyak untuk semua golongan umur yaitu sejumlah 63.377 kasus dan termasuk dalam kategori sepuluh besar penyakit rawat jalan Puskesmas⁽²⁾.

2.1.1.3. Etiologi

Hipertensi dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologi yaitu hipertensi dengan penyebab tidak diketahui pasti (hipertensi primer) dan hipertensi yang diketahui penyebabnya (hipertensi sekunder).

A. Hipertensi Primer

Lebih dari 90% pasien dengan hipertensi merupakan hipertensi esensial (hipertensi primer). Literatur lain mengatakan, hipertensi esensial merupakan 95% dari seluruh kasus hipertensi. Beberapa mekanisme yang mungkin berkontribusi untuk terjadinya hipertensi ini telah diidentifikasi, namun belum satupun teori yang tegas menyatakan patogenesis hipertensi primer tersebut. Hipertensi sering turun temurun dalam suatu keluarga, hal ini setidaknya menunjukkan bahwa faktor genetik memegang peranan penting pada patogenesis hipertensi primer. Menurut data, bila ditemukan gambaran bentuk disregulasi tekanan darah yang monogenik dan poligenik mempunyai kecenderungan timbulnya hipertensi esensial. Banyak karakteristik genetik dari gen-gen ini yang mempengaruhi keseimbangan natrium, tetapi juga didokumentasikan adanya mutasi-mutasi genetik yang merubah ekskresi kallikrein urine, pelepasan nitric oxide, ekskresi aldosteron, steroid adrenal, dan angiotensinogen⁽¹¹⁾.

B. Hipertensi sekunder

Kurang dari 10% penderita hipertensi merupakan sekunder dari penyakit komorbid atau obat-obat tertentu yang dapat meningkatkan tekanan darah seperti Kortikosteroid, ACTH, Estrogen (biasanya pil KB dg kadar estrogen tinggi), NSAID, Cox-2 Inhibitor, Fenilpropanolamine dan Analog, Cyclosporin dan Tacrolimus, Eritropoetin, Sibutramin, Antidepresan (terutama venlafaxine). Pada kebanyakan kasus, disfungsi renal akibat penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular adalah penyebab sekunder yang paling sering. Obat-obat tertentu, baik secara langsung ataupun tidak, dapat menyebabkan hipertensi atau memperberat hipertensi dengan menaikkan

tekanan darah. Apabila penyebab sekunder dapat diidentifikasi, maka dengan menghentikan obat yang bersangkutan atau mengobati/mengoreksi kondisikomorbid yang menyertainya sudah merupakan tahap pertama dalam penanganan hipertensi sekunder⁽¹¹⁾.

2.1.1.4. Patofisiologi

Hipertensi merupakan penyakit heterogen yang dapat disebabkan oleh penyebab yang spesifik (hipertensi sekunder) atau mekanisme patofisiologi yang tidak diketahui penyebabnya (hipertensi primer atau *essensial*). Multifaktor yang dapat menyebabkan hipertensi primer, antara lain:

- A. Ketidaknormalan humoral meliputi sistem renin-angiotensin-aldosteron, hormon natriuretik, atau hiperinsulinemia.
- B. Masalah patologi pada sistem syaraf pusat, serabut otonom, volume plasma, dan konstiksi arteriol.
- C. Peningkatan sintesis senyawa lokal vasodilator pada endotelium vaskular, misal prostasiklin, bradikinin, dan nitrit oksida, atau terjadi peningkatan produksi senyawa vasokonstriktor seperti angiotensin II dan endotelin I⁽¹²⁾.

2.1.1.5. Diagnosis

Diagnosis hipertensi tidak dapat ditegakkan dalam 1 kali pengukuran, hanya dapat ditetapkan setelah 2 kali atau lebih pengukuran pada kunjungan yang berbeda, kecuali terdapat kenaikan yang tinggi atau gejala-gejala klinis. Pengukuran tekanan darah dilakukan dalam keadaan pasien duduk bersandar, setelah beristirahat selama 5 menit, dengan ukuran pembungkus lengan yang sesuai (menutup 80% lengan). Tensimeter dengan air raksa masih tetap dianggap alat ukur yang terbaik⁽¹³⁾.

2.1.1.6. Terapi Hipertensi

Tatalaksana hipertensi pada pasien dengan penyakit jantung dan pembuluh darah ditujukan pada pencegahan kematian, infark miokard, stroke, pengurangan frekuensi dan durasi iskemia miokard dan memperbaiki tanda dan gejala. Target tekanan darah yang telah banyak direkomendasikan oleh berbagai studi pada pasien hipertensi dengan penyakit jantung dan pembuluh darah, adalah tekanan darah sistolik < 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik < 90 mmHg. Seperti juga tatalaksana hipertensi pada pasien tanpa penyakit jantung koroner, terapi non farmakologis yang sama, juga sangat berdampak positif. Perbedaan yang ada adalah pada terapi farmakologi, khususnya pada rekomendasi obat-obatannya⁽¹⁴⁾.

A. Terapi non farmakologi

Menjalani pola hidup sehat telah banyak terbukti dapat menurunkan tekanan darah, dan secara umum sangat menguntungkan dalam menurunkan risiko permasalahan kardiovaskular. Pada pasien yang menderita hipertensi derajat 1, tanpa faktor risiko kardiovaskular lain, maka strategi pola hidup sehat merupakan tatalaksana tahap awal, yang harus dijalani setidaknya selama 4 – 6 bulan. Bila setelah jangka waktu tersebut, tidak didapatkan penurunan tekanan darah yang diharapkan atau didapatkan faktor risiko kardiovaskular yang lain, maka sangat dianjurkan untuk memulai terapi farmakologi⁽¹⁴⁾.

Beberapa pola hidup sehat yang dianjurkan oleh banyak *guidelines* adalah :

1. Penurunan berat badan. Mengganti makanan tidak sehat dengan memperbanyak asupan sayuran dan buah-buahan dapat memberikan manfaat yang lebih selain penurunan tekanan darah, seperti menghindari diabetes dan dislipidemia.
2. Mengurangi asupan garam. Di negara kita, makanan tinggi garam dan lemak merupakan makanan tradisional pada kebanyakan daerah. Tidak

jarang pula pasien tidak menyadari kandungan garam pada makanan cepat saji, makanan kaleng, daging olahan dan sebagainya. Tidak jarang, diet rendah garam ini juga bermanfaat untuk mengurangi dosis obat antihipertensi pada pasien hipertensi derajat ≥ 2 . Dianjurkan untuk asupan garam tidak melebihi 2 gr/ hari.

3. Olah raga. Olah raga yang dilakukan secara teratur sebanyak 30 – 60 menit/ hari, minimal 3 hari/ minggu, dapat menolong penurunan tekanan darah. Terhadap pasien yang tidak memiliki waktu untuk berolahraga secara khusus, sebaiknya harus tetap dianjurkan untuk berjalan kaki, mengendarai sepeda atau menaiki tangga dalam aktifitas rutin mereka di tempat kerjanya.
4. Mengurangi konsumsi alkohol. Walaupun konsumsi alkohol belum menjadi pola hidup yang umum di negara kita, namun konsumsi alkohol semakin hari semakin meningkat seiring dengan perkembangan pergaulan dan gaya hidup, terutama di kota besar. Konsumsi alkohol lebih dari 2 gelas per hari pada pria atau 1 gelas per hari pada wanita, dapat meningkatkan tekanan darah. Dengan demikian membatasi atau menghentikan konsumsi alkohol sangat membantu dalam penurunan tekanan darah.
5. Berhenti merokok. Walaupun hal ini sampai saat ini belum terbukti berefek langsung dapat menurunkan tekanan darah, tetapi merokok merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, dan pasien sebaiknya dianjurkan untuk berhenti merokok⁽¹⁴⁾.

B. Terapi farmakologi

Terdapat empat jenis antihipertensi utama yang dianjurkan oleh JNC 8 menurut *guideline* terbaru untuk terapi farmakologi hipertensi adalah golongan ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*), ARB (*Angiotensin Receptor Blockers*), CCB (*Calcium Channel Blockers*), dan

diuretik⁽¹⁵⁾. Keempat obat tersebut juga spesifik untuk pengobatan hipertensi dengan penyulit, seperti gagal ginjal kronik, diabetes, dan lain-lain⁽¹⁵⁾.

1. Diuretik

Diuretik tiazid adalah diuretic dengan potensi menengah yang menurunkan tekanan darah dengan cara menghambat reabsorpsi sodium pada daerah awal tubulus distal ginjal, meningkatkan ekskresi sodium dan volume urin. Tiazid juga mempunyai efek vasodilatasi langsung pada arteriol, sehingga dapat mempertahankan efek antihipertensi lebih lama. Tiazid diabsorpsi baik pada pemberian oral, terdistribusi luas dan dimetabolisme di hati⁽¹⁶⁾. Efek diuretik tiazid terjadi dalam waktu 1-2 jam setelah pemberian dan bertahan sampai 12-24 jam, sehingga obat ini cukup diberikan sekali sehari. Efek antihipertensi terjadi pada dosis rendah dan peningkatan dosis tidak memberikan manfaat pada tekanan darah, walaupun diuresis meningkat pada dosis tinggi. Efek tiazid pada tubulus ginjal tergantung pada tingkat ekskresinya, oleh karena itu tiazid kurang bermanfaat untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Peningkatan ekskresi urin oleh diuretik tiazid dapat mengakibatkan hipokalemia, hiponatriemi, dan hipomagnesiemi. Hiperkalsemia dapat terjadi karena penurunan ekskresi kalsium. Interferensi dengan ekskresi asam urat dapat mengakibatkan hiperurisemia, sehingga penggunaan tiazid pada pasien gout harus hati-hati. Diuretik tiazid juga dapat mengganggu toleransi glukosa (resisten terhadap insulin) yang mengakibatkan peningkatan risiko diabetes mellitus tipe 2. Efek samping yang umum lainnya adalah hiperlipidemia, menyebabkan peningkatan LDL dan trigliserida dan penurunan HDL. 25% pria yang mendapat diuretik tiazid mengalami impotensi, tetapi efek ini akan hilang jika pemberian tiazid dihentikan⁽¹⁶⁾.

2 ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*)

Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) menghambat secara kompetitif pembentukan angiotensin II dari precursor angiotensin I yang

inaktif, yang terdapat pada darah, pembuluh darah, ginjal, jantung, kelenjar adrenal dan otak. Angiotensin II merupakan vaso-konstriktor kuat yang memacu pelepasan aldosteron dan aktivitas simpatis sentral dan perifer. Penghambatan pembentukan angiotensin II ini akan menurunkan tekanan darah. Jika sistem angiotensin-renin-aldosteron teraktivasi (misalnya pada keadaan penurunan sodium, atau pada terapi diuretik) efek antihipertensi ACEI akan lebih besar. ACEI juga bertanggungjawab terhadap degradasi kinin, termasuk bradikinin, yang mempunyai efek vasodilatasi. Penghambatan degradasi ini akan menghasilkan efek antihipertensi yang lebih kuat. batuk kering merupakan efek samping yang dijumpai pada 15% pasien yang mendapat terapi ACEI⁽¹⁶⁾.

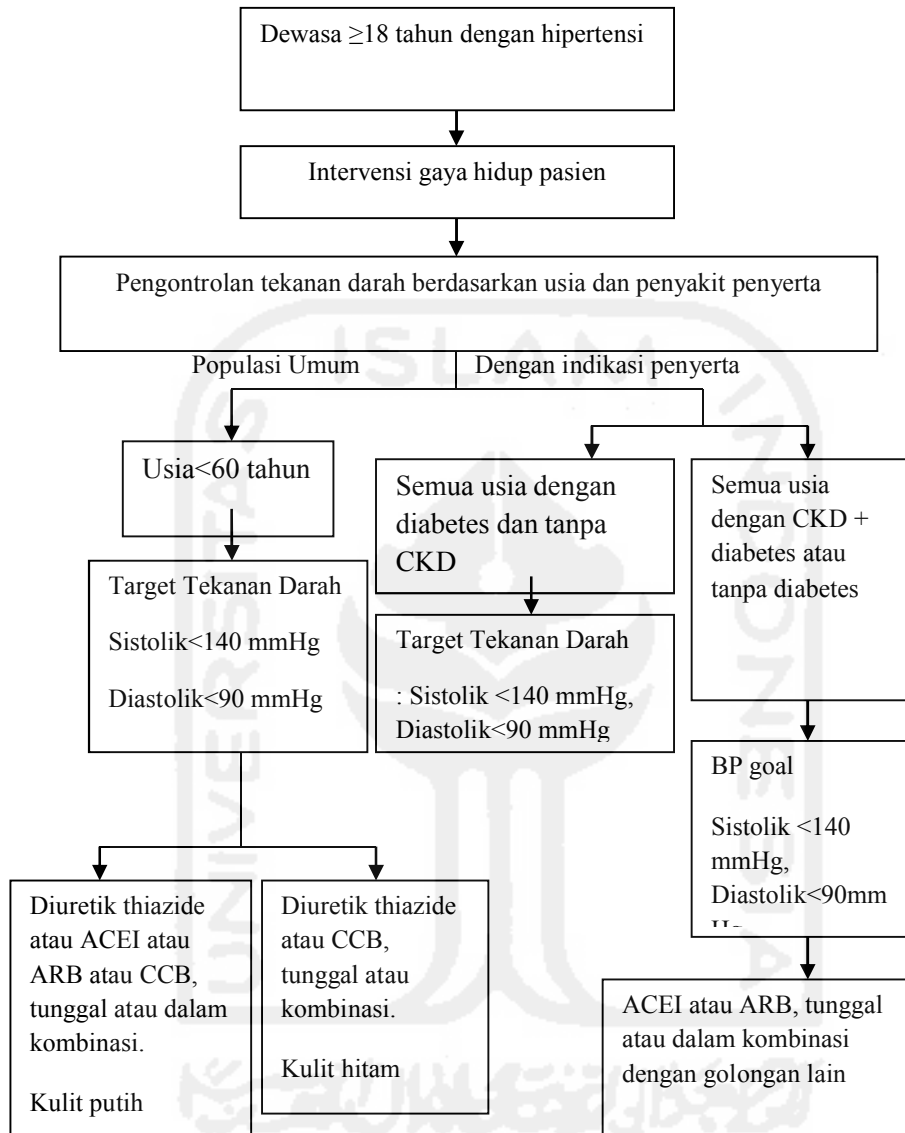
3 ARB (*Angiotensin Receptor Blockers*)

ARB menurunkan tekanan darah dengan memblok reseptor angiotensin (AT1). Obat ini mempunyai sifat yang sama ACEI, tetapi tidak menyebabkan batuk, kemungkinan karena obat-obat ini tidak mencegah degradasi bradikinin⁽¹⁷⁾.

4 CCB (*Calcium Channel Blockers*)

CCB atau antagonis kalsium terikat pada pada kanal tipe L dan, dengan menghambat masuknya Ca^{2+} kedalam sel, antagonis ini menyebabkan relaksasi otot polos arteriol. Hal ini menurunkan resistensi perifer dan menyebabkan penurunan tekanan darah⁽¹⁷⁾.

Pemerahan pada wajah, pusing dan pembengkakan pergelangan kaki sering dijumpai, karena efek vasodilatasi CCB dihidropiridin. Nyeri abdomendian mual juga sering terjadi. Saluran cerna juga sering terpengaruh oleh influks ion kalsium, oleh karena itu CCB sering mengakibatkan gangguan gastro-intestinal, termasuk konstipasi⁽¹⁶⁾. Alogaritma pengobatan hipertensi dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 2.1. Algoritma prinsip pengobatan hipertensi menurut JNC 8⁽¹⁵⁾.

Data penelitian klinik hipertensi memperlihatkan bahwa mayoritas pasien hipertensi memerlukan paling sedikit dua golongan obat untuk mencapai target tekanan darah.

Tabel 2.1. Penggunaan dosis oral antihipertensi menurut JNC 8⁽¹⁵⁾.

Golongan antihipertensi	Jenis Antihipertensi	Range dosis (mg/hari)	Target dosis dalam reviewed RCT	Frekuensi perhari
Diuretik Thiazid	Bendroflumethazide	5	10	1
	Chlorthalidone	12,5	12,5-25	1
	Hydrochlorothiazide	12,5-25	25-100	1-2
	Indapamide	1,25	1,25-2,5	1
β -blockers	Atenolol	25-50	100	1
	Metoprolol	50	100-200	1-2
ACEI	Captopril	50	150-200	2
	Enalapril	5	20	1-2
	Lisinopril	10	40	1
ARB	Candesartan	4	12-32	1
	Losartan	50	100	1-2
	Valsartan	40-80	160-320	1
	Eprosartan	400	600-800	1-2
	Irbesartan	75	300	1
CCBs	Amlodipine	2,5	10	1
	Diltiazem extended release	120-180	360	1
	Nitrendipine	10	20	1-2

2.1.1.7. Pola Penggunaan Obat Antihipertensi

Pola penggunaan obat menggambarkan profil penggunaan suatu obat dalam penggunaannya. Berdasarkan *Joint National Committee 7* (JNC 7) yang dirilis pada tahun 2003, golongan obat yang direkomendasikan untuk pengobatan hipertensi adalah *angiotensin converting enzyme inhibitors* (ACEIs), *angiotensin receptors blockers* (ARBs), *beta-blockers* (BBs), *thiazide-type diuretics*, dan *calcium channel blockers* (CCBs), sedangkan pada JNC 8, golongan BB tidak direkomendasikan sebagai terapi utama⁽¹⁵⁾.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gu dkk. di Amerika Serikat, pemakaian obat antihipertensi monoterapi meningkat dari 63,5% pada tahun 2001 menjadi 77,3% pada tahun 2010. Pemakaian terapi kombinasi juga mengalami peningkatan dari 26,8% pada tahun 2001, menjadi 47,7% pada tahun 2010. ACEI dan ARB merupakan dua golongan obat dengan pemakaian terbanyak setelah diuretik. Peningkatan pemakaian golongan diuretik dan ACEI dipengaruhi peningkatan terapi kombinasi, dimana kedua golongan tersebut adalah golongan yang sering digunakan pada terapi kombinasi⁽¹⁹⁾. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Majumder di Bangladesh yang menyatakan bahwa ACEI dan CCB memiliki persentase pemakaian lebih tinggi dibanding golongan diuretik⁽²⁰⁾.

Pada periode selanjutnya, Kale dkk. menyatakan bahwa golongan CCB merupakan golongan antihipertensi yang paling banyak diresepkan pada tahun 2012. Golongan diuretik menempati posisi kedua dengan perbedaan persentase penggunaan yaitu 6% lebih rendah dibanding CCB. Pada penelitian ini juga ditemukan persentase yang lebih besar pada terapi kombinasi. Golongan diuretik dan ACEI merupakan kombinasi yang paling banyak diresepkan⁽²¹⁾.

Pada penelitian lain yang dilakukan di tahun yang sama, ditemukan hasil yang sedikit berbeda. Golongan ACEI, CCB, beta bloker dan diuretik merupakan golongan yang paling banyak diresepkan pada monoterapi, sedangkan terapi kombinasi didominasi oleh golongan ACEI dan CCB. Golongan ACEI dinilai lebih berkhasiat dan lebih cocok digunakan pada pasien diabetes sehingga lebih banyak digunakan⁽²²⁾.

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi pola persepan obat antihipertensi dan menjadi penyebab terjadinya pergeseran pola persepan antihipertensi kearah yang lebih baru (ACEIs, CCBs, dan ARB), diantaranya adalah status asuransi pasien, iklan obat, mudah atau tidaknya obat tersebut diperoleh, serta harga obat⁽²³⁾. Jenis kelamin dan ras juga menjadi faktor perbedaan pola penggunaan obat antihipertensi⁽¹⁹⁾.

2.1.1.8. Permasalahan Dalam Pengobatan Hipertensi

Ketidaktepatan dalam pemberian obat oleh tenaga kesehatan di puskesmas menjadi salah satu faktor penyebab ketidakrasionalan dalam terapi suatu penyakit. Ketidakrasionalan terapi dapat menyebabkan tidak tercapainya target terapi, terjadinya efek samping yang tidak diinginkan, serta mempengaruhi biaya pengobatan. Faktor yang mempengaruhi ketidakrasionalan penggunaan obat antihipertensi adalah sebagai berikut⁽²⁴⁾:

1. Sistem pelayanan kesehatan. Tidak sesuai jumlah pasokan obat yang ada di puskesmas dengan jumlah pasien yang harus ditangani mengakibatkan banyak pasien tidak mendapatkan obat yang diperlukan. Kurangnya komunikasi antara apoteker dan dokter menjadi salah satu alasan hal tersebut terjadi.
2. Peresepan obat yang ditulis oleh dokter.
3. Kepatuhan pasien.
4. Tingkat pendidikan pasien. Semakin tinggi pendidikan pasien maka akan semakin tinggi pula pengetahuan pasien terkait penyakit hipertensi, dengan begitu pasien akan semakin rasional dan berhati-hati dalam memilih obat untuk pengobatan sendiri.

Masalah lain yang perlu menjadi perhatian adalah hipertensi resisten. Hipertensi resisten adalah keadaan dimana tekanan darah tetap berada diatas target sasaran meskipun telah dilakukan terapi menggunakan kombinasi 3 agen antihipertensi dari golongan yang berbeda. Pasien dengan hipertensi resisten membutuhkan 4 atau lebih kombinasi obat untuk mencapai target tekanan darah yang diinginkan⁽²⁵⁾.

Karakteristik pasien dengan hipertensi resisten diantaranya adalah⁽²⁵⁾:

1. Geriatri
2. Tingginya tekanan darah baseline
3. Obesitas
4. Mengonsumsi makanan dengan kadar garam berlebih
5. Penyakit ginjal kronis
6. Diabetes
7. Hipertropi ventrikel kiri

2.2 Keterangan Empiris

Efektivitas penggunaan obat antihipertensi dapat dipengaruhi dengan beberapa faktor. Faktor yang paling berpengaruh ialah ketidakpatuhan pasien dalam penggunaan obat antihipertensi, antara lain yaitu kesalah pahaman tentang regimen pengobatan, kompleksitas obat anti hipertensi, efek samping, kekhawatiran pada saat mengambil obat dan hubungan yang terjalin antara pasien dan dokter. Kebanyakan yang sering terjadi, pasien banyak berhenti berobat ketika merasa tubuhnya sedikit membaik. Sehingga diperlukan kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan hipertensi agar didapatkan kualitas hidup pasien yang lebih baik. Kepatuhan penggunaan obat antihipertensi sangat penting karena dapat mengontrol tekanan darah, sehingga dalam jangka panjang risiko kerusakan organ-organ penting didalam tubuh. Menurut riset yang sudah dilakukan di Puskesmas, penggunaan obat antihipertensi yang paling banyak diresepkan oleh dokter untuk penderita hipertensi yang digunakan di Puskesmas adalah Amlodipin, Kaptopril, dan HCT dan yang paling banyak diberikan dengan dosis tunggal.