

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Definisi Hipertensi**

Hipertensi adalah kenaikan tekanan darah arteri melebihi normal dan kenaikan bertahan. Tekanan darah kurang dari 120/80 mmHg didefinisikan normal. Tekanan darah tinggi biasanya terjadi kenaikan tekanan sistolik dan diastolik. Hipertensi biasanya terjadi pada tekanan darah 140/90 mmHg atau keatas, diukur di kedua lengan selama tiga kali dalam jangka beberapa minggu (Fx Yhogino Anggaling, 2018). Hipertensi merupakan suatu penyakit dengan prevalensi yang meningkat seiring dengan bertambahnya usia seseorang, dari 90% usia dewasa dengan tekanan darah normal akan berkembang menjadi hipertensi tingkat 1 (Msi et al., 2013).

Peningkatan tekanan darah dalam jangka waktu panjang menyebabkan kerusakan pada ginjal (gagal ginjal), jantung (penyakit jantung koroner) dan otak (menyebabkan stroke) bila tidak dideteksi secara dini dan mendapatkan pengobatan yang memadai (Kemenkes RI, 2014).

Hipertensi disebabkan oleh peningkatan resistensi perifer total karena penyempitan arteri kecil. Perubahan tekanan darah diatur oleh reflex baroreseptor, sedangkan jalur renin-angiotensin-aldosteron untuk mengontrol garam, cairan, dan tekanan darah.

Tujuan pengobatan hipertensi adalah untuk mencegah komplikasi dan menurunkan tekanan darah sesuai target (120/90mmHg). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kesesuaian pola persepan obat antihipertensi (Winni Aditiya, 2013).

## **2.2. Patofisiologi**

Dimulai dengan atherosclerosis, gangguan struktur anatomi pembuluh darah perifer yang berlanjut dengan kekakuan pembuluh darah. Kekakuan pembuluh darah disertai dengan penyempitan dan kemungkinan pembesaran plaque yang menghambat gangguan peredaran darah perifer. Kekakuan dan kelambanan aliran darah menyebabkan jantung bertambah berat yang akhirnya dikompensasi dengan peningkatan upaya pemompaan jantung yang memberikan gambaran peningkatan tekanan darah dalam sistem sirkulasi (Bustan, 2007).

## **2.3 Golongan Obat Antihipertensi**

Ada beberapa kelas obat antihipertensi, diantaranya yaitu: diuretik, penyekat beta, penghambat enzim konversi angiotensin (ACEI), penghambat reseptor angiotensin (ARB), dan antagonis kalsium.

### **1. ACE Inhibitor**

ACE tersebar diseluruh jaringan tubuh, namun tempat produksi utama angiotensin II terutama di pembuluh, tidak di ginjal. ACE inhibitor menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriktor yang poten dan stimulan aldosteron. *ACE Inhibitor* juga menghambat degradasi bradikinin dan

menstimulasi zat vasodilator lain seperti prostaglandin E<sub>2</sub> dan prostasiklin. ACE inhibitor mutlak kontra indikasi pada wanita hamil, karena dapat menimbulkan gagal ginjal dan kematian pada infark dan potensial bersifat teratogenik terutama jika diberikan pada trimester II dan III (Priyanto, 2009: 202).

Obat golongan ACE-I yang sering digunakan adalah kaptopril. Secara farmakologis kaptopril bekerja secara kompetitif menghambat *Angiotensin Converting Enzyme* yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriksi kuat, yang menstimulasi sekresi aldosteron. ACE-I menurunkan tekanan darah dengan cara menurunkan retensi perifer. Kardiak output dan frekuensi denyut jantung tidak berubah secara signifikan. Tidak seperti vasodilator langsung, obat ini tidak menimbulkan reflex simpatis dan dapat digunakan secara aman pada pasien dengan jantung iskemia. Tiadanya reflex simpatis dapat disebabkan oleh *downward resetting* dari baroreseptor atau oleh peningkatan aktivitas parasimpatis. Efek ACE-I terhadap proteinuria dapat pula mengakibatkan penurunan kadar lipid plasma yang telah meningkat. Hasilnya ini adalah menurunnya tekanan darah, retensi kalium, dan menurunnya reabsorpsi natrium (Darnindo, 2008).

Sekitar 10% penderita yang mengkonsumsi kaptopril mengalami kulit kemerahan, yang terkadang cepat hilang dengan dosis yang lebih kecil dan melanjutkan perawatan. Hilangnya kemampuan mengecap reversibel atau gangguan dalam pengecap (*dysgeusia*) telah dilaporkan pada sekitar 6% penderita yang menerima kaptopril. Tingginya kejadian kulit kemerahan, *dysgeusia*, dan proteinuria dengan kaptopril dihubungkan dengan gugus sulfhydryl yang tidak terdapat di enalapril maupun lisinopril. Sekitar 5 - 20% penderita mengalami batuk yang sulit hilang pada

pemberian ACE inhibitor; penderita ini bisa menerima antagonis reseptor angiotensin II sebagai pengganti (Gunawan, *et al.*, 2007: 356).

**Tabel 2.1 Dosis Obat Golongan ACE Inhibitor**

ACE inhibitors	
Captopril	12.5–50 mg twice daily
Enalapril	5–40 mg once daily or in two equally divided doses
Fosinopril	10–40 mg once daily
Lisinopril	5–40 mg once daily
Perindopril erbumine	4–8 mg once daily
Perindopril arginine	5–10 mg once daily
Quinapril	5–40 mg once daily or in two equally divided doses
Ramipril	2.5–10 mg once daily or in two equally divided doses
Trandolapril	1–4 mg once daily

## 2. CCB

CCB menurunkan influx ion kalsium ke dalam sel miokard, sel-sel dalam sistem konduksi jantung, dan sel-sel otot polos pembuluh darah. Efek ini akan menurunkan kontraktilitas jantung, menekan pembentukan dan propagasi impuls elektrik dalam jantung dan memacu aktivitas vasodilatasi, interferensi dengan konstiksi otot polos pembuluh darah. Semua hal di atas adalah proses bergantung pada ion kalsium.

Terdapat tiga kelas CCB, yaitu dihidropiridin (nifedipin dan amlodipin), fenilalkalim (verapamil) dan benzotiazepin (diltiazem). dihidropiridin mempunyai sifat vasodilator prefer yang merupakan kerja antihipertensinya, sedangkan verapamil dan diltiazem mempunyai efek kardiak dan digunakan untuk menurunkan

*heart rate* dan mencegh angina. Efek samping yang dihasilkan yaitu, pemerahan pada wajah, pusing dan pembengkakan pergelangan kaki sering dijumpai karena efek vasodilatasi CCB dihidropiridin. Nyeri abdomen dan mual juga sering terjadi.

Obat golongan ini merupakan antihipertensi yang sangat efektif untuk menurunkan tekanan darah pada pasien gagal ginjal yang dianggap resisten terhadap obat antihiertensi lainnya. Golongan dihidropiridin meningkatkan ekskresi natrium dan air, sebagian dengan menurunkan reabsorpsi natrium pada tubuls proksimal. Mekanisme tersebut menguntungkan pada pasien gagal ginjal karena tidak meretensi air dan garam (mengurangi edema). Keuntungan lain dari golongan CCB ini tidak menyebabkan hiperkalemia seperti golongan ACE-I dan ARB. Pada pasien gagal ginjal terminal penggunaan diltiazem meningkatkan pengeluaran kalium (Aziza, 2007).

**Tabel 2.2 Dosis Obat Golongan CCB**

Calcium channel blockers – dihydropyridine	
Amlodipine	2.5–10 mg once daily
Felodipine	5–20 mg once daily (controlled release)
Lercanidipine	10–20 mg once daily
Nifedipine	10–40 mg twice daily (conventional) 20–120 mg once daily (controlled release)

Notes

Amlodipine and felodipine: lowest doses are recommended, particularly in the elderly.

Nifedipine: long-acting formulations are preferable.

Calcium channel blockers – nondihydropyridine	
Diltiazem	180–360 mg once daily (controlled release)
Verapamil	120–240 mg once daily (controlled release)

### 3. ARB

Mekanisme kerjanya dengan cara menghambat reseptor angiotensin, sehingga melawan kerja angiotensin II seperti vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivitas simpatik, pelepasan antidiuretik hormone dan konstriksi eferen artiola dan glomelurus. Tidak seperti pada penggunaan ACE inhibitor, obat ini tidak menghambat degradasi bradikinin, sehingga efek samping batuk menahun tidak terjadi.

Semua golongan obat ini mempunyai efektivitas yang relative sama, dan efeknya aditif dengan penambahan diuretic thiazid, sehingga meningkatkan efesiensi. Dengan efek yang sama dengan ACE inhibitor, obat golongan ini dapat sebagai gantinya jika pasien efek samping batuk. Obat golongan ini dikontraindikasikan pada wanita hamil karena potensial sebagai teratogen. Losartan obat ini bekerja dengan memblok reseptor AT II dengan memberikan efek vasodilatasi, sehingga dapat menurunkan tekanan darah (Priyanto, 2009: 202 – 203).

**Tabel 2.3 Dosis Obat Golongan ARB**

Angiotensin II receptor antagonists	
Candesartan	8–16 mg once daily
Eprosartan	600–800 mg once daily
Irbesartan	150–300 mg once daily
Losartan	50–100 mg once daily
Telmisartan	20–80 mg once daily
Olmesartan	20–40 mg once daily

#### 4. Golongan Diuretik

Diuretik bekerja meningkatkan ekskresi natrium, air dan klorida sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstraseluler. Akibatnya terjadi penurunan curah jantung dan tekanan darah, selain mekanisme tersebut, beberapa diuretik juga menurunkan resistensi perifer sehingga menambah efek hipotensinya. Efek ini diduga akibat penurunan natrium di ruang interstisial dan di dalam sel otot polos pembuluh darah yang selanjutnya menghambat induksi kalsium (Gunawan, *et al.*, 2007: 344). Pada umumnya diuretik dibagi menjadi dalam beberapa kelompok yaitu diuretik kuat (*Loop Diuretic*) (furosemid, bumetamida, dan etakrinat), derivat thiazida (hidroklorothiazida klortalidon, dan mefrusida), dan diuretika penghemat kalium atau antagonis aldosteron (spironolakton dan kanreonat).

Diuretik kuat (Diuretik Lengkungan), bekerja di ansa Henle ascenden bagian epitel tebal dengan cara menghambat kotransport  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  dan menghambat absorpsi air dan elektrolit. Termasuk dalam golongan diuretik kuat antara lain furosemid, torasemid, bumetanid, dan asam atrakinat. Efek samping dari diuretik kuat hampir sama dengan tiazid, kecuali bahwa diuretik kuat membuat hiperkalsiuria dan menurunkan kalsium darah, sedangkan tiazid menimbulkan hipokalsiuria dan meningkatkan kadar kalsium darah.

Golongan tiazid. Terdapat beberapa obat yang termasuk golongan tiazid antara lain hidroklorotiazid, bendroflumetiazid, klorotiazod. Hidroklorotiazid (HCT) merupakan protoipe golongan tiazid dan dianjurkan untuk sebagian besar kasus hipertensi ringan dan sedang dan dalam kombinasi dengan berbagai

antihipertensi lain. Efek samping, tiazid terutama dalam dosis tinggi dapat menyebabkan hipokalemia yang dapat berbahaya pada penderita yang mendapat digitalis. Efek samping ini dapat dihindari bila tiazid diberikan dalam dosis rendah atau dikombinasi dengan obat lain seperti diuretik hemat kalium, atau *ACE-inhibitor*. Pada penderita Diabetes melitus, tiazid dapat menyebabkan hiperglikemia karena mengurangi sekresi insulin.

Diuretik hemat kaliumamilorid, triamteren dan spironolakton merupakan diuretik lemah, terutama digunakan untuk terapi kombinasi dengan diuretic lainnya untuk mencegah hipokalemia. Bila dikombinasi dengan pengambat ACE, ARB,  $\beta$ -blocker, AINS atau dengan suplemen kalium.

**Tabel 2.4 Dosis Obat Golongan Diuretik**

Thiazide diuretics	
Chlorthalidone	12.5–25 mg once daily
Hydrochlorothiazide	12.5–25 mg once daily
Indapamide	1.25– 2.5 mg once daily

#### 5. $\beta$ -blocker (Beta-blocker)

*$\beta$ -blocker* memblok beta-adrenoseptor. Reseptor ini diklasifikan menjadi reseptor  $\beta - 1$  dan  $\beta - 2$ . Reseptor  $\beta - 1$  terdapat pada jantung sedangkan reseptor  $\beta - 2$  banyak ditemukan di paru-paru, pembuluh darah perifer, dan otot lurik. Reseptor  $\beta - 2$  juga dapat ditemukan di jantung, sedangkan reseptor  $\beta - 1$  dapat dijumpai pada ginjal. Reseptor beta juga dapat ditemukan di otak.



Stimulasi reseptor beta pada otak dan perifer akan memacu pelepasan neurotransmitter yang meningkatkan aktivitas system saraf simpatis. Stimulasi reseptor  $\beta - 1$  pada nodus sino-atrial dan miokardial meningkatkan aktivitas system renin-angiotensin-aldosteron. Efek akhirnya adalah peningkatan *cardiac output*, peningkatan tahanan perifer dan peningkatan sodium yang diperantarai aldosteron dan retensi air. Terapi menggunakan  $\beta$ -blocker akan mengantagonis semua efek tersebut sehingga terjadi penurunan tekanan darah.

$\beta -$  bloker kardioselektif, misalnya bisoprolol, bekerja pada reseptor  $\beta - 1$ , tetapi tidak spesifik untuk reseptor  $\beta - 1$  saja. Oleh karena itu, penggunaannya pada pasien dengan riwayat asma dan bronkhospasma harus hati-hati.  $\beta -$  blokernonselektif, misalnya propranolol dan timolol, bekerja memblok reseptor  $\beta - 1$  dan  $\beta - 2$ , dapat memperparah asma.  $\beta -$  bloker yang mempunyai aktivitas simpatomimetik intrinsik, misalnya acebutolol dan carteolol, bekerja sebagai stimulan-beta pada saat aktivitas adrenergik minimal (misalnya saat tidur) tetapi akan memblok aktivitas beta pada saat aktivitas adrenergik meningkat (misalnya saat berolahraga). Hal ini menguntungkan karena mengurangi bradikardi pada siang hari.  $\beta -$  bloker campuran penyekat  $\alpha$  dan  $\beta$ , misalnya karvedilol dan labetalol, juga bekerja memblok efek adrenoreseptor-alfa perifer. Efek samping blockade reseptor  $\beta - 2$  pada bronchi dapat mengakibatkan bronkospasme. Efek samping lainnya adalah bradikardia, gangguan kontraktibilitas miokard (Depkes, 2006: 30 – 31).

**Tabel 2.5 Dosis Obat Golongan Beta Blocker**

Beta-blockers	
Bisoprolol	1.25–10 mg daily
Atenolol	25–100 mg once daily
Carvedilol	12.5–50 mg daily
Labetalol	100–400 mg twice daily
Metoprolol tartrate	50–100 mg twice daily
Metoprolol succinate (controlled release)	12–190 mg daily
Oxprenolol	40–160 mg twice daily

## 6. Vasodilator

Obat golongan ini bekerja langsung pada otot polos arteri dengan meningkatkan kadar GMP intraseluler. Contoh obat golongan vasodilator adalah hidralasin dan minoksidil. Sebelum mendapatkan obat golongan ini, pasien sebelumnya harus diberikan diuretik atau  $\beta$  –bloker. Minoksidil memiliki kerja yang lebih poten sebagai vasodilator dibandingkan hidralasin dan dicadangkan untuk kasus hipertensi yang tidak terkontrol (Priyanto, 2009: 204).

Hidralazini bekerja langsung merelaksasi otot polos arteriol dengan mekanisme yang belum dapat dipastikan. Sedangkan otot vena hampir tidak dipengaruhi. Vasodilatasi yang terjadi menimbulkan reflek kompensasi yang kuat berupa peningkatan kekuatan dan frekuensi denyut jantung, peningkatan renin dan norepinefrin plasma. Hidralazin menurunkan tekanan darah dengan berbaring atau berdiri. Karena lebih selektif bekerja pada arteriol, maka jarang menimbulkan hipotensi ortostatik. Hidralazin bisa menyebabkan sindroma seperti lupus yang terkait dosis, yang lebih umum pada asetilator lambat. Reaksi seperti lupus bisa dihindari dengan menggunakan total dosis harian <200 mg. efek samping lain dari

hydralazine termasuk dermatitis, *drug fever*, neuropati perifer, hepatitis, dan *vascular headache*. Untuk alasan ini, penggunaan hydralazine pada perawatan hipertensi terbatas (Gunawan, 2007: 351-352).

Minoxidil bekerja dengan membuka kanal kalium sensitive ATP (*ATP-dependent potassium channel*) dengan akibat terjadinya efflux kalium dan hiperpolarisasi membrane yang diikuti oleh relaksasi otot polos pembuluh darah dan vasodilatasi. Obat ini fektif pada hampir semua pasien, dan berguna untuk terapi jangka panjang hipertensi berat yang refrakter terhadap kombinasi 3 obat yang terdiri dari diuretic, penghambat adrenergik ( $\beta$ - bloker) dan vasodiatasi lain. Tiga efek samping utama minoksidil, yaitu retensi cairan dan garam, efek samping kardiovaskular karena reflek simpatis dan hipertrikosis (Gunawan, 2007: 352).

**Tabel 2.6 Dosis Obat Golongan Vasodilator dan lain-lain**

Other	
Clonidine	50–300 $\mu$ g twice daily
Hydralazine	12.5–100 mg twice daily
Methyldopa	125–500 mg twice daily
Moxonidine	200–600 $\mu$ g daily
Prazosin	0.5–10 mg twice daily

**Tabel 2.7 Efek Samping Potensial**

Common adverse effects	ACE inhibitors*	Angiotensin II receptor antagonists*†	Calcium channel blockers	Thiazide diuretics	Beta-blockers
Constipation	-	-	+ Especially verapamil	-	-
Cough, angioedema	+	±	-	-	-
Dyspnoea	-	-	-	-	+
Gout	-	-	-	+	-
Headache, flushing	-	-	+	-	-
Hyperglycaemia	-	-	-	+	-
Hyperkalaemia	+	+	-	-	-
Hypokalaemia	-	-	-	+	-
Hyponatraemia	+	-	-	+	-
Erectile dysfunction	-	-	-	+	+
Lethargy	-	-	-	-	+
Oedema	-	-	+	-	-
Postural hypotension	+	+	+	+	- [‡]

## 2.4 Interaksi Obat

Interaksi obat adalah perubahan efek suatu obat akibat pemakaian obat lain (interaksi obat-obatan) atau oleh makanan dan senyawa kimia lain. Interaksi obat perlu mendapatkan perhatian. Sebuah studi di Amerika menunjukkan bahwa setiap tahun hampir 100.000 orang harus masuk rumah sakit, bahkan hingga terjadi kasus kematian karena interaksi obat. Pasien yang di rawat di rumah sakit sering mendapatkan terapi dengan polifarmasi (6-10 macam obat) karena sebagai subjek untuk lebih dari satu dokter, sehingga sangat mungkin terjadi interaksi obat terutama yang dipengaruhi tingkat keparahan penyakit atau usia. Interaksi obat diklasifikasikan berdasarkan keterlibatan dalam proses farmakokinetik maupun farmakodinamik. Interaksi

farmakokinetik merupakan interaksi yang terjadi bila salah satu obat mempengaruhi ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi) obat lain. Sedangkan interaksi farmakodinamik merupakan Interaksi antar obat yang bekerja pada reseptor yang sama sehingga menimbulkan efek sinergis (kerjasama antara 2 obat atau lebih) (Medicafarma, 2011)

## **2.5 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep**

### **2.5.1 Kerangka Teori**

Obat antihipertensi adalah golongan obat-obatan yang digunakan untuk menurunkan tekanan darah tinggi. Tatalaksana pengobatan hipertensi dilakukan dengan terapi farmakologi dan non farmakologi. Diet rendah garam dan lemak jenuh, melakukan olahraga teratur, berhenti merokok, dan menjaga berat badan merupakan pola hidup sehat yang disarankan untuk penderita hipertensi sebagai terapi non farmakologi. Pada terapi farmakologi, dapat menggunakan obat antihipertensi Antara lain golongan ACE Inhibitor, diuretic, beta blocker, Ca-Chanel Blocker (CCB), vasodilator, Angiotensin Reseptor Blocker (ARB), dan golongan lain-lain. Dalam pengobatan, pemilihan obat yang tepat dan aman merupakan hal yang sangat penting untuk kesembuhan pasien. Penggunaan obat rasional adalah apabila pasien menerima pengobatan sesuai dengan kebutuhan klinisnya, dalam dosis yang sesuai dengan kebutuhan, dalam periode waktu yang sesuai dan dengan biaya yang terjangkau oleh dirinya dan kebanyakan masyarakat. Pengobatan dikatakan rasional bila tepat dalam hal indikasi, tepat pasien, tepat dosis, tepat obat dan waspada efek samping obat.

2.5.2 Kerangka Konsep



