

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

2.1.1 Pengertian Hipertensi

Tekanan darah tinggi, atau hipertensi, adalah kondisi klinis serius yang ditandai oleh peningkatan tekanan darah kronis di dalam pembuluh darah, meningkatkan kemungkinan seseorang mengalami sakit (morbiditas) atau meninggal (mortalitas). Peningkatan tekanan ini terjadi karena jantung dipaksa memompa lebih kuat untuk memastikan kebutuhan oksigen dan nutrisi jaringan terpenuhi. [1] Kondisi ini didiagnosis ketika pembacaan tekanan darah mencapai 140/90 mmHg atau lebih. Angka 140 mmHg (sistolik) merujuk pada tekanan puncak saat jantung berkontraksi dan mendorong darah keluar, sedangkan 90 mmHg (diastolik) merujuk pada tekanan terendah saat jantung berelaksasi dan mengisi ulang darah. Mengabaikan hipertensi dapat berakibat fatal, menyebabkan disfungsi organ vital, utamanya jantung dan ginjal (Aditya, N. R., & Mustofa, S, 2023).

Hipertensi (tekanan darah tinggi) adalah salah satu penyakit kardiovaskular yang paling umum ditemukan. Berdasarkan data dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), sekitar 24% orang dewasa di dunia menderita hipertensi. Prevalensi kondisi ini bervariasi tergantung pada usia, ras, dan faktor-faktor lainnya. Hipertensi arteri kronis dapat merusak pembuluh darah di organ-organ penting seperti ginjal, jantung, dan otak, yang kemudian meningkatkan risiko gagal ginjal, penyakit jantung koroner, gagal jantung, dan stroke. Menurunkan tekanan darah secara efektif melalui pengobatan terbukti dapat mencegah kerusakan pembuluh darah, sekaligus mengurangi risiko kesakitan (morbiditas) dan kematian (mortalitas) (Anggani, 2021).

2.1.2 Klasifikasi Hipertensi

A. Hipertensi Premier (Essensial)

Mayoritas kasus hipertensi, yang mencapai lebih dari 90%, termasuk kategori

hipertensi esensial. Berbagai mekanisme yang diduga berperan dalam terjadinya kondisi ini telah banyak diidentifikasi, namun hingga saat ini belum terdapat satu teori pun yang mampu menjelaskan secara pasti patogenesis hipertensi primer. Hipertensi esensial umumnya ditemukan memiliki kecenderungan diturunkan dalam suatu keluarga, yang mengindikasikan adanya peran faktor genetik dalam proses terjadinya penyakit tersebut. Data yang tersedia juga menunjukkan bahwa adanya disregulasi tekanan darah baik yang bersifat monogenik maupun poligenik berkaitan dengan meningkatnya kecenderungan terjadinya hipertensi esensial (Annisa, 2022).

B. Hipertensi Sekunder

Mayoritas kasus hipertensi (lebih dari 90%) bersifat primer. Kurang dari 10% merupakan hipertensi sekunder, di mana tekanan darah tinggi dipicu oleh kondisi medis lain (seperti penyakit ginjal kronik atau kelainan renovaskular) atau penggunaan obat tertentu. Mengidentifikasi dan menangani akar penyebab sekunder ini, baik itu menghentikan obat pemicu atau mengobati penyakit yang mendasari, adalah kunci penatalaksanaan kondisi tersebut (Azzahra, H, 2023).

2.1.3 Penatalaksanaan Hipertensi

Secara umum, penatalaksanaan hipertensi menurut Lewis (2000) diklasifikasikan ke dalam dua pendekatan utama, yaitu terapi nonfarmakologis dan terapi farmakologis. Kondisi hipertensi sebagai suatu keadaan patologis memerlukan upaya penanganan yang tepat. Terapi nonfarmakologis dilakukan tanpa melibatkan penggunaan obat-obatan, sedangkan terapi farmakologis menggunakan agen atau senyawa obat yang bekerja memengaruhi tekanan darah pasien (Indriani & Hapipah, 2022).

A. Terapi Non-Farmakologi

Gaya hidup sehat sangat penting untuk mencegah dan mengelola hipertensi (tekanan darah tinggi). Semua individu dengan prehipertensi dan hipertensi diwajibkan melakukan perubahan gaya hidup. Modifikasi gaya hidup yang terbukti menurunkan tekanan darah, seperti yang direkomendasikan oleh Joint National Committee (JNC VII) dan dirinci dalam Tabel 6, juga efektif mencegah kondisi prehipertensi berkembang menjadi hipertensi penuh (Jasmine dkk, 2022).

Menurunkan tekanan darah dapat dicapai melalui berbagai modifikasi gaya hidup, termasuk penurunan berat badan bagi yang kelebihan berat badan, penerapan pola makan DASH yang kaya kalium dan kalsium, mengurangi asupan natrium, meningkatkan aktivitas fisik, dan membatasi konsumsi alkohol. Menariknya, bagi sebagian pasien yang tekanan darahnya sudah terkontrol dengan satu obat, kombinasi pengurangan garam dan penurunan berat badan berpotensi mengurangi kebutuhan obat tersebut (Sari & Wibowo, 2021).

Program diet yang lebih mudah diterima oleh pasien adalah pendekatan yang dirancang untuk menurunkan berat badan secara bertahap pada individu dengan kelebihan berat badan atau obesitas, disertai dengan pembatasan asupan natrium dan konsumsi alkohol. Pelaksanaan program ini memerlukan edukasi yang adekuat kepada pasien serta dukungan dan motivasi secara berkelanjutan (Lestari, 2021).

Beberapa informasi berikut perlu disampaikan kepada pasien agar mereka dapat memahami dasar rasional dari penerapan intervensi diet :

- a) Hipertensi Individu dengan kelebihan berat badan memiliki risiko 2–3 kali lipat lebih tinggi untuk mengalami hipertensi dibandingkan dengan mereka yang memiliki berat badan ideal (AHA, 2020).
- b) Sekitar lebih dari 60% penderita hipertensi memiliki status berat badan berlebih atau termasuk kategori overweight (WHO, 2021).
- c) Efek penurunan tekanan darah secara bertahap dapat diperoleh melalui penurunan berat badan sekitar 4,5 kg (10 pon) pada individu yang mengalami obesitas atau kelebihan berat bada (Sari & Wibowo, 2021).
- d) Obesitas abdominal berhubungan dengan sindrom metabolik, yang memicu hipertensi dan resistensi insulin. Kondisi ini selanjutnya meningkatkan risiko terkena diabetes melitus tipe 2, dislipidemia, dan akhirnya penyakit kardiovaskular (Putra et al., 2022).
- e) Penderita hipertensi dapat menurunkan tekanan darah mereka secara efektif dengan mengonsumsi lebih banyak buah dan sayuran, sambil mengurangi asupan lemak jenuh (Rahmawati & Lestari, 2020).

- f) Meskipun sebagian pasien hipertensi tidak menunjukkan sensitivitas terhadap garam, sebagian besar pasien tetap mengalami penurunan tekanan darah sistolik melalui pembatasan asupan natrium (WHO,2020; PERKI, 2021).

Joint National Committee (JNC VII) merekomendasikan penerapan pola makan DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), yaitu diet yang kaya akan buah-buahan, sayuran, serta produk susu rendah lemak dengan kandungan total lemak dan lemak jenuh yang lebih rendah. Asupan natrium yang dianjurkan pada pola makan ini adalah kurang dari 2,4 g (100 mEq) per hari. Penurunan tekanan darah melibatkan diet dan peningkatan gerak badan. Olahraga aerobik idealnya dilakukan minimal 30 menit setiap hari dalam seminggu. Riset membuktikan bahwa latihan aerobik seperti jalan, lari, renang, atau bersepeda berkhasiat menurunkan tekanan darah, terlepas dari perubahan berat badan. Penting bagi pasien, terutama yang organ tubuhnya sudah terdampak, untuk berkonsultasi dengan dokter terkait pilihan olahraga. Selain itu, karena merokok adalah faktor risiko independen utama penyakit jantung, pasien hipertensi perokok wajib mendapatkan saran medis mengenai bahaya tambahan tersebut (Arfania & Mayasari, 2018).

B. Terapi Farmakologi

Terapi antihipertensi dibagi menjadi beberapa golongan sebagai berikut, yaitu diuretik, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACE inhibitor), Angiotensin Receptor Blocker (ARB), Calcium Channel Blocker (CCB), dan beta blocker, yang masing-masing memiliki mekanisme kerja berbeda dalam menurunkan tekanan darah dan dipilih sesuai dengan kondisi serta kebutuhan pasien

a) Diuretik

Diuretik, terutama jenis tiazid, adalah pilihan utama untuk pengobatan hipertensi pada sebagian besar pasien. Obat-obatan ini juga merupakan komponen yang disarankan dalam terapi kombinasi untuk mencapai kontrol tekanan darah yang optimal. Terdapat empat subkelas diuretik yang digunakan dalam penatalaksanaan hipertensi: tiazid, loop, penahan kalium, dan antagonis aldosteron. Diuretik penahan kalium, meski efek tunggalnya lemah, menjadi tambahan yang

efektif saat digabung dengan diuretik tiazid atau loop, sekaligus membantu menjaga kadar kalium dan magnesium. Sementara itu, antagonis aldosteron (misalnya, spironolakton) menunjukkan potensi kuat meskipun bekerja lambat (sekitar enam minggu), dan diklasifikasikan terpisah oleh JNC VII karena indikasi spesifiknya yang didukung bukti ilmiah (Siswanto dkk, 2020).

Untuk pasien dengan fungsi ginjal yang masih baik ($GFR > 30$ mL/menit), diuretik tiazid adalah pilihan paling efektif untuk menurunkan tekanan darah. Namun, jika fungsi ginjal menurun, diperlukan diuretik yang lebih kuat seperti furosemid (dosis dua kali sehari) untuk mengatasi penumpatan natrium dan cairan. Diuretik sebaiknya diminum pada pagi hari (untuk dosis tunggal) atau pagi dan sore (untuk dosis ganda) guna mencegah buang air kecil di malam hari. Perlu dicatat bahwa penggunaan jangka panjang diuretik tiazid, penahan kalium, atau antagonis aldosteron umumnya tidak menyebabkan peningkatan buang air kecil yang signifikan (Sudarsono dkk, 2017).

Peningkatan risiko hiperkalemia terkait dengan diuretik hemat kalium, terutama terlihat pada pasien dengan kondisi penyerta seperti penyakit ginjal kronis atau diabetes melitus, serta interaksi obat dengan ACEI, ARB, NSAID, atau suplemen kalium. Eplerenon, sebagai antagonis aldosteron generasi terbaru, menunjukkan risiko hiperkalemia yang lebih signifikan akibat selektivitasnya yang lebih tinggi terhadap reseptor aldosteron dibandingkan spironolakton dan agen penahan kalium lainnya. Oleh karena itu, eplerenon dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau diabetes melitus tipe 2 dengan proteinuria. Dalam hal profil efek samping, spironolakton memiliki insiden ginekomastia yang lebih tinggi (sekitar 10% pasien) dibandingkan eplerenon yang jarang dilaporkan (Anugera, 2020).

. Menurut Tjay dan Rahardja (2013) diuretik diklasifikasikan ke dalam beberapa golongan, yaitu:

- a. Diuretik loop, yang meliputi furosemid, bumetanid, dan asam etakrinat, merupakan golongan diuretik dengan potensi yang kuat namun memiliki durasi

kerja relatif singkat, yaitu sekitar 4–6 jam. Diuretik loop umumnya digunakan pada kondisi akut, seperti edema serebri dan edema paru. Golongan ini memiliki kurva dosis–respon yang curam, yang menunjukkan bahwa peningkatan dosis akan diikuti oleh peningkatan efek terapeutik.

- b. Derivat thiazid: hidroklorothiazid, klortalidon, mefrusida, indapamid, dan klopamid. Efek golongan thiazid lebih lambat dan onset kerja yang lebih lambat, namun durasi kerjanya lebih panjang, berkisar antara 6–48 jam, sehingga terutama digunakan dalam terapi pemeliharaan hipertensi dan gagal jantung dekompensata. Kurva hubungan dosis–respon golongan ini bersifat datar, yang menunjukkan bahwa peningkatan dosis di atas dosis optimal tidak akan menghasilkan peningkatan efek terapeutik yang bermakna.
- c. Diuretik hemat kalium, yang mencakup antagonis aldosteron seperti spironolakton dan kanrenoat, serta amilorid dan triamteren, memiliki efek antihipertensi yang relatif lemah. Oleh karena itu, golongan ini umumnya digunakan sebagai terapi kombinasi dengan diuretik lain untuk mengurangi kehilangan kalium. Penggunaan diuretik loop dan tiazid diketahui dapat meningkatkan ekskresi kalium secara signifikan, sehingga penambahan diuretik hemat kalium berperan dalam menghambat kehilangan ion K^+ tersebut. Selain itu, golongan ini juga dapat membantu menekan ekskresi magnesium.
- d. Diuretik osmotik, seperti manitol dan sorbitol, merupakan obat yang hanya sedikit direabsorpsi oleh tubulus ginjal sehingga reabsorpsi air menjadi terbatas. Golongan ini menimbulkan efek diuresis yang kuat berupa peningkatan ekskresi air dengan pengeluaran natrium yang relatif minimal. Manitol, sebagai contoh utama diuretik osmotik, diberikan secara intravena dan digunakan untuk mengurangi kelebihan cairan tubuh serta mengurangi jumlah cairan serebrospinal dan tekanan di dalam rongga intrakranial.
- e. Perintang karbonat anhidrase, seperti asetazolamid, memiliki efek diuretik yang relatif lemah. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim karbonat anhidrase di tubulus proksimal ginjal, sehingga meningkatkan ekskresi ion bikarbonat

bersama natrium (Na^+) dan kalium (K^+).

Tabel II. 1 Rincian Obat Golongan Diuretik

Obat	Dosis (mg)	Frekuensi (hari)	Sediaan
Hidroklorotiazid	12,5 - 25	1 x	12,5 dan 25 mg
Klortalidon	12,5 - 25	1 x	50 mg
Furosemid	20 - 40	1 x	40 mg dan inj 10 mg/mL
Spirolakton	25 - 100	1 x	25 dan 100 mg

b) Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) umumnya diposisikan sebagai terapi lini kedua setelah diuretik pada sebagian besar pasien hipertensi. Hasil studi ALLHAT menunjukkan bahwa penggunaan klortalidon berkaitan dengan angka kejadian gagal jantung dan stroke yang lebih rendah dibandingkan lisinopril. Temuan mengenai penurunan kejadian stroke tersebut sejalan dengan hasil penelitian lain, yaitu *Captopril Prevention Project* (CAPP). Berbagai penelitian pada populasi lanjut usia menunjukkan bahwa *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI) memiliki efektivitas yang sebanding dengan diuretik dan penghambat β , bahkan pada beberapa studi dilaporkan memberikan efek terapeutik yang lebih optimal. Selain berperan dalam menurunkan tekanan darah, ACEI juga memberikan manfaat tambahan pada pasien hipertensi yang disertai kondisi klinis lain. Meskipun demikian, sebagian besar klinisi sepakat bahwa ACEI umumnya tidak digunakan sebagai terapi pilihan pertama pada sebagian besar pasien hipertensi, namun posisinya mendekati diuretik dalam pilihan terapi awal. Secara mekanisme kerja, ACEI berfungsi dengan menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II (Saputri, 2016).

ACEI memiliki mekanisme kerja yang kompleks, tidak hanya menghambat pembentukan angiotensin II, tetapi juga menghentikan degradasi bradikinin dan merangsang produksi prostaglandin serta prostasiklin, yang berfungsi sebagai mediator vasodilatasi. Meskipun peningkatan bradikinin berkontribusi pada efek penurunan tekanan darah yang diinginkan, kadar bradikinin yang tinggi juga

memicu efek samping batuk kering. Lebih jauh lagi, ACEI telah terbukti mencegah dan membalikkan hipertrofi ventrikel kiri dengan mengurangi stimulasi yang ditimbulkan oleh angiotensin II pada sel-sel miokardium (Alam & Jama, 2020).

Kebanyakan obat penghambat ACE (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor) cukup diminum sekali sehari, kecuali kaptopril. Karena waktu paruhnya yang pendek, kaptopril perlu dikonsumsi dua hingga tiga kali sehari. Penyesuaian dosis kaptopril, enalapril, dan lisinopril diperlukan bagi penderita penyakit ginjal kronis berat, karena obat-obatan ini utamanya dikeluarkan melalui ginjal. Selain itu, penyerapan kaptopril berkurang sekitar 30–40% bila dikonsumsi bersama makanan (Runtuwene dkk, 2019).

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) umumnya dapat diterima dengan baik oleh sebagian besar pasien, namun tetap berpotensi menimbulkan efek samping. Penggunaan ACEI dapat menurunkan sekresi aldosteron sehingga menyebabkan peningkatan kadar kalium serum. Peningkatan ini umumnya bersifat ringan, tetapi pada kondisi tertentu dapat berkembang menjadi hiperkalemia. Pasien dengan penyakit ginjal kronis atau diabetes melitus, serta mereka yang mengonsumsi obat-obatan tertentu secara bersamaan (seperti ARB, NSAID, suplemen kalium, atau diuretik penahan kalium), memiliki risiko lebih tinggi mengalami masalah ini. Penting untuk memantau kadar kalium serum dan kreatinin dalam waktu empat minggu setelah memulai atau menambah dosis ACEI untuk mendeteksi kelainan sejak dini dan mencegah komplikasi serius (Pratama & Lestari, 2022).

Angioedema merupakan salah satu komplikasi serius yang dapat terjadi pada penggunaan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI). Kondisi ini lebih sering dilaporkan pada individu keturunan Afrika-Amerika dan pada pasien dengan kebiasaan merokok. Manifestasi klinis angioedema meliputi pembengkakan pada bibir dan lidah yang dapat disertai dengan gangguan pernapasan. Pemberian ACEI harus segera dihentikan pada seluruh pasien yang mengalami angioedema. Pada kasus tertentu, edema laring dan keterlibatan sistem pulmonal dapat terjadi

sehingga memerlukan penanganan segera berupa pemberian epinefrin, kortikosteroid, antihistamin, dan/atau tindakan intubasi darurat untuk mempertahankan jalan napas (Rahmawati et al., 2021).

Pemberian *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI) sebaiknya diawali dengan dosis awal yang rendah, khususnya pada pasien dengan depleksi natrium dan volume cairan, serta pada kondisi eksaserbasi gagal jantung, lanjut usia, serta pada pasien yang menggunakan vasodilator dan diuretik secara bersamaan, karena terdapat risiko terjadinya hipotensi akut. Oleh karena itu, pada kelompok pasien tersebut dianjurkan untuk memulai terapi dengan sekitar setengah dari dosis standar, kemudian dilakukan peningkatan dosis secara bertahap sesuai dengan respons klinis (Susanto & Widjaya, 2020).

Golongan penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE inhibitor) mencakup obat-obatan seperti kaptopril, lisinopril, dan ramipril. Kaptopril digunakan untuk mengobati hipertensi ringan hingga sedang dan tersedia dalam tablet 12,5 mg dan 50 mg. Dosis awal yang umum untuk orang dewasa adalah 12,5 mg dua kali sehari, dengan dosis pemeliharaan 25 mg dua kali sehari, dan dosis maksimum yang dianjurkan 50 mg tiga kali sehari. Dosis dapat disesuaikan setiap 2-4 minggu berdasarkan respons pasien. Untuk anak-anak, dosis awal adalah 0,3 mg/kg berat badan per hari, dibagi menjadi 2-3 dosis, dengan dosis maksimum 0,6 mg/kg berat badan per hari. Efek samping kaptopril meliputi proteinuria, peningkatan BUN dan kreatinin, ruam, gatal-gatal, serta masalah hematologis (seperti neutropenia, anemia, trombositopenia) dan hipotensi. Benazepril, ACE inhibitor lain, diindikasikan untuk hipertensi dan gagal jantung kongestif. Untuk hipertensi, dosis awal 10 mg sekali sehari dapat ditingkatkan menjadi dua kali sehari jika diperlukan. Untuk gagal jantung, dosis awal 2,5 mg sekali sehari, ditingkatkan bertahap hingga maksimum 20 mg per hari. Efek samping benazepril dapat mencakup batuk, pusing, sakit kepala, kelemahan, masalah pencernaan, nyeri otot dan sendi, serta gangguan saluran kemih (Nugraha & Bebasari, 2021).

Ramipril diindikasikan untuk penatalaksanaan hipertensi dan gagal jantung

kongestif, serta dapat digunakan sebagai terapi tambahan bersama diuretik dengan atau tanpa glikosida jantung. Selain itu, ramipril berperan dalam menurunkan risiko terjadinya infark miokard, stroke, dan kematian akibat penyakit kardiovaskular. Manfaat ini terutama terlihat pada pasien usia lanjut, penderita diabetes melitus, perokok, pasien dengan mikroalbuminuria, maupun individu dengan penyakit vaskular yang telah ada sebelumnya (AHA, 2020;PERKI, 2021).

Dosis ramipril dapat bervariasi tergantung pada kondisi medis yang sedang ditangani. Untuk pengobatan hipertensi, pengobatan biasanya dimulai dengan dosis tertentu setiap hari, dengan dosis pemeliharaan yang umumnya lebih tinggi, dan ada dosis maksimum harian yang direkomendasikan. Pasien yang sedang mengonsumsi obat diuretik mungkin perlu menghentikan penggunaannya untuk beberapa hari sebelum memulai terapi ramipril. Hal ini bertujuan untuk membantu mengurangi kemungkinan penurunan tekanan darah yang terlalu cepat di awal pengobatan. Dalam penatalaksanaan gagal jantung kongestif, terapi biasanya diawali dengan dosis yang spesifik, dan ada dosis harian maksimal yang telah ditetapkan. Sementara untuk terapi setelah serangan jantung (pasca infark miokard), pengobatan dimulai dengan dosis awal yang diberikan beberapa kali sehari. Apabila pasien mengalami kesulitan dengan dosis awal tersebut, penyesuaian dosis mungkin diperlukan. Dosis awal dapat dinaikkan perlahan, dengan penambahan setiap 1 hingga 3 hari, sampai mencapai batas tertinggi 10 mg per hari. Beberapa efek samping yang mungkin timbul akibat penggunaan ramipril antara lain tekanan darah rendah di awal pengobatan, mual, rasa pusing atau sakit kepala, kantuk, dan batuk. Pembentukan Angiotensin II terjadi melalui dua cara utama: melalui sistem Renin–Angiotensin–Aldosterone System (RAAS) yang memerlukan peran enzim pengubah angiotensin (ACE), dan melalui jalur lain yang menggunakan enzim seperti kimase (Rahmawati & Sari, 2022).

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) bekerja dengan menghambat pembentukan angiotensin II melalui jalur *Renin–Angiotensin–Aldosterone System* (RAAS), namun tidak memengaruhi pembentukan angiotensin

II melalui jalur alternatif. Oleh karena itu, kemampuan ACEI terbatas pada penghambatan sebagian efek biologis angiotensin II. Sebaliknya, Angiotensin Receptor Blocker (ARB) berfungsi dengan menargetkan langsung reseptor AT₁ (angiotensin II tipe 1). Reseptor ini adalah perantara bagi berbagai efek angiotensin II dalam tubuh manusia, termasuk vasokonstriksi, sekresi aldosteron dan hormon antidiuretik, aktivasi sistem saraf simpatis, dan penyempitan arteriol eferen ginjal (Melati dkk, 2021).

Antagonis kalsium atau *calcium channel blockers* merupakan golongan obat yang bekerja dengan menghambat kanal kalsium, sehingga mencegah masuknya ion kalsium ke dalam sel. Mekanisme ini menimbulkan efek vasodilatasi yang berperan dalam penurunan tekanan darah (PERKI, 2021). Golongan obat ini digunakan untuk melebarkan pembuluh darah perifer maupun koroner pada pasien hipertensi, sehingga berkontribusi terhadap pengendalian tekanan darah. Antagonis kalsium terbagi menjadi beberapa subgolongan, antara lain dihidropiridin seperti amlodipin, felodipin, nifedipin, dan nikardipin yang memiliki efek antihipertensi dan antiangina, serta golongan non-dihidropiridin seperti benzotiazepin (diltiazem) dan fenilalkilamin (verapamil) yang memiliki efek antiaritmia, antiangina, dan antihipertensi (Wulandari & Setiawan, 2021).

Tabel II. 2 Rincian Obat Golongan ACE-Inhibitor

Obat	Dosis (mg)	Frekuensi (hari)	Sediaan
Captopril	25 - 100	2 - 3 x	12,5; 5 dan 50 mg
Lisinopril	10 - 40	1 x	5; 10; dan 20 mg
Ramipril	2,5 - 20	1 x	2,5; 5 dan 10 mg
Imidapril	2,5 - 10	1 x	5 dan 10 mg

c) Angiotensin II Reseptor Blocker (ARB)

Angiotensin II dihasilkan melalui dua mekanisme enzimatik, yaitu jalur Renin–Angiotensin–Aldosteron System (RAAS) yang melibatkan Angiotensin Converting Enzyme (ACE), serta jalur non-ACE yang memanfaatkan enzim lain seperti chymas. Penghambat enzim pengubah angiotensin (ACEI) hanya

memblokir pembentukan angiotensin II dari jalur utama (RAAS), sehingga efeknya terhadap penurunan kadar angiotensin II hanya sebagian. Sebaliknya, penghambat reseptor angiotensin (ARB) memberikan blokade yang lebih komprehensif dengan menghalangi efek angiotensin II dari semua sumbernya melalui penghambatan langsung pada reseptor AT₁. Reseptor ini penting karena memediasi efek fisiologis utama angiotensin II seperti penyempitan pembuluh darah (vasokonstriksi) dan pelepasan aldosteron. Keuntungan ARB lainnya adalah tidak mengganggu reseptor AT₂, memungkinkan efek menguntungkan seperti pelebaran pembuluh darah (vasodilatasi) dan perbaikan jaringan untuk tetap terjadi (Nurwanti, 2023). Berbagai penelitian ilmiah telah mengindikasikan bahwa obat-obatan penghambat reseptor angiotensin (ARB) memainkan peran penting dalam memperlambat perkembangan kerusakan organ jangka panjang pada pasien hipertensi, serta dalam kondisi klinis spesifik lainnya. Saat ini, tujuh jenis ARB yang tersedia di pasaran untuk pengobatan hipertensi semuanya telah terbukti efektif dalam mengontrol tekanan darah. ARB dicirikan oleh kurva dosis-respons yang relatif datar; ini berarti bahwa peningkatan dosis di atas rentang rendah hingga sedang tidak memberikan efek penurunan tekanan darah yang jauh lebih besar. Untuk meningkatkan efektivitas antihipertensi ARB, diuretik dosis rendah dapat ditambahkan. Mirip dengan penghambat enzim pengubah angiotensin (ACEI), sebagian besar ARB memiliki waktu paruh yang panjang, memfasilitasi dosis sekali sehari. Namun, kandesartan, eprosartan, dan losartan memiliki waktu paruh yang lebih pendek, sehingga umumnya memerlukan pemberian dua kali sehari untuk mencapai kontrol tekanan darah yang optimal (Rahmawati & Sari, 2022).

Dibandingkan obat hipertensi lainnya, ARB termasuk yang efek sampingnya paling ringan karena tidak memengaruhi bradikinin, sehingga tidak menimbulkan batuk kering yang sering terjadi pada ACEI. Walaupun begitu, ARB masih bisa menyebabkan efek samping seperti insufisiensi ginjal, hiperkalemia (kalium tinggi), dan hipotensi ortostatik, mirip dengan ACEI. Aspek kewaspadaan lain pada penggunaan ARB pada prinsipnya serupa dengan Angiotensin Converting Enzyme

Inhibitor (ACEI). Kejadian batuk dan angioedema dilaporkan sangat jarang, meskipun adanya kemungkinan reaktivitas silang tetap perlu diperhatikan. Selain itu, ARB dikontraindikasikan pada wanita hamil (Pratama & Lestari, 2023).

Angiotensin Receptor Blocker (ARB) bekerja melalui mekanisme pemblokiran reseptor angiotensin II, sehingga menentang berbagai efek fisiologis angiotensin II, seperti vasokonstriksi, sekresi aldosteron, aktivasi sistem saraf simpatis, pelepasan hormon antidiuretik, serta konstriksi arteriol eferen pada glomerulus ginjal. Berbeda dengan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI), ARB tidak memengaruhi proses degradasi bradikinin, sehingga efek samping berupa batuk kronis jarang terjadi. Seluruh obat dalam golongan ARB memiliki efektivitas antihipertensi yang relatif setara, dan efek penurunan tekanan darah dapat ditingkatkan melalui kombinasi dengan diuretik tiazid. Dengan efektivitas yang sebanding dengan ACEI, ARB dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi alternatif pada pasien yang tidak toleran terhadap ACEI akibat efek samping batuk. Namun demikian, golongan obat ini dikontraindikasikan pada wanita hamil karena berpotensi bersifat teratogenik. Salah satu contoh ARB adalah losartan, yang bekerja dengan memblokir reseptor angiotensin II sehingga menimbulkan efek vasodilatasi dan berkontribusi dalam penurunan tekanan darah (Tamara, 2022).

Tabel II. 3 Rincian Obat Golongan ARB

Obat	Dosis (mg)	Frekuensi (hari)	Sediaan
Valsartan	80 - 320	1 x	40; 80 dan 160 mg
Irbesartan	150 - 300	1 x	75; 150; dan 300 mg
Telmisartan	20 - 80	1 x	20; 40 dan 80 mg
Candesartan	8 - 32	1 x	4; 8 dan 16 mg

d) *Beta-Blocker*

Beta-blocker bekerja dengan memblokir reseptor beta (β -1 di jantung/ginjal dan β -2 di paru-paru, pembuluh darah, otot rangka, jantung, otak), menghentikan hormon seperti adrenalin, sehingga memperlambat detak jantung, mengurangi kekuatan pompa, dan melebarkan pembuluh darah untuk melancarkan aliran

darah. (Wulandari & Setiawan, 2021).

Aktivasi reseptor beta (β) di otak, saraf tepi, dan organ-organ tubuh akan merangsang pelepasan zat kimia saraf tertentu yang meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatis. Stimulasi reseptor β_1 pada jantung mengakibatkan peningkatan frekuensi denyut jantung (detak jantung lebih cepat) dan kekuatan kontraksi otot jantung. Di ginjal, aktivasi reseptor beta memicu pelepasan renin, yang memulai serangkaian proses (sistem renin–angiotensin–aldosteron) yang menyebabkan peningkatan curah jantung, penyempitan pembuluh darah tepi, dan penahanan natrium serta air oleh ginjal (HP & Chan, 2020;PERKI,2021).

Terapi dengan β -blocker bekerja dengan cara mengantagonis efek stimulasi reseptor β , sehingga terjadi penurunan tekanan darah. β -blocker selektif, yang dikenal sebagai *cardioselective β -blockers* seperti bisoprolol, terutama bekerja pada reseptor β_1 . Namun, selektivitas ini tidak bersifat absolut, sehingga penggunaannya pada pasien dengan riwayat asma atau bronkospasme tetap memerlukan kehati-hatian. Sementara itu, β -blocker nonselektif, seperti propranolol, bekerja dengan memblokade reseptor β_1 dan β_2 secara bersamaan (Susilo & Hartati, 2021).

Beberapa β -blocker memiliki aktivitas agonis parsial yang dikenal sebagai *intrinsic sympathomimetic activity (ISA)*, seperti acebutolol. Obat golongan ini dapat bertindak sebagai stimulan reseptor β ketika aktivitas adrenergik berada pada tingkat rendah, misalnya saat istirahat atau tidur. Namun, pada kondisi peningkatan aktivitas adrenergik, seperti saat melakukan aktivitas fisik atau olahraga, β -blocker dengan ISA akan berperan sebagai antagonis dengan memblokade reseptor β . Kondisi ini memberikan keuntungan klinis karena dapat menurunkan risiko terjadinya bradikardia pada siang hari. Beberapa β -blocker, seperti labetalol dan carvedilol, juga memiliki kemampuan menghambat reseptor α -adrenergik perifer. Selain itu, obat lain seperti celiprolol menunjukkan aktivitas agonis terhadap reseptor β -2 yang berkontribusi pada efek vasodilatasi (Nurmainah dkk, 2018).

β -blocker diekskresikan melalui hati atau ginjal, bergantung pada sifat

kelarutan obat, baik dalam air maupun lipid. Obat β -blocker yang dimetabolisme di hati umumnya memiliki waktu paruh lebih pendek sehingga memerlukan pemberian beberapa kali sehari. Sebaliknya, β -blocker yang dieliminasi melalui ginjal cenderung memiliki waktu paruh lebih panjang sehingga memungkinkan pemberian sekali sehari. Penghentian terapi β -blocker tidak dianjurkan dilakukan secara mendadak, melainkan harus melalui penurunan dosis secara bertahap, terutama pada pasien dengan angina, karena penghentian tiba-tiba dapat menimbulkan fenomena *rebound* berupa peningkatan aktivitas simpatis yang berisiko memperburuk kondisi kardiovaskular (Rahmawati et al., 2022).

β -blocker kardioselektif, seperti bisoprolol, terutama bekerja pada reseptor β -1, namun selektivitas tersebut tidak bersifat absolut. Oleh karena itu, penggunaan obat ini tetap memerlukan kehati-hatian pada pasien dengan riwayat asma atau bronkospasme. Sebaliknya, β -blocker nonselektif, seperti propranolol dan timolol, memblok reseptor β -1 dan β -2, sehingga berpotensi memperburuk kondisi asma akibat penghambatan reseptor β -2 pada bronkus. β -blocker yang memiliki aktivitas simpatomimetik intrinsik, seperti acebutolol dan carteolol, dapat bertindak sebagai agonis parsial pada reseptor β ketika aktivitas adrenergik rendah, misalnya saat istirahat atau tidur, serta berperan sebagai antagonis ketika aktivitas adrenergik meningkat, seperti saat berolahraga. Sifat ini memberikan keuntungan klinis karena dapat mengurangi risiko bradikardia berlebihan pada kondisi basal. Selain itu, terdapat β -blocker dengan aktivitas campuran sebagai penyekat reseptor α dan β , seperti karvedilol dan labetalol, yang juga menghambat efek adnoreseptor α perifer sehingga memberikan efek vasodilatasi tambahan. Efek samping yang dapat timbul akibat penghambatan reseptor β -2 pada saluran pernapasan meliputi bronkospasme, sedangkan efek samping lainnya mencakup bradikardia dan penurunan kontraktilitas miokard (Depkes, 2006: 30 – 31).

Tabel II. 4 Rincian Obat Golongan β -bloker

Obat	Dosis Awal (mg/hari)	Dosis Maksimal (mg/hari)	Frekuensi (hari)	Sediaan
------	----------------------	--------------------------	------------------	---------

Atenolol	25	100	1 x	50 dan 100 mg
Bisoprolol	2,5	10	1 x	2,5; 5 dan 10 mg
Metoprolol	50	200	1 – 2 x	50; 100 mg dan inj 1 mg/mL

e) Calcium Channel Blocker (CCB)

Terapi hipertensi sering kali tidak menempatkan CCB sebagai pilihan lini pertama. Meskipun demikian, efektivitasnya sebagai agen antihipertensi diakui, khususnya pada populasi kulit hitam dan pasien dengan indikasi spesifik seperti risiko tinggi penyakit jantung koroner serta diabetes melitus. Penggunaannya bisa sebagai tambahan atau alternatif. Data penelitian menunjukkan bahwa CCB dihidropiridin mungkin tidak memberikan perlindungan kardial superior dibandingkan terapi konvensional (diuretik, β -blocker, ACEI) pada pasien tanpa komplikasi. Khususnya pada penderita diabetes, ACEI dinilai lebih unggul dalam memberikan efek kardioprotektif. Studi terbatas mengenai CCB non-dihidropiridin menunjukkan hasil yang menjanjikan, di mana diltiazem memiliki efektivitas sebanding dengan diuretik dan β -blocker dalam mengurangi kejadian kardiovaskular (Anwar & Masnina, 2019).

Calcium Channel Blocker (CCB) dikelompokkan ke dalam tiga kelas utama, yaitu dihidropiridin seperti nifedipin dan amlodipin, fenilalkilamin seperti verapamil, serta benzotiazepin seperti diltiazem. Golongan dihidropiridin bekerja terutama sebagai vasodilator perifer sehingga memberikan efek antihipertensi yang dominan, sedangkan verapamil dan diltiazem memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap jantung, khususnya dalam menurunkan denyut jantung dan mencegah angina. Efek samping yang sering muncul akibat penggunaan CCB, terutama golongan dihidropiridin, meliputi kemerahan pada wajah, pusing, dan edema pada pergelangan kaki sebagai konsekuensi dari vasodilatasi. Selain itu, keluhan gastrointestinal seperti nyeri abdomen dan mual juga dapat terjadi. Golongan obat ini diketahui efektif dalam menurunkan tekanan darah pada pasien dengan gangguan ginjal, termasuk pada kasus hipertensi yang resisten terhadap terapi antihipertensi lainnya (Tamara, 2022).

Obat golongan *calcium channel blocker* (CCB) dihidropiridin menunjukkan efektivitas tinggi dalam pengobatan hipertensi sistolik terisolasi (isolated systolic hypertension) pada populasi lansia. Menurut pedoman JNC 7, hipertensi sistolik terisolasi ditangani dengan pendekatan yang sama seperti jenis hipertensi lainnya, dengan diuretik sebagai pilihan terapi utama (lini pertama). Meskipun demikian, CCB dihidropiridin yang bekerja jangka panjang dapat dijadikan pertimbangan sebagai terapi tambahan atau alternatif jika tekanan darah pasien, terutama pada lansia dengan hipertensi sistolik, belum mencapai target yang diinginkan dengan penggunaan diuretik tiazid saja (Wulandari & Setiawan, 2022).

Calcium Channel Blocker (CCB) bekerja dengan menghambat masuknya ion kalsium melalui membran sel. Terdapat dua jenis kanal kalsium bergantung tegangan, yaitu kanal bertegangan tinggi (tipe L) dan kanal bertegangan rendah (tipe T), namun obat CCB yang digunakan secara klinis hanya menghambat kanal tipe L. Hambatan pada kanal ini menimbulkan efek vasodilatasi pada pembuluh darah koroner dan perifer. CCB dibagi menjadi dua subkelas utama, yaitu dihidropiridin dan non-dihidropiridin, yang memiliki karakteristik farmakodinamik berbeda meskipun efektivitas antihipertensinya relatif sebanding. Golongan non-dihidropiridin, seperti verapamil dan diltiazem, memberikan efek kardial berupa penurunan denyut jantung serta perlambatan konduksi pada nodus atrioventrikular. Verapamil memiliki efek inotropik dan kronotropik negatif yang lebih kuat sehingga berpotensi memperburuk atau memicu gagal jantung pada pasien dengan risiko tinggi, sedangkan diltiazem menunjukkan efek serupa namun dengan intensitas yang lebih ringan (Aryzki, S. et al. 2018).

Nifedipin dalam formulasi pelepasan cepat tidak disarankan untuk pengobatan hipertensi karena berisiko tinggi menyebabkan efek samping kardiovaskular. Efek samping umum kelas dihidropiridin meliputi pusing, *flushing*, sakit kepala, hiperplasia gingiva, edema perifer, perubahan suasana hati, dan gangguan pencernaan. Efek samping seperti pusing dan edema perifer lebih jarang terjadi pada nondihidropiridin (verapamil, diltiazem) yang memiliki efek

vasodilatasi lebih ringan (Liberty I.A, dkk. 2017).

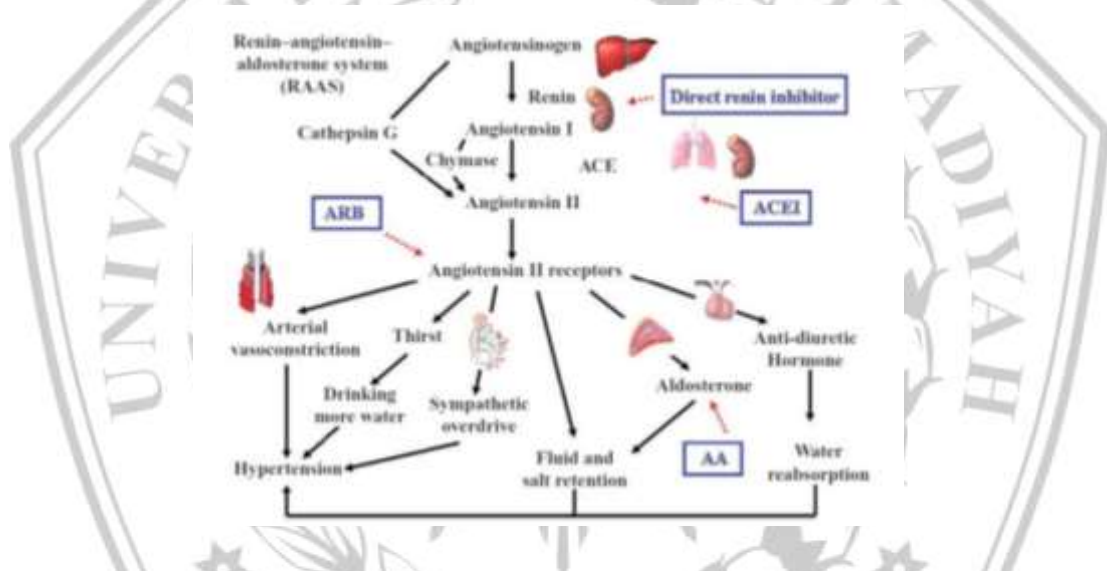
Diltiazem dan verapamil dapat menimbulkan efek samping berupa penurunan nafsu makan, mual, edema perifer, serta hipotensi. Konstipasi dilaporkan terjadi pada sekitar 7% pasien yang menggunakan verapamil, sedangkan efek serupa juga dapat muncul pada penggunaan diltiazem, namun dengan frekuensi yang lebih rendah (Rahmawati & Sari, 2021).

Hal ini dapat menyebabkan peningkatan kadar serum obat-obatan lain yang dimetabolisme oleh sistem isoenzim tersebut, seperti siklosporin, digoksin, lovastatin, simvastatin, takrolimus, dan teofilin. Penggunaan verapamil dan diltiazem harus dilakukan dengan kehati-hatian ketika dikombinasikan dengan β -blockers dalam pengobatan hipertensi, karena kombinasi ini berisiko meningkatkan terjadinya heart block. Jika diperlukan kombinasi CCB dengan β -blockers, dihidropiridin merupakan pilihan yang lebih aman karena tidak menambah risiko terjadinya heart block (Pratama & Lestari, 2022).

Tabel II. 5 Perbandingan Golongan Obat dengan penurunan Tekanan Darah

No	Golongan Obat	Keterangan
1.	Diuretik	<p>Hydrochlorothiazide (HCT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis 6.25 mg/hari: Menurunkan tekanan darah 2-4 mmHg. • Dosis 12.5 mg/hari: Menurunkan tekanan darah 3-6 mmHg. • Dosis 25 mg/hari: Menurunkan tekanan darah 3-8 mmHg. • Dosis 50 mg/hari: Menurunkan tekanan darah 5-11 mmHg <p>Chlorthalidone: Dosis 12.5 – 75 mg/hari dapat menurunkan tekanan darah 4-12 mmHg (Sekar et al., 2023)</p>
2.	Golongan Penghambat Enzim Konversi Angiotensin (ACEI)	Golongan Penghambat Enzim Konversi Angiotensin (ACEI) dapat menurunkan tekanan darah sekitar -8 mmHg untuk tekanan sistolik dan -5 mmHg untuk tekanan diastolic (Lusi et al., 2025)

3.	Golongan Penyekat Reseptor Angiotensin II (ARB)	ARB dapat menurunkan tekanan darah sekitar 12/7 mm Hg pada 1 hingga 12 jam setelah dosis. (Michel Burnier et al., 2019)
4.	Golongan beta-blocker	Golongan beta-blocker dapat menurunkan tekanan darah sebesar rata-rata -10/-7 mmHg (sistolik/diastolik) pada orang dengan hipertensi ringan hingga sedang (Gavin WK & James M, 2014)
5.	Antagonis Kalsium (CCB)	Terapi CCB ganda dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar $21,6 \pm 9,2$ mmHg dan tekanan darah diastolik sebesar $17,5 \pm 10,2$ mmHg. (Anggi Diwati & Octariana Sofyan, 2021)



Gambar 2. 1 Sistem Renin-angiotensin aldosterone system/RAAS

2.2 Farmakokinetik dan Farmakodinamika Hipertensi

Perubahan farmakokinetik pada lansia meliputi penurunan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat. Penurunan aliran darah gastrointestinal dapat memperlambat absorpsi obat, sementara peningkatan lemak tubuh dan penurunan massa otot memengaruhi distribusi obat lipofilik dan hidrofilik (Rahmah & Wibowo, 2021). Selain itu, fungsi hati menurun sehingga metabolisme obat antihipertensi—terutama yang melalui jalur hepatic seperti CCB dan beta-blocker—menjadi lebih lambat. Penurunan laju filtrasi glomerulus pada lansia juga mengurangi kemampuan

ekskresi obat, sehingga obat seperti ACE inhibitor atau diuretik dapat menumpuk dan meningkatkan risiko efek samping, seperti hipotensi dan gangguan elektrolit.

Perubahan farmakodinamik pada lansia menyebabkan tubuh merespons obat antihipertensi dengan cara yang berbeda. Lansia mengalami penurunan sensitivitas reseptor beta-adrenergik sehingga respons terhadap obat beta-blocker menjadi berkurang. Lansia juga lebih rentan terhadap efek hipotensi ortostatik akibat gangguan mekanisme kompensasi baroreseptor (Wulandari, 2022). Kombinasi perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik ini membuat lansia lebih rentan mengalami efek samping dan memerlukan evaluasi rutin terhadap jenis, dosis, dan kombinasi obat antihipertensi.

2.3 Efektivitas Pada Hipertensi

Hipertensi sering dijuluki "silent killer" karena kondisi ini meningkatkan risiko kematian, meskipun tidak langsung berakibat fatal. Tekanan darah tinggi yang berkepanjangan dapat memicu penyakit serius seperti gagal jantung, serangan jantung, gagal ginjal, dan stroke. Oleh karena itu, dalam pengobatan jangka panjang, sangat penting untuk memilih obat antihipertensi yang seimbang antara manfaatnya, yaitu menurunkan tekanan darah secara efektif, dan risikonya, yaitu potensi efek samping yang merugikan (A, L., A, D. and D, H. 2020).

Keberhasilan regimen obat dalam menurunkan tekanan darah, yang dikenal sebagai efektivitas terapi antihipertensi, dievaluasi berdasarkan pencapaian target tekanan darah tertentu. (Baroroh & Solikhah, 2023). Penilaian efektivitas dapat dilihat dari perubahan tekanan darah sebelum dan sesudah terapi, jumlah obat yang digunakan (monoterapi/kombinasi), serta tercapai atau tidaknya target tekanan darah sesuai pedoman JNC VIII.

Efek samping obat dapat timbul akibat interaksi antara faktor pasien dan karakteristik obat itu sendiri. Efek samping ini merupakan reaksi fisiologis yang tidak berkaitan dengan efek terapeutik yang diharapkan dan menjadi salah satu penyebab utama morbiditas, terutama di negara maju (Kristanti, 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Kristanti menunjukkan bahwa penggunaan amlodipin mampu membantu seluruh

pasien (11 orang) mencapai target tekanan darah yang diinginkan. Sementara itu, penelitian oleh Baharudin et al. melaporkan bahwa proporsi efek samping yang muncul setelah penggunaan antihipertensi berbeda-beda, yaitu amlodipin sebesar 26,5%, kaptopril 16,7%, dan hidrokloriazid 10,9% (Baharudin, dkk., 2020).

2.4 Hipertensi Pada Lansia

Menurut Darmojo (2014), lansia rentan mengalami berbagai jenis hipertensi, dengan hipertensi sistolik terisolasi sebagai bentuk yang paling sering ditemui. Selain itu, hipertensi sekunder juga umum terjadi pada kelompok usia ini, sering kali disebabkan oleh kondisi kesehatan lain yang menyertai penuaan.

Tabel II. 6 Tipe Hipertensi Berdasarkan Tekanan Darah

Klasifikasi Tekanan Darah	Tekanan Darah Sistolik dalam mmHg	Tekanan Darah Diastolik dalam mmHg
Hipertensi sistolik terisolasi	>140 mmHg	<90 mmHg
Hipertensi diastolik	<140 mmHg	>90 mmHg
Hipertensi sistolik diastolik	>140 mmHg	>90 mmHg

Tekanan darah pada lanjut usia juga dapat diklasifikasikan berdasarkan pedoman JNC VIII (Majid, 2021), di mana derajat hipertensi dibagi ke dalam beberapa kategori klasifikasi:

Tabel II. 7 Klasifikasi Tekanan Darah Lansia Berdasarkan JNC-8

Klasifikasi Tekanan Darah	Tekanan Darah Sistolik dalam mmHg	Tekanan Darah Diastolik dalam mmHg
Normal	Lebih dari 120	Lebih dari 80
Prehipertensi	120 sampai 139	80 sampai 89
Hipertensi derajat 1	140 sampai 159	90 sampai 99
Hipertensi derajat 2	Lebih dari atau sama dengan 160	Lebih dari atau sama dengan 100

Huda dan Kusuma (2015) menjelaskan bahwa hipertensi pada lansia dapat diklasifikasikan menjadi dua tipe utama:

1. Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik yang lebih besar atau sama

202210410311246
Qurrotul Aini Hasan
Prodi Farmasi

dengan 140 mmHg dan tekanan darah diastolik yang lebih besar atau sama dengan 90 mmHg.

2. Hipertensi sistolik terisolasi terjadi ketika tekanan darah sistolik mencapai 160 mmHg atau lebih tinggi, sementara tekanan darah diastolik tetap pada atau di bawah 90 mmHg.

