

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Hipertensi

2.1.1 Definisi hipertensi

Hipertensi merupakan tekanan darah tinggi yang bersifat abnormal dan diukur paling tidak pada tiga kesempatan yang berbeda. Seseorang dianggap mengalami hipertensi apabila tekanan darahnya lebih tinggi dari 140/90 mmHg (14).

Berdasarkan JNC VIII dalam Muhadi (2016), hipertensi adalah suatu keadaan di mana terjadi peningkatan tekanan darah di dalam arteri di atas 140/90 mmHg pada orang dewasa dengan sedikitnya tiga kali pengukuran secara berurutan (1).

Menurut Price dalam Nurarif A.H., & Kusuma H. (2015), Hipertensi adalah sebagai peningkatan tekanan darah sistolik sedikitnya 140 mmHg atau tekanan diastolik sedikitnya 90 mmHg. Hipertensi tidak hanya beresiko tinggi menderita penyakit jantung, tetapi juga menderita penyakit lain seperti penyakit saraf, ginjal, dan pembuluh darah dan makin tinggi tekanan darah, makin besar resikonya (2).

Sedangkan menurut Hananta I.P.Y., & Freitag H. (2011), Hipertensi adalah suatu peningkatan abnormal tekanan darah dalam pembuluh darah arteri secara terus-menerus lebih dari suatu periode. Hipertensi dipengaruhi oleh faktor risiko ganda, baik yang bersifat endogen seperti usia, jenis kelamin dan genetik/keturunan, maupun yang bersifat eksogen seperti obesitas, konsumsi garam, rokok dan kopi (15).

American Heart Association atau AHA dalam Kemenkes (2018), hipertensi merupakan *silent killer* dimana gejalanya sangat bermacam-macam pada setiap individu dan hampir sama dengan penyakit lain. Gejala-gejala tersebut adalah sakit kepala atau rasa berat ditengok. Vertigo, jantung berdebar-debar, mudah lelah, penglihatan kabur, telinga berdenging atau tinnitus dan mimisan (4).

2.1.2 Etiologi hipertensi

Berdasarkan penyebab hipertensi dibagi menjadi 2 golongan (14):

1. Hipertensi primer (esensial)

Hipertensi primer adalah hipertensi esensial atau hipertensi yang 90% tidak diketahui penyebabnya. Beberapa faktor yang diduga berkaitan dengan berkembangnya hipertensi esensial di antaranya:

a. Genetik

Individu dengan keluarga hipertensi memiliki potensi lebih tinggi mendapatkan penyakit hipertensi.

b. Jenis kelamin dan usia

Lelaki berusia 35-50 tahun dan wanita yang telah menopause berisiko tinggi mengalami penyakit hipertensi.

c. Diet konsumsi tinggi garam dan kandungan lemak

Konsumsi garam yang tinggi atau konsumsi makanan dengan kandungan lemak yang tinggi secara langsung berkaitan dengan berkembangnya penyakit hipertensi.

d. Berat badan obesitas

Berat badan yang 25% melebihi berat badan ideal sering dikaitkan dengan berkembangnya hipertensi.

e. Gaya hidup merokok dan konsumsi alkohol

Merokok dan konsumsi alkohol sering dikaitkan dengan berkembangnya hipertensi karena reaksi bahan atau zat yang terkandung dalam keduanya. Nikotin dalam rokok merangsang pelepasan katekolamin. Peningkatan katekolamin mengakibatkan iritabilitas miokardial, peningkatan denyut jantung serta menyebabkan vasokonstriksi yang kemudian menyebabkan kenaikan tekanan darah.

2. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder adalah jenis hipertensi yang diketahui penyebabnya. Hipertensi sekunder disebabkan oleh beberapa penyakit, yaitu:

- a. *Coarctationaorta*, yaitu penyempitan *aorta congenital* yang mungkin terjadi beberapa tingkat pada aorta toraksi atau aorta abdominal. Penyempitan pada aorta tersebut dapat menghambat aliran darah sehingga terjadi peningkatan tekanan darah di atas area konstriksi.
- b. Penyakit parenkim dan vaskular ginjal. Penyakit ini merupakan penyakit utama penyebab hipertensi sekunder. Hipertensi renovaskuler berhubungan dengan penyempitan satu atau lebih arteri besar yang secara langsung membawa darah ke ginjal. Sekitar 90% lesi arteri renal pada pasien dengan hipertensi disebabkan oleh aterosklerosis atau *fibrous dysplasia* (pertumbuhan abnormal jaringan fibrous). Penyakit parenkim ginjal terkait dengan infeksi, inflamasi, serta perubahan struktur serta fungsi ginjal.
- c. Penggunaan kontrasepsi hormonal (estrogen). Kontrasepsi secara oral yang memiliki kandungan estrogen dapat menyebabkan terjadinya hipertensi melalui mekanisme *renin-aldosteron-mediate volume expansion*.

Pada hipertensi ini, tekanan darah akan kembali normal setelah beberapa bulan penghentian oral kontrasepsi.

- d. Gangguan endokrin. Disfungsi medulla adrenal atau korteks adrenal dapat menyebabkan hipertensi sekunder. *Adrenal-mediate hypertension* disebabkan kelebihan primer aldosteron, kortisol, dan katekolamin.
- e. Stres yang cenderung menyebabkan peningkatan tekanan darah untuk sementara waktu.
- f. Kehamilan
- g. Luka bakar
- h. Peningkatan tekanan vaskuler

2.1.3 Klasifikasi hipertensi

Klasifikasi tekanan darah menurut WHO-ISH (*World Health Organization-International Society of Hypertension*), dan ESH-ESC (*European Society of Hypertension-European Society of Cardiology*), 2014:

Tabel 2.1 Klasifikasi Tekanan Darah (16,17)

Klasifikasi Tekanan Darah	Tekanan Darah Sistolik		Tekanan Darah Diastolik	
	WHO-ISH	ESH-ESC	WHO-ISH	ESH-ESC
Optimal	< 120	< 120	< 80	< 80
Normal	<130	120-129	< 85	80-84
Tinggi-Normal	130-139	130-139	85-89	85-89
Hipertensi kelas 1 (ringan)	140-159	140-159	90-99	90-99
Cabang: perbatasan	140-149		90-94	
Hipertensi kelas 2 (sedang)	160-179	160-179	100-109	100-109
Hipertensi kelas 3 (berat)	≥ 180	≥ 180	≥ 110	≥110
Hipertensi sistolik terisolasi	≥ 140	≥ 180	< 90	< 90
Cabang: perbatasan	140-149		< 90	

Menurut *American Heart Association*, dan *Joint National Committee VIII* (AHA & JNC VIII, 2014), klasifikasi hipertensi yaitu:

Tabel 2.2 Klasifikasi Hipertensi (17)

Klasifikasi	Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	Tekanan Darah Diastolik (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Pre hipertensi	120-139	80-89
Stage 1	140-159	90-99
Stage 2	\geq 160	\geq 100
Hipertensi krisis	> 180	> 110

Berikut kategori tekanan darah menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2016) (18):

Tabel 2.3 Kategori Tekanan Darah (18)

Klasifikasi	Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	Tekanan Darah Diastolik (mmHg)
Normal	120-129	80-89
Normal tinggi	130-139	89
Hipertensi derajat 1	140-159	90-99
Hipertensi derajat 2	\geq 160	\geq 100
Hipertensi derajat 3	> 180	> 110

2.1.4 Faktor risiko

Menurut Fauzi (2014), jika saat ini seseorang sedang perawatan penyakit hipertensi dan pada saat diperiksa tekanan darah seseorang tersebut dalam keadaan normal, hal itu tidak menutup kemungkinan tetap memiliki risiko besar mengalami hipertensi kembali. Lakukan terus kontrol dengan dokter dan menjaga kesehatan agar tekanan darah tetap dalam keadaan terkontrol.

Hipertensi memiliki beberapa faktor risiko, di antaranya yaitu (19):

- a. Tidak dapat diubah
 1. Keturunan, faktor ini tidak bisa diubah. Jika di dalam keluarga pada orangtua atau saudara memiliki tekanan darah tinggi maka dugaan hipertensi menjadi lebih besar. Statistik menunjukkan bahwa masalah

tekanan darah tinggi lebih tinggi pada kembar identik dibandingkan kembar tidak identik. Selain itu pada sebuah penelitian menunjukkan bahwa ada bukti gen yang diturunkan untuk masalah tekanan darah tinggi.

2. Usia, faktor ini tidak bisa diubah. Semakin bertambahnya usia semakin besar pula resiko untuk menderita tekanan darah tinggi. Hal ini juga berhubungan dengan regulasi hormon yang berbeda.

b. Dapat diubah

1. Konsumsi garam, terlalu banyak garam (sodium) dapat menyebabkan tubuh menahan cairan yang meningkatkan tekanan darah.
2. Kolesterol, kandungan lemak yang berlebihan dalam darah menyebabkan timbunan kolesterol pada dinding pembuluh darah, sehingga pembuluh darah menyempit, pada akhirnya akan mengakibatkan tekanan darah menjadi tinggi.
3. Kafein, kandungan kafein terbukti meningkatkan tekanan darah. Setiap cangkir kopi mengandung 75-200 mg kafein, yang berpotensi meningkatkan tekanan darah 5-10 mmHg.
4. Alkohol, alkohol dapat merusak jantung dan juga pembuluh darah. Ini akan menyebabkan tekanan darah meningkat.
5. Obesitas, Orang dengan berat badan diatas 30% berat badan ideal, memiliki peluang lebih besar terkena hipertensi.
6. Kurang olahraga, Kurang olahraga dan kurang gerak dapat menyebabkan tekanan darah meningkat. Olahraga teratur dapat menurunkan tekanan darah tinggi namun tidak dianjurkan olahraga berat.

7. Stress dan kondisi emosi yang tidak stabil seperti cemas, yang cenderung meningkatkan tekanan darah untuk sementara waktu. Jika stress telah berlalu maka tekanan darah akan kembali normal.
8. Kebiasaan merokok, nikotin dalam rokok dapat merangsang pelepasan katekolamin, katekolamin yang meningkat dapat mengakibatkan iritabilitas miokardial, peningkatan denyut jantung, serta menyebabkan vasokonstriksi yang kemudian meningkatkan tekanan darah.
9. Penggunaan kontrasepsi hormonal (estrogen) melalui mekanisme *renin-aldosteron-mediate volume expansion*, Penghentian penggunaan kontrasepsi hormonal, dapat mengembalikan tekanan darah menjadi normal kembali.

Walaupun hipertensi umum terjadi pada orang dewasa, tapi anak-anak juga berisiko terjadinya hipertensi. Untuk beberapa anak, hipertensi disebabkan oleh masalah pada jantung dan hati. Namun, bagi sebagian anak-anak bahwa kebiasaan gaya hidup yang buruk, seperti diet yang tidak sehat dan kurangnya olahraga, berkontribusi pada terjadinya hipertensi (19)

2.1.5 Patofisiologi

Tekanan darah arteri sistemik merupakan hasil perkalian total resistensi/tahanan perifer dengan curah jantung (*cardiac output*). Hasil *Cardiac Output* didapatkan melalui perkalian antara *stroke volume* (volume darah yang dipompa dari ventrikel jantung) dengan *heart rate* (denyut jantung). Sistem otonom dan sirkulasi hormonal berfungsi untuk mempertahankan pengaturan tahanan perifer. Hipertensi merupakan suatu abnormalitas dari kedua faktor tersebut yang ditandai dengan adanya peningkatan curah jantung dan resistensi perifer yang juga meningkat (14,20).

Berbagai teori yang menjelaskan tentang terjadinya hipertensi, teori- teori tersebut antara lain (20):

- a. Perubahan yang terjadi pada bantalan dinding pembuluh darah arteri yang mengakibatkan retensi perifer meningkat.
- b. Terjadi peningkatan tonus pada sistem saraf simpatik yang abnormal dan berasal dalam pusat vasomotor, dapat mengakibatkan peningkatan retensi perifer.
- c. Bertambahnya volume darah yang disebabkan oleh disfungsi renal atau hormonal.
- d. Peningkatan penebalan dinding arteriol akibat faktor genetik yang disebabkan oleh retensi vaskuler perifer.
- e. Pelepasan renin yang abnormal sehingga membentuk angiotensin II yang menimbulkan konstriksi arteriol dan meningkatkan volume darah.

Tekanan darah yang meningkat secara terus-menerus pada pasien hipertensi dapat menyebabkan beban kerja jantung akan meningkat. Hal ini terjadi karena peningkatan resistensi terhadap ejeksi ventrikel kiri. Agar kekuatan kontraksi jantung meningkat, ventrikel kiri mengalami hipertrofi sehingga kebutuhan oksigen dan beban kerja jantung juga meningkat. Dilatasi dan kegagalan jantung bisa terjadi, jika hipertrofi tidak dapat mempertahankan curah jantung yang memadai. Karena hipertensi memicu aterosklerosis arteri koronaria, maka jantung bisa mengalami gangguan lebih lanjut akibat aliran darah yang menurun menuju ke miokardium, sehingga timbul angina pectoris atau infark miokard. Hipertensi juga mengakibatkan kerusakan pada pembuluh darah yang semakin mempercepat proses

aterosklerosis dan kerusakan organ- organ vital seperti stroke, gagal ginjal, aneurisme dan cedera retina (20).

Kerja jantung terutama ditentukan besarnya curah jantung dan tahanan perifer. Umumnya curah jantung pada penderita hipertensi adalah normal. Adanya kelainan terutama pada peninggian tahanan perifer. Peningkatan tahanan perifer disebabkan karena vasokonstriksi arteriol akibat naiknya tonus otot polos pada pembuluh darah tersebut. Jika hipertensi sudah dialami cukup lama, maka yang akan sering dijumpai yaitu adanya perubahan-perubahan struktural pada pembuluh darah arteriol seperti penebalan pada tunika interna dan terjadi hipertrofi pada tunika media. Dengan terjadinya hipertrofi dan hiperplasia, maka sirkulasi darah dalam otot jantung tidak mencukupi lagi sehingga terjadi anoksia relatif. Hal ini dapat diperjelas dengan adanya sklerosis koroner (21)

2.1.6 Manifestasi klinis

Gambaran klinis pasien hipertensi meliputi nyeri kepala saat terjaga, kadang-kadang disertai mual dan muntah, akibat peningkatan tekanan darah intrakranial. Penglihatan kabur akibat kerusakan retina akibat hipertensi. Ayunan langkah yang tidak mantap karena kerusakan susunan saraf pusat. Nokturia karena peningkatan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus. Edema dependen dan pembengkakan akibat peningkatan tekanan kapiler. Gejala lain yang umumnya terjadi pada penderita hipertensi yaitu pusing, muka merah, sakit kepala, keluaran darah dari hidung secara tiba-tiba, tengkuk terasa pegal dan lain-lain (22).

2.1.7 Penatalaksanaan hipertensi

Penatalaksanaan hipertensi meliputi modifikasi gaya hidup namun terapi antihipertensi dapat langsung dimulai untuk hipertensi derajat 1 dengan penyerta

dan hipertensi derajat 2. Penggunaan antihipertensi harus tetap disertai dengan modifikasi gaya hidup (23).

Tujuan pengobatan pasien hipertensi adalah:

- Target tekanan darah <150/90 mmHg, untuk individu dengan diabetes, gagal ginjal, dan individu dengan usia > 60 tahun <140/90 mmHg
- Penurunan morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler

Selain pengobatan hipertensi, pengobatan terhadap faktor resiko atau kondisi penyerta lainnya seperti diabetes mellitus atau dislipidemia juga harus dilaksanakan hingga mencaoi target terapi masing-masing kondisi.

Pengobatan hipertensi terdiri dari terapi nonfarmakologis dan farmakologis. Terpai nonfarmakologis harus dilaksanakan oleh semua pasien hipertensi dengan tujuan menurunkan tekanan darah dan mengendalikan faktor-faktor resiko penyakit penyerta lainnya.

Modifikasi gaya hidup berupa penurunan berat badan (target indeks massa tubuh dalam batas normal untuk Asia-Pasifik yaitu 18,5-22,9 kg/m²), kontrol diet berdasarkan DASH mencakup konsumsi buah-buahan, sayur-sayuran, serta produk susu rendah lemak jenuh/lemak total, penurunan asupan garam dimana konsumsi NaCl yang disarankan adalah < 6 g/hari. Beberapa hal lain yang disarankan adalah target aktivitas fisik minimal 30 menit/hari dilakukan paling tidak 3 hari dalam seminggu serta pembatasan konsumsi alkohol. Terapi farmakologi bertujuan untuk mengontrol tekanan darah hingga mencapai tujuan terapi pengobatan. Berdasarkan JNC VIII pilihan antihipertensi didasarkan pada ada atau tidaknya usia, ras, serta ada atau tidaknya gagal ginjal kronik. Apabila terapi antihipertensi sudah dimulai, pasien harus rutin kontrol dan mendapat pengaturan dosis setiap bulan hingga target

tekanan darah tercapai. Perlu dilakukan pemantauan tekanan darah, LFG dan elektrolit (23,24).

Jenis obat hipertensi (23):

1. Diuretik

Obat-obatan jenis diuretik bekerja dengan mengeluarkan cairan tubuh (lewat kencing), sehingga volume cairan tubuh berkurang mengakibatkan daya pompa jantung menjadi lebih ringan dan berefek pada turunnya tekanan darah. Contoh obat-obatan ini adalah: Bendroflumethiazide, chlorthizlidone, hydrochlorothiazide, dan indapamide.

2. *ACE-Inhibitor*

Kerja obat golongan ini menghambat pembentukan zat angiotensin II (zat yang dapat meningkatkan tekanan darah). Efek samping yang sering timbul adalah batuk kering, pusing sakit kepala dan lemas. Contoh obat yang tergolong jenis ini adalah Catopril, enalapril, dan lisinopril.

3. *Calcium channel blocker*

Golongan obat ini berkerja menurunkan menurunkan daya pompa jantung dengan menghambat kontraksi otot jantung (kontraktilitas). Contoh obat yang tergolong jenis obat ini adalah amlodipine, diltiazem dan nitrendipine.

4. *Angiotensin receptor blocker (ARB)*

Kerja obat ini adalah dengan menghalangi penempelan zat angiotensin II pada reseptornya yang mengakibatkan ringannya daya pompa jantung. Obat-obatan yang termasuk golongan ini adalah eprosartan, candesartan, dan losartan.

5. *Beta blocker*

Mekanisme obat antihipertensi ini adalah melalui penurunan daya pompa jantung. Jenis obat ini tidak dianjurkan pada penderita yang telah diketahui mengidap gangguan pernafasan seperti asma bronchial. Contoh obat yang tergolong ke dalam beta blocker adalah atenolol, bisoprolol, dan beta metoprolol.

2.2 Tinjauan Tentang *Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)*

2.2.1 Definisi

Obat golongan ARBs ini bekerja secara antagonis dengan menduduki reseptor angiotensin II, sehingga efek-efek seperti peningkatan tekanan darah dan ekskresi kalium, retensi natrium dan air dapat diblokir (10). Angiotensinogen II dihasilkan dengan melibatkan dua jalur enzim: RAAS (*Renin Angiotensin Aldosterone System*) yang melibatkan ACE, dan jalan alternatif yang menggunakan enzim lain seperti *chymase*. ACEI hanya menghambat efek angiotensinogen yang dihasilkan melalui RAAS, dimana ARB menghambat angiotensinogen II dari semua jalan. Oleh karena perbedaan ini, ACEI hanya menghambat sebagian dari efek angiotensinogen II. ARB menghambat secara langsung reseptor angiotensinogen II tipe 1 (AT₁) yang memediasi efek angiotensinogen II yang sudah diketahui pada manusia: vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatetik, pelepasan hormon antidiuretik dan konstriksi arteriol efferen dari glomerulus. ARB tidak memblokir reseptor angiotensinogen tipe 2 (AT₂). Jadi efek yang menguntungkan dari stimulasi AT₂ (seperti vasodilatasi, perbaikan jaringan, dan penghambatan pertumbuhan sel) tetap utuh dengan penggunaan ARB (18). Telah ditemukan bahwa tiga residu Arg 167, Trp 84, dan Tyr 35 merupakan asam

amino yang sangat penting untuk pengikatan sebagian besar obat golongan ARBs dengan membentuk jaringan interaksi yang luas dengan ligan (25).

Saat ini terdapat 8 varian ARB di pasaran, yaitu Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Telmisartan, Eprosartan, Olmesartan, Dan Azilsartan Medoxomil (urutan berdasarkan kronologi pengembangan obat dari yang terdahulu ke terbaru). Kedelapan ARB tersebut disetujui untuk digunakan di AS dan Eropa (26).

ARB merupakan senyawa non-peptida yang ditandai dengan kepemilikan gugus biphenyl, tetrazole, benzimidazole, atau non-biphenyl non-tetrazole. Candesartan, olmesartan, irbesartan, losartan, dan valsartan memiliki struktur tetrazolo-biphenyl yang sama, candesartan dan telmisartan memiliki gugus benzimidazole yang sama, dan eprosartan memiliki struktur kimia non-biphenyl, nontetrazole. Dengan pengecualian irbesartan, semua ARB aktif memiliki gugus asam karboksilat bebas. Di sisi lain, azilsartan medoxomil secara struktural mirip candesartan kecuali memiliki 5-oxo- 1, 2, 4-oxadiazole sebagai pengganti cincin tetrazole (13).

2.2.2 Golongan obat Angiotensin Receptor Blockers (ARBs)

1. Losartan

Losartan adalah antagonis angiotensin II non-peptida dengan aktivitas antihipertensi. Setelah pemberian, losartan dan metabolit aktifnya secara selektif dan kompetitif memblokir pengikatan angiotensin II ke reseptor angiotensin I (AT1). Ini menghalangi aksi vasokonstriksi dan sekresi aldosteron dari angiotensin II, yang menyebabkan penurunan tekanan darah. Angiotensin II, dibentuk dari angiotensin I oleh angiotensin-converting

enzyme (ACE), merangsang korteks adrenal untuk mensintesis dan mengeluarkan aldosteron, yang menurunkan ekskresi natrium dan meningkatkan ekskresi kalium. Angiotensin II juga bertindak sebagai vasokonstriktor pada otot polos pembuluh darah (27).

2. Valsartan

Valsartan merupakan derivat tetrazol nonpeptida yang poten yang dapat menurunkan tekanan darah sehingga digunakan sebagai terapi antihipertensi. Valsartan bekerja dengan cara inhibisi selektif pada reseptor angiotensin II tipe I (AT1) (28). Afinitasnya terhadap AT1 20.000 kali lebih besar dibandingkan terhadap AT2. Valsartan tersedia dalam dosis 10, 20, 40, 80, 160, dan 320 mg di mana semua dosis dianggap aman dan dapat ditoleransi (28). Efek antihipertensi valsartan mulai terlihat pada penggunaan dosis 80 mg, dengan ambang batas dosis yang dapat menurunkan tekanan darah adalah 1 mg/kgBB (28,29). Dibandingkan dengan kelompok angiotensin receptor blocker lainnya, valsartan dianggap memiliki efek antihipertensi yang lebih cepat, lebih besar, dan lebih baik dengan efek samping yang juga lebih ringan (30).

3. Irbesartan

Irbesartan adalah antagonis angiotensin II nonpeptida dengan aktivitas antihipertensi. Irbesartan secara selektif dan kompetitif memblokir pengikatan angiotensin II ke reseptor angiotensin I. Angiotensin II merangsang sintesis dan sekresi aldosteron oleh korteks adrenal, yang menurunkan ekskresi natrium dan meningkatkan ekskresi kalium. Angiotensin II juga bertindak sebagai vasokonstriktor pada otot polos pembuluh darah (31).

4. Candesartan

Candesartan Cilexetil adalah obat antagonis reseptor angiotensin II sintetik yang diturunkan dari benzimidazole dengan aktivitas antihipertensi. Setelah hidrolisis candesartan cilexetil menjadi candesartan selama absorpsi gastrointestinal, candesartan secara selektif bersaing dengan angiotensin II untuk pengikatan reseptor angiotensin II subtipe 1 (AT1) dalam otot polos vaskular, menghalangi vasokonstriksi yang dimediasi angiotensin II dan menginduksi vasodilatasi. Selain itu, antagonisme AT1 di kelenjar adrenal menghambat sintesis dan sekresi aldosteron yang distimulasi angiotensin II oleh korteks adrenal; natrium dan ekskresi air meningkat, diikuti dengan penurunan volume plasma dan tekanan darah (32).

5. Telmisartan

Telmisartan diketahui bekerja sebagai agonis parsial dari Proliferasi-Activated Receptor- γ (PPAR- γ). Aktivitas PPAR- γ berpengaruh terhadap ekspresi gen yang terlibat pada metabolisme karbohidrat dan lemak. Di samping itu terdapat bukti-bukti bahwa PPAR- γ memiliki efek anti-inflamasi, anti-oxidatif, dan anti-proliferatif pada sel-sel dinding vaskuler sehingga mengurangi risiko aterosklerosis. Karena aktivitas telmisartan yang unik berupa modulasi PPAR- γ , maka telmisartan disebut sebagai “cardiometabolic sartan” yang menjanjikan memiliki target diabetes dan penyakit kardiovaskuler pada pasien hipertensi (33).

6. Eprosartan

Eprosartan adalah antagonis reseptor angiotensin II kompetitif dan reversibel dengan sifat anti-hipertensi. Eprosartan memblokir pengikatan angiotensin II

ke reseptor angiotensin (AT) 1 di otot polos vaskular, sehingga menghalangi aksi pressor utama angiotensin II pada sistem renin-angiotensin yang mengakibatkan dilatasi vaskular. Selain itu, agen ini memblokir stimulasi sintesis aldosteron yang diinduksi angiotensin II dan sekresi oleh korteks adrenal, kontraksi jantung, resorpsi natrium di ginjal, aktivitas sistem saraf simpatis, dan pertumbuhan sel otot polos. Lebih lanjut, eprosartan menghambat produksi norepinefrin simpatis, sehingga selanjutnya menurunkan tekanan darah (34).

7. Olmesartan

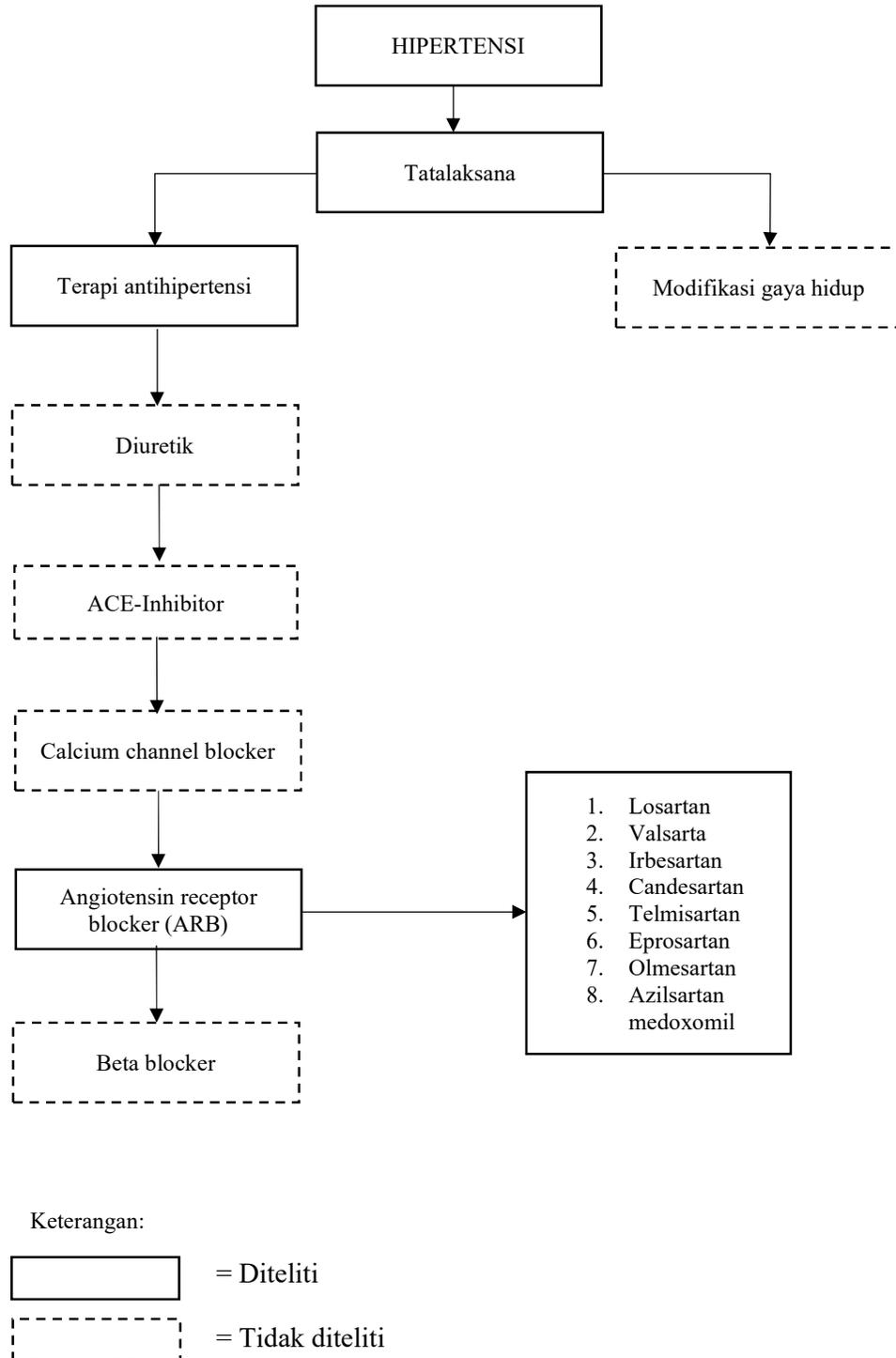
Olmesartan adalah turunan imidazol sintetis dan antagonis reseptor angiotensin II dengan aktivitas antihipertensi. Olmesartan secara selektif mengikat subtipe reseptor angiotensin tipe 1 (AT1) di otot polos pembuluh darah dan kelenjar adrenal, sehingga bersaing dengan angiotensin II untuk mengikat reseptor AT1. Hal ini mencegah vasokonstriksi yang diinduksi angiotensin II dan mengganggu sekresi aldosteron yang dimediasi angiotensin II, sehingga menurunkan produksi aldosteron dan mencegah retensi natrium dan ekskresi kalium yang dirangsang oleh aldosteron (35).

8. Azilsartan medoxomil

Azilsartan Medoxomil adalah prodrug medoxomil dari azilsartan, antagonis reseptor angiotensin II dengan aktivitas antihipertensi. Setelah hidrolisis, azilsartan secara selektif dan kompetitif mengikat reseptor angiotensin II subtipe AT1 dan menghalangi pengikatan angiotensin II ke reseptor, sehingga meningkatkan vasodilatasi dan menangkal efek aldosteron. Dikonversi dari angiotensin I oleh angiotensin-converting enzyme (ACE), angiotensin II

merangsang korteks adrenal untuk mensintesis dan mengeluarkan aldosteron, menurunkan ekskresi natrium dan meningkatkan ekskresi kalium, dan bertindak sebagai vasokonstriktor pada otot polos pembuluh darah (36).

2.3 Kerangka konseptual



Gambar 2.1 Kerangka Konseptual

BAB III

METODE PENELITIAN

(Resume Artikel)

3.1 Rentang Tahun Publikasi Artikel

Rentang tahun publikasi artikel yang dipilih adalah di antara tahun 2015 – 2020.

3.2 Jumlah dan Identitas Publikasi yang Diresume

Jumlah artikel yang diresume adalah 2 artikel nasional dan 1 artikel internasional. Identitas artikel yang diresume meliputi:

- a. Journal of Pharmacy and Science, Vol. 2 No. 2, 2017. ISSN: 2527-6328.
- b. Jurnal Wiyata Penelitian Sains dan Kesehatan, Vol.5 No. 1, 2018. P-ISSN 2355-6498, E-ISSN 2442-6555.
- c. NIH Public Access, Drug Saf., Vol. 38 No. 1, 2015. ISSN: 1179-1942, DOI: 10.1007/s40264-014-0239-7

3.3 Metode Pencarian Sumber

3.3.1 Kata kunci

- a. Judul Artikel: Analisis Efektivitas Kontrol Penurunan Tekanan Darah pada Pasien Hipertensi yang Mendapat Terapi Obat Antihipertensi Golongan Angiotensin Receptor Blocker's (Candersartan, Valsartan, Kalium Losartan)

Keyword: Candersartan, Valsartan, Kalium Losartan, Hipertensi

- b. Judul Artikel: Pola Penggunaan Obat Antihipertensi pada Pasien Hipertensi Rawat Inap di RSUD Mardi Waluyo Blitar Bulan Juli-Desember Tahun 2016

Keyword: Hipertensi, Obat Antihipertensi, Retrospektif

- c. Judul Artikel: The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases

Keyword: Receptor Blockers; Antihypertensive therapy; Clinical Trials; Hypertensio

3.3.2 Faktor inklusi dan eksklusi

Artikel Dari ketiga jurnal di atas, maka faktor inklusi dan eksklusi pada resume jurnal yang dilakukan adalah sebagai berikut:

Kriteria inklusi jurnal:

1. Jurnal penelitian atau artikel ilmiah memuat data profil penggunaan obat antihipertensi golongan *Angiotensin receptor blocker* (ARB) berdasarkan nama generik.
2. Jurnal penelitian atau artikel ilmiah memuat data profil penggunaan obat antihipertensi golongan *Angiotensin receptor blocker* (ARB) berdasarkan dosis pemakaian.
3. Jurnal penelitian atau artikel ilmiah memuat data profil tekanan darah pasien hipertensi dari penggunaan obat antihipertensi golongan *Angiotensin receptor blocker* (ARB).

Kriteria eksklusi jurnal:

1. Jurnal penelitian atau artikel ilmiah memuat data efek samping penggunaan obat antihipertensi golongan *Angiotensin receptor blocker* (ARB).
2. Jurnal penelitian atau artikel memuat tentang *cost effectiveness* dari obat antihipertensi golongan *Angiotensin receptor blocker* (ARB).

3.3.3 Data yang akan dibahas

Artikel dengan judul “Analisis Efektivitas Kontrol Penurunan Tekanan Darah pada Pasien Hipertensi yang Mendapat Terapi Obat Antihipertensi Golongan Angiotensin Receptor Blocker’s (Candesartan, Valsartan, Kalium Losartan)” meneliti tentang efektifitas kontrol penurunan tekanan darah dari terapi obat Candesartan, Valsartan dan Kalium Losartan. Data yang dibahas pada penelitian ini adalah nama generik dan dosis terapi obat antihipertensi golongan *Angiotensin receptor blocker* (ARB) dan data tekanan darah sistolik-diastolik diamati selama 5 bulan terapi dari masing-masing kelompok terapi.

Artikel dengan judul “Pola Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Rawat Inap di RSUD Mardi Waluyo Blitar Bulan Juli - Desember Tahun 2016” meneliti tentang pola penggunaan obat antihipertensi dan untuk mengetahui obat yang paling banyak digunakan. Data yang dibahas adalah nama generik dan dosis terapi obat antihipertensi golongan *Angiotensin receptor blocker* (ARB) yang paling banyak digunakan.

Artikel dengan judul “The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases” meneliti tentang efek dari *Angiotensin II Receptor Blocker* dalam pengelolaan hipertensi dan penyakit kardiovaskular lainnya. Data yang dibahas dalam penelitian ini adalah nama generik dan dosis terapi obat antihipertensi golongan *Angiotensin receptor blocker* (ARB).

3.4 Rancangan Analisis Data

Artikel yang telah dikumpulkan selanjutnya diresume berupa tabel data:

- a. Identitas artikel
- b. Analisa data resume artikel

BAB IV

HASIL PENELITIAN

(Resume Artikel)

4.1 Hasil Pencarian Sumber Pustaka (Artikel)

4.1.1 Identitas artikel

Tabel 4.1 Tabel Identitas Artikel

No.	Judul Artikel	Author	Nama Jurnal (ISSN)/Tahun
1.	Analisis Efektivitas Kontrol Penurunan Tekanan Darah pada Pasien Hipertensi yang Mendapat Terapi Obat Antihipertensi Golongan <i>Angiotensin Receptor Blocker's</i> (Candersartan, Valsartan, Kalium Losartan)	Ninik Mas Ulfa	Nama Jurnal: Journal of Pharmacy and Science Volume: 2 No.: 2 Tahun: 2017 ISSN: 2527-6328
2.	Pola Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Rawat Inap di RSUD Mardi Waluyo Blitar Bulan Juli-Desember Tahun 2016	Umul Farida, Pristia Wulan Cahyani	Nama Jurnal: Jurnal Wiyata Penelitian Sains dan Kesehatan Volume: 5 No.: 1 Tahun: 2018 P-ISSN 2355-6498 E-ISSN 2442-6555
3.	The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases	Hazel Mae A. Abraham, C. Michael White, William B. White	Nama Jurnal: NIH Public Access, Drug Saf. Volume: 38 No.: 1 Tahun: 2015 ISSN: 1179-1942 DOI: 10.1007/s40264-014-0239-7

4.2 Analisa Data Resume Artikel

Tabel 4.2 Tabel Analisa Data Resume Artikel

No.	Judul Artikel	Hasil Penelitian
1.	<p>Analisis Efektivitas Kontrol Penurunan Tekanan Darah pada Pasien Hipertensi yang Mendapat Terapi Obat Antihipertensi Golongan <i>Angiotensin Receptor Blocker's</i> (Candersartan, Valsartan, Kalium Losartan)</p>	<p>Kelompok terapi A (Candersartan 8 mg 3 kali sehari 1 tablet, n = 19), kelompok terapi B (Valsartan 80 mg 2 kali sehari 1 tablet, n= 19), dan kelompok terapi C (Kalium Losartan 50 mg 1 kali sehari 1 tablet, n= 19).</p> <p>Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi penurunan tekanan darah sistolik pada kelompok A sebesar 21,18%, kelompok B = 24,20%, dan kelompok C = 22,51%. Penurunan tekanan darah diastolic pada kelompok A sebesar 12,14%, kelompok B = 14,04% dan kelompok C = 10,98%.</p>
2.	<p>Pola Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Rawat Inap di RSUD Mardi Waluyo Blitar Bulan Juli-Desember Tahun 2016</p>	<p>Pada penelitian ini didapatkan kesimpulan golongan obat antihipertensi yang paling banyak digunakan yaitu ARB sebanyak 64 (21,55%) dari total penggunaan obat secara keseluruhan sebanyak 297. Obat golongan ARB yang paling banyak digunakan adalah Irbesartan.</p>
3.	<p>The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases</p>	<p>Dari studi yang telah dilakukan, diperoleh hasil bahwa Candesartan Cilexetil dengan dosis 16 dan 32 mg / hari ditemukan lebih baik dalam menurunkan tekanan darah daripada Losartan dengan dosis masing-masing 50 dan 100 mg / hari.</p> <p>Candesartan 16mg / hari juga mengurangi tekanan darah klinik lebih dari Losartan 100 mg / hari.</p> <p>Telmisartan dari 40 mg dan 80 mg / hari telah diamati lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah daripada Losartan 50 mg dan 100 mg / hari.</p> <p>Telmisartan 80 mg / hari lebih unggul dari Valsartan 160 mg / hari.</p> <p>Irbesartan 300 mg / hari telah ditemukan memiliki efek antihipertensi yang lebih baik dibandingkan Losartan 100 mg / hari.</p>

	<p>Irbesartan 150 mg / hari memang menunjukkan penurunan TD yang lebih besar daripada Valsartan 80 mg / hari.</p> <p>Azilsartan medoxomil 40 mg / hari ditemukan setara dengan olmesartan 40 mg / hari tetapi lebih unggul dari valsartan 320 mg / hari sedangkan efek antihipertensi dari azilsartan 80 mg / hari lebih unggul dari kedua valsartan 320 mg / hari dan olmesartan 40 mg / hari.</p>
--	---

BAB V

PEMBAHASAN

(Hasil Resume Artikel)

Hipertensi merupakan tekanan darah tinggi yang bersifat abnormal dan diukur paling tidak pada tiga kesempatan yang berbeda. Seseorang dianggap mengalami hipertensi apabila tekanan darahnya lebih tinggi dari 140/90 mmHg (14). Penyakit hipertensi memiliki peran penting terhadap banyak penyakit lainnya seperti *Myocardial Infraction* (MI), stroke, gagal jantung, gagal ginjal, retinopati (7). Hipertensi dapat menyebabkan kerusakan lebih parah lagi bila tidak diobati dengan tepat. Menurut JNC 8 hipertensi dapat menyebabkan kematian bila tidak ditangani sejak dini dan dengan tepat (8).

Penelitian yang dilakukan oleh Ulfa, NM tahun 2017, menunjukkan hasil Kelompok terapi A (Candesartan 8 mg 3 kali sehari 1 tablet, n = 19), kelompok terapi B (Valsartan 80 mg 2 kali sehari 1 tablet, n= 19), dan kelompok terapi C (Kalium Losartan 50 mg 1 kali sehari 1 tablet, n= 19). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi penurunan tekanan darah sistolik pada kelompok A sebesar 21,18%, kelompok B = 24,20%, dan kelompok C = 22,51%. Penurunan tekanan darah diastolic pada kelompok A sebesar 12,14%, kelompok B = 14,04% dan kelompok C = 10,98% (11).

Obat-obat golongan *Angiotensin receptor blocker* (ARB) memiliki mekanisme kerja dengan menghambat selektif reseptor AT₁ sehingga terjadi vasodilatasi, tidak terjadi aktivasi simpatik, rilis hormon aldosteron dihambat, dan terjadi dilatasi arteriol glomerulus efferent sehingga menyebabkan retensi natrium dan air. Hal ini menyebabkan tekanan darah menjadi turun (37). Dibandingkan

dengan kelompok angiotensin receptor blocker lainnya, valsartan dianggap memiliki efek antihipertensi yang lebih cepat, lebih besar, dan lebih baik dengan efek samping yang juga lebih ringan (30).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Farida, U dan Cahyani, W tahun 2018 menunjukkan hasil golongan obat antihipertensi yang paling banyak digunakan yaitu ARB sebanyak 64 (21,55%) dari total penggunaan obat secara keseluruhan sebanyak 297. Obat golongan ARB yang paling banyak digunakan adalah Irbesartan (12).

Irbesartan secara selektif dan kompetitif memblokir pengikatan angiotensin II ke reseptor angiotensin I. Angiotensin II merangsang sintesis dan sekresi aldosteron oleh korteks adrenal, yang menurunkan ekskresi natrium dan meningkatkan ekskresi kalium. Angiotensin II juga bertindak sebagai vasokonstriktor pada otot polos pembuluh darah (31).

Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Abraham, HM, White, CM, dan White, WB tahun 2015 menunjukkan ARB dapat ditoleransi dengan baik sebagai terapi tunggal serta kombinasi dengan obat antihipertensi lain yang meningkatkan kepatuhan terhadap terapi dan telah menjadi andalan dalam pengobatan hipertensi stadium 1 dan 2 (13).

Mekanisme kerja dari *Angiotensin receptor blocker* (ARB) yaitu menghambat aktivasi angiotensin II terhadap reseptornya, sehingga lebih menguntungkan karena tidak menghasilkan efek samping batuk kering (38).

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil review artikel penelitian yang dilakukan peneliti, maka diperoleh hasil sebagai berikut:

1. Nama generik obat *Angiotensin receptor blocker* (ARB) yang digunakan adalah Candesartan, Irbesartan, Valsartan, Losartan, dan Telmisartan.
2. Dosis obat *Angiotensin receptor blocker* (ARB) yang digunakan, yaitu Candesartan 8 mg 3 kali sehari 1 tablet, Valsartan 80 mg 2 kali sehari 1 tablet atau 160 mg 1 kali sehari 1 tablet, Losartan 50 mg 1 kali sehari 1 tablet, Irbesartan 300 mg 1 kali sehari 1 tablet, dan Telmisartan 40 mg dan 80 mg masing-masing 1 kali sehari 1 tablet.
3. Profil tekanan darah pasien hipertensi dari penggunaan obat antihipertensi golongan *Angiotensin receptor blocker* (ARB), yaitu penurunan tekanan darah sistolik pada penggunaan Candesartan sebesar 21,18%, Valsartan sebesar 24,20%, dan Losartan sebesar 22,51%. Penurunan tekanan darah diastolik pada penggunaan Candesartan 12,14%, Valsartan sebesar 14,04%, dan Losartan sebesar 10,98%.

6.2 Saran

Pada penelitian yang akan dilakukan, dapat dibuktikan secara langsung perbandingan penggunaan obat hipertensi golongan *Angiotensin receptor blocker* (ARB) yang digunakan serta profil tekanan darah pasien hipertensi yang menggunakan obat antihipertensi golongan *Angiotensin receptor blocker* (ARB)

dengan melakukan penelitian atau riset pengamatan secara retrospektif maupun prospektif dengan melihat data resep dan hasil pengamatan tekanan darah pasien.