

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Hipertensi

Hipertensi atau penyakit tekanan darah tinggi merupakan suatu keadaan dimana terjadi peningkatan tekanan darah melebihi 140/90 mmHg pada pemeriksaan berulang (PERKI, 2015).

Patofisiologi terjadinya peningkatan tekanan darah dapat dipengaruhi oleh volume sekuncup dan total *Peripheral Resistance*. Apabila terjadi peningkatan dari salah satu variabel tersebut dapat memicu terjadinya hipertensi (Corwin, 2001). Yang mengatur tekanan darah melalui sekresi senyawa aktif adalah *Peripheral Resistance*. Ketidakseimbangan senyawa vasokonstriktor dan vasodilator dapat memicu terjadinya hipertensi yang diakibatkan karena terjadinya disfungsi endotel (Masaki & Yanagisawa, 1992).

Insidensi hipertensi terjadi karena adanya peningkatan tekanan darah yang dapat terjadi dengan bertambahnya usia. Pada anak usia 8-12 tahun di setiap tahunnya mengalami peningkatan Tekanan Darah Sistolik (TDS) sebesar 0,44 mmHg dan Tekanan Darah Diastolik (TDD) sebesar 2,90 mmHg, pada orang dewasa usia 13-17 tahun mengalami peningkatan TDS sebesar 0,33 mmHg dan TDD sebesar 1,81 mmHg pertahun (Kemenkes RI, 2013).

Ada beberapa klasifikasi hipertensi antara lain:

1. Klasifikasi hipertensi menurut *JNC VIII*.
2. Klasifikasi hipertensi menurut *AHA 2017*.

**Tabel 1. Klasifikasi Hipertensi menurut JNC VIII untuk usia > 18 Tahun.**

Klasifikasi	Tekanan Sistolik (mmHg)	Tekanan Diastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Pre Hipertensi	120-139	80-90
Stadium I	140-159	90-99
Stadium II	>160	> 100

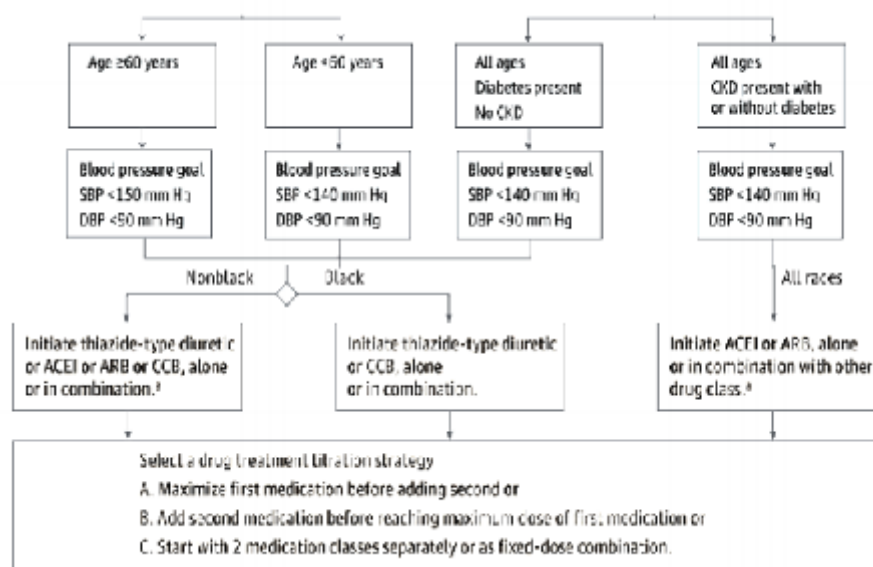
**Tabel 2. Klasifikasi Hipertensi menurut AHA 2017**

Kategori	Sistolik		Diastolik
Normal	< 120 mmHg	dan	< 80 mmHg
Meningkat	120-129 mmHg	dan	<80 mmHg
Hipertensi			
Stage 1	130-139 mmHg	atau	80-89 mmHg
Stage 2	$\geq$ 140 mmHg	atau	$\geq$ 90 mmHg
Stage 3	>180	atau	>120

Untuk menentukan diagnosis hipertensi tidak bisa dilakukan hanya sekali waktu pengukuran, kesalahan diagnosis lebih sering terjadi pada lanjut usia. Jika dibandingkan pada pasien perempuan atau laki-laki yang lebih tinggi resiko terjadinya kesalahan diagnosis adalah pada perempuan dikarenakan panjang *puff* tidak cukup jika dipakai pada orang dengan berat badan yang berlebih maupun orang yang telalu kurus. Terjadinya arterosklerosis pada usia lanjut mengakibatkan tingginya tekanan darah yang terukur (Kuswardhani, 2006).

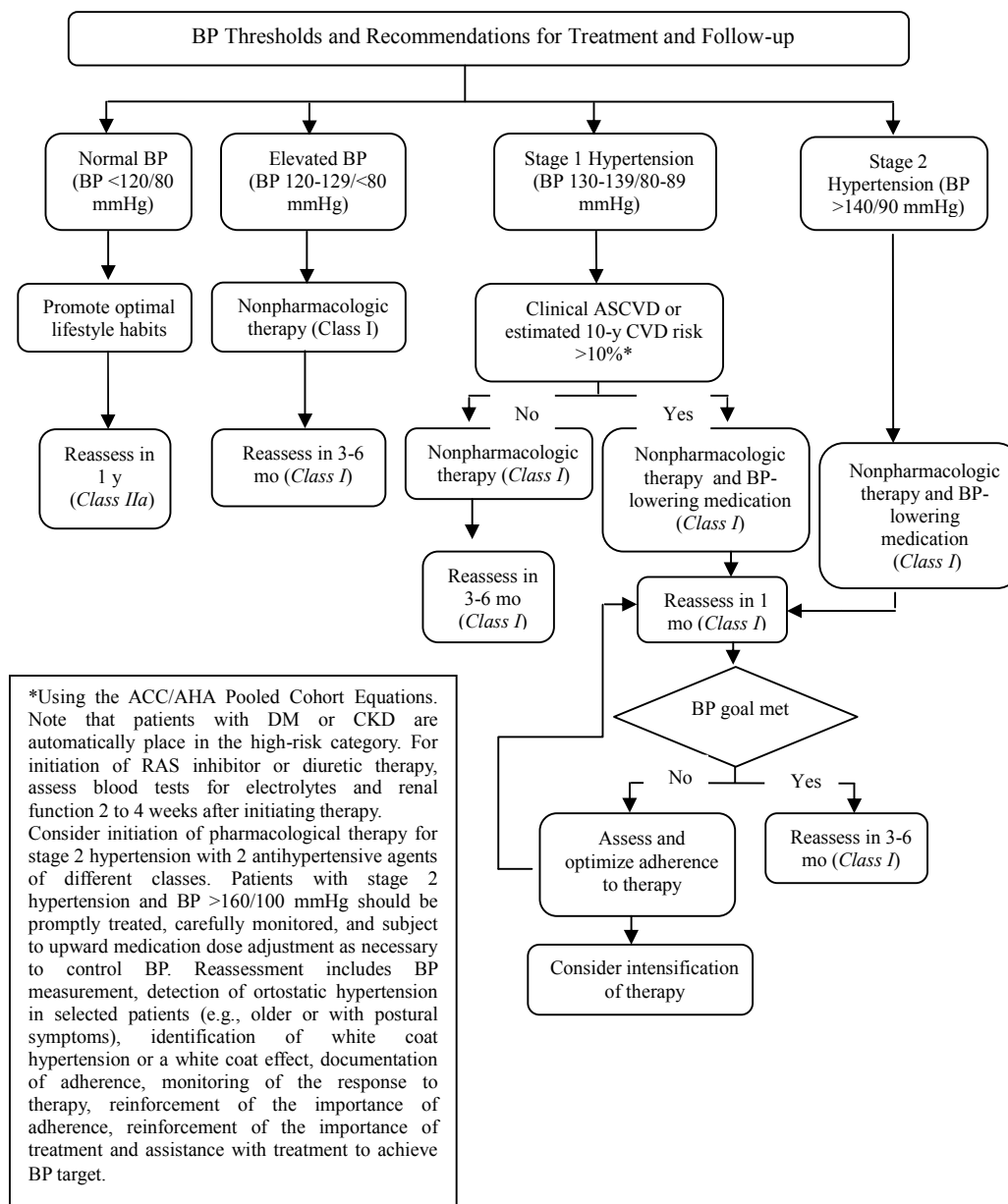
Faktor yang berperan terhadap terjadinya hipertensi antara lain :

- a. Faktor mayor (faktor yang tidak dapat di kendalikan) meliputi: jenis kelamin, ras, usia, keturunan (genetik).



dengan kombinasi, sedangkan ras non-hitam diberikan *thiazide* atau *ACE-Inhibitor* atau *ARB*, atau *CCB*, diberikan tunggal atau kombinasi. Kemudian *ACE-Inhibitor* dan *ARB* pada *JNC VIII* tidak dianjurkan untuk dikombinasi, karena merupakan jenis obat yang cara kerjanya sama.

## 2) Tatalaksana hipertensi menurut *AHA*:



**Gambar 2. Penatalaksanaan hipertensi menurut *AHA* 2017**

## B. Obat-obat antihipertensi

### 1. Diuretik

Termasuk golongan *thiazide* dan merupakan obat lini pertama pada hipertensi. Ada 4 subkelas diuretik yang digunakan untuk mengobati hipertensi: *thiazide* (*Hidroklorotiazide*, *Indapamide*), *loop* (*Furosemide*, *Torseamide*), agen penahan kalium (*Triamteren* dan *HCT*), dan *antagonis aldosterone* (*Spirolakton*). Untuk dosis 1 kali sehari diminum pada pagi hari dan dosis 2 kali sehari diminum pada pagi dan sore hari untuk meminimalkan diuresis pada malam hari. Diuretik sangat efektif dikombinasikan dengan obat antihipertensi karena obat antihipertensi dapat menimbulkan retensi natrium dan air. Efek samping yang ditimbulkan diuretik *thiazide* adalah hipokalemia, hipomagnesia, hiperkalsemia, hiperurisemia, hiperglisemia, dan disfungsi seksual. Semua efek samping tersebut dapat terjadi jika digunakan dalam dosis tinggi. Efek samping dari diuretik penahan kalium adalah hiperkalemia, dapat terjadi terutama pada pasien dengan penyakit ginjal kronis atau diabetes dan pada pasien yang mengkonsumsi *ACEI*, *ARB*, *NSAID*, atau suplemen kalium (Muchid, *et al.*, 2006).

### 2. *Angiotensin Converting Enzim Inhibitors (ACEI)*

*ACEI* merupakan terapi lini kedua setelah diuretik, *ACEI* sama efektifnya dengan diuretik dan penyekat beta. Obat-obat golongan *ACEI* adalah Captopril, Enalapril, Lisinopril, dan Ramipril. Mekanisme aksi dari *ACEI* adalah menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, dimana angiotensin II adalah vasokonstriktor poten yang juga merangsang sekresi

*aldosterone*. ACEI dapat ditoleransi pada kebanyakan pasien, tetapi tetap saja mempunyai efek samping berupa mengurangi *aldosterone* dan dapat menaikkan konsentrasi kalium serum, biasanya dengan kenaikan yang sedikit dapat menimbulkan hiperkalemia terutama pada pasien dengan penyakit ginjal kronis, diabetes mellitus dan pasien yang menerima ARB, NSAID, suplemen kalium atau diuretik penahan kalium. Angioedema merupakan komplikasi yang dapat terjadi dari terapi dengan ACEI, sering ditemukan pada Afrikan-amerian dan perokok. Gejalanya berupa bengkak pada bibir, lidah dan kemungkinan susah bernafas. Jika angiodema terjadi disarankan penggunaan obat untuk dihentikan. Ada juga efek samping berupa batuk kering yang disebabkan ACEI karena menghambat penguraian dari bradikinin dan dapat diganti dengan ARB. Kontraindikasi terhadap perempuan hamil dan pasien dengan riwayat angioedema. ACEI di mulai dengan dosis rendah terutama pada pasien dengan deplesi natrium dan volume, aksaserbasi gagal jantung, lansia, dan yang juga mendapat vasodilator dan diuretik (Weber, *et al.*, 2013).

### 3. Penyekat reseptor Angiotensin II (ARB)

Angiotensin II dihasilkan dengan melibatkan dua jalur enzim: RAAS (*Renin Angiotensin Aldosterone System*) yang melibatkan ACE dan jalan alternatif yang menggunakan enzim lain yaitu *chymase* ACE hanya menghambat efek angiotensinogen yang dihasilkan melalui RAAS berbeda dengan ARB menghambat angiotensin II dari semua jalan. Contoh obat-obat golongan ARB adalah Kandesartan, Irbesartan, Losartan, Temisartan dan Valsartan. Studi menunjukkan bahwa ARB mengurangi berlanjutnya kerusakan organ target

jangka panjang pada pasien dengan hipertensi dan indikasi lainnya. *ARB* mempunyai efek samping dapat menyebabkan insufisiensi ginjal, hiperkalemia, dan hipotensi ortostatik, *ARB* tidak boleh digunakan pada wanita hamil (Weber, *et al.*, 2013).

#### 4. Penyekat beta

Terdapat 3 karakteristik farmakodinamik dari penyekat beta yang membedakan golongan ini yaitu:

- a. Kardioselektif (*cardioselektivity*) ; Atenolol, Bisoprolol dan Metoprolol
- b. ISA (*Intrinsic Sympathomimetic Activity*) ; Propranolol dan Timolol
- c. Menstabilkan membrane (*membrane-stabilizing*) ; Acebutolol

Penyekat beta yang mempunyai afinitas yang lebih besar terhadap reseptor beta-1 dari beta-2 adalah kardioselektif (Rosendroff, *et al.*, 2007).

#### 5. *Calcium Channel Bloker (CCB)*

*CCB* merupakan obat antihipertensi yang efektif pada ras kulit hitam walaupun bukan sebagai lini pertama. Ada 2 macam subkelas *CCB* yaitu: dihidropiridin (Amlodipin, Nifedipin SR dan Nifedipin LA) dan non dihidropiridin (Verapamil SR). *CCB* dihidropiridin sangat efektif pada lansia dengan hipertensi sistolik terisolasi (*isolated systolic hypertension*). *CCB* bekerja dengan menghambat influx kalsium sepanjang membran sel (Muchid, *et al.*, 2006).

#### 6. Penyekat $\alpha_1$

Penyekat  $\alpha_1$  selektif antara lain prazosin, terazosin, dan doxazosin bekerja pada pembuluh darah perifer dan menghambat pengambilan katekolamin pada

sel otot halus, menyebabkan vasodilatasi dan menurunkan tekanan darah. Penyekat  $\alpha$  adalah obat alternatif kombinasi dengan obat antihipertensi primer. Pada laki-laki *BPH* (*Benign Prostatic Hyperplasia*) memberikan keuntungan karena obat ini memblokir reseptor postsinaptik  $\alpha_1$  adrenergik di tempat kapsul prostat, yang menyebabkan relaksasi dan berkurang hambatan aliran urin. Adapun efek samping yang mungkin terjadi adalah pusing atau pingsan, palpitasi, bahkan sinkop 1-3 jam setelah dosis pertama, efek samping tersebut dapat terjadi juga jika dosis dinaikan. Penggunaannya harus hati-hati pada lansia karena penyekat  $\alpha$  melewati hambatan otak-darah dan dapat menyebabkan efek samping *CNS* (*Central Nervous System*) seperti kehilangan tenaga, depresi, dan letih (Weber, *et al.*, 2013).

#### 7. Agonis $\alpha_2$ sentral

Agonis  $\alpha_2$  sentral antara lain klonidin dan metildopa yang berfungsi menurunkan tekanan darah dengan merangsang reseptor  $\alpha_2$  adrenergik di otak. Klonidin sering digunakan untuk hipertensi yang resisten sedangkan metildopa obat lini pertama yang digunakan untuk hipertensi pada kehamilan. Klonidin mempunyai efek samping antikolinergik yang cukup banyak seperti, mulut kering, konstipasi, retensi urin, dan menyebabkan penglihatan kabur. Dan penggunaan antagonis  $\alpha_2$  sentral tidak boleh dihentikan secara tiba-tiba karena dapat menyebabkan *rebound hypertension*. Metildopa juga mempunyai efek samping berupa hepatitis atau anemia hemolitik, namun terkadang jarang terjadi (Rosendroff, *et al.*, 2007). Obat-obat antihipertensi yang utama beserta dosis dapat dilihat pada Tabel 3.



**Tabel 3. Obat-Obat Antihipertensi yang Utama Beserta Dosisnya  
(Dosh SA. 2001)**

<b>Golongan</b>	<b>Nama Obat</b>	<b>Dosis Lazim (mg/hari)</b>	<b>Frek. pemberian</b>	<b>Komentar</b>
Diuretik Tiazid	Hidroklorotiazid	12,5-50	1	Pemberian pagi hari untuk menghindari diuresis malam hari. Gunakan dosis lazim untuk mencegah efek samping metabolik.
	Indapamid	1,25-2.5	1	
Loop	Furosemid	20-80	2	Pemberian pagi dan sore untuk mencegah diuresis malam hari, dosis tinggi mungkin diperlukan untuk pasien dengan gagal jantung.
	Torsemid	5	1	
Penahan kalium	Triamteren	50-100	1	Biasanya dikombinasi dengan <i>diuretic tiazid</i> untuk meminimalkan hipokalemia, hidari pada pasien gagal ginjal kronis. Terutama kombinasi dengan <i>ACEI, ARB</i> atau suplemen kalium.
	HCT	25-50	1	
Antagonis Aldosteron	Spironolakton	25-50	1	Obat-obat ini biasanya dipakai untuk pasien-pasien yang mengalami <i>diuretic induced hypokalemia</i> , hindari pada pasien gagal ginjal kronis.
ACE Inhibitor	Captopril	12,5-150	2 atau 3	Dosis awal harus dikurangi 50% pada pasien yang sudah dapat diuretik, yang kekurangan cairan, atau sudah tua sekali karena resiko hipotensi. Dan dapat menyebabkan hiperkalemia pada pasien dengan penyakit ginjal kronis
	Enalapril	5-40	1 atau 2	
Penyekat reseptor angiotensin	Kandesartan	8-32	1 atau 2	Dosis awal harus dikurangi 50% pada pasien yang sudah dapat diuretik, dan dapat menyebabkan hiperkalemia pada pasien dengan penyakit ginjal kronis atau pasien yang mendapatkan
	Irbesartan	150-300	1	
	Losartan	50-100	1 atau 2	
	Temisartan	20-80	1	
	Valsartan	80-320	1	

**Lanjutan Tabel 3. Obat-obat antihipertensi yang Utama Beserta Dosisnya (Dosh SA. 2001)**

Golongan	Nama Obat	Dosis Lazim (mg/hari)	Frek. pemberian	Komentar
				obat golongan <i>ARB</i> .
Penyekat beta-bloker	Kardioselektif			Pemberhentian tiba-tiba dapat menyebabkan <i>rebound hypertension</i> , dosis rendah s/d sedang menghambat reseptor beta 1, pada dosis tinggi menstimulasi reseptor beta 2, dapat menyebabkan aksaserbasi asma bila selektifitas hilang.
	Atenolol	25-100	1	
	Bisoprolol	2.5-10	1	
	Metoprolol	50-200	1	
	Nonselektif:			
	Propranolol	20-40	1	
	Timolol	160-480		
	Aktifitas simpatomimetik intrinsik:			Pemberhentian tiba-tiba dapat menyebabkan <i>rebound hypertension</i> ; secara parsial merangsang reseptor sementara menyekat terhadap rangsangan tambahan. Tidak ada keuntungan tambahan kecuali pada pasien bradikardi.
	Acebutolol	200-800	2	
Antagonis kalsium	Dihidropiridin	2,5-10	1	Bekerja cepat ( <i>long-acting</i> ) harus dihindari, terutama nifedipin dan nicardipin; yang dapat menyebabkan pelepasan Simpatetik <i>refleks</i> (takikardi), pusing, sakit kepaladan edema.
	Amlodipin	30-90	1	
	Nicardipin SR	10-40	1	
	Nifedipin LA			
	Non - Dihidropiridin			Obat-obat ini menyekat <i>slow channels</i> di jantung dan menurunkan denyut jantung; dapat menyebabkan <i>heart block</i> .
	Verapamil SR	180-360	1	

### C. Drug Related Problems (DRPs)

#### 1. Definisi DRPs

*DRPs* adalah keadaan yang tidak diinginkan pasien terkait dengan terapi obat serta hal-hal yang mengganggu tercapainya hasil akhir yang sesuai untuk pasien. Menurut Cipolle *et al.*, (1998) ada 7 penggolongan *DRPs* antara lain;

indikasi belum diterapi, terapi tanpa indikasi, obat salah, subdosis, dosis berlebih, reaksi obat merugikan, dan kegagalan dalam menerima obat. *DRPs* merupakan masalah terkait obat yang dapat mempengaruhi morbiditas dan mortalitas.

## 2. Kategori *DRPs* dan Penyebab *DRPs*

Kategori *DRPs* terkait dengan dosis obat tampak seperti pada Tabel 4.

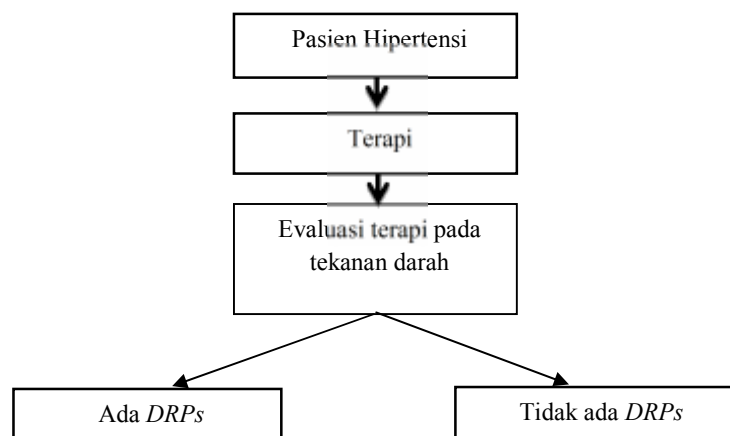
**Tabel 4. Kategori dan Penyebab *Drug Related Problem* (Cipolle *et al.*, 1998)**

Kategori <i>DRPs</i>	Penyebab <i>DRPs</i>
Butuh Obat	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kondisi baru membutuhkan terapi obat</li> <li>2. Kondisi butuh kelanjutan terapi obat</li> <li>3. Kondisi yang membutuhkan kombinasi obat</li> <li>4. Kondisi dengan resiko tertentu dan butuh obat untuk mencegahnya.</li> </ol>
Obat Tanpa Indikasi	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tidak ada indikasi saat itu</li> <li>2. Menelan obat dengan jumlah obat yang toksik</li> <li>3. Kondisi akibat <i>drug abuse</i></li> <li>4. Lebih baik disembuhkan dengan non drug terapi</li> <li>5. Pemakaian <i>multiple drug</i> yang seharusnya cukup dengan <i>single dose</i></li> <li>6. Minum obat untuk mencegah efek samping obat lain.</li> </ol>
Obat Salah	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kondisi menyebabkan obat tidak efektif</li> <li>2. Alergi</li> <li>3. Obat yang bukan paling efektif untuk indikasi</li> <li>4. Faktor resiko yang di kontraindikasikan dengan obat</li> <li>5. Efektif tetapi bukan yang paling aman</li> <li>6. Efektif tetapi bukan yang paling murah</li> <li>7. Antibiotik resisten terhadap infeksi pasien karena perilaku penggunaan</li> <li>8. <i>Refactory</i> (sukar disembuhkan)</li> <li>9. Kombinasi yang tidak perlu.</li> </ol>
Dosis Rendah	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dosis obat terlalu rendah menghasilkan respon</li> <li>2. Kadar obat dalam darah dibawah kisaran terapi</li> <li>3. Frekuensi pemberian, dursi terapi dan cara pemberian obat pada pasien tidak tepat</li> <li>4. Waktu pemberian profilaksis tidak tepat (misal antibiotik profilaksis untuk pembedahan diberikan terlalu awal).</li> </ol>
<i>Adverse Drug Reaction</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Obat yang diberikan terlalu tinggi kecepatannya</li> <li>2. Pasien mengalami reaksi alergi terhadap obat</li> </ol>

**Lanjutan Tabel 3. Kategori dan Penyebab *Drug Related Problem***  
(Cipolle *et al.*, 1998)

Kategori <i>DRPs</i>	Penyebab <i>DRPs</i>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Pasien mempunyai resiko mengalami efek samping obat</li> <li>4. Pasien mengalami reaksi idiosinkrasi terhadap obat</li> <li>5. Bioavailabilitas obat berubah akibat interaksi obat lain atau dengan makanan</li> <li>6. Efek obat berubah akibat inhibisi atau induksi enzim oleh obat lain</li> <li>7. Hasil laboratorium berubah karena obat.</li> </ol>
Dosis Tinggi	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dosis obat yang diberikan terlalu tinggi</li> <li>2. Kadar obat dalam darah pasien melebihi kisaran terapi</li> <li>3. Dosis obat dinaikkan terlalu cepat</li> <li>4. Frekuensi pemberian, durasi terapi, dan cara pemberian obat pada pasien tidak tepat.</li> </ol>
<i>Compliance</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pasien tidak menerima obat sesuai regimen karena adanya <i>medication error</i> (<i>prescribing, dispensing, administrasi, monitoring</i>)</li> <li>2. Tidak taat instruksi, berkaitan dengan kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat</li> <li>3. Harga obat mahal</li> <li>4. Tidak memahami cara pemakaian obat yang benar</li> <li>5. Keyakinan pasien dalam menggunakan obat.</li> </ol>
Interaksi Obat	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dokumentasinya masih kurang</li> <li>2. Kurangnya pengetahuan akan mekanisme dan kemungkinan terjadinya interaksi obat</li> <li>3. Perbedaan kapasitas metabolisme antar individu.</li> </ol>

### C. Kerangka Konsep



#### **D. Keterangan empirik**

Dari data penelitian Tria Noviana (2016) Evaluasi Interaksi Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Rawat Inap di Bangsal Cempaka RSUD Panembahan Senopati Bantul Periode Agustus 2015. Hasil penelitian ini menunjukkan 51 kasus menggunakan obat antihipertensi, terdapat 69 kasus (76,7%) memiliki interaksi obat dengan total 286 kejadian interaksi, 96 kejadian (33,6%) diantaranya melibatkan obat antihipertensi, kategori signifikansi yaitu 89 interaksi (92,7%), mekanisme yang paling banyak terjadi adalah farmakodinamik 27 kejadian (27,1%) dan kejadian interaksi paling banyak adalah potensial yaitu 40 kejadian (41,7%).