

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Definisi Hipertensi

Hipertensi adalah suatu keadaan di mana tekanan arteri tinggi, berbagai kriteria sebagai batasannya telah diajukan berkisar dari tekanan sistolik 140 – 200 mmHg dan tekanan diastolik 90-110 mmHg (Dorland, 2007).

Tabel 1. Klasifikasi tekanan darah untuk dewasa (≥ 18 th)

Klasifikasi	Tekanan darah Sistolik mmHg	Tekanan darah Diastolik mmHg
Normal	< 120	< 80
Prahipertensi	120-139	80-89
Hipertensi Tingkat 1	140-159	90-99
Hipertensi Tingkat 2	≥ 160	≥ 100

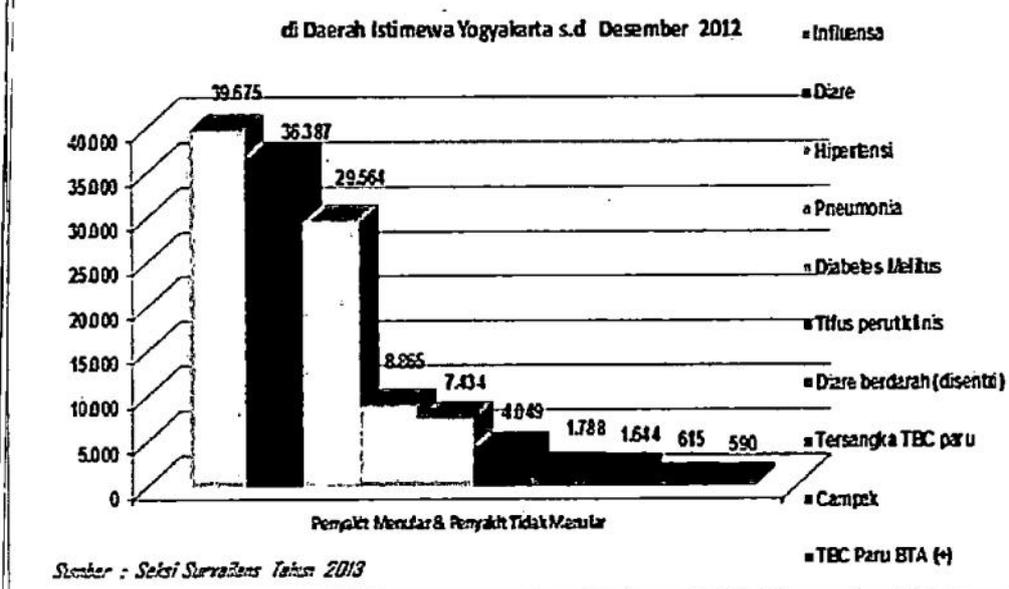
(sumber : Chobanian *et al.*, 2003)

2. Epidemiologi

Penyakit hipertensi merupakan peningkatan tekanan darah yang memberi gejala yang berlanjut untuk suatu target organ, seperti stroke untuk otak, penyakit jantung koroner untuk pembuluh darah jantung dan untuk otot jantung. Penyakit ini telah menjadi masalah utama dalam kesehatan masyarakat yang ada di Indonesia maupun di beberapa negara yang ada di dunia. Semakin meningkatnya populasi usia lanjut maka jumlah pasien dengan hipertensi kemungkinan besar juga akan bertambah. Diperkirakan sekitar 80 % kenaikan kasus hipertensi terutama di negara berkembang tahun 2025 dari sejumlah 639 juta kasus di tahun 2000, di perkirakan menjadi 1,15 milyar kasus di tahun 2025. Di Amerika, diperkirakan 30% penduduknya (\pm

50 juta jiwa) menderita tekanan darah tinggi ($\geq 140/90$ mmHg) dengan persentase biaya kesehatan cukup besar setiap tahunnya (Depkes, 2006).

Menurut DinKes DIY, hasil pengolahan untuk laporan Surveilans Terpadu Penyakit di tingkat puskesmas adalah sebagai berikut :



Gambar 1. 10 besar penyakit pada Puskesmas di DIY Januari Desember 2012

3. Etiologi

Berdasarkan etiologinya hipertensi dibagi menjadi dua yaitu hipertensi primer atau esensial dan hipertensi sekunder.

a. Hipertensi primer (Hipertensi Primer)

Hipertensi esensial adalah hipertensi yang tidak jelas etiologinya. Lebih dari 90% kasus hipertensi termasuk dalam kelompok ini. Ada beragam mekanisme yang diprediksi menjadi penyebab hipertensi ini, sehingga penyebab hipertensi esensial dari seorang pasien tidak bisa diketahui secara pasti (Saseen dan Carter, 2005). 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 diregulasi tekanan darah yang monogenik dan poligenik mempunyai kecenderungan timbulnya hipertensi essensial. 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 (Depkes, 2006).

b. Hipertensi Sekunder

Pravalensi hipertensi sekunder ini berkisar 6-8 % dari seluruh penderita hipertensi. Hipertensi sekunder dapat disebabkan oleh penyakit ginjal (hipertensi renal), penyakit endokrin (hipertensi endokrin), obat, dan lain - lain.

1. Hipertensi renal dapat berupa:

- a) Hipertensi renovaskuler, yaitu hipertensi akibat stenosis arteri ginjal,
- b) Hipertensi akibat penyakit parenkim ginjal, yaitu terjadi penyempitan pembuluh darah ginjal yang kecil akibat inflamasi dan fibrosis, misalnya pada glomerulonephritis, pieloneritis, dan lain-lain. Termasuk hipertensi renovaskuler

adalah hipertensi pada preeklamsia dan eklamsia. Pada hipertensi renal ini terjadi aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron.

2. Hipertensi endokrin terjadi misalnya akibat kelainan korteks adrenal (aldosteronisme primer, sindrom cushing), tumor di medula adrenal (feokromositoma), akromegali, atau hiperparatiroidisme. Penyakit lain yang dapat menimbulkan hipertensi endokrin adalah koarktasio aorta.
3. Beberapa obat, misalnya kontraseptif hormonal (paling sering). Hormon kontrasepsi mengandung *hormone* wanita esterogen, yang bersifat garam dan retensi air, sehingga dapat menyebabkan naiknya tekanan darah. Selain hormone kontrasepsi, yang dapat menyebabkan terjadinya hipertensi sekunder yaitu hormon adrenokortikotropin, kortikosteroid, simpatomimetik amin, penghambat MAO, atau antidepresan trisiklik (Setiawati, 1987).

4. Patofisiologi

Mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya *angiotensin* II dari *angiotensin* I oleh *angiotensin* I *converting enzyme* (ACE). ACE memegang peran fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung *angiotensinogen* yang diproduksi di hati. Selanjutnya oleh hormon, renin (diproduksi oleh ginjal) akan diubah menjadi *angiotensin* I. Oleh ACE yang terdapat di paru-paru, *angiotensin* I diubah menjadi

angiotensin II. Angiotensin II inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama.

Aksi pertama adalah meningkatkan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan rasa haus. ADH diproduksi di hipotalamus (kelenjar pituitari) dan bekerja pada ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin. Dengan meningkatnya ADH, sangat sedikit urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis), sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Untuk mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya, volume darah meningkat yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah.

Aksi kedua adalah menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang memiliki peranan penting pada ginjal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume dan tekanan darah (Anggraini, dkk., 2009).

5. Komplikasi

Tekanan darah tinggi dalam jangka waktu lama akan merusak endothel arteri dan mempercepat atherosklerosis. Komplikasi dari hipertensi termasuk rusaknya organ tubuh seperti jantung, mata, ginjal, otak, dan pembuluh darah besar. Hipertensi adalah faktor resiko utama untuk penyakit serebrovaskular (stroke, *transientischemic attack*) penyakit arteri koroner (infark miokard dan

angina), gagal ginjal, demencia, dan atrial fibrilasi. Bila penderita hipertensi memiliki faktor-faktor resiko kardiovaskular lain, maka akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas akibat gangguan kardiovaskularnya tersebut. Menurut Studi Framingham, pasien dengan hipertensi mempunyai peningkatan resiko yang bermakna untuk penyakit koroner, stroke, penyakit arteri perifer, dan gagal jantung.

6. Tatalaksana terapi

Tujuan pengobatan hipertensi adalah untuk mencegah terjadinya morbiditas dan mortalitas akibat tekanan darah yang tinggi. Hal ini berarti tekanan darah harus diturunkan serendah mungkin sehingga tidak mengganggu fungsi ginjal, otak, jantung, maupun kualitas hidup, sambil dilakukan pengendalian faktor – faktor resiko kardiovaskuler lainnya.

Penyebab kegagalan terapi hipertensi antara lain :

1. Ketidapatuhan pasien : biaya pengobatan, efek samping obat dan frekuensi pemberian yang tidak praktis,
2. Obatnya sendiri : dosis terlalu rendah, kombinasi yang tidak cocok, interaksi dengan obat lain,
3. Adanya kombinasi lain : obesitas, diet tinggi natrium, atau alkohol tinggi, atau kerusakan ginjal yang progresif,
4. Hipertensi sekunder
5. Pseudohipertensi

Penanggulangan hipertensi secara garis besar dibagi menjadi 2 jenis penatalaksanaan yaitu terapi non farmakologi (perubahan gaya hidup) dan terapi farmakologi (dengan obat).

a. Terapi non farmakologi

Semua pasien dengan prehipertensi dan hipertensi harus melakukan perubahan gaya hidup. Perubahan yang sudah terbukti menurunkan tekanan darah sesuai dengan rekomendasi JNC 7. Disamping menurunkan tekanan darah pada pasien-pasien hipertensi, modifikasi gaya hidup juga dapat mengurangi berlanjutnya kondisi pada pasien-pasien dengan prehipertensi ke derajat 1 atau 2 (Saseen dan Carter, 2008 ; JNC-VII, 2003 dalam Febrianti, 2013).

Modifikasi gaya hidup yang penting terlihat menurunkan tekanan darah adalah mengurangi berat badan untuk individu yang obesitas atau gemuk, mengadopsi pola makan DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) yang akan kaya akan kalium dan kalsium, diet rendah natrium aktifitas fisik dan pembatasan konsumsi alkohol. Pada sejumlah pasien dengan pengontrolan tekanan darah cukup baik dengan terapi obat antihipertensi, mengurangi garam dan berat badan dapat membebaskan pasien dari menggunakan obat (Pignone *et al.*, 2003).

Aktifitas fisik dapat menurunkan tekanan darah. Olah raga aerobik secara teratur paling tidak 30 menit/hari beberapa hari per minggu ideal untuk kebanyakan pasien. Studi menunjukkan jika olah raga aerobik, seperti jogging, berenang, jalan kaki, dan menggunakan sepeda, dapat

menurunkan tekanan darah. Keuntungan ini dapat terjadi walaupun tanpa disertai penurunan berat badan. Pasien harus konsultasi dengan dokter untuk mengetahui jenis olah-raga mana yang terbaik terutama untuk pasien dengan kerusakan organ target

Tabel 2. Perubahan Gaya Hidup Untuk Penanganan Hipertensi (JNC VII, 2004).

Modifikasi	Rekomendasi	Penurunan tekanan darah sistolik (interval)
Penurunan berat badan	Mempertahankan berat badan normal (BMI 18,45 - 24,9kg/m ²)	5-20 mmHg per 10 Kg penurunan berat badan
Adopsipola makan DASH	Konsumsi diet kaya buah-buahan, sayur-sayuran, produk rendah lemak dengan mengurangi kandungan lemak total	8 - 14 mmHg
Diet rendah natrium	Mengurangi <i>intake</i> natrium sampai dengan tidak lebih dari 100 mmol tiap hari (2 - 4 g natrium atau 6 g NaCL)	2 - 8 mmHg
Aktifitas fisik	Aktifitas aerobik secara teratur seperti jalan cepat (paling tidak 30 menit setiap hari)	4 - 9 mmHg
Pembatasan konsumsi alohol	Batas konsumsi alcohol tidak lebih dari 2 gelas setiap hari pada pria dan tidak lebih dari 1 gelas pada wanita dan orang yang kurus	2 - 4 mmHg
Keterangan : efek modifikasi ini tergantung dosis dan lamanya, dan dapat lebih besar efeknya pada beberapa individu *untuk mengurangi risiko kardiovaskuler berhenti merokok		

b. Terapi farmakologi

Obat –obat hipertensi dibagi menjadi beberapa golongan yaitu;

1) Beta Bloker

Obat ini bekerja menghambat persyarafan simpatetik menuju organ jantung. Obat ini digunakan karena dapat menurunkan frekuensi denyut jantung, curah jantung, dan pelepasan enzim renin dari ginjal. Semuanya melibatkan penghambatan reseptor β_1 adrenergik. Contoh obat ini adalah propranolol, atenolol, aseptolol. Propranolol meskipun termasuk non-selective β bloker, namun masih sering digunakan dalam klinik karena potensinya masih tinggi, meskipun penggunaan jangka panjang pada pasien asma mengakibatkan konstriksi bronkus yang parah (Endro, 2011)

2) *Angiotensin-converting enzyme inhibitors*

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE) merupakan penting dalam system renin-angiotensin. ACE disebut juga dengan peptidil dipeptida hydrolase atau peptidil dipeptidase. Enzim ini mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II pada permukaan sel endothelium. Angiotensin II adalah suatu vasokonstriktor poten dan pemacu sekresi aldosterone. Aldosterone sendiri menyebabkan peningkatan resistensi vaskuler. Penghambatan pada ezim ini menghasilkan efek vasodilatasi lalu menurunkan resistensi vaskuler sehingga menurunkan tekanan darah, dan menurunkan sekresi aldosterone, lalu menurunkan volume darah sehingga menurunkan

beban akhir jantung (*afterload*). Contoh obat ini adalah kaptopril, elanapril, lisinopril, ramipril, transdolapril, perindopril. Secara klinik *ACE inhibitors* digunakan dalam penanganan hipertensi, gagal jantung, infark miokardial, pasien dengan resiko jantung, diabetes nefropati, gangguan ginjal progresif. Obat ini tidak dipengaruhi kadar glukosa dalam darah sehingga tepat bila digunakan pada pasien diabetes yang mengalami hipertensi. Salah satu efek samping obat ini adalah sakit kepala, nyeri lambung, kebingungan, dan impotensi. Efek samping klinik yang sering terjadi adalah batuk kering. Hal ini disebabkan karena akumulasi bradikinin dalam mukosa bronkus. Bradikinin sendiri merupakan mediator inflamasi, secara normal diinaktivasi oleh ACE (Endro, 2011).

3) Angiotensin II reseptor bloker (ARB)

Obat ini beraksi menghambat reseptor angiotensin II khususnya AT-1. Aksinya sebenarnya mirip dengan ACE inhibitor, bedanya obat ini menghambat aktivitas angiotensin II terhadap reseptornya, sedangkan ACE menghambat produksi angiotensin II. Secara teori, obat ini lebih menguntungkan dibandingkan ACE inhibitor karena tidak menghasilkan efek samping batuk kering. Disamping itu, pembentukan angiotensin II sebenarnya tidak hanya gantung oleh ACE, namun juga bisa kimase, yang tidak dihambat oleh ACE inhibitor. Contoh obat losartan, candesartan dan valsartan (Endro, 2011).

4) Antagonis kalsium

Obat ini disebut juga dengan *calcium channel blocker*. Istilah terakhir lebih tepat karena aksi obat ini menghambat influks ion kalsium pada kanal ion kalsium (*voltage-gated calcium channels*) dipembuluh darah dan otot jantung. Penurunan ion kalsium intraseluler menyebabkan penurunan kontraksi otot. Pada pembuluh darah, penurunan ion kalsium intraseluler menurunkan kontraksi otot polos pembuluh darah, lalu meningkatkan diameter pembuluh darah arteri namun tidak hanya vena, sehingga menimbulkan vasodilatasi. Vasodilatasi mengakibatkan penurunan retensi perifer. Pada jantung, penurunan ion kalsium intraseluler menyebabkan penurunan kontraksi sel otot jantung, sehingga menurunkan curah jantung. Penurunan baik curah jantung maupun retensi perifer menyebabkan penurunan tekanan darah. Secara klinik, obat ini digunakan terapi hipertensi dan angina pectoris (menurunkan beban akhir jantung sehingga menurunkan kebutuhan oksigen). Contoh golongan obat ini adalah diltiazem, nifedipin, verapamil, amlodipine, felodipin, nikardipin, dan nisoldipin (Endro, 2011).

5) Alfa Bloker

Obat ini beraksi mengeblok reseptor α adrenergic. Persyaratan simpatetik pada pembuluh darah melibatkan reseptor α -1 adrenergik. Aktivasi pada reseptor ini mengakibatkan vasokonstriksi sehingga meningkatkan retensi perifer, selanjutnya meningkatkan tekanan

darah baik vena maupun arteri. Obat α_1 -bloker, atau antagonis reseptor α_1 , menyebabkan vasodilatasi. Contoh obat ini selektif menghambat reseptor α_1 adalah prazosin. Sedangkan fentolamin dan fenoksibenzamin merupakan obat non-selektif α -blocker. Carvedilol dan labetalol (α -& β -blocker) merupakan obat vasodilator yang tempat aksinya tidak selektif pada reseptor α dan β adrenergic. Obat α -blocker digunakan dalam terapi hipertensi, penyakit Raynaud (fenomena perubahan warna jari tangan atau kaki akibat vasospasme) dan scleroderma (penyakit perubahan vaskulerisasi akibat (Endro,2011).

6) Alfa 2 bloker

Obat ini bekerja dengan menurunkan penghantaran syaraf simpatetik sehingga menghasilkan penurunan tekanan darah. Contoh obat ini adalah klonidin, metildopa dan guanabenz. Klonidin merupakan agonis reseptor α_2 adrenergik yang berfungsi menghambat penghantaran syaraf simpatetik (menghambat pelepasan nor-efi-nefrin). Metildopa ketika dalam tubuh diambil oleh syaraf simpatetik, lalu diubah menjadi substrat palsu α -metilnorepinefrin, yang tidak dapat dimetabolisme oleh MAO. Akumulasi substrat norepinefrin palsu tersebut menyebabkan pengeluaran norepinefrin dalam vesikel penyimpanan, dan NE kemudian dapat didegradasi oleh MAO (reaksi deaminasi) (Endro, 2011).

7) Vasodilator

Efek antihipertensi dari hidralazin dan minoksidil disebabkan oleh relaksasi langsung otot polos arteriolar tetapi tidak menyebabkan vasodilasi ke pembuluh darah vena. Kedua obat juga menyebabkan penurunan tekanan perfusi yang kuat yang mengaktifkan refleksi baroreseptor. Pengaktifan dari baroreseptor menyebabkan meningkatnya aliran simpatetik, sehingga meningkatkan denyut jantung, curah jantung, dan pelepasan rennin. Akibatnya terbentuk takifilaksis, efek hipotensi akan hilang dengan pemakaian seterusnya. Efek ini dapat diatasi dengan penggunaan penyekat beta bersamaan (Endro, 2011).

8) Diuretic

Diuretik, terutama golongan tiazid, adalah obat lini pertama untuk kebanyakan pasien dengan hipertensi. Bila terapi kombinasi diperlukan untuk mengontrol tekanan darah, diuretik salah satu obat yang direkomendasikan. Empat subkelas diuretik digunakan untuk mengobati hipertensi: tiazid, loop, agen penahan kalium, dan antagonis aldosteron. Diuretik penahan kalium adalah obat antihipertensi yang lemah bila digunakan sendiri tetapi memberikan efek aditif bila dikombinasi dengan golongan tiazid atau loop. Selanjutnya diuretik ini dapat menggantikan kalium dan magnesium yang hilang akibat pemakaian diuretik lain. Antagonis aldosteron

(spironolakton) dapat dianggap lebih poten dengan mula kerja yang lambat (s/d 6 minggu untuk spironolakton) (Depkes RI, 2006).

7. Formularium Rumah Sakit

Formularium adalah himpunan obat yang diterima atau disetujui oleh Panitia Farmasi dan Terapi untuk digunakan di rumah sakit dan dapat direvisi pada setiap batas waktu yang ditentukan.

Komposisi formularium :

- a. Halaman judul
- b. Daftar nama anggota Panitia Farmasi dan Terapi
- c. Daftar isi
- d. Informasi mengenai kebijakan dan prosedur di bidang obat
- e. Prosedur obat yang diterima untuk digunakan
- f. Lampiran

Sistem yang dipakai adalah suatu sistem dimana prosesnya tetap berjalan terus, dalam arti kata bahwa sementara Formularium itu digunakan oleh staf medis, di lain pihak Panitia Farmasi dan Terapi mengadakan evaluasi dan menentukan pilihan terhadap produk obat yang ada di pasaran, dengan lebih mempertimbangkan kesejahteraan pasien. Pedoman penggunaan yang digunakan akan memberikan petunjuk kepada dokter, apoteker perawat serta petugas administrasi di rumah sakit dalam menerapkan sistem Formularium.

Meliputi :

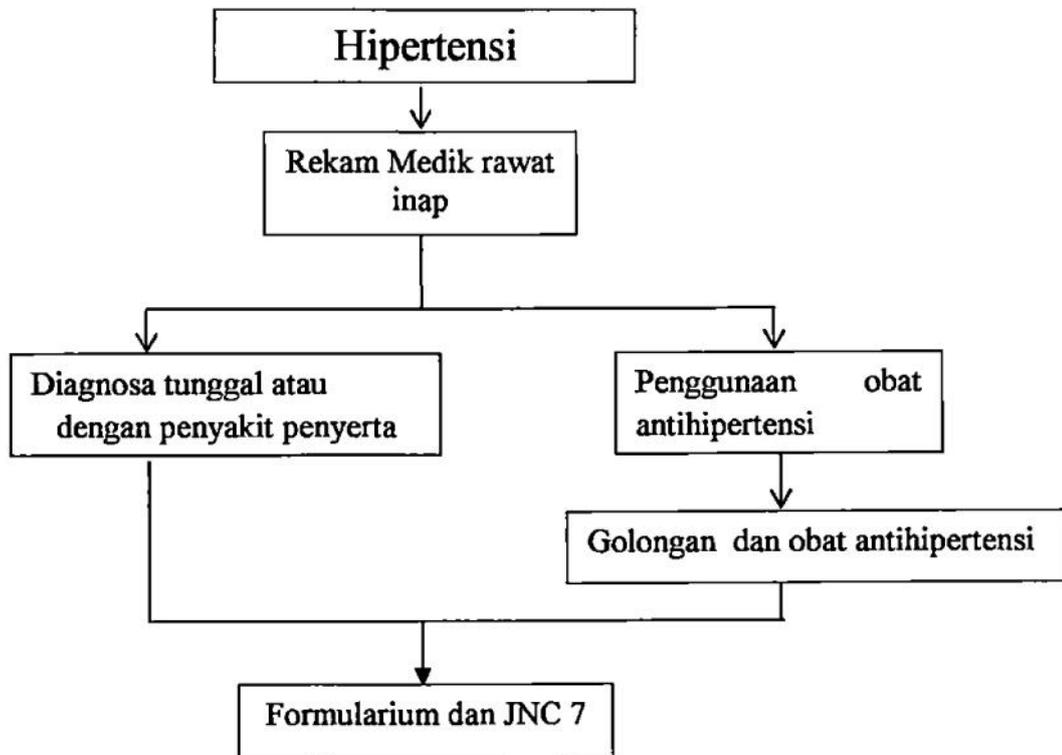
- a. Membuat kesepakatan antara staf medis dari berbagai disiplin ilmu dengan Panitia Farmasi dan Terapi dalam menentukan kerangka

mengenai tujuan, organisasi, fungsi dan ruang lingkup. Staf medis harus mendukung Sistem Formularium yang diusulkan oleh Panitia Farmasi dan Terapi.

- b. Staf medis harus dapat menyesuaikan sistem yang berlaku dengan kebutuhan tiap-tiap institusi.
- c. Staf medis harus menerima kebijakan-kebijakan dan prosedur yang ditulis oleh Panitia Farmasi dan Terapi untuk menguasai sistem Formularium yang dikembangkan oleh Panitia Farmasi dan Terapi.
- d. Nama obat yang tercantum dalam Formularium adalah nama generik
- e. Membatasi jumlah produk obat yang secara rutin harus tersedia di Instalasi Farmasi.
- f. Membuat prosedur yang mengatur pendistribusian obat generik yang efek terapinya sama, seperti :
 - 1) Apoteker bertanggung jawab untuk menentukan jenis obat generik yang sama untuk disalurkan kepada dokter sesuai produk asli yang diminta.
 - 2) Dokter yang mempunyai pilihan terhadap obat paten tertentu harus didasarkan pada pertimbangan farmakologi dan terapi.
 - 3) Apoteker bertanggung jawab terhadap kualitas, kuantitas, dan sumber obat dari sediaan kimia, biologi dan sediaan farmasi yang digunakan oleh dokter untuk mendiagnosa dan mengobati pasien (Depkes RI, 2006).

B. Kerangka Konsep

Tabel 3. Kerangka konsep



C. Keterangan Empiris

Penelitian dilakukan untuk memperoleh keterangan empiris mengenai terapi pada pasien hipertensi yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta unit II periode Januari – Desember 2013 melalui persentase peresepan obat berdasarkan JNC 7 dan Formularium Rumah Sakit.