

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

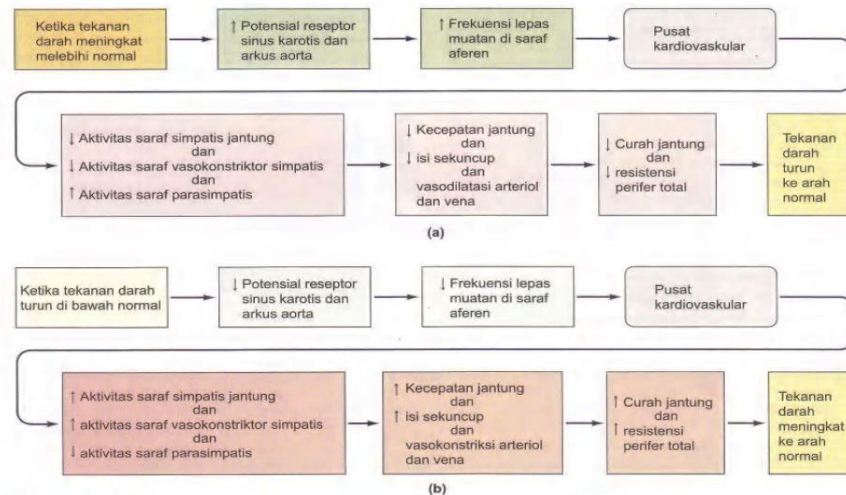
#### **A. LANDASAN TEORI**

##### **1. Fisiologi Pengaturan Tekanan Darah**

Tekanan darah, gaya yang ditimbulkan oleh darah terhadap dinding pembuluh. Tekanan darah bergantung pada volume darah yang terkandung di dalam pembuluh dan *compliance*, atau distensibilitas dinding pembuluh (seberapa mudah pembuluh tersebut diregangkan). Darah mengalir dalam suatu lingkaran tertutup antara jantung dan organ-organ. Arteri mengangkut darah dari jantung ke seluruh tubuh. Arterioli mengatur jumlah darah yang mengalir ke masing-masing organ. Kapiler adalah tempat sebenarnya pertukaran bahan antara darah dan sel jaringan sekitar. Vena mengembalikan darah dari tingkat jaringan kembali ke jantung. Pengaturan tekanan arteri rerata bergantung pada kontrol dua penentu utamanya, curah jantung dan resistensi perifer total. Kontrol curah jantung, sebaliknya bergantung pada regulasi kecepatan jantung dan isi sekuncup, sementara resistensi perifer total terutama ditentukan oleh derajat vasokonstriksi arterioli (Sheerwood, 2012).

Regulasi jangka pendek tekanan darah dilakukan terutama oleh refleksi baroreseptor. Baroreseptor sinus karotis dan arkus aorta secara terus-menerus memantau tekanan arteri rerata. Jika

mendeteksi penyimpangan dari normal maka kedua baroreseptor tersebut memberi sinyal ke pusat kardiovaskular medula, yang berespon dengan menyesuaikan sinyal otonom ke jantung dan pembuluh darah untuk memulihkan tekanan darah kembali normal. Kontrol jangka panjang tekanan darah melibatkan pemeliharaan volume plasma yang sesuai melalui kontrol ginjal atas keseimbangan garam dan air. Tekanan darah dapat meningkat secara abnormal (hipertensi) atau terlalu rendah (hipotensi). Hipotensi yang berat dan menetap yang menyebabkan kurang memadainya penyaluran darah secara umum dikenal sebagai syok sirkulasi (Sheerwood, 2012).



Skema 1. Refleks baroreseptor untuk memulihkan tekanan darah ke normal. (a) Refleks baroreseptor sebagai respons terhadap peningkatan tekanan darah. (b) Refleks baroreseptor sebagai respons terhadap penurunan tekanan darah. (Sumber: Sherwood 2012)

## 2. Hipertensi

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah kondisi kronis tekanan darah pada dinding arteri (pembuluh darah bersih) meningkat. Kondisi hipertensi sulit diketahui karena jarang memiliki gejala yang jelas. Satu-satunya cara mengetahui hipertensi adalah dengan mengukur tekanan darah. Pengukuran tekanan darah diukur dalam takaran merkuri per milimeter (mmHG) dan dicatat dalam dua bilangan, yaitu tekanan sistolik dan diastolik. Bilangan atas merupakan sistolik sedangkan bilangan bawah disebut diastolik, contohnya 120/80 mmHg. Kejadian hipertensi juga sering dikaitkan dengan penambahan usia (Michael, 2015; Alexander, 2011)

### a. Definisi dan Klasifikasi

Hingga saat ini belum terdapat suatu kesepakatan mengenai hipertensi. Sehingga, beberapa organisasi mempunyai acuan yang berbeda seperti *European Society of Hypertension* (ESH) membuat klasifikasi berdasarkan derajat hipertensi dan *Joint Nasional Committee 8* (JNC 8) membuat target tekanan darah yang dikelompokkan dalam umur dan penyakit seperti yang tertera pada table dibawah ini (James, *et.al.*, 2014).

Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah

<b>Kategori</b>	<b>Sistolik (mmHg)</b>		<b>Diastolik (mmHg)</b>
Optimal	< 120	dan	< 80
Normal	120 – 129	dan/atau	80 – 84
Normal tinggi	130 – 139	dan/atau	85 – 89
<b>Hipertensi</b>			
Derajat 1 (ringan)	140 – 159	dan/atau	90 – 99
Derajat 2 (sedang)	160 – 179	dan/atau	100 – 109
Derajat 3 (berat)	≥ 180	dan/atau	≥ 110
Terisolasi sistolik hipertensi	≥ 140	dan	< 90

(Sumber: *European Society of Hypertension*, 2013)

Tabel 2. Target Tekanan Darah

<b>Pasien Subgrup</b>	<b>Target Sistolik</b>	<b>Target Diastolik</b>
>_ 60 tahun	<150	<90
< 60 tahun	< 140	<90
> 18 tahun dengan gagal ginjal kronis	<140	<90
> 18 tahun dengan diabetes	<140	<90

(Sumber: James, 2014)

## **b. Etiologi**

Berdasarkan penyebab hipertensi dikenal menjadi dua jenis, yaitu:

### **1) Hipertensi primer atau esensial**

Hipertensi primer merupakan penyakit yang tidak diketahui penyebabnya (idiopatik), walaupun dikaitkan dengan kombinasi faktor gaya hidup seperti kurang bergerak (inaktivitas) dan pola makan. Terjadi pada sekitar 90% penderita (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Menurut *American Heart Association*(2000) terdapat

sedikit informasi mengenai variasi genetik atau gen yang berpengaruh pada tekanan darah. Dibawah ini termasuk faktor penyebab peningkatan tekan darah:

- i. Faktor genetik dan usia
- ii. Pola hidup seperti merokok, asupan garam berlebih, obesitas, aktivitas fisik, konsumsi alkohol dan stress.

## 2) Hipertensi Sekunder

Merupakan keadaan dimana peningkatan tekanan darah terjadi karena penyakit tertentu. Menurut Meena *et.al.* (2014) hipertensi sekunder mempunyai banyak etiologi termasuk penyakit ginjal, vaskular dan endokrin. Pada seluruh populasi penderita hipertensi, presentasi pasien hipertensi sekunder hanya sekitar 2-10%. Hipertensi sekunder dapat disebabkan karena:

- a) Penyakit ginjal: Gagal ginjal kronis, obstruksi saluran kemih, tumor ginjal, ginjal polikistik dan sindrom liddle.
- b) Penyakit vaskular: Vaskulitis, koartik aorta dan penyakit vaskular kolagen.
- c) Hormon endogen: Hiperaldosteron primer, *cushing syndrome*, *pheochromocytoma*, dan adrenal hiperplasi kongenital.

d) Penyebab neurogenik: Tumor otak, hipertensi intrakranial, dan *bulbar poliomyelitis*.

**c. Kerusakan Organ target**

Hipertensi berhubungan dengan *prothrombotic*. Aktifasi trombosit, disfungsi endotel and angiogenesis mempunyai peran penting dalam patofisiologi kerusakan organ target hipertensi. Kerusakan organ target termasuk mikrovaskular (retinopati nefropati, vaskular demensia) dan kerusakan makrovaskular (stroke dan infark miokard). Tekanan darah yang terkontrol dengan baik dapat menolong penderita menunda onset dari kerusakan organ target (Sunil, 2011).

**d. Diagnosis**

Menurut *National Heart, Lung and Blood Institute* (NIH) (2015) untuk mengkonfirmasi hipertensi sangatlah mudah dan tidak menyakitkan, persiapan pemeriksaan tekanan darah diantaranya: Tidak meminum kopi atau merokok 30 menit sebelum pemeriksaan dan duduk selama 5 menit sebelum pemeriksaan. Untuk mengetahui keadaan sistem tekanan darah yang akurat tim medis tidak cukup dengan satu kali pemeriksaan, perlu pengukuran tekanan darah dua sampai tiga kali pemeriksaan dalam waktu yang berbeda.

Dalam pemeriksaan fisik dilakukan pengukuran tekanan darah setelah pasien beristirahat 5 menit. Posisi pasien adalah duduk bersandar dengan kaki di lantai dan lengan setinggi jantung. Ukuran dan letak manset serta stetoskop harus benar. Ukuran manset standar untuk orang dewasa adalah panjang 12-13 cm dan lebar 35 cm. Penentuan sistolik dan diastolik dengan menggunakan *korotkoff* fase I dan V. Pengukuran dilakukan dua kali dengan jeda 1-5 menit. Pengukuran tambahan dilakukan jika hasil kedua pengukuran sangat berbeda. Konfirmasi pengukuran pada lengan kontralateral dilakukan pada kunjungan pertama dan jika didapatkan kenaikan tekanan darah (Yogiantoro, 2006).

Beberapa orang mempunyai "*white coat hypertension*". Terjadi ketika tekanan darah meningkat saat berada di pelayanan kesehatan (contohnya rumah sakit/ puskesmas), sehingga pemeriksaan dilakukan di lokasi yang berbeda. Petugas kesehatan mendiagnosis tipe kenaikan tekanan darah dengan membandingkan hasil yang diambil dari tempat pelayanan kesehatan dan hasil yang didapatkan ditempat lain (*National Heart, Lung and Blood Institute, 2015*).

#### **e. Prognosa dan Komplikasi Hipertensi**

Kematian akibat penyakit jantung atau stroke iskemik meningkat secara bertahap seiring dengan peningkatan tekanan

darah. Untuk setiap 20 mmHg sistolik atau 10 mmHg peningkatan diastolik di pembuluh darah di atas 115/75 mmHg, akan meningkatkan resiko kematian penyakit jantung iskemik dan stroke. Retinopati hipertensi dikaitkan dengan peningkatan risiko jangka panjang dari stroke, bahkan terjadi pada pasien dengan tekanan darah terkontrol dengan baik. (Meena, *et.al.*, 2014).

Dalam penelitian meta-analisis data dikumpulkan dari 19 studi kohort prospektif yang melibatkan 762.393 pasien, Huang *et.al.* melaporkan bahwa, setelah penyesuaian untuk beberapa faktor risiko kardiovaskular, prehipertensi dikaitkan dengan peningkatan resiko 66% untuk stroke, dibandingkan dengan tekanan darah yang optimal (<120/80 mmHg). Pasien di kisaran tinggi prehipertensi (130-139 / 85-89 mmHg) memiliki peningkatan resiko 95% dari stroke, dibandingkan dengan peningkatan risiko 44% bagi mereka yang kisaran rendah prehipertensi (120-129 / 80-84 mmHg). Meena *et.al.* (2014)

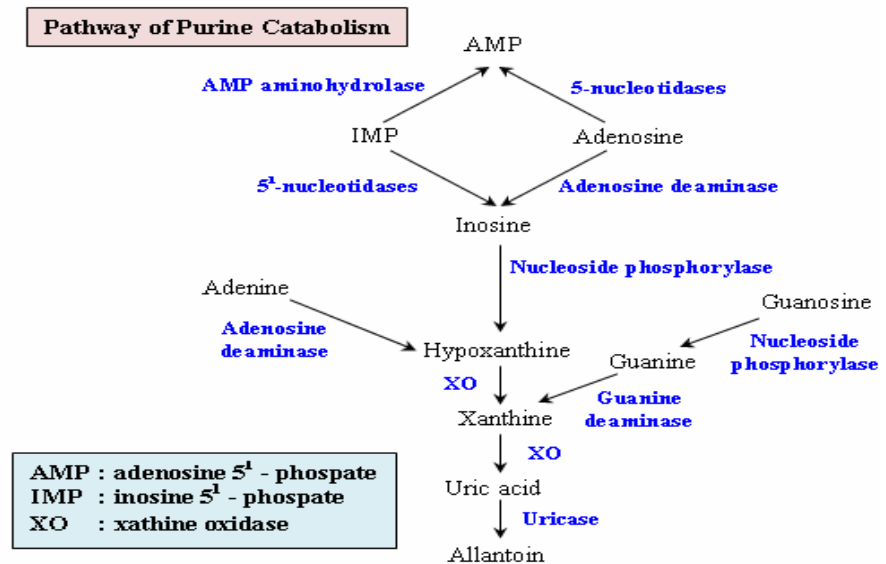
### **3. Metabolisme Asam Urat dan Hiperurisemia**

Menurut Yasir *et.al.* (2016) asam urat pertama kali diidentifikasi sekitar 2 abad yang lalu, aspek patofisiologi hiperurisemia masih belum jelas dipahami. Selama bertahun-tahun,



hiperurisemia telah diidentifikasi dengan atau dianggap sama dengan gout, namun asam urat kini telah diidentifikasi sebagai penanda untuk sejumlah gangguan metabolik dan kelainan hemodinamik. Manusia memiliki tingkat asam urat yang lebih tinggi, karena kekurangan enzim *uricase* hati, dan ekskresi asam urat yang lebih rendah.

Asam urat adalah asam lemah, dengan ionisasi asam konstan (pKa) 5,75-10,3. Memiliki pH fisiologis 7.40, 99% asam urat terionisasi sebagai urat (seperti monosodium urat dalam darah dan kalium, amonium dan kalsium urat dalam urin). Sekitar dua pertiga dari keseluruhan asam urat tubuh diproduksi secara endogen, sementara satu pertiga purin diperoleh dari makanan. Jumlah harian fisiologis asam urat endogen dan eksogen adalah sekitar 700 mili gram (mg), 30% asam urat dipecah oleh flora usus dan dikeluarkan melalui tinja, sedangkan sisanya 70% (sekitar 500 mg per hari) diekskresikan ginjal. Secara teoritis, perubahan dalam keseimbangan ekskresi dan atau produksi dapat menyebabkan hiperurisemia (Yasir, *et.al.*, 2016; Grassi, *et.al.*, 2013).



Skema 2. Sintesis Asam Urat  
(Sumber: Berry, *et.al.*, 2004)

Pada kebanyakan mamalia, enzim *uricase* (urat oksidase) mengoksidasi asam urat menjadi allantoin. Allantoin sangat larut dalam air, oleh karena itu asam urat tidak menumpuk menjadi kristal dan tidak berubah bila diekskresikan melalui urin. Sehingga, adanya urat oksidase sangat efektif dalam menurunkan kadar asam urat. Tetapi, urat oksidase bukan enzim fungsional yang ada pada manusia. Akibatnya, manusia dapat mengalami hiperurisemia dan kristal asam urat dapat terakumulasi dalam jaringan tubuh dan saluran kemih, hal tersebut menyebabkan penyakit yang berhubungan dengan hiperurisemia kronis. Meskipun aktivitas antioksidan sederhana yang diakibatkan oleh asam urat, hiperurisemia adalah kondisi yang berpotensi membahayakan. Menjadi penyebab pengendapan kristal asam urat dalam sendi dan jaringan, yang dapat mengarah pada

komplikasi seperti gout, nefrolitiasis dan nefropati kronis (Grassi *et. al.*, 2013).

Rentang referensi kadar asam urat normal pada pria adalah 2,5-8 mg/dL, sedangkan pada wanita 1,9-7,5 mg/dL. Serum konsentrasi urat di sebagian besar anak-anak berkisar 3-4 mg/dL. Selama pubertas laki-laki, tingkat kadar asam urat mulai naik, namun pada perempuan kadar asam urat tetap rendah sampai *menopause*. Laki-laki dewasa memiliki nilai rata-rata serum urat 6,8 mg / dL, dan wanita *premenopause* memiliki nilai rata-rata serum urat 6 mg / dL. Nilai untuk wanita meningkat setelah *menopause* dan mendekati laki-laki. Sepanjang masa dewasa, konsentrasi terus menerus naik dan dapat bervariasi yang mempengaruhi antara lain : tekanan darah, berat badan, fungsi ginjal, dan asupan alkohol (Bishnu, *et.al.*, 2014).

#### **4. Hubungan Asam Urat dan Hipertensi**

Menurut Feigh *et.al.* (2012) hiperurisemia telah lama dihubungkan dengan penyakit kardiovaskuler dan sering dijumpai pada penderita hipertensi, penyakit ginjal, dan sindrom metabolik. Garrod (1870) mengemukakan bahwa hipertensi dihasilkan dari racun yang beredar yang menyebabkan peningkatan tekanan darah dan kemudian merusak pembuluh darah dari jantung dan ginjal. Ia mengusulkan asam urat sebagai mediator penting

kemudian membuktikan bahwa gout berhubungan dengan peningkatan kadar asam urat dalam darah.

Mohamed (1870) orang yang pertama kali meneliti tentang hipertensi esensial menyebutkan bahwa hipertensi sering berhubungan dengan gout. Sepuluh tahun kemudian peneliti lain seperti Haig dan Davis juga meneliti hubungan hipertensi dengan hiperurisemia. Bahkan pada tahun 1897, dalam surat presidensialnya kepada *American Medical Association*, asam urat adalah penyebab utama dari hipertensi yang dimanifestasikan sebagai penyakit arteri, cedera ginjal interstitial, dan hipertrofi miokard. Huchard, ahli jantung terkenal, mempunyai hipotesis bahwa arteri sklerosis, lesi vaskular yang terkait dengan hipertensi, memiliki tiga penyebab: asam urat, timbal, dan asupan daging berlemak (Feigh, *et.al.*, 2012).

Menurut Alderman (2007) hiperurisemia sering dijumpai pada pasien hipertensi, dengan sebanyak 1 dari 4 penderita hipertensi yang tidak diobati menunjukkan serum tingkat asam urat tinggi. Hiperurisemia juga terdapat 40% sampai 50% dari pasien yang menerima diuretik, dan sekitar 75% pasien dengan hipertensi ganas atau insufisiensi ginjal. Serum asam urat mungkin merupakan prekursor hipertensi atau menjadi cerminan dari disfungsi ginjal subklinis, yang dapat menyebabkan baik tingkat asam urat meningkat serum dan peningkatan tekanan darah.

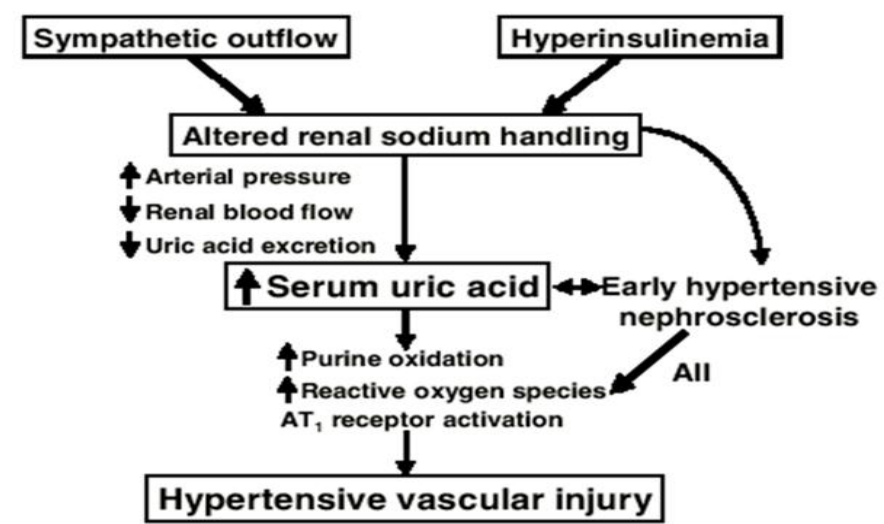
Dalam studi *case-control*, yang melibatkan 1.031 pasien dengan hipertensi dan 1031 kontrol tekanan darah normal dari

kohort *Kaiser Permanente Multiphasic* pemeriksaan di California utara, kadar asam urat serum secara signifikan terkait dengan terjadinya hipertensi ( $p = 0,0003$ ) dan dapat menjadi tanda dalam jalur patofisiologis yang mengarah ke hipertensi. Hipertensi awalnya menghasilkan penyakit mikrovaskuler ginjal dan hipoksia jaringan lokal, yang dibuktikan dengan peningkatan kadar serum laktat. (Michaeland Kala, 2004).

Peningkatan kadar asam urat memiliki efek pada ginjal dan pembuluh darah. Hiperurisemia menyebabkan: 1) penurunan *nitric oxide* (NO) dan peningkatan *reactive oxygen species*(ROS), 2) inflamasi vaskuler dan proliferasi otot polos, 3) peningkatan produksi renin, dan 4) lesi vaskuler pada ginjal. (Heinig and Johnson, 2006; Feig *et.al.*, 2008).

Iskemia intrarenal dapat menyebabkan peningkatan generasi asam urat melalui xantin oksidase. Hal ini terjadi karena gangguan metabolik (misalnya, hiperinsulinemia) atau aktivitas simpatis, dapat menyebabkan perubahan sirkulasi natrium ginjal, yang mengakibatkan peningkatan tekanan arteri, penurunan aliran darah ginjal dan penurunan sekresi asam urat. Hal ini, dapat meningkatkan oksidasi purin, yang menghasilkan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS), cedera vaskular berikutnya, dan mengurangi *nitrate oxide* (NO) (Patofisiologi Hipertensi Medscape, 2014).

Peningkatan ROS mengakibatkan disfungsi endotel, proliferasi dan inflamasi. ROS menyebabkan hambatan sintesis dan peningkatan degradasi NO yang dibutuhkan untuk vasodilatasi dan relaksasi dinding pembuluh darah. Reaksi ROS dan NO akan membentuk ONOO- yang merupakan metabolit toksik terhadap endotel (Thendria, *et.al.*, 2014)

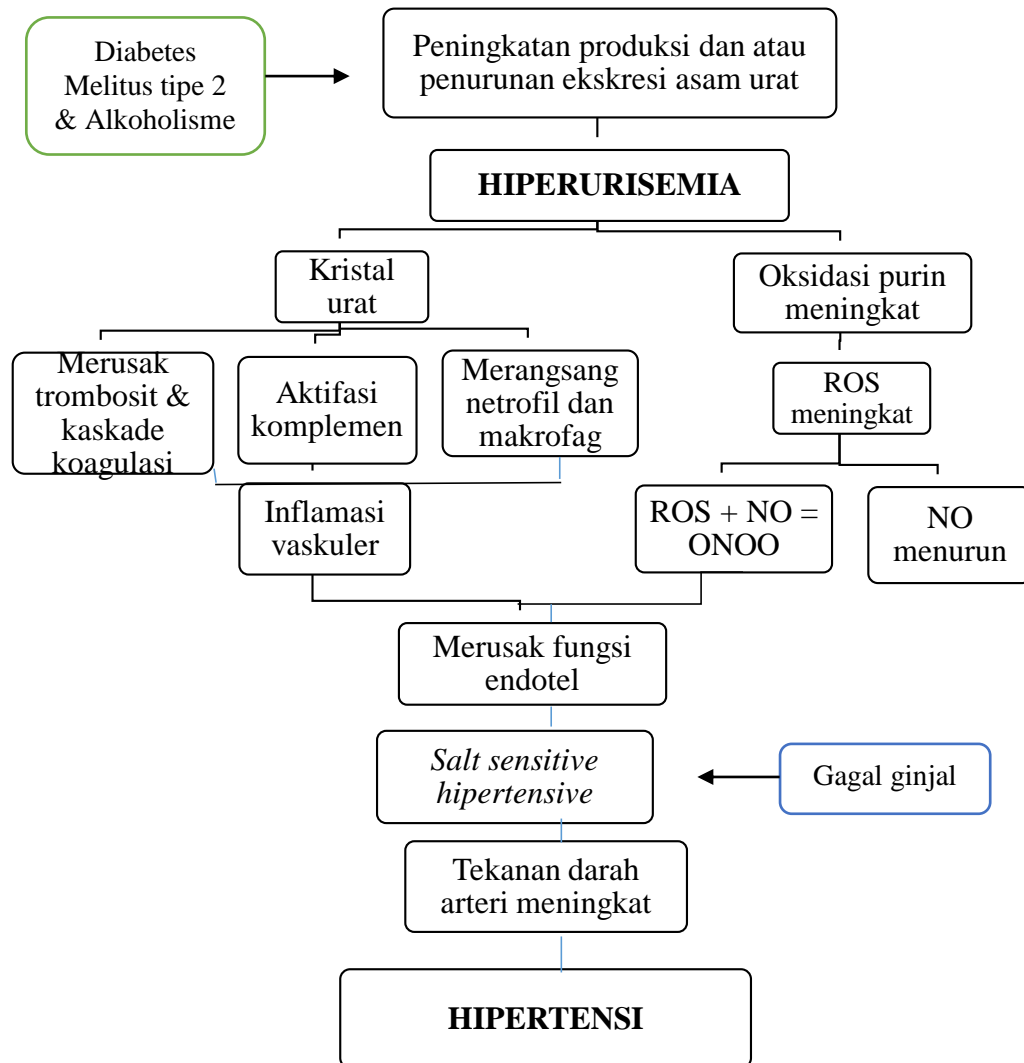


Skema 3. Pengaruh gangguan metabolik terhadap hipertensi.  
(Sumber : Patofisiologi Hipertensi Medscape , 2014)

Beberapa mekanisme patologis mungkin menghubungkan serum asam urat untuk penyakit cardio vaskular, termasuk efek merusak pada fungsi endotel, metabolisme oksidatif, perlekatan trombosit, *hemorheology*, dan agregasi. Serum asam urat juga dapat berkontribusi pada ginjal penderita hipertensi dan menyebabkan hipertensi garam-dependen. Banyak situasi klinis dimana peningkatan kadar asam urat terjadi (misalnya, obesitas, penuaan, *cyclosporine administration*, atau toksisitas timbal). Selain itu,

hiperurisemia meningkatkan risiko perkembangan penyakit ginjal lainnya seperti IgA nefropati. Kristal urat yang proinflamasi, mengaktifkan komplemen, merangsang neutrofil untuk melepaskan protease dan oksidan, merangsang makrofag, dan mengaktifkan trombosit dan kaskade koagulasi (Michaeland Kala, 2004).

## B. Kerangka Teori



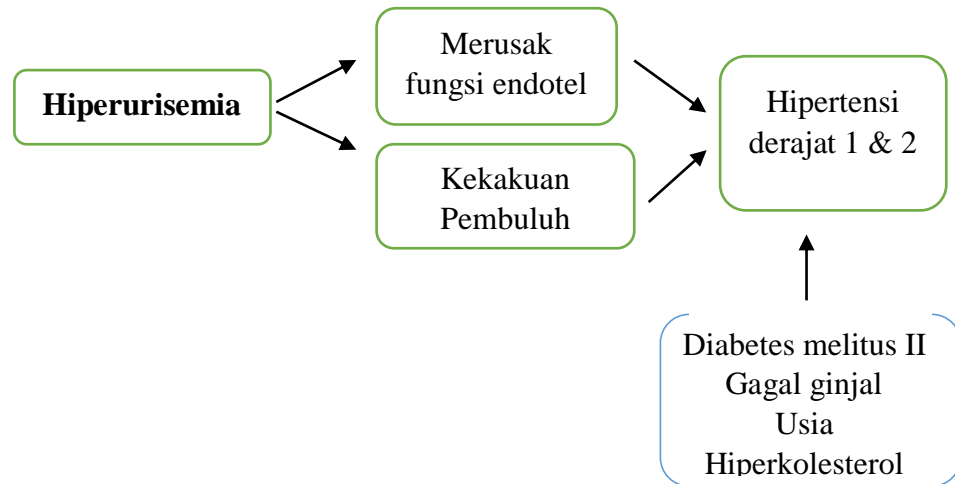
Skema 4. Kerangka teori penelitian hubungan kadar asam urat tinggi terhadap hipertensi derajat 1 dan 2.

Keterangan:

- NO : Nitric oxide  
 ROS : Reactive oxygen species  
 ONOO : Peroxynitrite



### C. Kerangka Konsep



**Skema 5.** Kerangka konsep penelitian hubungan kadar asam urat tinggi terhadap derajat hipertensi.

Keterangan :

  : Diteliti

  : Tidak diteliti

### D. Hipotesis

H0: Tidak terdapat korelasi positif antara kadar asam urat tinggi terhadap derajat hipertensi.

H1: Terdapat korelasi positif antara kadar asam urat tinggi terhadap derajat hipertensi.

