

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Konsep Dasar Hipertensi**

Hipertensi adalah penyakit umum yang secara sederhana didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah arteri yang terus-menerus, yang biasa dikenal dengan sebutan *the silent disease* karena penderita sering tidak menyadari dirinya menderita hipertensi sebelum memeriksa tekanan darah (Casmuti *and* Fibriana, 2023). Ditandai dengan terjadinya peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90mmHg pada keadaan cukup istirahat atau tenang dengan dua kali pengukuran yang diberi jarak waktu 5 menit (Lutsina, 2020). Tekanan sistolik merupakan tekanan arterial paling tinggi pada siklus jantung, yang diukur sesudah jantung berkontraksi dan darah sudah masuk ke dalam sistem arterial. Tekanan Diastolik merupakan tekanan paling rendah pada siklus jantung atau dapat disebut dengan relaksasi, dimana darah mengalir balik ke jantung melalui sistem peredaran vena (Adolof *et al*, 2019). Peningkatan tekanan darah terus menerus dalam jangka waktu lama, tidak terdeteksi sedini mungkin dan belum atau sudah mendapatkan pengobatan yang optimal dapat menyebabkan beberapa kerusakan pada organ lain, yaitu kerusakan pada ginjal (gagal ginjal), pada otak (stroke), pada jantung (jantung koroner), dan yang paling mengerikan adalah kematian (Adolof *et al*, 2019).

Menurut data WHO (*World Health Organization*) prevalensi hipertensi di dunia sebesar 26,4% (972 juta) yang mengalami peningkatan menjadi 29,2% pada tahun 2021. Berdasarkan Rikesdas 2018, prevalensi hipertensi di Indonesia sebesar 34,1% dengan prevalensi hipertensi terbesar di Kalimantan Selatan sebesar 44,1%. Berdasarkan hasil Rikesdas 2018 menunjukkan terjadi peningkatan prevalensi hipertensi sebesar 34,1% di Indonesia pada penduduk usia produktif. Prevalensi hipertensi di Jawa Timur sebesar 36,3%, dimana prevalensi hipertensi semakin meningkat seiring bertambahnya umur.

Hipertensi dapat diklasifikasikan berdasarkan penyebab dan sesuai derajat keparahan untuk menentukan penatalaksanaan. Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dapat dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu:

- a. Hipertensi primer: hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya.
- b. Hipertensi sekunder: hipertensi yang dapat ditentukan penyebabnya, yaitu kelainan pembuluh darah ginjal, gangguan kelenjar tiroid (hipertiroid), penyakit kelenjar adrenal (hiperaldosteronisme) dan lain-lain.

Hipertensi juga dapat diklasifikasikan sesuai derajat keparahan menurut yang dapat dilihat pada tabel 2.1.

Tabel 2. 1 Tabel Klasifikasi Hipertensi

| Klasifikasi                    | Sistolik        | Diastolik       |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|
| Normal                         | < 120 mmHg      | < 80 mmHg       |
| Pre-hipertensi                 | 120 – 139 mmHg  | 80 – 89 mmHg    |
| Hipertensi derajat 1           | 140 – 159 mmHg  | 90 – 99 mmHg    |
| Hipertensi derajat 2           | $\geq 160$ mmHg | $\geq 100$ mmHg |
| Hipertensi sistolik terisolasi | $\geq 140$ mmHg | < 90 mmHg       |

(Kementerian Kesehatan RI, 2013)

### 2.1.1 Faktor Risiko Hipertensi

Faktor risiko hipertensi dibedakan menjadi 2, yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi:

- a. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi:
  - Riwayat keluarga

Faktor genetik atau riwayat keluarga cukup berperan dalam penyakit hipertensi. Jika memiliki riwayat keluarga penderita hipertensi, maka risiko untuk mengalami hipertensi menjadi lebih tinggi. Hal tersebut berhubungan dengan adanya mutasi gen atau kelainan gen yang diwarisi oleh orangtua, sehingga penderita yang

mempunyai riwayat hipertensi memiliki 2 kali lebih besar terkena hipertensi (Ekasari, 2021).

- Usia

Seiring bertambahnya usia, tekanan darah akan cenderung lebih tinggi. Hal ini dapat terjadi karena dengan semakin bertambahnya usia, pembuluh darah akan semakin menebal dan kaku secara alami yang membuat jantung memompa darah lebih kuat. Hal tersebutlah yang membuat tekanan lebih tinggi seiring bertambahnya usia (Ekasari, 2021).

- Jenis kelamin

Jenis kelamin mempunyai peran dalam kejadian hipertensi. Laki-laki lebih banyak mengalami hipertensi dibawah usia 55 tahun, sedangkan perempuan lebih banyak mengalami hipertensi diatas 55 tahun atau sesudah menopause. Wanita yang sudah menopause lebih banyak mengalami hipertensi karena adanya perubahan hormonal pada tubuh, dimana hormon estrogen yang menjadi pelindung pembuluh darah dengan meningkatkan kadar HDL (*high Density Lipoprotein*) berkurang (Kusumawaty, 2018).

b. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi:

- Konsumsi garam berlebihan

Kebiasaan mengkonsumsi makanan tinggi garam yang berlebihan menjadi salah satu faktor risiko penyebab hipertensi, karena natrium yang diserap kedalam pembuluh darah akan mengakibatkan retensi air yang membuat volume darah meningkat dan menyebabkan pengeluaran berlebihan hormon natriouretik. Hal ini yang menyebabkan tekanan darah meningkat akibat makanan tinggi garam (Yunus, Kadir and Lalu, 2023).

- Stres

Stres berlebih dapat menjadi faktor risiko hipertensi, dimana ketika seseorang mengalami kondisi stres tubuh akan melepaskan hormon adrenalin yang dapat memacu jantung berdenyut lebih cepat. Hal ini yang menyebabkan tekanan darah meningkat, sehingga stres yang berlebihan dan terus menerus akan mengakibatkan kelainan patologis yaitu hipertensi (Wedri, *et al.*, 2017).

- Obesitas

Obesitas dapat mengakibatkan terjadinya hipertensi dengan berbagai mekanisme yaitu secara langsung ataupun secara tidak langsung. Secara langsung obesitas dapat mengakibatkan meningkatnya *cardiac output*, dikarenakan makin besar massa tubuh maka makin banyak juga jumlah darah yang beredar yang menyebabkan curah jantung meningkat. Secara tidak langsung, obesitas terjadi lewat perangsanan aktivitas sistem saraf simpatis dan *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) oleh mediator-mediator seperti sitokin, hormon dan adipokin. Hormon aldosteron adalah salah satu yang berkaitan erat dengan retensi air dan natrium yang dapat menyebabkan volume darah akan meningkat (Tiara, 2020).

- Kebiasaan merokok

Merokok merupakan faktor risiko hipertensi yang banyak dijumpai dimasyarakat. Merokok mengakibatkan zat-zat kimia yang terkandung dalam tembakau terutama nikotin dapat merangsang saraf simpatis, sehingga memicu kerja jantung lebih cepat dan peredaran darah mengalir lebih cepat dan terjadi penyempitan pembuluh darah.

Hal ini yang mengakibatkan merokok dapat menyebabkan hipertensi (Umbas *et al.*, 2019).

- Konsumsi alkohol berlebih.

Alkohol menjadi salah satu faktor risiko hipertensi karena alkohol memiliki efek yang dapat meningkatkan keasaman darah, yang mengakibatkan darah menjadi kental dan jantung dipaksa untuk memompa, serta dapat meningkatkan kadar kortisol dalam darah akibatnya aktivitas rennin-angiotensin aldosterone sistem (RAAS) meningkat dan mengakibatkan tekanan darah meningkat atau hipertensi (Umbas *et al.*, 2019).

### 2.1.2 Patofisiologi Hipertensi

Patofisiologi terjadinya hipertensi adalah terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh *angiotensin I converting enzyme* (ACE), dimana ACE memegang peran fisiologis dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi di hati akan diubah oleh hormon renin menjadi angiotensin I, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh ACE yang terdapat di paru-paru. Renin disintesis dan disimpan dalam bentuk tidak aktif yang disebut prorenin dalam sel juxtaglomerular (JG) di ginjal. Sel JG adalah sel otot polos termodifikasi yang terletak di dinding arteriol aferen, tepat di sebelah glomeruli proksimal. Ketika tekanan arteri menurun, reaksi intrinsik di dalam ginjal itu sendiri menyebabkan banyak molekul protein dalam sel JG terurai dan melepaskan renin. Angiotensin II adalah vasokonstriktor kuat dan mempunyai efek lain yang juga mempengaruhi sirkulasi. Selama angiotensin II ada dalam darah, ia memiliki dua pengaruh utama yang dapat meningkatkan tekanan arteri. Pengaruh pertama adalah vasokonstriksi yang terjadi secara cepat. Vasokonstriksi terutama terjadi pada arteriol dan mempunyai sedikit efek pada vena. Cara kedua di mana

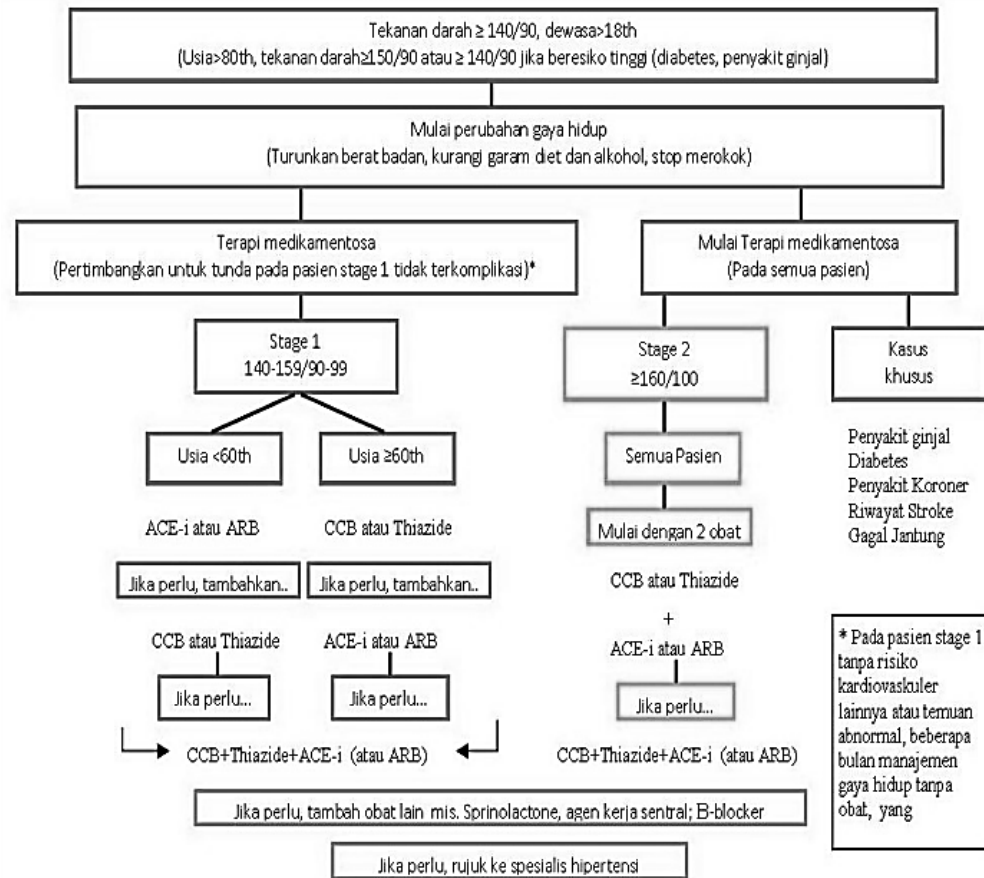
angiotensin II meningkatkan tekanan arteri adalah dengan bekerja pada ginjal untuk mengurangi ekskresi garam dan air. Vasopresin, juga dikenal sebagai hormon antidiuretik (ADH), bahkan lebih kuat daripada angiotensin sebagai vasokonstriktor, sehingga mungkin merupakan vasokonstriktor terkuat di tubuh. Zat ini dibentuk di hipotalamus tetapi diangkut melalui pusat akson saraf ke kelenjar hipofisis posterior, di mana zat ini akhirnya disekresikan ke dalam darah. Aldosteron, yang disekresi oleh sel glomerulosa di korteks adrenal, merupakan pengatur penting reabsorpsi natrium ( $\text{Na}^+$ ) dan sekresi kalium ( $\text{K}^+$ ) oleh tubulus ginjal. Tempat kerja utama aldosteron adalah pada sel-sel utama di tubulus pengumpul kortikal. Mekanisme dimana aldosteron meningkatkan reabsorpsi natrium sekaligus meningkatkan sekresi kalium adalah dengan menstimulasi pompa natrium-kalium ATP-ase di sisi basolateral membran tubulus pengumpul kortikal. Aldosteron juga meningkatkan permeabilitas natrium pada sisi luminal membran. Hingga saat ini, pengetahuan mengenai patogenesis hipertensi primer terus berkembang karena belum ditemukan jawaban yang memuaskan untuk menjelaskan peningkatan tekanan darah. Tekanan darah dipengaruhi oleh curah jantung dan resistensi perifer (Sylvestris, 2017).

### 2.1.3 Penatalaksanaan Hipertensi

Tekanan darah yang terus menerus meningkat akan secara signifikan akan menyebabkan hipertensi. Hipertensi memiliki 2 cara penatalaksanaan, yaitu dengan secara nonfarmakologi dan secara farmakologi. Terapi non-farmakologi menurunkan tekanan darah dapat dilakukan dengan diet rendah garam, suplemen kalium, peningkatan aktivitas fisik, dan pengurangan konsumsi alkohol. Penurunan tekanan darah juga dapat menggunakan jamu, jamu merupakan ramuan tradisional kesehatan yang telah dikenal secara turun temurun, masyarakat kini mulai mengetahui bahwa jamu juga bisa digunakan sebagai obat

alternatif di samping dengan pengobatan menggunakan obat sintetis (Anisyah; and Andika., 2023).

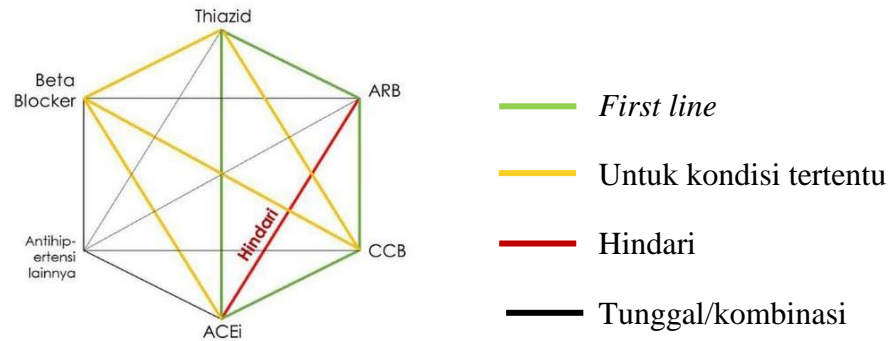
Penatalaksanaan farmakologi dapat menggunakan obat-obat antihipertensi seperti: diuretik tiazid, ACE-i, ARB, CCB, dan Beta blocker (Yulanda, 2017). Berikut kerangka penatalaksanaan hipertensi dapat dilihat pada gambar 2.1.



**Gambar 2. 1** Gambar Kerangka Penatalaksanaan Hipertensi (PERKI, 2015)

Jika penggunaan obat tunggal tidak mencapai target tekanan darah maka kombinasi menggunakan 2 obat akan lebih efektif dan menguntungkan karena mempunyai efek aditif (interaksi 2 obat), mempunyai efek sinergisme (memperkuat), mempunyai sifat saling mengisi, penurunan efek samping masing-masing obat, mempunyai cara kerja yang saling mengisi pada organ target tertentu. Jika kombinasi 2

obat masih belum mencapai target tekanan darah maka dapat mengkombinasi 3 obat (Ernawati, *et al.*, 2022). Grafik kombinasi obat dapat dilihat pada gambar dibawah.



**Gambar 2. 2** Gambar Kombinasi Obat Antihipertensi (Yulanda *et al.*, 2017)

Berdasarkan gambar 2.3 dapat dilihat bahwa tiazid diuretic efektif dikombinasikan dengan ARB, CCB atau ACEI. Kombinasi ACE-i dengan ARB harus dihindari, sehingga dapat dibuat ACE-i/ARB + CCB/Diuretik. Garis berwarna kuning merupakan kombinasi yang digunakan untuk pasien dengan hipertensi yang disertai dengan penyakit penyerta berupa diabetes melitus, CKD, jantung (Yulanda, 2017).

## 2.2 Evaluasi Penggunaan Obat

### 2.2.1 Kualitatif

Metode yang digunakan dalam evaluasi penggunaan obat secara kualitatif adalah metode *gyssens*. Metode *gyssens* dilakukan dengan cara menggolongkan setiap pemberian antibiotik menjadi 6 kategori, yaitu kategori VI: penggunaan tidak tepat karena catatan rekam medis tidak lengkap untuk dievaluasi, kategori V: penggunaan tidak tepat karena tidak sesuai indikasi, kategori IVa: penggunaan tidak tepat karena ada antibiotik lain yang lebih efektif, kategori IVb: penggunaan tidak tepat karena ada antibiotik lain yang lebih aman, kategori IVc: penggunaan tidak tepat karena ada antibiotik lain yang lebih murah, kategori IVd: penggunaan



tidak tepat karena ada antibiotik lain yang spektrumnya lebih sempit atau spesifik, kategori IIIa: penggunaan tidak tepat karena terlalu panjang pemberiannya, kategori IIIb: penggunaan tidak tepat karena terlalu singkat pemberiannya, kategori Iia: penggunaan tidak tepat dosis pemberian, kategori Iib: penggunaan tidak tepat interval pemberian, kategori Iic: penggunaan tidak tepat cara pemberian, serta kategori I: waktu pemberian tidak tepat. Tanda 0 dinyatakan penggunaan antibiotik tepat dan rasional, tetapi tidak termasuk kategori I sampai VI) (Sundariningrum *et al*, 2020).

### 2.2.2 Kuantitatif

Metode evaluasi penggunaan obat yang digunakan secara kuantitatif adalah metode ATC/DDD dan metode DU 90%. Berikut penjelasan:

#### a. Metode ATC/DDD

ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) merupakan sistem klasifikasi yang mengelompokkan obat sesuai dengan sifat terapeutik dan farmakologi, dimana dapat mengidentifikasi obat-obatan sesuai dengan mekanisme kerja yang diinginkan atau profil efek samping yang dapat ditoleransi oleh pasien, sehingga memudahkan untuk penggunaan obat secara rasional. DDD (*Defined Daily Dose*) adalah satuan pengukuran obat yang berkaitan dengan kode ATC sebagai dosis pemeliharaan rata-rata/hari (Hanifah *et al.*, 2022). Metode ATC/DDD merupakan suatu sistem klasifikasi dan evaluasi penggunaan obat yang banyak digunakan. Hal ini dapat bermanfaat dalam mendeteksi perbedaan, sehingga memungkinkan dilakukannya evaluasi lebih lanjut ketika ditemukan perbedaan signifikan yang mengarah pada identifikasi masalah dan perbaikan dalam sistem penggunaan obat. WHO (*World Health Organization*) telah merekomendasikan ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) dan DDD (*Defined Daily Dose*) sebagai standar global untuk studi penggunaan obat rasional (Azyenela *et al.*, 2022). Jumlah unit DDD yang direkomendasikan untuk pengobatan dalam miligram untuk sediaan

oral padat dan mililiter untuk sediaan oral cair dan injeksi. Tujuan utama metode ATC/DDD adalah menampilkan data statistik penggunaan obat. Metode ini telah terbukti cocok untuk evaluasi penggunaan obat baik secara nasional maupun internasional, sehingga penggunaan obat ini dapat meningkatkan angka harapan hidup pasien hipertensi. Kelebihan metode ATC/DDD adalah menyediakan satuan tetap yang tidak dipengaruhi oleh perubahan harga atau nilai mata uang, serta bentuk sediaan, dan dapat dengan mudah dibandingkan dalam lingkup institusi, nasional, regional, dan internasional. Namun keterbatasan metode ATC/DDD adalah belum lengkap untuk semua obat (vaksin, topikal, anestesi) dan belum ada klasifikasi khusus untuk penggunaan pada anak-anak (Hollingworth and Kairuz, 2021).

Masing – masing obat antihipertensi akan diklasifikasikan sesuai kode ATC yang sudah tersedia pada web WHO, jumlah dosis obat yang digunakan akan ditotal selama pengobatan. Total jumlah dosis obat yang digunakan diperlukan untuk menentukan nilai DDD, akan digunakan untuk mencari nilai DDD/100 hari rawat inap. Nilai DDD/100 hari rawat inap sendiri merupakan nilai yang diperoleh dari nilai total DDD dibagi dengan total hari rawat inap dikali 100, dimana nilai total DDD diperoleh dari jumlah dosis yang digunakan selama pengobatan dengan satuan gram dibagi dengan nilai standart DDD sesuai tabel WHO. Total hari rawat inap diperoleh dari jumlah rawat inap pasien yang masuk dibagi jumlah pasien yang keluar (Hanifah *et al.*, 2022). Berikut Gambar contoh kode ATC dan DDD sesuai WHO *Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology*

| ATC code | Name                                 | DDD  | U  | Adm.R | Note |
|----------|--------------------------------------|------|----|-------|------|
| C09CA01  | <a href="#">losartan</a>             | 50   | mg | 0     |      |
| C09CA02  | <a href="#">eprosartan</a>           | 0,6  | g  | 0     |      |
| C09CA03  | <a href="#">valsartan</a>            | 80   | mg | 0     |      |
| C09CA04  | <a href="#">irbesartan</a>           | 0.15 | g  | 0     |      |
| C09CA05  | <a href="#">tasosartan</a>           |      |    |       |      |
| C09CA06  | <a href="#">candesartan</a>          | 8    | mg | 0     |      |
| C09CA07  | <a href="#">telmisartan</a>          | 40   | mg | 0     |      |
| C09CA08  | <a href="#">olmesartan medoxomil</a> | 20   | mg | 0     |      |
| C09CA09  | <a href="#">azilsartan medoxomil</a> | 40   | mg | 0     |      |
| C09CA10  | <a href="#">fimasartan</a>           | 60   | mg | 0     |      |

**Gambar 2. 3** Gambar Contoh Kode ATC dan DDD menurut WHO *Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology*

b. Metode DU 90%

Metode Pemanfaatan Obat 90% (DU90%) merupakan metode yang menggambarkan pola penggunaan obat, berisi daftar obat yang masuk akumulasi 90% penggunaan obat setelah diurutkan dari persentase penggunaan obat tertinggi dan terbesar hingga terendah dan terkecil. Metode ini bertujuan untuk membuat pengelompokan data statistik penggunaan obat untuk menilai kualitas penggunaan obat. Data dari DU 90% dapat disajikan dalam bentuk kuantitatif dan kualitatif. Keunggulan metode DU 90% dibandingkan indikator penggunaan obat lain yang direkomendasikan WHO adalah menggunakan perhitungan total penggunaan obat, dengan data penggunaan obat berdasarkan metode ATC/DDD dengan perbandingan Internasional, selain itu, metode DU 90% sederhana, hemat biaya, dan mudah dipahami (Hanifah *et al.*, 2022).

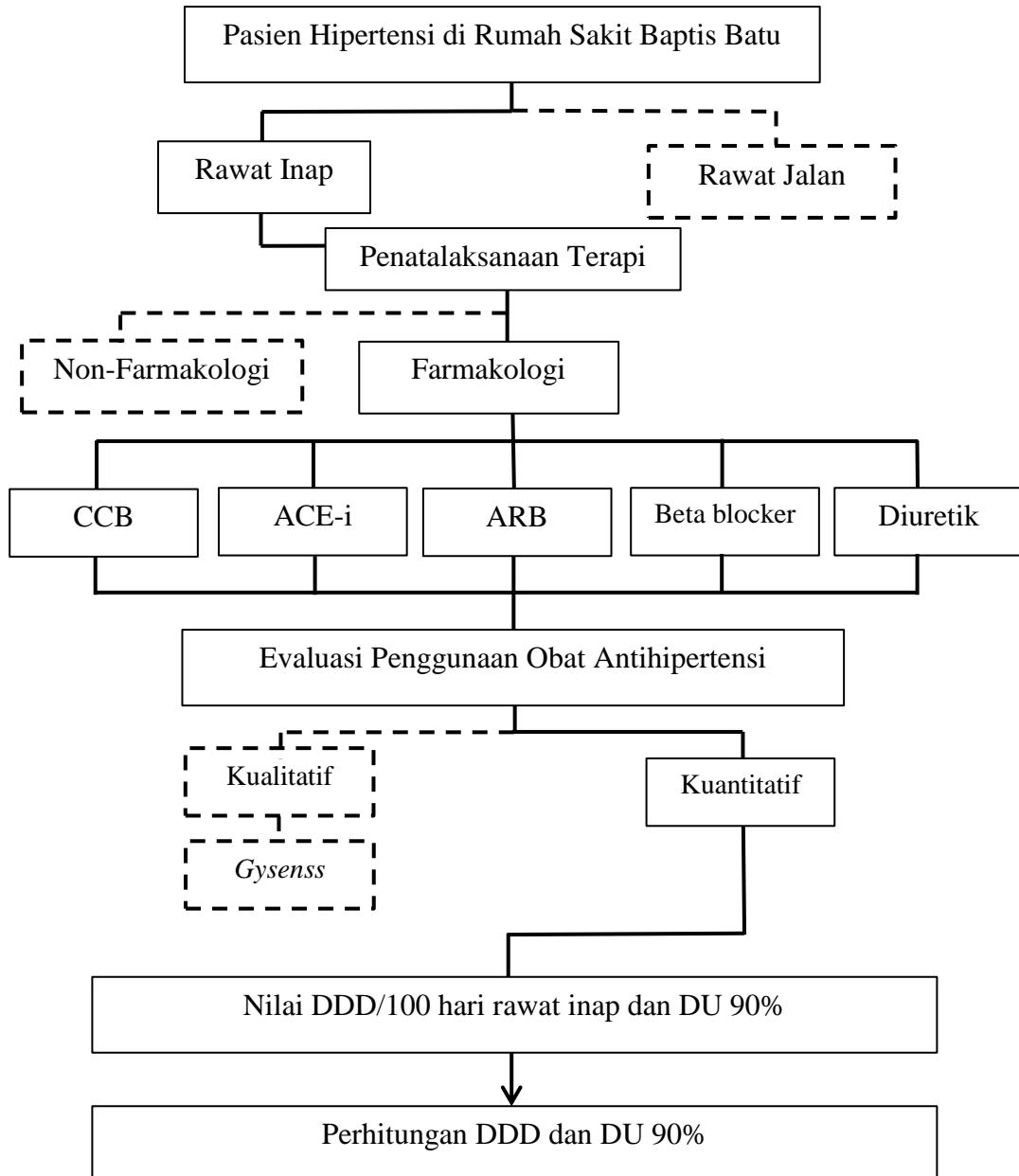
### 2.3 Profil Hasil Penelitian Terdahulu

Tabel 2. 2 Tabel Profil Hasil Penelitian Terdahulu

| No. | Judul Penelitian   | Nama Peneliti   | Tahun | Hasil  |
|-----|--|---|-------|--|
| 1.  | Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi Pasien Rawat Inap Dirumah Sakit Bhayangkara Tingkat III Kupang, Drs Titus Uly Tahun 2018   | Ni Putu Manik Utamiwatia, Novi Winda Lutsina, Aurelia Da Silva S. Fraga | 2020  | Obat antihipertensi yang digunakan pada pasien rawat inap di RS Bhayangkara Tingkat III Kupang Drs. Titus Uly tahun 2018 adalah amlodipin, captopril, lisinopril, bisoprolol, propranolol, atenolol, telmisartan, candesartan, irbesartan, klonidin dan yang masuk segmen DU 90% adalah amlodipin serta obat yang digunakan sudah sesuai dengan Formularium Rumah Sakit, JNC VIII dan DOEN.  |
| 2.  | Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Penyakit Hipertensi Disertai Gagal Ginjal Kronik (Icd I12.0) Pasien Geriatri Rawat Inap Di RSUD A.W. Sjahranie Samarinda Pada Tahun 2012 Dan 2013 dengan Metode ATC/DDD | Eko Yudha Prasetyo, Oetari, Tri Wijayanti                               | 2015  | obat antihipertensi yang digunakan tahun 2012 adalah ACEI (captopril, lisinopril, ramipril, imidapril), ARB (valsartan, irbesartan, telmisartan), CCB (amlodipin, diltiazem), $\beta$ -Blocker (bisoprolol), diuretik (furosemid, hidroklorothiazide, spironolakton), central $\alpha$ -2 agonist (clonidine). Tahun 2013 adalah ACEI (captopril, lisinopril), ARB (valsartan, telmisartan), CCB (amlodipin, nifedipin, diltiazem), $\beta$ -Blocker (bisoprolol), diuretik (furosemid, spironolakton), central $\alpha$ -2 agonist (clonidine) dan yang masuk segmen DU 90% |

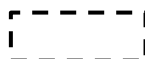
|    |   |  |      |  |
|----|---|--|------|--|
|    |   |  |      | adalah amlodipin, furosemid, captopril, telmisartan, valsartan, sedangkan tahun 2013 adalah amlodipin, furosemid, captopril, telmisartan, valsartan, serta obat yang digunakan sudah sesuai dengan Formularium Rumah Sakit tahun 2012 dan 2013, JNC 7 tahun 2012 dan 2013.                                 |
| 3. | Evaluasi Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Rawat Inap Di RSUD S K Lerik Kupang Tahun 2018 Dengan Metode ATC/DDD Dan DU 90% | Ludji Nguru Dwiky Adolof, Lutsina Novi Winda, Tanggu Rame Magi Melia | 2019 | obat antihipertensi di RSUD S. K lerik yang terbesar adalah amlodipin 69,06 DDD/100 hari rawat, dan yang terkecil bisoprolol 0,31 DDD/100 hari rawat, dan yang termasuk dalam DU 90 % yaitu amlodipin dan captopril, serta obat antihipertensi yang digunakan sudah sesuai dengan Formularium Rumah Sakit. |

## 2.4 Kerangka Konseptual



Keterangan :

 : Diteliti

 : Tidak Diteliti

**Gambar 2. 4** Kerangka Konseptual