

**BAHAN KULIAH KEPANITERAAN KLINIK
KRISIS HIPERTENSI**



Semester Ganjil 2025/2026

Dosen:

**dr. Daniel Reinaldo Parsaoran Situmorang, Sp.PD.,M.Ked.Klin
NUPTK: 1451764665130193**

**KEPANITERAAN KLINIK ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA
JAKARTA
2025**

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
BAB I	
PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang... ..	1
1.2. Rumusan Masalah... ..	2
1.3. Tujuan... ..	2
1.4. Manfaat	2
BAB II	
TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1. Definisi.....	3
2.2. Etiologi.....	4
2.3. Epidemiologi	5
2.4. Klasifikasi	6
2.5. Fisiologi Regulasi Tekanan Darah.....	9
2.6. Sistem Renin Angiotensin Aldosteron	13
2.7. Patogenesis & Patofisiologi	17
2.8. Manifestasi Klinis dan Kriteria	29
2.9. Diagnosis.....	31
2.10. Tatalaksana.....	37
2.11. Komplikasi.....	48
2.12. Prognosis.....	49
DAFTAR PUSTAKA.....	50

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Hipertensi adalah keadaan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg. Hipertensi dihubungkan dengan kenaikan tekanan darah dengan kerusakan organ akut dan merupakan faktor risiko utama penyakit jantung, otak, ginjal, dan pembuluh darah, serta dapat mempercepat arterosklerosis jika tidak dikendalikan. Kerusakan organ dimediasi oleh perubahan struktural atau fungsional pembuluh darah arteri dan atau organ yang disuplai yang disebabkan oleh peningkatan tekanan darah.^{1,2}

Prevalensi hipertensi di Asia terus meningkat, termasuk Indonesia, *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa terdapat 9,4 juta kematian akibat penyakit kardiovaskular pada 2013 dan prevalensi hipertensi pada dewasa mencapai angka 30-45% dan terus meningkat seiring usia, tercatat >60% penyakit hipertensi pada usia >60 tahun. Di AS, prevalensi hipertensi mencapai 29% pada dewasa dan 65% pada lansia, dan menyumbang 41% kematian kardiovaskular. Hipertensi juga memperparah risiko ginjal kronis dan demensia.^{1,2} Hipertensi juga menyebabkan 8 juta kematian per tahun, dengan 1,5 juta di Asia Tenggara. Di Indonesia, prevalensi hipertensi meningkat dari 25,8% (2013) menjadi 34,1% (2018). Pada 2010, diperkirakan 1,39 miliar orang menderita hipertensi, dengan beban tertinggi di negara berpendapatan rendah (1,04 miliar).^{3,4}

Hipertensi dapat bermanifestasi melalui berbagai gejala, termasuk edema paru, iskemia jantung, gangguan neurologis, gagal ginjal, diseksi aorta, dan eklampsia. Seringkali, keadaan darurat ini berasal dari kegagalan untuk mematuhi perawatan antihipertensi yang diresepkan atau dari konsumsi obat simpatomimetik, yang menyebabkan eskalasi cepat pada tekanan darah di luar kapasitas autoregulasi tubuh. Di Amerika Serikat, sekitar 30% orang dewasa menderita hipertensi, dan di antaranya, 1% hingga 2% mungkin mengalami krisis hipertensi, yang mencakup keadaan darurat hipertensi dan urgensi dengan melihat keadaan darurat dan gejala seperti sakit kepala, pusing, perubahan status mental, sesak napas, nyeri dada, penurunan produksi urin, mual, atau perubahan penglihatan. Krisis hipertensi mengacu pada peningkatan tekanan darah langsung dan signifikan di atas 180/120 mmHg, sedangkan darurat hipertensi mengacu pada kerusakan organ target hipertensi akut seperti infark miokard, stroke, atau gagal jantung. Pasien ini harus menurunkan tekanan darah mereka di unit perawatan intensif sebesar 25% dalam waktu satu hingga dua jam untuk

mencegah kerusakan lebih lanjut. Di sisi lain, hipertensi urgensi adalah kenaikan tekanan darah yang tiba-tiba dan parah tanpa gejala kerusakan organ target yang menyertainya.⁵

1.2. Rumusan Masalah

1. Apa itu Hipertensi dan Krisis Hipertensi?
2. Bagaimana etiologi, pathogenesis, patofisiologi, manifestasi klinis, dan kriteria diagnosis dari Hipertensi dan Krisis Hipertensi?
3. Apa penatalaksanaan yang tersedia untuk Hipertensi dan Krisis Hipertensi khususnya kompetensi sebagai dokter umum?

1.3. Tujuan

1. Untuk mengetahui dan memahami mengenai Hipertensi dan Krisis Hipertensi
2. Untuk mengetahui etiologi, patogenesis, patofisiologi, manifestasi klinis, dan kriteria diagnosis dari Hipertensi dan Krisis Hipertensi
3. Untuk mengetahui penatalaksanaan yang tersedia saat ini untuk Hipertensi dan Krisis Hipertensi serta kompetensi dokter umum dalam menangani kasus Hipertensi dan Krisis Hipertensi.

1.4. Manfaat

1. Referat ini diharapkan dapat digunakan sebagai sumber informasi dan menambah wawasan tentang Hipertensi dan Krisis Hipertensi.
2. Referat ini diharapkan dapat digunakan sebagai referensi untuk mengembangkan referat lebih lanjut yang sejenis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi

Hipertensi adalah kondisi medis yang terjadi ketika kekuatan aliran darah melalui pembuluh darah terus meningkat. Hal ini membuat jantung bekerja lebih keras dan meningkatkan tekanan darah. Tekanan darah ditentukan oleh jumlah darah yang dipompa jantung dan resistensi arteri terhadap aliran darah. Saat jantung berdetak, ia menciptakan tekanan yang mendorong darah melalui jaringan pembuluh darah, yang meliputi arteri, vena, dan kapiler. Tekanan ini merupakan hasil dari dua gaya:

1. Tekanan pertama disebut tekanan sistolik, dan terjadi saat darah dipompa keluar dari jantung dan dibawa ke seluruh tubuh.
2. Tekanan kedua disebut tekanan diastolik.^{1,6}

Hipertensi didefinisikan bila TDS ≥ 140 mmHg dan/atau TDD ≥ 90 mmHg pada pengukuran di klinik atau fasilitas layanan kesehatan.⁷ Klasifikasi hipertensi adalah sebagai berikut:

TABLE 1. Classification of office BP and definitions of hypertension grades

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and	80–84
High-normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥ 180	and/or	≥ 110
Isolated systolic hypertension*	≥ 140	and	<90
Isolated diastolic hypertension*	<140	and	≥ 90

The BP category is defined by the highest level of BP, whether systolic or diastolic.

*Isolated systolic or diastolic hypertension is graded 1, 2 or 3 according to SBP and DBP values in the ranges indicated. The same classification is used for adolescents ≥ 16 years old (see Section 15.1).

Hipertensi dibagi menjadi bentuk primer dan sekunder. Hipertensi sekunder berasal dari penyebab tertentu sedangkan, hipertensi primer mencakup sebagian besar populasi hipertensi dan biasanya terjadi karena interaksi kompleks antara genetik, sejumlah besar faktor lingkungan, dan proses penuaan. Baik faktor genetik maupun lingkungan bekerja melalui perubahan sistem regulasi CV, yang menyebabkan peningkatan resistensi vaskular sistemik, yang merupakan ciri khas kelainan hemodinamik yang bertanggung jawab atas peningkatan TD pada hampir semua pasien hipertensi.⁷

Sedangkan, krisis hipertensi adalah kondisi serius peningkatan tekanan darah yaitu, $\geq 180/120$ mmHg dan terkait atau tidak terkait dengan kerusakan organ. Krisis hipertensi terbagi menjadi hipertensi emergensi dan hipertensi urgensi. Hipertensi emergensi ditandai dengan peningkatan tekanan darah $>180/120$ mmHg yang terkait

dengan kerusakan organ target sedangkan hipertensi urgensi ditandai oleh peningkatan akut yang serupa pada tekanan darah tetapi tidak terkait dengan kerusakan organ target.⁸

Hipertensi emergensi merupakan kondisi klinis serius yang mengancam nyawa dan ditandai oleh peningkatan tekanan darah yang ekstrem disertai kerusakan organ target yang sedang berlangsung atau sudah terjadi. Kerusakan organ akhir yang dapat terjadi meliputi cedera neurologis, kardiovaskular, dan ginjal seperti, hipertensi ensefalopati, perdarahan intraserebral, infark miokard akut, gagal jantung ventrikel kiri akut disertai edema paru. Lebih jelasnya organ-organ sasaran yang rentan terhadap kerusakan pada hipertensi emergensi mencakup:

1. Retina (perdarahan atau papil edema)
2. Otak (stroke hemoragik atau iskemik, dan ensefalopati hipertensif)
3. Jantung (iskemia miokard, disfungsi ventrikel kiri)
4. Arteri besar (termasuk aorta), dan
5. Ginjal (gagal ginjal akut).⁷⁻¹⁰

2.2. Etiologi

Hipertensi dapat disebabkan oleh banyak hal seperti, interaksi kompleks antara faktor lingkungan dan perilaku, gen, jaringan hormonal, dan beberapa sistem organ (ginjal, kardiovaskular, dan sistem saraf pusat). Selain itu, diet tinggi garam, obesitas, dan gaya hidup sedentary, dislipidemia, hiperglikemia, dan fungsi ginjal yang lebih rendah, kebiasaan merokok, peningkatan berat badan, dislipidemia, diabetes, dan kebiasaan olahraga juga mekanisme vaskular dan imun juga terlibat.^{3,11,12}

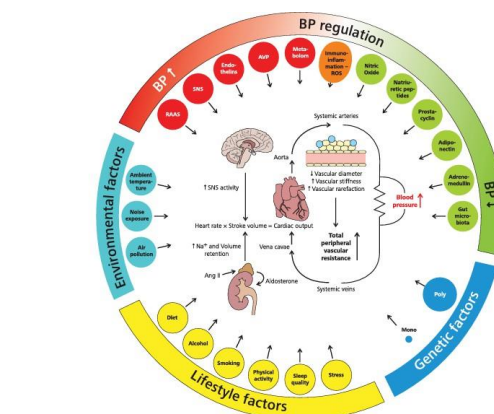
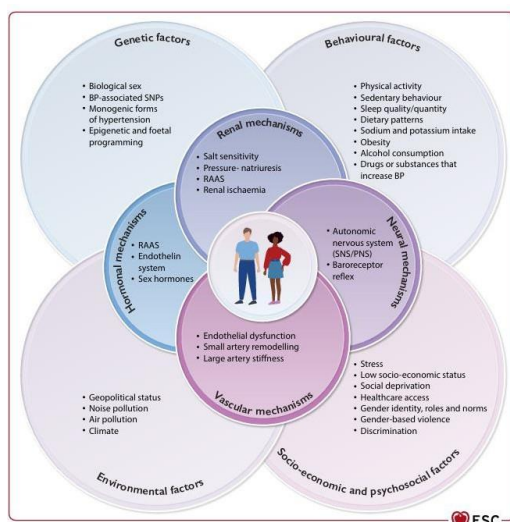


FIGURE 3 Mechanisms involved in BP regulation and the pathophysiology of hypertension.

Pada krisis hipertensi dapat terjadi secara de novo pada pasien tanpa riwayat yang diketahui, dan pada pasien yang tidak diobati dan/atau yang tidak terkontrol sehingga memperparah keadaan hipertensi esensial atau sekunder. Faktor lain yang berkontribusi adalah volume penipisan karena natriuresis tekanan, dan katekolamin kelebihan yang menyebabkan vasokonstriksi. Hasil akhirnya adalah akhir hiperfusi organ, iskemia, dan disfungsi organ muncul sebagai keadaan darurat hipertensi.^{5,10,13}

Table 1: Cause of hypertensive emergencies

Essential hypertension
Renal parenchymal disease
Acute glomerulonephritis
Vasculitis
Haemolytic uraemic syndrome
Thrombotic thrombocytopenic purpura
Renovascular disease
Renal artery stenosis (atheromatous or fibromuscular dysplasia)
Pregnancy
Eclampsia
Endocrine
Phaeochromocytoma
Cushing's syndrome
Renin-secreting tumours
Mineralocorticoid hypertension (rarely causes hypertensive emergencies)
Drugs
Cocaine, sympathomimetics, erythropoietin, cyclosporine, and antihypertensive withdrawal
Interactions with monoamine-oxidase inhibitors (tyramine), and amphetamines,
Lead intoxication
Autonomic hyperreactivity
Guillain-Barré syndrome, acute intermittent porphyria
Central nervous system disorders
Head injury, cerebral infarction/haemorrhage, brain tumours

Faktor-faktor risiko yang meningkatkan kerentanan terhadap krisis hipertensi meliputi kondisi medis yang berkaitan dengan sistem kardiovaskular, seperti penyakit ginjal kronis, hipertensi renovaskular, penyakit arteri koroner, gagal jantung, dan stroke. Selain itu, kebiasaan mengonsumsi alkohol dan narkoba, serta adanya penyakit penyerta seperti diabetes melitus dan hiperlipidemia. Ketidakpatuhan pasien terhadap regimen pengobatan dan tidak adanya jaminan kesehatan dapat berkontribusi pada kejadian hipertensi krisis.¹³

2.3. Epidemiologi

Berdasarkan data WHO tahun 2013, penyakit kardiovaskular akibat hipertensi merupakan penyebab kematian 9,4 juta per miliar penduduk global dan prevalensi hipertensi pada dewasa berkisar 30 hingga 45% dan meningkat seiring usia hingga mencapai lebih dari 60% pada kelompok usia di atas 60 tahun. Peningkatan prevalensi tercepat terjadi di negara berkembang, yang mencakup 80% kasus global, memperparah epidemi penyakit kardioserebrovaskular akibat sulitnya pengendalian

hipertensi. Secara global, diperkirakan 1,28 miliar orang dewasa berusia 30 hingga 79 tahun mengidap hipertensi, terutama di negara berpenghasilan rendah dan menengah, di mana 46% tidak menyadarinya, sehingga kurang dari 42% yang diobati dan 21% terkontrol. Hipertensi menyebabkan sekitar 8 juta kematian per tahun, termasuk 1,5 juta di Asia Tenggara. Di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 mencatat peningkatan prevalensi hipertensi menjadi 34,1% dari 25,8% pada tahun 2013, dengan hanya seperempat kasus terdiagnosis dan 0,7% pasien terdiagnosis mengonsumsi obat antihipertensi.^{3,4,14}

Tabel 6.5.3
Prevalensi Hipertensi berdasarkan Hasil Pengukuran pada Penduduk Umur ≥18 Tahun menurut Provinsi, Riskesdas 2018

Provinsi	Hipertensi (Pengukuran)		N tertimbang
	%	95% CI	
Aceh	25,45	25,67 - 27,24	12.259
Sumatera Utara	29,19	28,46 - 29,94	32.944
Sumatera Barat	25,16	24,29 - 26,04	12.660
Riau	29,14	28,19 - 30,12	15.807
Jambi	28,99	27,91 - 30,09	8.760
Sumatera Selatan	30,44	29,50 - 31,40	20.231
Bengkulu	28,14	27,08 - 29,22	4.777
Lampung	29,94	29,10 - 30,80	20.484
Bangka Belitung	29,90	28,55 - 31,30	3.605
Kepulauan Riau	25,84	24,17 - 27,59	5.052
DKI Jakarta	33,43	32,13 - 34,75	27.186
Jawa Barat	39,60	38,93 - 40,27	121.153
Jawa Tengah	37,57	37,02 - 38,12	89.648
DI Yogyakarta	32,86	31,59 - 34,15	10.318
Jawa Timur	36,32	35,81 - 36,84	103.380
Banten	29,47	28,34 - 30,61	31.052
Bali	29,97	28,97 - 30,99	11.242
Nusa Tenggara Barat	27,80	26,69 - 28,92	11.881
Nusa Tenggara Timur	27,72	26,92 - 28,54	11.505
Kalimantan Barat	35,99	35,91 - 36,09	11.924
Kalimantan Tengah	34,47	33,26 - 35,70	6.470
Kalimantan Selatan	44,13	42,91 - 45,35	10.162
Kalimantan Timur	39,30	37,81 - 40,81	9.987
Kalimantan Utara	33,02	30,97 - 35,13	1.675
Sulawesi Utara	33,12	32,09 - 34,16	6.307
Sulawesi Tengah	29,75	28,75 - 30,76	7.221
Sulawesi Selatan	31,68	30,84 - 32,53	21.142
Sulawesi Tenggara	29,75	28,68 - 30,85	5.922
Gorontalo	29,64	28,14 - 31,20	2.888
Sulawesi Barat	34,77	33,03 - 36,55	3.068
Maluku	28,96	27,52 - 30,45	3.914
Maluku Utara	24,65	23,30 - 26,04	2.725
Papua Barat	25,90	23,90 - 28,00	2.163
Papua	22,22	20,96 - 23,53	7.730
INDONESIA	34,11	33,91 - 34,32	698.281

Tabel 6.5.4
Prevalensi Hipertensi berdasarkan Hasil Pengukuran pada Penduduk Umur ≥18 Tahun menurut Karakteristik, Riskesdas 2018

Karakteristik	Hipertensi (Pengukuran)		N tertimbang
	%	95% CI	
Kelompok Umur			
18-24	13,22	12,87 - 13,57	106.849
25-34	20,13	19,79 - 20,48	152.373
35-44	31,61	31,24 - 31,98	144.578
45-54	45,32	44,91 - 45,74	118.927
55-64	55,23	54,72 - 55,73	79.427
65-74	63,22	62,53 - 63,90	38.335
75+	69,53	68,58 - 70,47	17.712
Jenis kelamin			
Laki-laki	31,34	31,06 - 31,61	327.150
Perempuan	36,85	36,60 - 37,11	331.051
Pendidikan			
Tidak/belum pernah sekolah	51,55	50,80 - 52,31	39.556
Tidak tamat SD/MI	46,25	45,73 - 46,78	80.199
Tamat SD/MI	39,99	39,60 - 40,38	159.357
Tamat SLTP/MTS	29,07	28,65 - 29,49	119.569
Tamat SLTAMA	25,92	25,60 - 26,25	198.150
Tamat D1/D2/D3/PT	28,30	27,74 - 28,87	61.371
Pekerjaan			
Tidak bekerja	39,73	39,39 - 40,08	196.220
Sekolah	14,84	14,10 - 15,61	21.093
PNS/TNI/Polri/BUMN/BUMD	36,91	36,04 - 37,79	21.228
Pegawai swasta	24,37	23,81 - 24,95	72.970
Wiraswasta	34,03	33,56 - 34,50	101.834
Petani/buruh tani	36,14	35,78 - 36,51	128.377
Nelayan	27,85	26,36 - 29,38	5.259
Buruh/sopir/pembantu rupa	30,22	29,63 - 30,82	72.315
Lainnya	34,79	34,08 - 35,52	38.905
Tempat tinggal			
Perkotaan	34,43	34,13 - 34,74	364.630
Perdesaan	33,72	33,46 - 33,98	293.571

Prevalensi hipertensi global dilaporkan sekitar 31%, atau lebih dari 1,3 miliar individu, dengan estimasi 1 hingga 2% di antaranya mengalami hipertensi krisis. Di Amerika Serikat, diperkirakan 50 hingga 75 juta penduduk menderita hipertensi, menyumbang 110 juta kunjungan unit gawat darurat per tahun; sekitar 0,5% kunjungan tersebut diduga terkait hipertensi krisis. Data epidemiologi lain menunjukkan bahwa 3 hingga 5% pasien yang datang ke unit gawat darurat dengan keluhan hipertensi didiagnosis hipertensi krisis, dan sepertiganya merupakan hipertensi emergensi. Angka mortalitas satu tahun pada pasien hipertensi emergensi dilaporkan lebih dari 79%.⁵

2.4. Klasifikasi Hipertensi

Tekanan darah didefinisikan tinggi apabila dalam keadaan istirahat tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih, dan atau tekanan darah diastolik berada pada posisi 90 mmHg atau lebih, setelah pengukuran 3 kali berturut-turut dengan interval 2 menit, hipertensi diklasifikasikan berdasarkan tekanan darah sistolik dan diastolik, yaitu:

Hipertensi secara umum dapat dibagi menjadi dua bagian yakni hipertensi primer/esensial dan sekunder. Ada empat jenis hipertensi lainnya yang jarang terjadi namun tetap perlu diwaspadai. Keempat jenis hipertensi yang jarang ditemukan adalah Hipertensi gestasional, Hipertensi Maligna, Hipertensi Sistolik Terisolasi, dan White Coat Hypertention.

1. Hipertensi primer

Hipertensi primer disebut juga sebagai hipertensi esensial. Kelainan utama pada hipertensi primer adalah terjadinya resistensi perifer yang dapat disebabkan oleh faktor genetik atau lingkungan. Faktor predisposisi genetik dapat berupa sensitif pada natrium, kepekaan terhadap stres, peningkatan reaktivitas vaskular, dan resistensi insulin, etnis tertentu berisiko lebih tinggi, selain itu, faktor lingkungan seperti gaya hidup, stres, merokok, obesitas, asupan garam (sodium), dan asupan alkohol dapat saling bersinergi.

2. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder dikaitkan dengan adanya kelainan pada organ tubuh. Faktor penyebab hipertensi sekunder yang paling umum adalah kerusakan dan disfungsi ginjal. Penyebab lainnya adalah tumor, masalah pada kelenjar tiroid, kondisi selama kehamilan, dan lain-lain. Sementara obat-obatan yang dapat memicu terjadinya hipertensi adalah penggunaan obat-obatan arthritis, anti depresan, penggunaan hormon estrogen, serta penyebab lainnya.

3. Hipertensi gestasional

Hipertensi gestasional terjadi pada ibu hamil yang memiliki tekanan darah sistolik >140 dan atau tekanan darah diastolik >90 mmHg pertama kalinya pada masa kehamilan, namun tidak ditemukan proteinuria. Hipertensi gestasional terjadi apabila subjek dengan hipertensi pada akhir kehamilan tidak berkembang menjadi preeklamsia dan tekanan darah kembali normal setelah 12 minggu pasca persalinan.

Penegakan diagnosis hipertensi gestasional mengacu pada salah satu dari empat kondisi, yaitu:

- (a) hipertensi kronik
- (b) preeklamsia dan eklamsia
- (c) preeklamsia superimposed dengan hipertensi kronik, atau

(d) hipertensi pada saat kehamilan

Preeklamsia adalah kondisi hipertensi yang terjadi selama kehamilan, ditandai dengan tekanan darah sistolik 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik 90 mmHg, disertai proteinuria ≥ 300 mg dalam urin 24 jam.

4. Hipertensi maligna.

Hipertensi yang menunjukkan peningkatan tekanan darah secara progresif dan memicu kerusakan organ dalam tubuh sehingga memerlukan tatalaksana kegawatdaruratan. Hipertensi ini biasanya terjadi pada lansia dan peningkatan tekanan sistolik pada lansia merupakan penyebab sekunder dari perubahan patofisiologis penuaan serta faktor risiko rokok.

5. White coat hypertension

Jenis hipertensi ini disebabkan oleh kegugupan saat akan diperiksa oleh tenaga kesehatan, di luar klinik atau rumah sakit tekanan darah akan menjadi normal kembali.⁵

Klasifikasi krisis hipertensi adalah:

1. Hipertensi emergensi

Hipertensi ini terjadi ketika tekanan darah tinggi menimbulkan ancaman langsung terhadap integritas sistem kardiovaskular, dan ada kerusakan organ akhir atau bukti kerusakan organ akhir yang sedang berlangsung, misalnya ensefalopati hipertensi, perdarahan intraserebral, infark miokard akut, gagal ventrikel kiri akut dengan edema paru, angina tidak stabil (sindrom koroner akut), aneurisma aorta dan eklampsia.

Hipertensi maligna merupakan kenaikan tekanan darah yang tiba-tiba terkait dengan vaskulitis nekrosis, trombi arteriolar dan proliferasi miointimal dengan nekrosis fibrinoid pada arteriolar ginjal (fungsi ginjal yang memburuk, proteinuria dan hematuria), otak, retina (perdarahan, eksudat, papiloedema) dan organ lain, termasuk anemia hemolitik mikroangiopati, sekarang disebut sebagai keadaan hipertensi emergensi.

2. Hipertensi Urgensi

Tekanan darah tinggi tidak terkait dengan cedera organ akhir, tetapi pasien dapat mengeluhkan sakit kepala parah, dispnea, epistaksis dan kecemasan parah. Mayoritas pasien ini adalah hipertensi, yang tidak diobati secara memadai, atau yang menjadi tidak sesuai dengan terapi yang diresepkan.^{10,15}

2.5. Fisiologi Regulasi Tekanan Darah

Terdapat agen vasokonstriktor yang secara langsung berfungsi untuk mengatur tekanan arteri dan tekanan darah, agen tersebut diantaranya adalah:

1. Norepinefrin dan Epinefrin.

Norepinefrin adalah hormon vasokonstriktor yang sangat kuat. Ketika sistem saraf simpatik dirangsang di sebagian besar atau semua bagian tubuh selama stres atau olahraga, ujung saraf simpatik di jaringan individu melepaskan norepinefrin, yang dapat menstimulasi kerja jantung dan saluran pembuluh darah juga arteriol. Selain itu, saraf simpatik ke medula adrenal menyebabkan kelenjar ini untuk mengeluarkan norepinefrin dan epinefrin ke dalam darah. Hormon-hormon ini kemudian bersirkulasi ke semua area tubuh dan menyebabkan efek yang hampir sama pada sirkulasi sebagai stimulasi simpatik langsung.

2. Angiotensin II.

Efek angiotensin II adalah menyempitkan arteriol kecil dengan kuat. Angiotensin II bekerja pada banyak arteriol tubuh pada saat yang sama untuk meningkatkan total resistensi perifer, sehingga meningkatkan tekanan arteri.

3. Vasopressin.

Vasopressin, juga disebut hormon antidiuretik sehingga, memiliki fungsi utama untuk meningkat pesat air menyerap kembali, angiotensin II juga merupakan vasokonstriktor kuat dan terbentuk dalam sel-sel saraf di hipotalamus yang kemudian ke kelenjar pituitari posterior, dan disekresikan ke dalam darah. Meski berperan sebagai vasokonstriktor kuat, hanya sebagian jumlah kecil vasopressin disekresikan, sehingga sebagian besar ahli fisiologi memiliki berpikir bahwa vasopressin memainkan sedikit peran dalam kontrol vaskular.¹⁶

Hormon antidiuretik (ADH) atau vasopressin disintesis dalam sel neurosekretori magnoseluler di dalam inti paraventricular dan inti supraoptik hipotalamus. ADH disintesis dan dilepaskan sebagai respons terhadap beberapa pemicu yaitu:

1. Osmolaritas serum tinggi yang bekerja pada osmoreseptor di hipotalamus.

Volume darah rendah menyebabkan penurunan peregangan pada baroreseptor tekanan rendah, yang mengarah pada produksi ADH. Penurunan tekanan darah menyebabkan penurunan peregangan pada baroreseptor tekanan tinggi, juga menyebabkan produksi ADH, Angiotensin II. Hormon antidiuretik yang diproduksi di hipotalamus menyusuri tangkai hipofisis ke hipofisis posterior di mana ia disimpan dalam cadangan untuk dilepaskan sebagai respons terhadap pemicu. ADH terutama berfungsi untuk meningkatkan reabsorpsi air bebas di saluran pengumpul nefron di dalam ginjal, menyebabkan peningkatan volume plasma dan tekanan arteri. ADH dalam konsentrasi tinggi juga telah terbukti menyebabkan vasokonstriksi

sedang, meningkatkan resistensi perifer, dan tekanan arteri Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)

Sistem renin-angiotensin-aldosteron merupakan pengatur penting tekanan darah arteri. Sistem ini bergantung pada beberapa hormon yang bekerja untuk meningkatkan volume darah dan resistensi perifer. Sistem ini dimulai dengan produksi dan pelepasan renin dari sel-sel juxtaglomerular ginjal. Sel-sel ini merespons penurunan tekanan darah, aktivitas sistem saraf simpatik, dan penurunan kadar natrium dalam tubulus kontortus distal nefron. Sebagai respons terhadap pemicu ini, renin dilepaskan dari sel-sel juxtaglomerular dan memasuki darah, tempat renin bersentuhan dengan angiotensinogen yang diproduksi terus-menerus oleh hati. Angiotensinogen diubah menjadi angiotensin I oleh renin. Angiotensin I kemudian menuju ke pembuluh paru-paru, tempat endotelium memproduksi enzim pengubah angiotensin (ACE). Angiotensin I kemudian diubah menjadi angiotensin II oleh ACE. Angiotensin II memiliki banyak fungsi untuk meningkatkan tekanan arteri, termasuk:

1. Vasokonstriksi arteriol yang kuat di seluruh tubuh

Vasokonstriksi arteriol eferen di dalam glomerulus ginjal, yang mengakibatkan pemeliharaan laju filtrasi glomerulus

2. Peningkatan reabsorpsi natrium di dalam tubulus ginjal

Peningkatan reabsorpsi natrium dari tubulus ginjal mengakibatkan reabsorpsi pasif air melalui osmosis; hal ini menyebabkan peningkatan volume darah dan tekanan arteri

3. Pelepasan hormon antidiuretik (ADH) dari kelenjar hipofisis posterior

Pelepasan aldosteron dari zona glomerulosa korteks adrenal di dalam kelenjar adrenal Aldosteron berfungsi untuk meningkatkan tekanan arteri melalui peningkatan pompa Na^+/K^+ pada tubulus kontortus distal dan duktus pengumpul di dalam nefron. Aktivitas tubulus kontortus distal ini menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium, serta peningkatan sekresi kalium. Peningkatan reabsorpsi natrium menyebabkan reabsorpsi pasif air dan peningkatan tekanan darah.

Terdapat beberapa mekanisme terjadinya kontrol regulasi tekanan darah, yaitu:

1. Sistem saraf otonom

Sejauh ini bagian terpenting dari saraf otonom yang mengatur sirkulasi adalah sistem saraf simpatik dan sistem saraf parasimpatis. Saraf otonom akan melewati dua rute:

- (1) Melalui saraf simpatik yang menginervasi pembuluh darah, jantung, dan
- (2) Perifer tulang belakang saraf didistribusikan ke pembuluh darah daerah perifer.

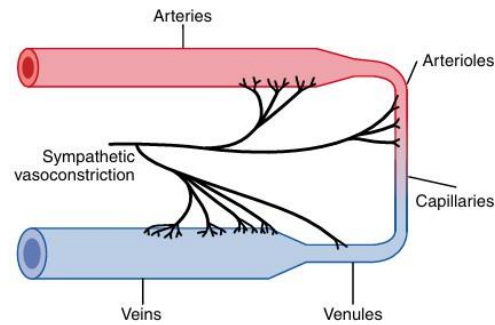


Figure 18-2 Sympathetic innervation of the systemic circulation.

Pada gambar diatas menunjukkan distribusi serabut saraf simpatik ke pembuluh darah, menunjukkan bahwa di sebagian besar jaringan semua pembuluh kecuali kapiler dipersarafi. Sfingter prekapiler dan metarterioler dipersarafi di beberapa jaringan, seperti pembuluh darah mesenterika, meskipun persarafan simpatiknya biasanya tidak sepadat di arteri kecil, arterioler, dan vena. Persarafan arteri kecil dan arterioler memungkinkan stimulasi simpatik untuk meningkatkan resistensi terhadap aliran darah dan dengan demikian menurunkan laju aliran darah melalui jaringan. Persarafan pembuluh besar, terutama pembuluh darah, memungkinkan stimulasi simpatik untuk mengurangi volume pembuluh darah. Ini dapat mendorong darah ke jantung dan dengan demikian memainkan peran utama dalam pengaturan pemompaan jantung.

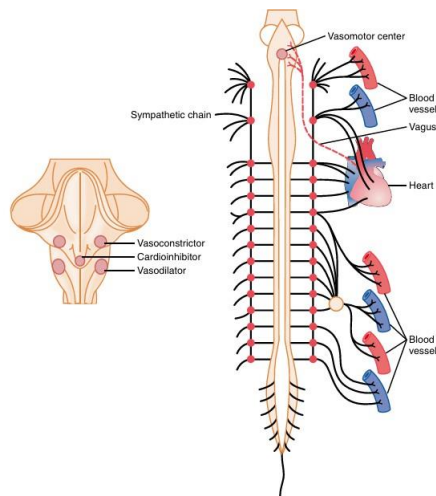


Figure 18-1 Anatomy of sympathetic nervous control of the circulation. Also shown by the dashed red line, a vagus nerve that carries parasympathetic signals to the heart.

Stimulasi simpatik secara nyata meningkatkan aktivitas jantung, baik meningkatkan detak jantung maupun meningkatkan kekuatan dan volume pemompaannya segmen sirkulasi, tetapi lebih ke beberapa jaringan daripada lain. Efek vasokonstriktor simpatik ini terutama kuat di ginjal, usus, limpa, dan kulit tetapi jauh lebih tidak kuat pada otot rangka dan otak.¹⁶

2. Baroreseptor

Selain sistem saraf otonom, pengaturan tekanan darah arteri melibatkan sistem baroreseptor yang terletak di dinding percabangan arteri karotis di leher dan lengkung aorta di toraks. Baroreseptor ini merupakan reseptor saraf yang berespons terhadap peregangan dinding arteri akibat perubahan tekanan darah. Ketika tekanan arteri meningkat melampaui batas normal, baroreseptor mengirimkan impuls saraf ke medula oblongata, yang kemudian menghambat pusat vasomotor. Akibat inhibisi ini, impuls saraf simpatik yang menuju jantung dan pembuluh darah berkurang, menyebabkan penurunan aktivitas pemompaan jantung dan pelebaran pembuluh darah perifer, sehingga tekanan arteri kembali menurun. Sebaliknya, penurunan tekanan arteri di bawah normal akan mengurangi peregangan baroreseptor, memungkinkan pusat vasomotor menjadi lebih aktif. Peningkatan aktivitas ini menyebabkan vasokonstriksi dan peningkatan aktivitas pemompaan jantung, yang secara efektif menaikkan kembali tekanan arteri ke nilai normal.¹⁶ Terdapat dua bentuk baroreseptor, yaitu:

1. Baroreseptor Tekanan Tinggi

Baroreseptor tekanan tinggi berlokasi di sistem arteri bertekanan tinggi, meliputi arteri karotis dan arkus aorta. Baroreseptor karotis merespons baik kenaikan maupun penurunan tekanan darah dan mengirimkan sinyal aferen melalui nervus glossopharyngeus (CN IX), sementara baroreseptor arkus aorta terutama responsif terhadap peningkatan tekanan darah dan mengirimkan sinyalnya melalui nervus vagus (CN X). Peregangan pembuluh darah akan meningkatkan frekuensi potensial aksi yang dihantarkan dari ujung sensorik yang berada di tunika adventitia arteri. Potensial aksi ini kemudian ditransmisikan ke nukleus traktus solitarius, yang selanjutnya memberikan sinyal kepada neuron otonom untuk melepaskan hormon yang memengaruhi sistem kardiovaskular. Aktivasi baroreseptor aorta selama peningkatan tekanan darah secara efektif menghambat respons saraf simpatik eferen. Sebaliknya, apabila terjadi penurunan tekanan darah, misalnya pada syok hipovolemik, laju potensial aksi dari baroreseptor akan berkurang akibat berkurangnya depolarisasi, sehingga inhibisi terhadap aktivitas simpatik juga berkurang, yang menghasilkan refleks untuk meningkatkan tekanan darah.^{16,17}

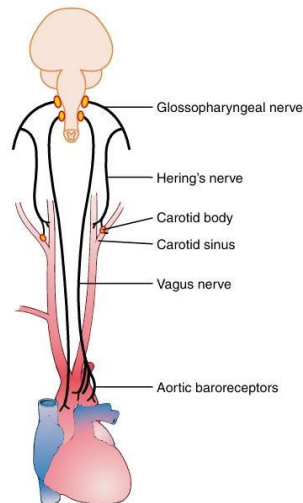


Figure 18-5 The baroreceptor system for controlling arterial pressure.

2. Baroreseptor Tekanan Rendah

Selain pada sistem arteri bertekanan tinggi, baroreseptor juga terdapat pada sistem vena bertekanan rendah dan di dalam pembuluh darah besar, pembuluh paru, serta di dinding atrium dan ventrikel kanan jantung. Sistem vena memiliki tingkat kepatuhan yang jauh lebih tinggi dibandingkan sistem arteri, sehingga perubahan volume darah memiliki pengaruh yang lebih signifikan terhadap baroreseptor di sistem vena. Penurunan frekuensi potensial aksi yang berasal dari baroreseptor tekanan rendah sebagai respons terhadap penurunan tekanan darah akan memicu sekresi hormon antidiuretik (ADH), renin, dan aldosteron, yang bertujuan untuk meningkatkan volume darah dan tekanan arteri.

2.6. Sistem Renin Angiotensin Aldosteron

Ekspansi volume cairan tubuh berpotensi meningkatkan tekanan arteri melalui dua jalur utama yaitu, peningkatan curah jantung atau peningkatan resistensi perifer total. Secara umum, mekanisme yang menyebabkan bertambahnya volume cairan ekstraseluler dapat mengakibatkan elevasi tekanan arteri jika tidak disertai dengan peningkatan kapasitas vaskular.

Fenomena ini terjadi karena peningkatan volume cairan ekstraseluler akan memperbesar volume darah, yang konsekuensinya meningkatkan tekanan pengisian sirkulasi rata-rata. Kenaikan tekanan pengisian ini memfasilitasi peningkatan aliran balik vena ke jantung, yang pada akhirnya akan meningkatkan curah jantung dan berujung pada peningkatan tekanan arteri.

Di sisi lain, autoregulasi merupakan mekanisme pengaturan aliran darah oleh jaringan itu sendiri. Ketika peningkatan volume darah meningkatkan curah jantung, aliran darah ke seluruh jaringan tubuh juga meningkat. Sebagai respons, mekanisme autoregulasi ini menginduksi

vasokonstriksi di berbagai pembuluh darah tubuh, yang pada gilirannya akan meningkatkan resistensi perifer total.

Renin adalah enzim protein yang dilepaskan oleh ginjal ketika tekanan arteri turun terlalu rendah. Sistem ini meningkatkan tekanan arteri dengan beberapa cara, sehingga membantu mengoreksi penurunan tekanan awal.

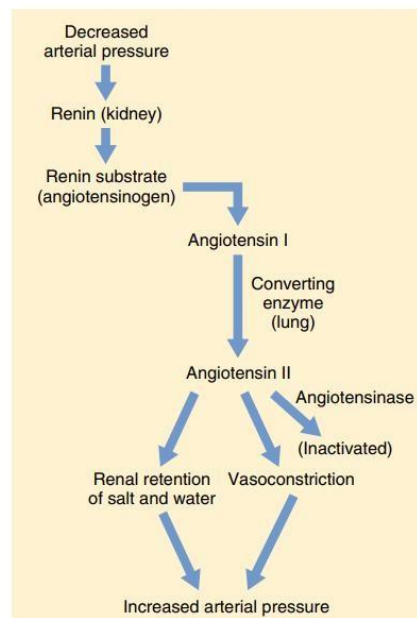
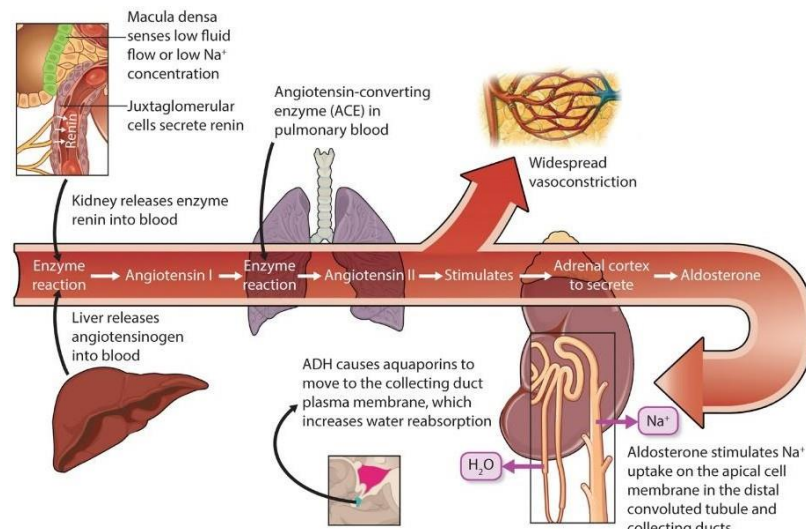


Figure 19-10 Renin-angiotensin vasoconstrictor mechanism for arterial pressure control.

Renin disintesis dan disimpan dalam bentuk inaktif yang dikenal sebagai prorenin di dalam sel-sel juxtaglomerular (sel JG) ginjal. Sel-sel JG merupakan sel otot polos termodifikasi yang terletak di dinding arteriol aferen, tepat proksimal terhadap glomerulus. Ketika tekanan arteri menurun, mekanisme intrinsik di dalam ginjal memicu pemecahan sejumlah besar molekul prorenin di dalam sel JG, yang kemudian melepaskan renin. Sebagian besar renin memasuki sirkulasi darah ginjal dan selanjutnya dialirkan ke seluruh tubuh, meskipun sejumlah kecil renin tetap berada di cairan lokal ginjal dan memicu beberapa fungsi intrarenal.

Sistem Renin-Angiotensin (RAS) adalah jalur fisiologis yang kompleks dan krusial dalam regulasi tekanan darah sistemik. Proses ini dimulai dengan Renin, sebuah enzim yang bekerja secara enzimatik pada angiotensinogen (juga dikenal sebagai substrat renin), yaitu suatu globulin plasma. Interaksi ini memicu pelepasan Angiotensin I. Angiotensin I memiliki sifat vasokonstriktor yang relatif ringan dan tidak cukup signifikan untuk menimbulkan perubahan berarti pada fungsi peredaran darah. Kemudian Angiotensin I akan dikonversi menjadi Angiotensin II. Proses ini terjadi dengan cepat, dalam hitungan detik hingga menit setelah pembentukan Angiotensin I, melalui pemecahan dua asam amino tambahan dari Angiotensin I. Konversi ini sebagian besar berlangsung di paru-paru, ketika darah mengalir

melalui pembuluh-pembuluh darah kapiler paru. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim pengubah angiotensin (Angiotensin-Converting Enzyme/Ace), yang ditemukan secara ekstensif di endotelium pembuluh darah paru.



Angiotensin II merupakan zat vasokonstriktor yang sangat kuat dan berpengaruh signifikan terhadap fungsi peredaran darah. Meskipun demikian, Angiotensin II memiliki durasi keberadaan yang singkat dalam darah, hanya sekitar 1 hingga 2 menit, karena dengan cepat dinonaktifkan oleh berbagai enzim darah dan jaringan yang secara kolektif disebut angiotensinase. Selama persistensinya yang singkat dalam sirkulasi, Angiotensin II mengerahkan dua efek utama yang secara patofisiologis meningkatkan tekanan arteri:

1. Vasokonstriksi Sistemik Akut: Angiotensin II menyebabkan konstriksi intens pada arteriol, yang secara langsung meningkatkan resistensi perifer total. Peningkatan resistensi ini merupakan faktor utama dalam peningkatan tekanan arteri. Selain itu, konstriksi ringan pada vena turut terjadi, yang mendorong peningkatan aliran balik vena darah menuju jantung. Hal ini membantu jantung untuk memompa darah secara lebih efisien melawan peningkatan tekanan perifer.

2. Pengurangan Ekskresi Garam dan Air oleh Ginjal : Angiotensin II memainkan peran krusial dalam regulasi tekanan arteri melalui kemampuannya mengurangi ekskresi natrium (garam) dan air oleh ginjal. Akumulasi progresif natrium dan air ini secara bertahap meningkatkan volume cairan ekstraseluler tubuh, yang pada gilirannya secara progresif menaikkan tekanan arteri selama beberapa jam hingga hari berikutnya. Efek Angiotensin II pada ginjal secara kolektif menyebabkan retensi garam dan air melalui dua cara utama, serta beberapa mekanisme langsung lainnya:

1. Kerja Langsung pada Ginjal:

Angiotensin II secara langsung memengaruhi ginjal untuk menyebabkan retensi garam dan air. Mekanisme langsung ini diperkuat oleh dua aksi spesifik:

a. Konstriksi Arteriol Ginjal: Angiotensin II menyempitkan arteriol ginjal, yang secara efektif mengurangi aliran darah yang melewati ginjal. Aliran darah yang melambat ini mengakibatkan penurunan tekanan di dalam kapiler peritubular. Tekanan kapiler peritubular yang rendah memfasilitasi reabsorpsi cairan dari tubulus ginjal dengan lebih cepat dan efisien.

b. Aksi Langsung pada Sel Tubulus: Angiotensin II memiliki efek langsung yang penting pada sel-sel tubulus ginjal itu sendiri, secara signifikan meningkatkan kemampuan tubulus untuk mereabsorpsi natrium dan air kembali ke dalam sirkulasi.

2. Stimulasi Sekresi Aldosteron dari Kelenjar Adrenal:

Angiotensin II mendorong kelenjar adrenal untuk mengeluarkan hormon aldosteron. Aldosteron kemudian bekerja pada tubulus ginjal, khususnya tubulus kontortus distal dan duktus kolektivus, untuk meningkatkan penyerapan kembali natrium dan air. Peningkatan reabsorpsi ini lebih lanjut berkontribusi pada retensi garam dan air oleh tubuh.

Sebagai hasil gabungan dari seluruh efek tersebut, Angiotensin II secara substansial dapat mengurangi produksi urin oleh ginjal, terkadang hingga kurang dari seperlima dari volume normal. Mekanisme ini merupakan cara paling ampuh Angiotensin II dalam meningkatkan tekanan arteri, beroperasi melalui peningkatan volume cairan ekstraseluler secara bertahap. Salah satu fungsi terpenting sistem renin-angiotensin adalah memungkinkan seseorang mengonsumsi garam dalam jumlah sangat sedikit atau sangat banyak tanpa menyebabkan perubahan besar pada volume cairan ekstraseluler atau tekanan arteri. Dan angiotensin II dapat meningkatkan tekanan arteri dengan dua cara:

1. Dengan menyempitkan arteriol di seluruh tubuh, sehingga meningkatkan resistensi perifer total dan tekanan arteri
2. Dengan menyebabkan ginjal menahan garam dan air, hal ini juga menyebabkan hipertensi dan merupakan penyebab utama berlanjutnya tekanan darah tinggi dalam jangka panjang.¹⁶

2.7. Patogenesis & Patofisiologi

Interaksi antara faktor genetik dan lingkungan secara signifikan memengaruhi regulasi kardiovaskular, menyebabkan disregulasi pada berbagai sistem vital seperti sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), saraf otonom, dan sistem endotelin, termasuk efek presogenik berupa peningkatan sensitivitas natrium akibat disbiosis mikrobiota usus. Selain itu, sistem imun dan inflamasi memainkan peran patofisiologis krusial dalam regulasi tekanan darah, perkembangan hipertensi, dan kerusakan organ target, di mana stres oksidatif memicu

inflamasi dan aktivasi sel imun dengan produksi berlebihan spesies oksigen reaktif. Perubahan imunoinflamasi ini dipicu oleh kerentanan genetik, aktivasi neurohumoral, asupan garam, dan mikrobioma usus, dengan stres oksidatif sebagai dasar molekuler penghubung antara imunoinflamasi dan hipertensi, di samping perubahan metabolik. Pada akhirnya, peningkatan tekanan darah kronis menginduksi perubahan struktural pada jantung (hipertrofi ventrikel kiri), arteri besar (pengerasan), dan arteri kecil (peningkatan rasio dinding-lumen), yang pada fase lanjut semakin memperburuk kondisi tekanan darah.⁷

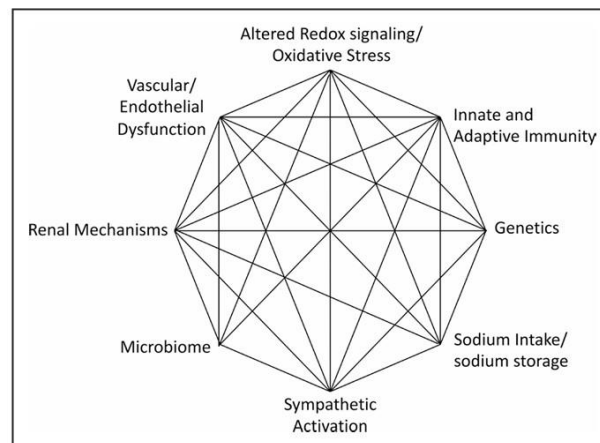


Figure 3. Mosaic Theories Proposed by Page.

A revised Mosaic Theory incorporating new understanding of cellular, environmental, and genetic mechanisms.

A. Peran Ginjal dan Volume Cairan Tubuh dalam Hipertensi

Curah jantung, yang merupakan hasil perkalian antara frekuensi denyut jantung dan volume sekuncup, dipengaruhi oleh aliran balik vena serta dikendalikan terutama oleh ginjal melalui pengaturan keseimbangan volume cairan tubuh. Ginjal memiliki setidaknya empat fungsi utama dalam hipertensi, salah satunya produksi renin. Renin, enzim yang memecah angiotensinogen menjadi angiotensin I dan selanjutnya menjadi angiotensin II oleh ACE, merupakan tahapan pembatas kecepatan aktivasi sistem renin-angiotensin (RAS). Pembentukan dan pelepasan renin oleh ginjal diatur ketat. Renin awalnya terbentuk sebagai prorenin inaktif, yang menjadi aktif setelah berikatan dengan reseptor prorenin.

Dalam kondisi normal, renin diproduksi hampir seluruhnya oleh sel jukstaglomerulus arteriol aferen sebagai respons terhadap penurunan tekanan perfusi, rendahnya natrium klorida di makula densa, atau peningkatan stimulasi saraf simpatik. Stimulasi simpatik berkepanjangan dapat mengubah sel otot polos vaskular menjadi penghasil renin, diatur oleh faktor transkripsi HMG-box terkait SRY (Sox)-6. Selain itu, sel utama *collecting duct* juga dapat memproduksi renin, sebagian akibat penurunan produksi NO. Saat terjadi stres oksidatif atau peningkatan filtrasi protein, tubulus proksimal juga dapat menjadi sumber produksi renin.

Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS), sebuah sistem endokrin utama yang berfungsi krusial dalam pengendalian tekanan darah melalui regulasi ginjal, adrenal, dan kardiovaskular. Patogenesis kerja RAAS dimulai ketika angiotensinogen, yang diproduksi oleh hati, diubah oleh renin. Renin sendiri disekresikan oleh aparatus jukstaglomerular ginjal sebagai respons terhadap perfusi glomerulus yang rendah, asupan garam yang berkurang, atau stimulasi saraf simpatik. Angiotensinogen yang telah diubah renin menjadi Angiotensin I, kemudian dikonversi menjadi Angiotensin II di paru-paru oleh enzim pengubah angiotensin (ACE). Angiotensin II adalah efektor utama yang berperan penting dalam peningkatan tekanan darah dan memengaruhi sistem kardiovaskular secara signifikan.

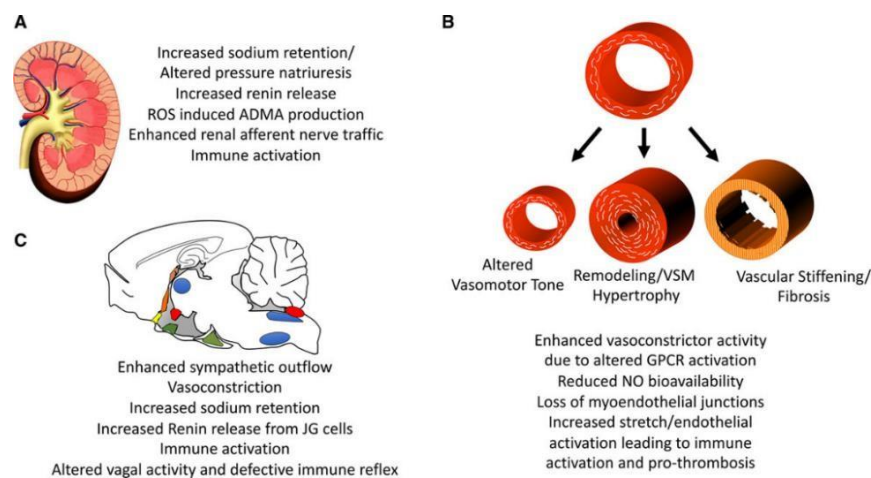
Angiotensin II mengarahkan aksinya dengan mengikat reseptornya di berbagai organ, secara langsung memicu vasokonstriksi, retensi air-natrium, dan remodelling miokard. Selain itu, pada ginjal, Angiotensin II merangsang sekresi aldosteron dari kelenjar adrenal, yang selanjutnya memperburuk retensi natrium dan air, sehingga semakin meningkatkan tekanan darah. Meskipun RAAS adalah regulator tekanan darah yang kuat, pada hipertensi esensial, sistem ini tidak selalu dianggap sebagai penyebab utama peningkatan tekanan darah, terutama pada pasien usia lanjut dan populasi tertentu dengan kadar renin dan Angiotensin II yang rendah, yang mana respons terhadap obat penghambat RAAS mungkin kurang optimal. Penting juga untuk diketahui adanya sistem renin-angiotensin lokal (epikrin dan parakrin) di ginjal, jantung, dan cabang arteri, yang berfungsi secara independen untuk mengatur aliran darah dan tekanan darah di tingkat regional.¹⁸

Peran kedua ginjal. Ginjal memiliki peran penting dalam regulasi tekanan darah, khususnya melalui mekanisme diuresis dan natriuresis yang dipicu oleh tekanan. Peningkatan tekanan darah akan meningkatkan tekanan interstisial di ginjal serta memengaruhi aktivitas transporter natrium. Di tubulus proksimal, terdapat penyesuaian terhadap transporter natrium seperti NHE3 (penukar natrium-hidrogen tipe 3) dan isoform 2 dari kotransporter natrium-fosfat. Pada kondisi hipertensi akut, transporter ini ditarik dari membran luminal dan dipindahkan ke bagian dasar mikrovili apikal, sehingga mereka tidak lagi berperan dalam proses reabsorpsi natrium. Namun, pada kondisi hipertensi kronis, terjadi adaptasi yang berbeda. Transporter natrium justru berpindah kembali ke mikrovili apikal, yang meningkatkan kembali kemampuan reabsorpsi natrium. Hal ini dapat menyebabkan retensi natrium dan air yang berkelanjutan, sehingga memperkuat atau mempertahankan kondisi hipertensi dalam jangka panjang.

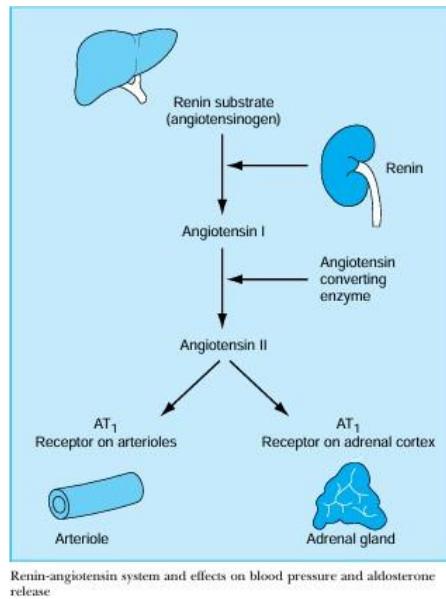
Peran ketiga ginjal dalam mekanisme hipertensi adalah memodulasi tonus saraf simpatis sistemik melalui pengiriman sinyal refleks yang berasal dari saraf aferen ginjal. Ginjal

memiliki peran ganda dalam memodulasi tonus saraf simpatis sistemik. Serabut saraf eferen ginjal membawa sinyal simpatis dari SSP menuju ginjal, meningkatkan reabsorpsi natrium di tubulus ginjal, merangsang pelepasan renin, serta meningkatkan tonus vasomotor. Sementara itu, serabut saraf aferen ginjal membawa sinyal dari ginjal menuju batang otak, tempat sinyal tersebut memicu refleksi yang meningkatkan aktivitas saraf simpatis eferen secara sistemik, berkontribusi pada peningkatan tekanan darah atau hipertensi.

Dalam konteks sistem saraf pusat, Angiotensin II (Ang II) adalah pemicu utama hipertensi melalui aktivasi saraf simpatis. Pada penderita hipertensi, peningkatan aktivitas saraf simpatis, kadar norepinefrin, dan vasokonstriksi yang dipicu katekolamin sering diamati. Ang II bersama spesies oksigen reaktif (ROS) di nukleus batang otak meningkatkan resistensi vaskular. Tonus simpatis secara umum memainkan peran penting dalam memodulasi hipertensi melalui peningkatan vasokonstriksi, remodelling vaskular, produksi renin yang dipicu reseptor adrenergik beta 1 di ginjal, peningkatan resorpsi natrium ginjal, serta memicu peradangan. Salah satu lokasi kunci inisiasi respons ini adalah lamina terminalis di bagian anterior ventrikel ketiga otak. Struktur ini, yang termasuk organ circumventricular dengan sawar darah-otak tidak sempurna, memungkinkan Ang II dan natrium dari darah secara langsung mengaktifkan neuron, memulai respons simpatis sentral yang menaikkan tekanan darah.



Peran penting keempat ginjal dalam hipertensi dengan mengaktifkan sistem imun. Hipertensi yang disebabkan oleh Angiotensin II mengaktifkan sel dendritik di ginjal, yang kemudian bermigrasi ke organ limfoid sekunder untuk mengaktifkan sel T, yang kembali ke ginjal. Denervasi ginjal dapat menghambat proses ini, menunjukkan bahwa saraf eferen ginjal mendorong pembentukan neoantigen. Selain itu, ginjal mengumpulkan sel T dengan reseptor sel T oligoklonal, yang mendukung perannya dalam pembentukan antigen.¹⁹



B. Asupan Garam dan Natrium

Pertama, pada individu sensitif garam, terjadi gangguan ekskresi garam ginjal serta ketidakmampuan dalam meregulasi resistensi vaskular secara tepat, menyebabkan tekanan darah sangat dipengaruhi oleh asupan garam. Hal ini mengindikasikan peran peningkatan vasokonstriksi, disfungsi endotel, dan kegagalan supresi sistem saraf simpatik.

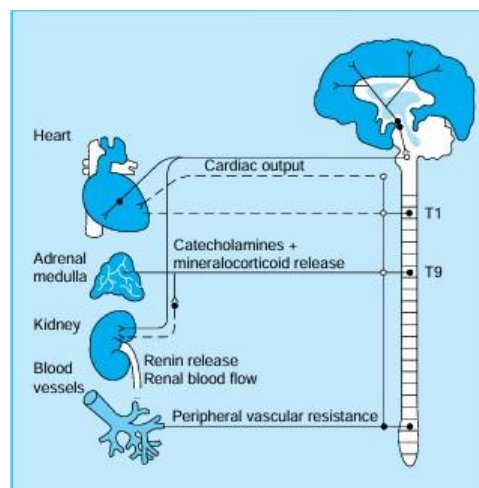
Kedua, natrium dapat terakumulasi di interstitium kulit dan jaringan lain dalam kompleks dengan proteoglikan sebagai reservoir, yang meskipun mengurangi dampak langsung pada volume intravaskular, tetap meningkatkan risiko hipertensi. Akumulasi natrium dalam jaringan ini lebih lanjut mengaktifkan sel imun, seperti sel T untuk memproduksi sitokin IL-17A yang memicu remodelling vaskular, disfungsi endotel, dan retensi natrium ginjal. Natrium juga mendorong transformasi monosit menjadi sel dendritik yang menghasilkan sitokin inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan IL-1 β . Efek natrium pada sel imun ini dimediasi oleh serum glukokortikoid kinase 1 (SGK1), yang berperan dalam respons hipertensi.

Ketiga, akumulasi garam dalam tubuh secara tidak langsung meningkatkan volume cairan ekstraseluler melalui dua alasan dasar: peningkatan osmolalitas cairan memicu rasa haus sehingga individu minum lebih banyak air, dan juga merangsang sekresi hormon antidiuretik (ADH) oleh hipofisis posterior. ADH menyebabkan ginjal menyerap kembali lebih banyak air, mengurangi volume urin namun meningkatkan volume cairan ekstraseluler. Oleh karena itu, jumlah garam yang terakumulasi menjadi penentu utama volume cairan ekstraseluler, dan peningkatan kecil volume ini dapat secara signifikan menaikkan tekanan arteri.¹⁶

C. Disregulasi simpatis

Sistem saraf ini secara normal fundamental dalam pengaturan tekanan darah jangka pendek, memengaruhi konstriksi dan dilatasi arteriol sebagai respons terhadap stres dan aktivitas fisik. Namun, disregulasi simpatis merupakan penyebab signifikan peningkatan tekanan darah kronis. Meskipun bukti tidak secara langsung mengidentifikasi epinefrin atau norepinefrin sebagai penyebab utama hipertensi, efektivitas terapi penghambat sistem saraf ini dalam menurunkan tekanan darah menegaskan peran krusialnya dalam manajemen tekanan darah.

Peningkatan aktivitas saraf simpatis yang berlebihan mengarah pada sejumlah perubahan patofisiologis, meliputi peningkatan curah jantung, peningkatan tonus vaskular sistemik, dan peningkatan kadar katekolamin plasma. Pada pasien hipertensi, hal ini termanifestasi sebagai peningkatan aktivitas saraf simpatis otot dan respons barorefleks yang menurun. Kondisi 'overdrive' simpatis ini secara esensial meningkatkan resistensi perifer total dan fungsi vasokonstriksi, yang secara langsung berkontribusi pada kenaikan tekanan darah arteri. Lebih jauh lagi, disregulasi simpatis bukan hanya penyebab peningkatan tekanan darah, tetapi juga secara aktif mendorong kerusakan organ target terkait hipertensi, seperti hipertrofi dan disfungsi ventrikel kiri, perkembangan gagal jantung kongestif, serta insufisiensi ginjal. Perlu dicatat bahwa hipertensi juga dapat melibatkan interaksi kompleks antara sistem saraf otonom dan sistem renin-angiotensin, serta faktor-faktor lain termasuk penanganan natrium dan hormon.^{18,20}



The autonomic nervous system and its control of blood pressure. Reproduced with permission from Swales JD, Sever PS, Platt WS. *Clinical atlas of hypertension*. London: Gower Medical, 1991.

D. Peran ROS dalam Hipertensi

Stres oksidatif, yang disebabkan oleh gangguan keseimbangan antara sintesis dan akumulasi ROS dengan kemampuan detoksifikasi sistem biologis, memainkan peran krusial dalam perkembangan dan perburukan hipertensi. ROS, yang produksinya dapat meningkat signifikan akibat stresor lingkungan atau xenobiotik, secara langsung memicu vasokonstriksi, mengubah kaliber dan reaktivitas vaskular, serta berkontribusi pada pengerasan vaskular dan remodelling mikroarteriol.

Dalam konteks ginjal, ROS tidak hanya meningkatkan penyerapan natrium (yang pada gilirannya meningkatkan volume cairan dan curah jantung), tetapi juga mengaktifkan saraf aferen ginjal dan meningkatkan kadar ADMA (asymmetric dimethylarginine), yang menghambat fungsi endotel dan vasodilatasi. Pada individu yang sensitif terhadap garam, ROS yang diperburuk oleh asupan garam tinggi dapat memperburuk hipertensi dengan mengurangi kemampuan menurunkan resistensi vaskular.

Selain itu, ROS terlibat dalam aktivasi metaloproteinase matriks (MMPs), khususnya MMP-2, yang mendorong remodelling jaringan arterial maladaptif. MMP-2 merusak kolagen dan elastin, protein matriks ekstraseluler esensial, memicu migrasi dan proliferasi sel otot polos vaskular (VSMC) ke fenotipe pro-inflamasi, serta dapat memecah VEGFR-2 dan eNOS pada sel endotel, menyebabkan vasokonstriksi dan rarefaksi kapiler. ROS juga memengaruhi kontrol saraf dengan meningkatkan penembakan neuron di pusat otak seperti organ subfornikal dan batang otak.

Secara intrarenal, sel tubulus proksimal ginjal dapat mengambil albumin teroksidasi, yang mengaktifkan sistem renin-angiotensin (RAS) lokal melalui jalur NADPH oksidase, protein kinase C, NF κ B, dan AP-1. Aktivasi ini meningkatkan produksi Angiotensin II (Ang II) yang selanjutnya menyebabkan peradangan dan fibrosis ginjal. Jalur ROS ini merupakan penghubung penting antara hipertensi, stres oksidatif sistemik, proteinuria, dan aktivasi RAS intrarenal, yang secara kolektif merusak ginjal serta memperburuk sensitivitas terhadap garam dan hipertensi. Peran antioksidan, misalnya yang ditingkatkan oleh diet LCHF melalui aktivasi jalur Nrf2, berpotensi mengurangi remodelling vaskular akibat hipertensi dengan mengganggu jalur-jalur ROS ini.^{18,21}

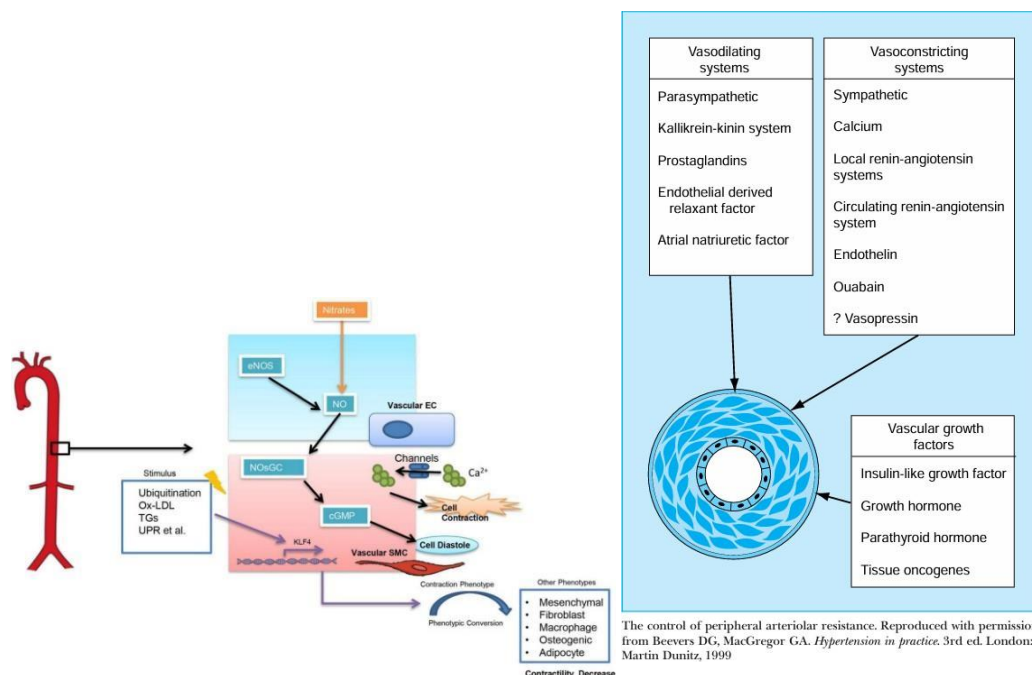
E. Disfungsi endotel

Sel endotel vaskular memiliki peran sentral dalam pengaturan kardiovaskular melalui produksi agen vasoaktif seperti oksida nitrat (vasodilator) dan endotelin (vasokonstriktor). Disfungsi endotelium, yang terkait dengan gangguan keseimbangan agen vasoaktif ini, telah terbukti berhubungan dengan hipertensi esensial pada manusia. Meskipun terapi antihipertensi

dapat mengembalikan produksi oksida nitrat yang terganggu, pemulihan relaksasi vaskular yang bergantung pada endotelium atau respons terhadap agonis endotel sulit dicapai, menunjukkan bahwa disfungsi endotel bersifat primer dan cenderung ireversibel setelah hipertensi berkembang.

Pada pasien hipertensi, ditemukan kelainan yang saling terkait pada dinding pembuluh darah (disfungsi/kerusakan endotel), komponen darah (aktivasi trombosit, gangguan fibrinolisis), serta aliran darah. Kelainan-kelainan ini menciptakan keadaan protrombotik atau hiperkoagulasi, yang berhubungan erat dengan kerusakan organ target dan prognosis jangka panjang. Selain itu, kekakuan arteri, yaitu penurunan elastisitas dan distensibilitas arteri, sangat berkorelasi dengan peningkatan risiko hipertensi esensial, khususnya hipertensi sistolik terisolasi, dan sebaliknya, peningkatan tekanan darah sistolik juga dapat memperburuk kekakuan arteri. Kekakuan arteri dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis:

1. Kekakuan arteri fungsional terkait dengan fungsi kontraktile sel otot polos vaskular (VSMC), yang dipengaruhi oleh peningkatan konsentrasi ion kalsium intraseluler (Ca^{2+}) dan jalur nitrat oksida (NO)-guanilat siklase sensitif nitrit oksida (NOsGC)-cGMP.
2. Kekakuan arteri struktural lebih dipengaruhi oleh usia, hiperlipidemia, dan diabetes melitus. Ini ditandai oleh gangguan elastin, pengendapan kolagen, serta perubahan komposisi matriks ekstraseluler, yang secara langsung berkontribusi pada peningkatan resistensi vaskular dan dampaknya terhadap hipertensi..^{18,20}



F. Mekanisme Peradangan dan Imun pada Hipertensi

Peran krusial sel imun dan peradangan sistemik dalam patogenesis hipertensi. Baik sel imun bawaan maupun adaptif berperan aktif dalam perkembangan hipertensi, bermigrasi ke jaringan ginjal dan pembuluh darah untuk melepaskan sitokin, spesies oksigen reaktif (ROS), serta metaloproteinase yang memengaruhi fungsi dan struktur organ. Peradangan sistemik ini, yang erat kaitannya dengan resistensi insulin dan sindrom metabolik (dengan adiposit visceral memproduksi adipokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan hs-CRP), menjadi pendorong utama berbagai aspek patogenesis hipertensi.

Salah satu sitokin sentral adalah IL-17A, yang diproduksi oleh sel T, limfosit bawaan, dan sel tubulus ginjal. IL-17A memengaruhi penanganan natrium ginjal, memodulasi natriuresis tekanan, serta merangsang produksi superoksida di pembuluh darah, menghambat NOS endotel, dan menyebabkan vasokonstriksi, yang dalam jangka panjang mendorong fibrosis vaskular dan mengurangi elastisitas pembuluh darah. Sebaliknya, sel T regulator dan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 memiliki efek antihipertensi, sebagian dengan melawan IL-17A.

Aktivasi sel imun dalam hipertensi juga dipromosikan oleh ROS dalam sel penyaji antigen, yang menghasilkan isolevuglandin pemicu aktivasi sel T CD8⁺ dan CD4⁺. Selain itu, aliran simpatis yang berlebihan memperburuk aktivasi sel T, dengan tonus simpatis ginjal memengaruhi pergerakan sel imun ke ginjal. Di tingkat vaskular, akumulasi sel T di lemak perivaskular dan adventisia, serta aktivasi endotelium pada hipertensi, memfasilitasi transmigrasi monosit menjadi makrofag inflamasi dan sel dendritik. Sel-sel ini kemudian menghasilkan sitokin (misalnya, IL-6, IL-23, IL-1 β) yang semakin mengaktifkan sel T. Stres oksidatif, peregangan sel endotel, dan hilangnya NO semakin meningkatkan interaksi antara endotel dan leukosit, memicu peradangan lokal.

Proses peradangan kronis ini berdampak pada jaringan ginjal (menyebabkan glomerulosklerosis, aktivasi RAAS, dan fibrosis vaskular) serta dinding pembuluh darah (menyebabkan disfungsi glikokaliks akibat hiperglikemia atau stres oksidatif, yang mengurangi produksi NO dan meningkatkan deposisi kolesterol LDL, berujung pada ateroma dan kerusakan vaskular). Interaksi kompleks antara vaskular dan imun ini mencerminkan multifaktorialnya hipertensi. Diet rendah karbohidrat tinggi lemak (LCHF) telah terbukti mengurangi peradangan dengan memodulasi produksi sitokin pro- dan anti-inflamasi.^{18,21}

G. Pengaruh Genetik

Perubahan genetik dalam hipertensi melibatkan mutasi gen tunggal yang dapat menyebabkan kondisi seperti sindrom Liddle, pseudohiperaldosteronisme, adenoma penghasil

aldosteron, dan mutasi reseptor mineralokortikoid. Selain itu, polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) yang umum, meskipun tidak mengubah fungsi protein, juga berkontribusi terhadap hipertensi. Lebih dari 1.000 SNP terkait hipertensi telah diidentifikasi melalui studi asosiasi genom, dan meskipun dampaknya kecil pada tekanan darah individu, kombinasi beberapa SNP dalam skor risiko poligenik (PRS) dapat meningkatkan variabilitas tekanan darah hingga 13 mmHg. PRS ini dapat memprediksi risiko hipertensi dini, dengan individu yang memiliki PRS tinggi memiliki hampir tiga kali lipat risiko lebih besar untuk mengembangkan hipertensi.

Namun, genetika saja tidak cukup menjelaskan variasi tekanan darah, yang menunjukkan peran faktor lain seperti modifikasi epigenetik. Beberapa bukti menunjukkan bahwa mekanisme epigenetik berperan dalam hipertensi esensial. Metilasi DNA yang tersebar di seluruh genom telah dikaitkan dengan kerentanannya terhadap hipertensi. Selain itu, metilasi RNA, seperti N6-metiladenosin (m6A), juga terkait dengan tekanan darah, dengan sekitar 10% SNP m6A berhubungan dengan penyakit arteri koroner atau stroke.^{18,19}

H. Keluaran jantung dan resistensi perifer

Pemeliharaan tekanan darah normal bergantung pada keseimbangan antara curah jantung dan resistensi vaskular perifer (PVR). PVR terutama ditentukan oleh arterioli kecil yang kontraksi sel otot polosnya dipengaruhi konsentrasi kalsium intraseluler, yang menjelaskan efek obat penghambat saluran kalsium. Konstriksi otot polos yang berkepanjangan dapat menyebabkan perubahan struktural seperti penebalan dinding arterioli, yang dapat berujung pada peningkatan PVR ireversibel. Pada tahap awal hipertensi, peningkatan tekanan darah mungkin lebih disebabkan oleh peningkatan curah jantung akibat aktivitas simpatis berlebihan, sebelum PVR meningkat sebagai respons kompensasi. Sistem saraf simpatis (SNS) berperan krusial dalam perkembangan dan pemeliharaan hipertensi. Stimulasi simpatis pada jantung, pembuluh darah perifer, dan ginjal meningkatkan curah jantung, resistensi vaskular, dan retensi cairan. Kondisi 'overdrive' simpatis sering disertai tonus parasimpatis yang rendah dan peningkatan spillover norepinefrin. Sistem saraf simpatis ginjal berperan sentral melalui jalur eferen (meningkatkan pelepasan renin, mengaktifkan RAAS, meningkatkan retensi natrium dan air, serta menurunkan aliran darah ginjal) dan jalur aferen (memperburuk aktivitas simpatis sistemik dan mempertahankan tekanan darah tinggi).

Disfungsi endotel, yaitu ketidakseimbangan produksi agen vasoaktif seperti oksida nitrat (NO) dan endotelin, sangat terkait dengan hipertensi esensial dan cenderung bersifat primer serta ireversibel setelah hipertensi berkembang. Disfungsi ini berkontribusi pada kondisi protrombotik dan kerusakan organ target. Selain itu, kekakuan arteri, penurunan

elastisitas pembuluh darah, merupakan faktor risiko utama hipertensi sistolik. Kekakuan dapat bersifat fungsional (terkait kontraktilitas sel otot polos vaskular yang dipengaruhi Ca^{2+} dan jalur NO-cGMP) atau struktural (dipengaruhi usia, hiperlipidemia, diabetes, melibatkan gangguan elastin, pengendapan kolagen, dan perubahan matriks ekstraseluler). Faktor-faktor vasorelaksasi lainnya seperti ROS dan mikropartikel endotelial juga berkontribusi pada stres oksidatif dan peradangan vaskular yang memperburuk disfungsi endotel.

Dalam hal zat vasoaktif, endotelin merupakan vasokonstriktor kuat dari sel endotel yang mempertahankan tonus vaskular, meskipun kadar plasmanya normal pada hipertensi esensial, menunjukkan perannya lebih spesifik pada jenis hipertensi tertentu. Sebaliknya, bradikinin, peptida vasodilatori, terbukti mengurangi tekanan darah melalui vasodilatasi dan peningkatan natriuresis/diuresis, menjelaskan sebagian efek hipotensi penghambat ACE. Peptida natriuretik atrium (ANP) juga berfungsi menyeimbangkan aktivitas SNS dan RAAS, menyebabkan natriuresis dan diuresis sebagai respons terhadap kelebihan hemodinamik, sehingga menurunkan tekanan darah.^{18,22}

I. Zat vasoaktif

Bradikinin, sebuah vasodilator kuat, dinonaktifkan oleh enzim pengubah angiotensin (ACE). Oleh karena itu, penghambat ACE memberikan efek antihipertensi sebagian dengan menghalangi inaktivasi bradikinin. Dalam hipertensi, meskipun pembuluh darah terpapar tekanan tinggi, komplikasi utama seperti stroke dan infark miokard justru lebih sering bersifat trombotik daripada hemoragik, sebuah fenomena yang dikenal sebagai paradoks trombotik hipertensi.

Endotelin, vasokonstriktor yang diproduksi oleh endotel, dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah yang sensitif terhadap garam dan mengaktifkan sistem renin-angiotensin lokal. Sebaliknya, oksida nitrat, peptida relaksan yang juga diproduksi oleh endotelium, menyebabkan vasodilatasi dengan berdifusi ke otot polos pembuluh darah. Selanjutnya, peptida natriuretik atrium (ANP), yang disekresikan sebagai respons terhadap peningkatan volume darah, berfungsi sebagai diuretik alami dengan meningkatkan ekskresi natrium dan air dari ginjal; kerusakan pada sistem ini dapat menyebabkan retensi cairan dan hipertensi.

Di sisi lain, pengangkutan natrium melalui dinding sel otot polos pembuluh darah sangat berhubungan dengan pengangkutan kalsium, yang memengaruhi tekanan darah. Ouabain, zat mirip steroid alami, dipercaya dapat mengganggu pengangkutan natrium dan kalsium ini, sehingga memicu vasokonstriksi.²⁰

J. Resistensi Insulin

Resistensi insulin dapat menyebabkan hipertensi melalui disregulasi metabolik dan hormonal. Secara metabolik, resistensi insulin berkontribusi pada peningkatan kadar glukosa dan asam lemak bebas (FFA) dalam sirkulasi, yang memicu akumulasi lemak visceral. Kondisi ini meningkatkan respons otot polos vaskular terhadap katekolamin yang beredar, secara langsung menaikkan tekanan darah arteri. Secara hormonal, resistensi insulin seringkali dikaitkan dengan peningkatan kadar kortisol akibat stres kronis. Kortisol, selain memperburuk resistensi insulin, juga meningkatkan sensitivitas otot polos vaskular terhadap katekolamin, turut berkontribusi pada kenaikan tekanan darah. Selain itu, resistensi insulin juga dikaitkan dengan disregulasi produksi adipokin yang dapat memengaruhi fungsi vaskular dan inflamasi.

Resistensi insulin (IR) merupakan salah satu etiologi penting dari hipertensi primer pada dewasa, dengan mekanisme yang mendasari peningkatan resistensi perifer total dan *preload* kardiovaskular. Salah satu mekanisme utama terkait IR adalah melalui pembentukan Advanced Glycation End Products (AGEs). Dalam kondisi resistensi insulin yang seringkali disertai hiperglikemia dan stres oksidatif jaringan, proses glikasi (penggabungan karbohidrat secara non-enzimatik ke protein, lipid, atau DNA) sangat dipercepat, menyebabkan akumulasi AGEs. Akumulasi AGEs ini secara signifikan berkontribusi pada hipertensi dengan memicu peningkatan kekakuan vaskular, peningkatan stres oksidatif (melalui penipisan antioksidan endogen dan penghambatan enzim antioksidan), serta disfungsi endotel yang mengurangi sintesis oksida nitrat (NO), memicu vasokonstriksi dan peningkatan resistensi perifer. Selain itu, AGEs secara langsung mengaktifasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), yang ditunjukkan dengan peningkatan ekspresi dan aktivitas komponen RAAS di ginjal, sehingga menyebabkan hipertrofi ginjal dan retensi garam, yang secara kolektif menaikkan tekanan darah.²¹

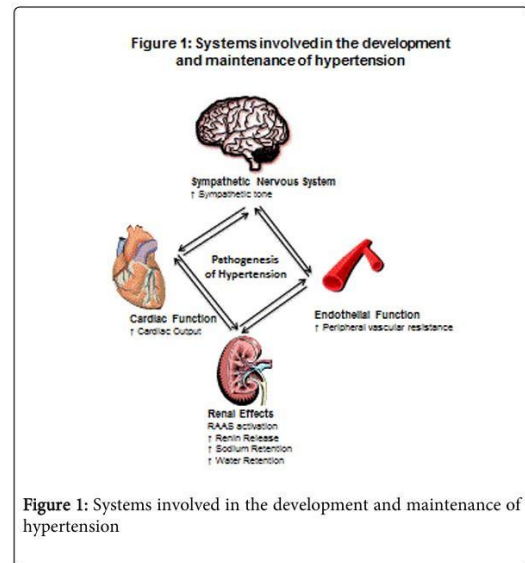
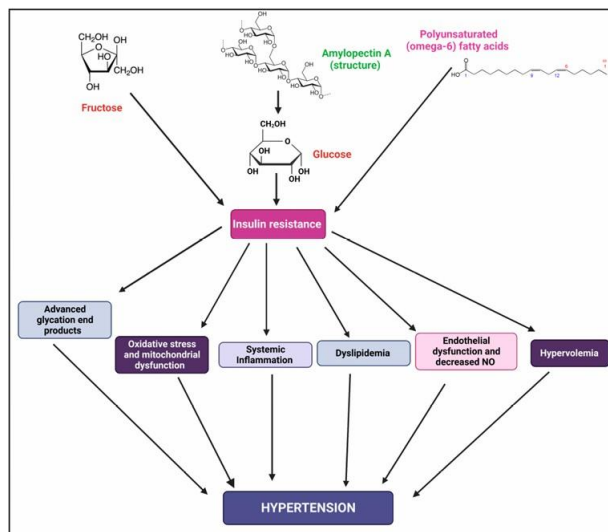
K. Peningkatan BB

Pada sebagian besar pasien, peningkatan berat badan dan gaya hidup yang kurang aktif merupakan pendorong utama perkembangan hipertensi, bahkan obesitas sendiri dapat menyebabkan hipertensi primer pada 65-75% populasi. Penurunan berat badan terbukti efektif menurunkan tekanan darah, menjadikannya langkah awal pengobatan sesuai pedoman klinis. Hipertensi terkait obesitas ditandai oleh beberapa karakteristik utama:

1. Peningkatan Curah Jantung: Sebagian diakibatkan oleh kebutuhan aliran darah tambahan untuk jaringan adiposa, serta peningkatan laju metabolisme dan pertumbuhan organ/jaringan yang meningkatkan aliran darah ke jantung, ginjal, saluran pencernaan, dan otot rangka.
2. Peningkatan Aktivitas Saraf Simpatis: Terutama terjadi di ginjal pasien obesitas. Meskipun penyebab pasti belum sepenuhnya dipahami, hormon seperti leptin yang dilepaskan sel lemak dapat merangsang hipotalamus, memengaruhi pusat vasomotor di medula otak, dan meningkatkan aktivitas simpatis.
3. Peningkatan Kadar Angiotensin II dan Aldosteron: Kadar hormon-hormon ini dapat meningkat dua hingga tiga kali lipat pada pasien obesitas, kemungkinan besar akibat stimulasi saraf simpatis yang meningkatkan pelepasan renin dari ginjal, membentuk Angiotensin II, yang kemudian merangsang pelepasan aldosteron dari kelenjar adrenal.
4. Gangguan Mekanisme Natriuresis Tekanan Ginjal: Menyebabkan ginjal tidak mampu mengeluarkan garam dan air secara adekuat kecuali pada tekanan arteri yang lebih tinggi atau jika fungsi ginjal membaik. Hal ini berarti penurunan tekanan darah secara sementara dapat mengakibatkan retensi garam dan air, meskipun terapi antihipertensi kronis yang efektif umumnya tidak menyebabkan retensi berlebihan karena meningkatkan natriuresis tekanan ginjal.¹⁶

L. Interaksi antara patogenesis hipertensi

Selain fungsi vaskular, asupan garam, aktivasi simpatik, genetika, mikrobioma, mekanisme ginjal, inflamasi dan stres oksidatif juga berperan. Kekakuan arteri secara langsung menyebabkan penurunan vasodilatasi, dan retensi air-natrium secara langsung menyebabkan peningkatan volume darah. Faktor-faktor tambahan seperti RAAS, sistem simpatis, dan gen memengaruhi vasodilatasi dan volume darah. Lebih jauh lagi, ada interaksi kompleks di antara faktor-faktor tersebut dalam patogenesis hipertensi. Sebagai faktor kongenital, gen dapat secara bersamaan memengaruhi RAAS, retensi air-natrium, kekakuan arteri dan saraf simpatis. Sementara itu, efek timbal balik juga ada antara RAAS, retensi air-natrium, kekakuan arteri, dan saraf simpatis.¹⁸



2.8. Manifestasi Klinis

Pasien dengan hipertensi seringkali tanpa gejala dan sering disebut sebagai *the silent killer*. Gejala/tanda-tanda hipertensi/penyakit yang hidup berdampingan seperti, nyeri dada, sesak napas, jantung berdebar, klaudikasi, edema perifer, sakit kepala, kabur penglihatan, nokturia, hematuria, pusing. Gejala yang menunjukkan hipertensi sekunder seperti, kelemahan otot/tetani, kram, aritmia (hypokalemia/aldosteronisme primer), paru edema (stenosis arteri ginjal), berkeringat, jantung berdebar, sering sakit kepala (pheochromocytoma), mendengkur, kantuk di siang hari (apnea tidur obstruktif), gejala yang menunjukkan penyakit tiroid.¹

Manifestasi klinis krisis hipertensi bervariasi dari satu individu ke individu lainnya; tanda dan gejala klinisnya berhubungan langsung dengan cedera endorgan yang dipicu. Manifestasi klinis yang paling sering adalah nyeri dada akut (27%), sesak napas (22%), dan gangguan neurologis (21%), infark serebral (24,5%), edema paru (22,5%), ensefalopati hipertensi (16,3%), dan gagal jantung kongestif (12%).²³

Manifestasi klinis krisis hipertensi antara lain adalah:

1. Hipertensi Emergensi

hipertensi emergensi memiliki gambaran klinis bervariasi, dari tanpa gejala hingga manifestasi kerusakan organ akut. Diagnosis cepat melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik, bahkan pada tekanan darah di bawah 180/120 mmHg, sangat krusial karena penanganan harus segera dimulai. Tanda-tanda kerusakan organ target akut yang harus diidentifikasi meliputi: gejala neurologis (cedera kepala, agitasi, kejang, defisit fokal, peningkatan TIK seperti mual/muntah), retinopati berat (grade III/IV), manifestasi

kardiovaskular (nyeri dada karena infark miokard/diseksi aorta, sesak napas akibat edema paru), kondisi terkait kehamilan seperti preeklamsia/eklamsia, serta status hiperadrenergik yang diinduksi obat tertentu. Presentasi klinis spesifik dari keadaan hipertensi emergensi, yaitu:

1. Hipertensi maligna

Hipertensi maligna adalah peningkatan tekanan darah berat secara tiba-tiba (biasanya >200/120 mmHg) yang terkait dengan retinopati bilateral lanjut (perdarahan, cotton wool spots, papil edema), vaskulitis nekrosis, trombi arteriolar dan proliferasi myointimal dengan nekrosis fibrinoid pada arteriol ginjal (fungsi ginjal yang memburuk, proteinuria dan hematuria), otak, retina (perdarahan, eksudat, papiloedema) dan organ lain, termasuk anemia hemolitik mikroangiopati.

2. Ensefalopati hipertensi

Peningkatan tekanan darah terkait dengan letargi, kejang, kebutaan kortikal dan koma yang tidak ada penjelasan lain.

3. Hipertensi mikroangiopati trombotik

Peningkatan tekanan darah berat terkait dengan hemolisis dan trombositopenia tanpa adanya penyebab lain dan membaik dengan terapi antihipertensi.

4. Peningkatan tekanan darah akut yang terkait dengan pendarahan otak, stroke akut, sindrom koroner akut, edema paru kardiogenik, diseksi aorta, pre eklamsia berat dan eklampsia.

Sedangkan hipertensi urgensi adalah tekanan darah tinggi yang tidak terkait dengan cedera organ akhir, tetapi pasien dapat mengeluh sakit kepala parah, dispnea, epistaksis dan kecemasan yang parah. ²

2. Hipertensi Urgensi

Tekanan darah tinggi adalah tidak terkait dengan cedera organ akhir, tetapi pasien dapat mengeluh sakit kepala parah, dispnea, epistaksis dan kecemasan yang parah. ¹⁰

2.9. Diagnosis

Sesuai dengan sebagian besar pedoman utama, hipertensi didiagnosis ketika tekanan darah sistolik (SBP) seseorang adalah ≥ 140 mm Hg dan/atau darah diastoliknya tekanan (DBP) adalah ≥ 90 mm Hg setelah pemeriksaan berulang karena variabilitas tekanan darah, harus dikonfirmasi oleh setidaknya dua hingga tiga kunjungan dengan interval 1–4 minggu, kecuali

nilai BP yang tercatat selama kunjungan pertama sangat meningkat ≥ 180 mmHg dan/atau diastolik ≥ 110 mmHg dan terdapat bukti penyakit kardiovaskular, termasuk adanya HMOD.^{1,7}

Table 1. Classification of Hypertension Based on Office Blood Pressure (BP) Measurement

Category	Systolic (mm Hg)		Diastolic (mm Hg)
Normal BP	<130	and	<85
High-normal BP	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	≥ 160	and/or	≥ 100

Table 2. Criteria for Hypertension Based on Office-, Ambulatory (ABPM)-, and Home Blood Pressure (HBPM) Measurement

	SBP/DBP, mm Hg
Office BP	≥ 140 and/or ≥ 90
ABPM	
24-h average	≥ 130 and/or ≥ 80
Day time (or awake) average	≥ 135 and/or ≥ 85
Night time (or asleep) average	≥ 120 and/or ≥ 70
HBPM	≥ 135 and/or ≥ 85

Jika hasil pengukuran awal tekanan darah sistolik (angka atas) di atas 160 mmHg dan/atau diastolik (angka bawah) di atas 100 mmHg, sebaiknya segera dilakukan pemeriksaan ulang dalam beberapa hari atau minggu, maksimal satu bulan, menggunakan ABPM atau HBPM. Apabila tekanan darah saat pemeriksaan awal sangat tinggi, yaitu di atas 180/110 mmHg, kita harus segera memastikan apakah ini kondisi darurat (*hipertensi emergensi*) yang memerlukan penanganan cepat di rumah sakit. Namun, jika tekanan darahnya sangat tinggi tapi bukan kondisi darurat, diagnosis tetap perlu dipastikan dengan cepat (sebaiknya dalam seminggu) sebelum memulai pengobatan.¹²

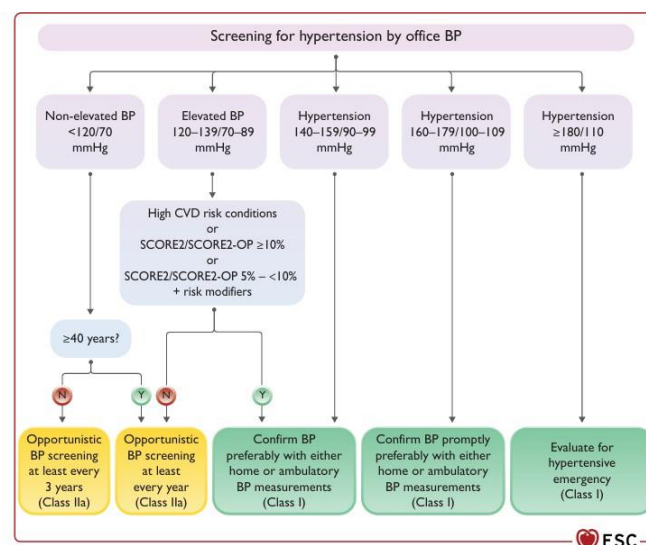
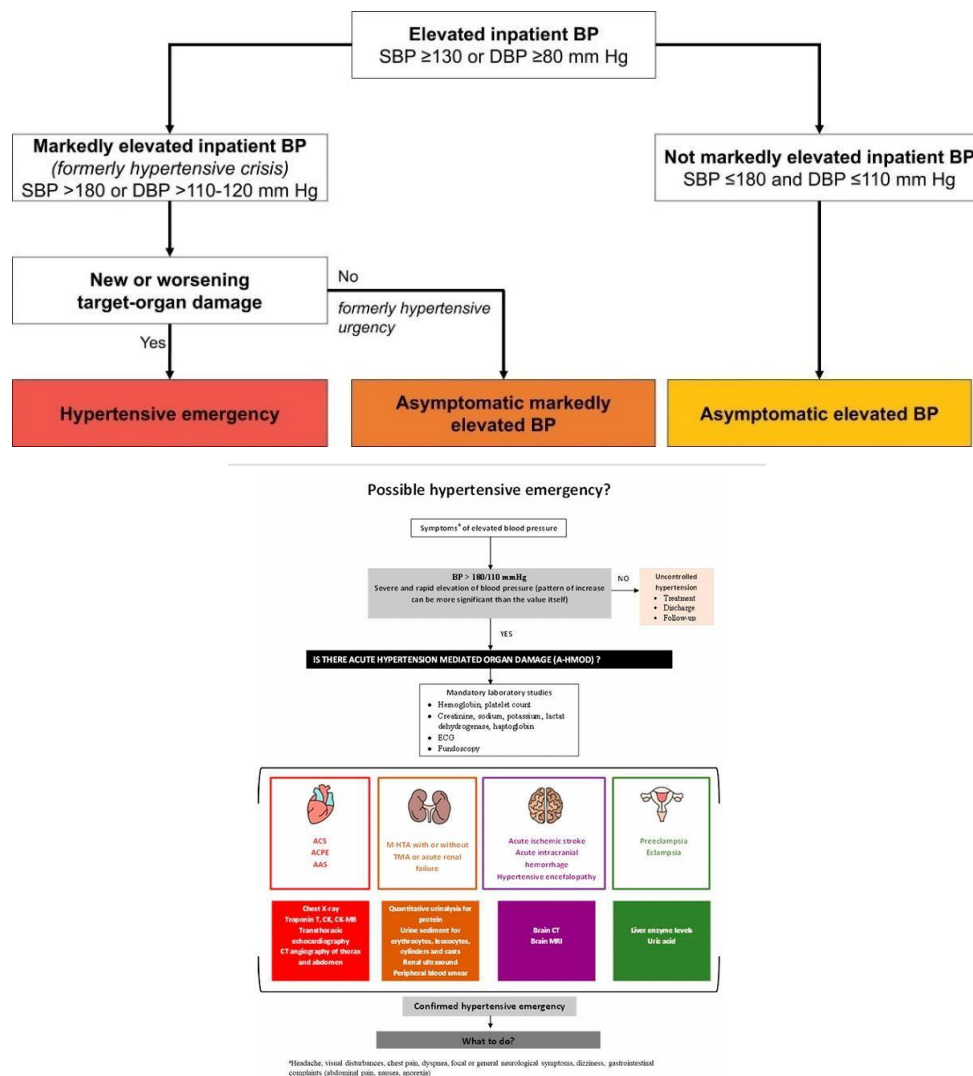


Figure 10 Protocol for confirming hypertension diagnosis. BP, blood pressure; CVD, cardiovascular disease; SCORE2, Systematic COronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic COronary Risk Evaluation 2–Older Persons.

Hipertensi sistolik terisolasi yang didefinisikan sebagai peningkatan SBP (≥ 140 mm Hg) dan DBP rendah (< 90 mm Hg) sering terjadi pada orang muda dan lanjut usia. Pada individu muda, termasuk anak-anak, remaja dan dewasa muda, hipertensi sistolik isolasi adalah bentuk hipertensi esensial yang paling umum. Namun, ini juga sangat umum terjadi pada orang tua, di mana ia mencerminkan kekakuan arteri besar dengan peningkatan tekanan denyut nadi (perbedaan antara SBP dan DBP).

Sedangkan diagnosis krisis hipertensi adalah ketika terjadi peningkatan mendadak tekanan darah sistolik (SBP) lebih dari 180 mmHg dan/atau peningkatan tekanan darah diastolik (DBP) lebih dari 120 mmHg. Hipertensi emergensi disertai cedera organ target yang baru berkembang, progresif, atau memburuk. Contoh cedera organ target meliputi ensefalopati hipertensi, perdarahan intraserebral, stroke iskemik akut, infark miokard akut, gagal ventrikel kiri akut dengan edema paru, angina tidak stabil, aneurisma aorta diseksi, gagal ginjal akut, dan eklampsia, sedangkan hipertensi urgensi tidak disertai dengan kerusakan target organ. Krisis hipertensi menimbulkan berbagai gejala yang merefleksikan keterlibatan organ. Gejala-gejala tersebut meliputi sakit kepala, gangguan penglihatan, nyeri dada, sesak napas, gejala neurologis seperti pusing, serta presentasi yang lebih tidak spesifik.^{5,9,12}



Sebagai langkah diagnosis, perlu dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang baik, yaitu:

1. Anamnesis

Hipertensi onset baru, durasi, kadar tekanan darah sebelumnya, obat antihipertensi saat ini dan sebelumnya, obat lain/obat, riwayat efek samping obat antihipertensi, kepatuhan terhadap pengobatan antihipertensi, intensensi sebelumnya dengan kontrasepsi oral atau kehamilan, faktor risiko seperti riwayat pribadi CVD (infark miokard, gagal jantung, stroke, serangan mikrofoni transien, diabetes, dislipidemia, penyakit ginjal kronis, status merokok, diet, asupan alkohol, aktivitas fisik, aspek psikososial, depresi), riwayat keluarga, gejala/tanda-tanda hipertensi/penyakit yang hidup berdampingan seperti, nyeri dada, sesak napas, jantung berdebar, klaudikasi, edema perifer, sakit kepala, penglihatan kabur, nokturia, hematuria, pusing, gejala yang menunjukkan hipertensi sekunder seperti, kelemahan otot/tetani, kram, aritmia (porkalemia/aldosteronisme primer), edema paru kilat (stenosis arteri ginjal), berkeringat, jantung berdebar, sering sakit kepala (pheochromocytoma), mendengkur, kantung siang hari (apnea tidur obstruktif), gejala yang menunjukkan penyakit tiroid.

TABLE 6. Medical and family history^a

Personal history • Time of the first diagnosis of hypertension, including records of any previous medical screening, hospitalization • Stable or rapidly increasing BP • Recordings of current and past BP values by self BP measurements • Current/past antihypertensive medications including their effectiveness and intolerance • Adherence to therapy • Previous hypertension in pregnancy/preeclampsia
Risk factors^b • Family history of hypertension, CVD, stroke or kidney disease • Smoking history • Dietary history, alcohol consumption • Lack of physical exercise/sedentary lifestyle • Weight gain or loss in the past • History of erectile dysfunction • Sleep history, snoring, sleep apnea (information also from partner) • Distress or eustress with job or at home (subjective stress level) • Long-term cancer survivor
History and symptoms of HMOD, CVD, stroke and kidney disease • Brain and eyes: headache, vertigo, syncope, impaired vision, TIA, sensory or motor deficit, stroke, carotid revascularization, cognitive impairment, memory loss, dementia (in older people) • Heart: chest pain, shortness of breath, edema, myocardial infarction, coronary revascularization, syncope, history of palpitations, arrhythmias (especially AF), heart failure • Kidney: thirst, polyuria, nocturia, hematuria, urinary tract infections • Peripheral arteries: cold extremities, intermittent claudication, pain-free walking distance, pain at rest, ulcer or necrosis, peripheral revascularization • Patient or family history of CKD (e.g. polycystic kidney disease)
History of possible secondary hypertension • Young onset of grade 2 or 3 hypertension (<40 years), or sudden development of hypertension or rapidly worsening BP in older patients • History of repetitive renal/urinary tract disease • Repetitive episodes of sweating, headache, anxiety or palpitations, suggestive of pheochromocytoma • History of spontaneous or diuretic-provoked hypokalemia, episodes of muscle weakness and tetany (hyperaldosteronism) • Symptoms suggestive of thyroid disease or hyperparathyroidism • History of or current pregnancy, postmenopausal status and oral contraceptive use or hormonal substitution
Drug treatments or use (other than antihypertensive drugs) • Recreational drug/substance abuse, concurrent therapies including nonprescription drugs, e.g. glucocorticoids, NSAIDs/COX-2 inhibitors, paracetamol (acetaminophen), immunosuppressive drugs, anticancer drugs, nasal vasoconstrictors

^aAdditional factors to be considered are listed in Table 2 (see Section 3.5).

Table 11. Features of Secondary Hypertension

Secondary Hypertension	Clinical History and Physical Examination	Basic Biochemistry and Urine Analysis	Further Diagnostic Tests
Renal parenchymal disease	Personal/familial history of CKD	- Proteinuria, hematuria, leukocyturia on dipstick urine analysis - Decreased estimated GFR	Kidney ultrasound
Primary aldosteronism	Symptoms of hypokalemia (muscle weakness, muscle cramps, tetany)	- Spontaneous hypokalemia or diuretic-induced hypokalemia on blood biochemistry (50%–60% of patients are normokalemic) - Elevated plasma aldosterone-renin activity ratio	- Confirmatory testing (eg, intravenous saline suppression test) - Imaging of adrenals (adrenal computed tomography) - Adrenal vein sampling
Renal artery stenosis	- Abdominal bruit - Bruits over other arteries (ie, carotid and femoral arteries) - Drop in estimated GFR >30% after exposure to ACE-inhibitors/ARBs - For suspected atherosclerotic RAS, history of flash pulmonary edema or history of atherosclerotic disease or presence of cardiovascular risk factors - For suspected fibromuscular dysplasia, young women with onset of hypertension <30 years	Decrease in estimated GFR	Imaging of renal arteries (duplex ultrasound, abdominal computed tomography or magnetic resonance angiograms depending on availability and patient's level of renal function)
Pheochromocytoma	- Headaches - Palpitations - Perspiration - Pallor - History of labile hypertension	- Increased plasma levels of metanephrines - Increased 24-hour urinary fractional excretion of metanephrines and catecholamines	Abdominal/pelvic computational tomography or MRI
Cushing's syndrome and disease	- Central obesity - Purple striae - Facial rubor - Signs of skin atrophy - Easy bruising - Dorsal and supraclavicular fat pad - Proximal muscle weakness	- Hypokalemia - Increased late-night salivary cortisol	- Dexamethasone suppression tests¹⁸ 24-hour urinary free cortisol - Abdominal/pituitary imaging
Coarctation of the aorta	- Higher blood pressure in upper than lower extremities - Delayed or absent femoral pulses		- Echocardiogram - Computational tomography angiogram - Magnetic resonance angiogram
Obstructive sleep apnea	- Increased BMI - Snoring - Daytime sleepiness - Gaspings or choking at night - Witnessed apnea during sleep - Nocturia		- Home sleep apnea testing (eg, level 3 sleep study) - Overnight polysomnography testing
Thyroid disease	- Symptoms of hyperthyroidism: heat intolerance, weight loss, tremor, palpitations - Symptoms of hypothyroidism: cold intolerance, weight gain, dry brittle hair	TSH, Free T4	

Pendekatan Diagnostik: Kehadiran satu atau lebih faktor risiko kardiovaskular tambahan secara proporsional meningkatkan risiko penyakit koroner, serebrovaskular, dan ginjal pada pasien hipertensi. Penilaian risiko yang andal dalam praktik sehari-hari dapat diperoleh dengan mempertimbangkan:

1. Faktor Risiko Lain: Termasuk usia (terutama minimal 65 tahun), jenis kelamin (pria memiliki risiko lebih tinggi daripada wanita), detak jantung saat istirahat (lebih dari 80 denyut/menit), peningkatan berat badan atau obesitas, keberadaan diabetes melitus, kadar LDL-kolesterol dan trigliserida yang tinggi, riwayat keluarga penyakit kardiovaskular (CVD), riwayat keluarga hipertensi, terjadinya menopause dini, kebiasaan merokok, serta faktor psikososial atau sosial ekonomi yang dapat memengaruhi kesehatan.
2. Kerusakan Organ Akibat Hipertensi (HMOD): kerusakan organ yang diakibatkan oleh tekanan darah tinggi yang berkepanjangan, seperti hipertrofi ventrikel kiri (LVH yang terdeteksi melalui EKG), penyakit ginjal kronis (CKD) sedang hingga berat (dengan laju filtrasi glomerulus estimasi [eGFR] kurang dari 60 ml/menit/1.73m²), dan indikator kerusakan organ lain yang dapat diukur.
3. Penyakit yang Sudah Ada: Adanya riwayat penyakit yang telah terdiagnosis juga meningkatkan risiko, seperti penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung (HF), stroke, penyakit vaskular perifer, fibrilasi atrium, dan penyakit ginjal kronis stadium 3 atau lebih tinggi.

Table 6. Simplified Classification of Hypertension Risk according to additional Risk Factors, Hypertension-Mediated Organ Damage (HMOD), and Previous Disease*

Other Risk Factors, HMOD, or Disease	High-Normal SBP 130–139 DBP 85–89	Grade 1 SBP 140–159 DBP 90–99	Grade 2 SBP ≥160 DBP ≥100	
No other risk factors	Low	Low	Moderate	High
1 or 2 risk factors	Low	Moderate	High	
≥3 risk factors	Low	Moderate	High	High
HMOD, CKD grade 3, diabetes mellitus, CVD	High	High	High	

*Example based on a 60 year old male patient. Categories of risk will vary according to age and sex.

2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik menyeluruh dapat membantu konfirmasi,

1. Sirkulasi dan jantung seperti, denyut nadi/ritme/karakter, denyut nadi/tekanan vena jugularis, detak puncak, jantung ekstra suara, krek basal, edema perifer, lebam (ca tiroid, perut, femoralis), penundaan radio-femoralis.
2. Organ/sistem lain: Ginjal yang membesar, JVP leher, circumference >40 cm (apnea tidur obstruktif), tiroid membesar, peningkatan indeks massa tubuh (BMI)/lingkar pinggang, timbunan lemak dan berwarna striae (penyakit/sindrom Cushing).

TABLE 7. Comprehensive physical examination for hypertension^a

Body habitus
• Weight and height measured on a calibrated scale, with calculation of BMI
• Waist circumference
Signs of hypertension-mediated organ damage
• Neurological examination and cognitive status
• Fundoscopic examination for hypertensive retinopathy in emergencies
• Auscultation of heart and carotid arteries
• Palpation of carotid and peripheral arteries
• Ankle-brachial index
Signs of secondary hypertension (Section 6)
• Skin inspection: café-au-lait patches of neurofibromatosis (pheochromocytoma)
• Kidney palpation for signs of renal enlargement in polycystic kidney disease
• Auscultation of heart and renal arteries for murmurs or bruits indicative of aortic coarctation, or renovascular hypertension
• Signs of Cushing's disease or acromegaly
• Signs of thyroid disease

^aCan be adapted according to the clinical circumstance.

3. Investigasi Laboratorium dan EKG

1. Tes darah: Natrium, kalium, kreatinin serum dan perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR). Jika tersedia, profil lipid dan glukosa puasa.
2. Tes urin: Tes urin dipstick.
3. EKG 12 lead: Deteksi fibrilasi atrium, kiri hipertrofi trikular (LVH), penyakit jantung iskemik.

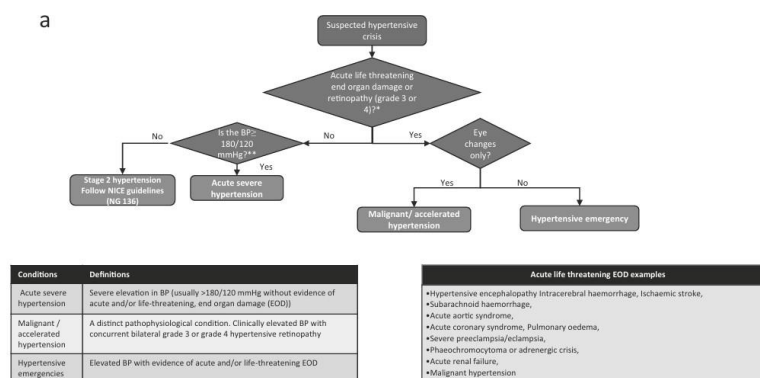
Diagnostik Tambahan Investigasi tambahan bila diindikasikan dapat dilakukan untuk menilai dan mengkonfirmasi kecurigaan HMOD, gangguan eksistensi berdampingan atau/dan hipertensi sekunder.

- a) Ekokardiografi: LVH, disfungsi sistolik/diastolik, pelebaran atrium, koarktasi aorta.

- b) USG karotis: Plak (aterosklerosis), stenosis.
- c) Ginjal/arteri ginjal dan pencitraan adrenal: Ultrasound/arteri ginjal Dupleks; CT-/MR-angiografi: penyakit parenkim ginjal, stenosis arteri ginjal, lesi adrenal, patologi perut lainnya.
- d) Fundoskopi: Perubahan retina, perdarahan, edema papill, tortuositas, menggigit.
- e) CT / MRI otak: Otak iskemik atau hemoragik di jari karena hipertensi. Tes Fungsional dan Investigasi Laboratorium Tambahan
- f) Indeks pergelangan kaki-brakial: Penyakit arteri perifer (ekstremitas bawah).
- g) Pengujian lebih lanjut untuk hipertensi sekunder jika dicurigai: Rasio aldosteron-renin, nefrin bebas plasma, kortisol saliva larut malam, atau tes skrining lainnya untuk kelebihan kortisol.
- h) Rasio albumin/kreatinin urin
- i) Kadar asam urat serum (s-UA)
- j) Tes fungsi hati

TABLE 23. Diagnostic work-up of hypertension emergencies and urgencies

Common tests
Fundoscopy
ECG 12 leads
Hemoglobin, platelet count, fibrinogen, peripheral smear
Creatinine, eGFR, electrolytes, LDH, haptoglobin
UACR, urine microscopy for red blood cells, leucocytes and/or casts
Pregnancy test in women of child-bearing age
Specific tests
Troponin, (suspected HF and/or acute coronary syndrome) NT-proBNP
Chest X-ray or ultrasound (pulmonary congestion and fluid overload)
Echocardiography (heart failure, acute ischemia, aortic dissection)
CT angiography of thorax and/or abdomen in suspected aortic disease (aortic dissection)
CT or MRI brain (nervous system involvement)
Kidney ultrasound (renal impairment or suspected renal artery stenosis)
Urine drug collection (cocaine or methamphetamine use)



*Examination and Investigations (remember acute end organ damage can occur at lower BP values): Confirm hypertension – measurements in both arms using correct sized upper arm cuff. Manual BP if necessary. Repeat BP (initial resolution of pain/stress) Check pulse delays, cardiac murmurs, carotid bruit, renal artery bruit, signs of heart failure, complete neurological examination, fundoscopy, full blood count, renal function tests, bicarbonate, chest x ray, electrocardiogram, urinalysis for protein and blood (check adherence to medications, pregnancy test in relevant populations) Consider special tests including bedside echocardiogram and BNP/ NT pro BNP (if suspected heart failure), troponin if suspicious for acute coronary syndrome, CT head if any neurology, CT aorta if any chest pain suspicious for aortic pathology, urine toxicology screen for drugs of abuse. **Diastolic >110 mmHg has also been considered a cut off in some guidelines. For suggestions on specific therapy please see Table1.

2.10. Tatalaksana

A. Farmakoterapi

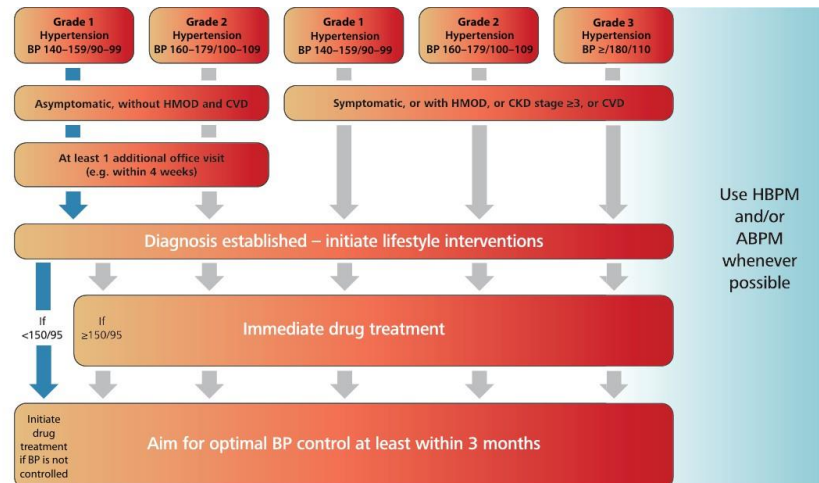


FIGURE 9 Diagnosis by office BP and initial management of hypertension.

Menurut pedoman ESC/ESH 2018, tujuan utama pengobatan hipertensi adalah menurunkan tekanan darah (BP) menjadi di bawah 140/90 mmHg pada semua pasien. Jika pasien bisa mentoleransi pengobatan dengan baik (tidak mengalami efek samping yang berat), maka target bisa diturunkan lebih lanjut menjadi sekitar 130/80 mmHg atau sedikit lebih rendah. Namun, ada beberapa hal penting yang perlu diperhatikan:

- Pada kondisi tertentu seperti penyakit ginjal kronis (CKD), belum ada bukti kuat bahwa menurunkan tekanan darah terlalu rendah memberikan manfaat tambahan.
- Tekanan darah tidak disarankan diturunkan hingga di bawah 120/70 mmHg, karena:
 - Bukti manfaatnya tidak konsisten,
 - Risiko efek samping meningkat,
 - Bisa menyebabkan pasien berhenti minum obat
 - Akhirnya justru bisa meningkatkan risiko serangan jantung atau stroke.

Penggunaan terapi kombinasi dalam bentuk satu pil tunggal atau single pill combination (SPC) sangat dianjurkan dalam pedoman ESC/ESH. Alasannya adalah karena jumlah pil yang lebih sedikit membuat pasien lebih mudah untuk patuh terhadap pengobatan yang diberikan. Peningkatan kepatuhan ini secara langsung berkaitan dengan keberhasilan dalam mengendalikan tekanan darah. Strategi pengobatan hipertensi sangat menganjurkan penggunaan terapi kombinasi untuk sebagian besar pasien dengan tujuan untuk meningkatkan kontrol tekanan darah, mendukung ketahanan jangka panjang terhadap pengobatan melalui penggunaan kombinasi pil tunggal, dan direkomendasikan sebagai terapi awal. Namun, ada kondisi tertentu di mana terapi satu obat (monoterapi) bisa dipertimbangkan, yaitu bagi pasien yang lemah dan sangat tua (karena risiko hipotensi yang lebih besar), pasien berisiko sangat tinggi dengan tekanan darah normal tinggi (dimana penurunan tekanan darah kecil dari

monoterapi sudah cukup), serta pasien hipertensi tingkat 1 berisiko rendah dengan tekanan darah yang hanya sedikit di atas ambang batas pengobatan obat.

Terdapat lima kelas obat utama yang direkomendasikan yaitu, ACE Inhibitors (ACEI), Angiotensin Receptor Blockers (ARB), Calcium Channel Blockers (CCB), diuretik tipe thiazide/thiazide-like, dan Beta-blocker (BB). Kelima golongan obat utama pada prinsipnya dapat dikombinasikan satu sama lain, kecuali kombinasi ACEi dan ARB. Rekomendasi utama saat ini adalah mendasarkan pengobatan hipertensi pada kombinasi penghambat RAS (ACEi atau ARB) dengan Calcium Channel Blocker (CCB).

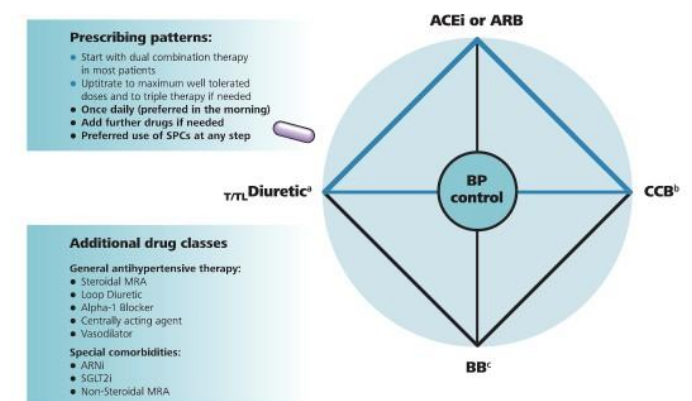


FIGURE 11 Drug classes for BP-lowering therapy. (a) Use of Diuretics: Consider transition to Loop Diuretic if eGFR is between 30 to 45 mL/min/1.73 m². If eGFR <30 mL/min/1.73 m² use Loop Diuretic. (b) Non-DHP CCB should not be combined with BB. (c) BB should be used as guideline directed medical therapy in respective indications or considered in several other conditions (Table 16). Start with dual combination therapy including a RAS-blocker (either ACEi or ARB) plus a T/TL Diuretic or a CCB. recommended (thick blue lines). Triple therapy includes a combination of the three classes as indicated by the blue lines.

TABLE 17. Major drug combinations used in trials of antihypertensive treatment in a stepped approach or as a randomized combination

Trial	Comparator	Type of patients	SBP difference (mmHg)	Outcomes (change in relative risk)
ACEi and diuretic combination PROGRESS [629] ADVANCE [630] HYVET [502]	Placebo Placebo Placebo	Previous stroke or TIA Diabetes Hypertensive; ≥80 years	-9 -5.6 -15	-28% strokes ($P < 0.001$) -9% micro/macrovascular events ($P = 0.04$) -34% CV events ($P < 0.001$)
ARB and diuretic combination SCOPE [631] HOPE-3 [492]	Diuretic + placebo Placebo	Hypertensive; ≥70 years Patients at intermediate CV risk without CV disease (38% hypertensive patients)	-3.2 -6	-28% nonfatal strokes ($P = 0.04$) NS overall difference in CV events but -27% in CV events in patients with baseline BP > 143.5 mmHg
ARB and CCB OSCAR [632]	ARB	Older, high-risk hypertensive patients	-2.4	NS overall difference in CV events -31% events, patients with CV disease ($P = 0.02$)
CCB and diuretic combination FEVER [633]	Diuretic + placebo	Hypertensive	-4	-27% CV events ($P < 0.001$)
ACEi and CCB combination Syst-Eur [498] Syst-China [145]	Placebo Placebo	Older with ISH Older with ISH	-10 -9	-31% CV events ($P < 0.001$) -37% CV events ($P < 0.004$)
BB and diuretic combination Copee and Warrender [634] SHEP [635]	Placebo Placebo	Older hypertensive Older with ISH	-18 -13	-42% strokes ($P < 0.03$) -36% strokes ($P < 0.001$)
STOP-Hypertension [636] STOP-Hypertension 2 [637]	Placebo ACEi or conv. antiHT	Older hypertensive Hypertensive	-23 0	-40% CV events ($P = 0.003$) NS difference in CV events
Combination of two RAS blockers/ACEi + ARB or RAS blocker + renin inhibitor ONTARGET [638] ALTITUDE [561]	ACE inhibitor or ARB ACE inhibitor or ARB	High-risk patients High-risk diabetic patients		More renal events More renal events

Combinations versus placebo or monotherapy

Terdapat obat antihipertensi lain, seperti alpha-blocker, agen yang bekerja secara sentral, dan MRA (Mineralocorticoid Receptor Antagonists). Obat-obatan ini masih dapat menjadi tambahan yang berguna dalam beberapa kondisi spesifik atau ketika tekanan darah tidak dapat dikendalikan oleh kombinasi obat-obatan dari kelas utama. Selain itu, disebutkan pula tentang kelas obat baru, seperti penghambat SGLT2 (SGLT2i) dan MRA non-steroid.

1. Terapi kombinasi dua obat

Penggunaan terapi kombinasi dua obat sebagai langkah awal pengobatan hipertensi untuk menargetkan tekanan darah di bawah 130/80 mmHg pada sebagian besar pasien. Pertama, terapi kombinasi terbukti lebih efektif dalam menurunkan tekanan darah dibandingkan dengan penggunaan satu obat saja. Bahkan kombinasi dosis rendah sering kali memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan monoterapi dengan dosis tinggi. Hal ini karena kombinasi obat bekerja melalui berbagai mekanisme yang berbeda, sehingga memberikan respons yang lebih merata di antara pasien. Selain itu, kombinasi dua obat sejak awal pengobatan juga dapat menurunkan tekanan darah lebih cepat.

2. Peningkatan pengobatan menjadi kombinasi tiga obat

Jika tekanan darah pasien masih belum terkontrol setelah penggunaan dua obat, maka ada beberapa opsi yang dapat dipertimbangkan, seperti mengganti kombinasi dua obat yang digunakan atau meningkatkan dosis dari obat-obat yang sama. Namun, pendekatan yang dianggap paling logis dalam situasi ini adalah penggunaan terapi kombinasi tiga obat, yang biasanya terdiri dari penghambat sistem renin-angiotensin (seperti ACE inhibitor atau ARB), calcium channel blocker (CCB), dan diuretik golongan thiazide atau sejenisnya.

Kombinasi tiga obat ini diketahui mampu mengendalikan tekanan darah hingga pada sekitar 90% pasien. Meski demikian, memulai pengobatan langsung dengan tiga obat tidak disarankan dalam pedoman terkini karena dapat menyebabkan penurunan tekanan darah yang terlalu cepat atau terlalu rendah, yang berisiko terutama bagi pasien usia lanjut.

Pilihan Kombinasi Obat untuk Inisiasi Pengobatan

Mencerminkan bukti yang ada, untuk meningkatkan kecepatan, efisiensi, dan prediktabilitas kontrol tekanan darah, disarankan untuk:

1. Memulai pengobatan dengan kombinasi dua obat pada sebagian besar pasien.
2. Meskipun beberapa kombinasi dua obat dapat digunakan, kombinasi dua obat yang disukai adalah penghambat RAS (ACEi atau ARB) dengan *Calcium Channel Blocker* (CCB) atau diuretik *thiazide/thiazide-like*.

Pemberian resep obat antihipertensi dan standar pemberian obat

Mengenai waktu pemberian obat, sebagian besar bukti manfaat luaran berasal dari pemberian dosis pagi. Untuk lini terapi antihipertensi keempat dan selanjutnya, terutama pada pasien dengan hipertensi yang benar-benar resisten, **spironolakton (MRA)** harus dimasukkan.

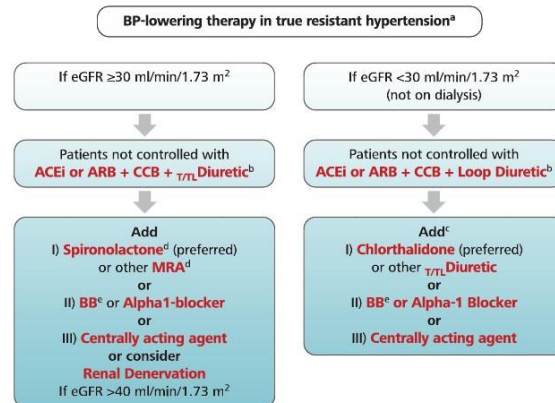


FIGURE 14 BP-lowering strategy in true resistant hypertension according to renal function. (a) When SBP is ≥ 140 mmHg or DBP is ≥ 90 mmHg provided that: maximum recommended and tolerated doses of a three-drug combination comprising a RAS blocker (either an ACEi or an ARB), a CCB and a Thiazide Diuretic were used, adequate BP control has been confirmed by ABPM or by HBPM if ABPM is not feasible, various causes of pseudo-resistant hypertension (especially poor medication adherence) and secondary hypertension have been excluded (see Section 12). (b) Use of Diuretics: Use Thiazide Diuretic if $\text{eGFR} > 45$ mL/min/1.73 m^2 . Consider transition to Loop Diuretic if eGFR is between 30 to 45 mL/min/1.73 m^2 . Use loop Diuretic if $\text{eGFR} < 30$ mL/min/1.73 m^2 . (c) MRA contraindicated. (d) Caution if $\text{eGFR} < 45$ mL/min/1.73 m^2 or serum potassium > 4.5 mmol/L. (e) Should be used earlier at any step as guideline directed medical therapy in respective indications or considered in several other conditions (Table 16).

Penggunaan spironolactone memerlukan pemantauan ketat terhadap kalium plasma dan eGFR, terutama pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (CKD) atau yang sudah menerima penghambat RAS, karena risiko hiperkalemia yang lebih besar. Efek samping antiandrogenik spironolaktone (nyeri payudara, ginekomastia, impotensi pada pria; gangguan menstruasi pada wanita). Alternatif Farmakologis untuk Spironolaktone: Jika spironolaktone tidak ditoleransi atau dikontraindikasikan (misalnya pada CKD stadium 4), alternatifnya meliputi:

1. Amiloride: Pada dosis tinggi (10-20 mg/hari), efektivitasnya setara dengan spironolaktone, namun ketersediaan sediaan tunggal dan potensi beban pil tambahan dapat menjadi kendala.
2. MRA Non-Steroid Baru: Finerenon (untuk CKD diabetes), esaxerenone (untuk hipertensi di Jepang), dan ocedurenone (dalam pengembangan untuk hipertensi resisten pada CKD) menjanjikan alternatif dengan profil tolerabilitas yang lebih baik. Ocedurenone menunjukkan penurunan tekanan darah pada pasien hipertensi resisten dengan CKD, meskipun ada peningkatan insiden hiperkalemia pada dosis tertinggi.
3. Penghambat Sintase Aldosteron Selektif: Baxdrostat adalah pendekatan inovatif yang mengurangi sintesis aldosteron, menunjukkan efektivitas dalam uji coba fase 2 pada hipertensi resisten.

Pilihan Terapi Lainnya: Apabila MRA tidak dapat digunakan, pilihan lain meliputi:

- Beta-blocker (misalnya bisoprolol) atau alpha-blocker (misalnya doxazosin lepas lambat), meskipun mungkin kurang efektif dari spironolaktone.
- Agen Kerja Sentral: Klonidin dapat menunjukkan efek penurunan tekanan darah yang sebanding dengan spironolaktone dalam studi tertentu.

- Antagonis Endotelin Ganda (misalnya aprositentan): Terbukti efektif menurunkan tekanan darah secara berkelanjutan, namun dengan risiko edema dan retensi cairan.
- Vasodilator Langsung (misalnya hidralazin, minoksidil): Harus digunakan secara hati-hati karena dapat menyebabkan retensi cairan parah dan takikardia refleks.⁷

Algoritma terapi obat merekomendasikan memulai dengan kombinasi dosis rendah (ganda lalu rangkap tiga), memantau toleransi, baru kemudian menaikkan dosis hingga maksimal. Monoterapi atau titrasi lebih lambat dipertimbangkan untuk pasien rapuh, harapan hidup terbatas, hipotensi ortostatik, atau usia minimal 85 tahun. Idealnya, target tekanan darah harus tercapai dalam 3 bulan untuk meningkatkan kepatuhan pasien dan mengurangi risiko CVD.

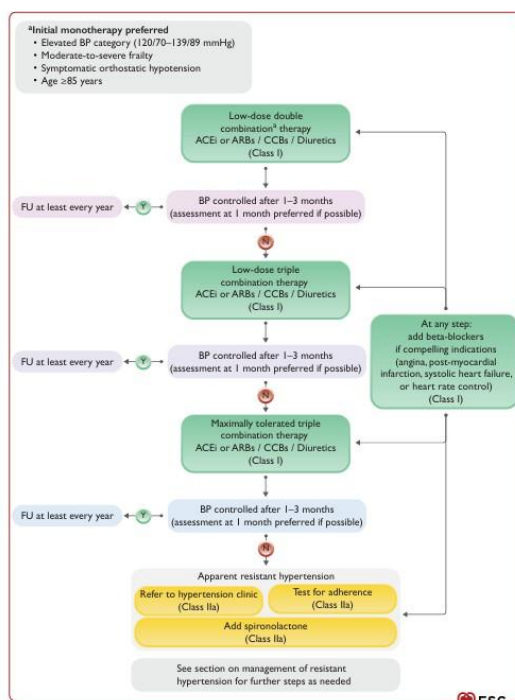


Figure 18 Practical algorithm for pharmacological blood pressure lowering. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BP, blood pressure; CCB, calcium channel blocker; FU, follow-up.

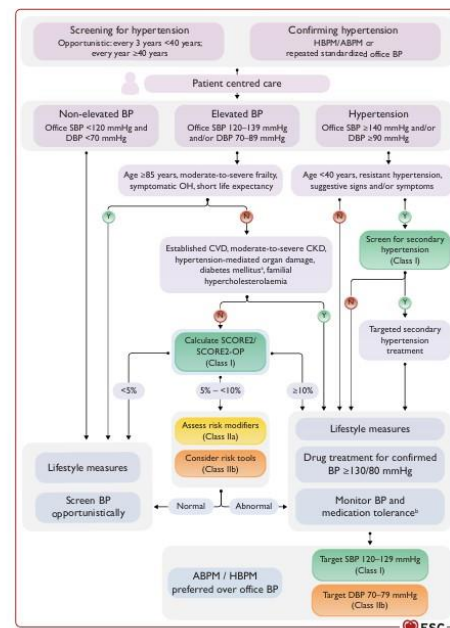


Figure 19 Central illustration, ABPM, ambulatory blood pressure monitoring; BP, blood pressure; CVD, cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; DBP, diastolic blood pressure; HBPM, home blood pressure monitoring; OH, orthostatic hypotension; SBP, systolic blood pressure; SCORE2, Systematic Coronary Risk Evaluation 2; SCORE2-OP, Systematic Coronary Risk Evaluation 2-Older Persons. Summary algorithm for BP classification and management. See Section 5 for recommendations on out-of-office confirmation of the three BP categories. *Adults with type 2 diabetes mellitus only and younger than 60 years should be considered for SCORE2-Diabetes assessment. †Though scientific data demonstrate that, under research conditions, the optimal target BP is ≤120/70 mmHg, the target BP recommended by these guidelines in routine practice is 120–129/70–79 mmHg. If achieving this target is not possible, or if treatment is not well tolerated, then BP should be treated to as low as reasonably achievable. For persons with elevated BP, treatment with lifestyle measures for 3 months is first recommended, prior to considering medications.

Penanganan Hipertensi Emergensi: Pasien dengan hipertensi emergensi, yang ditandai dengan tekanan darah tinggi disertai kerusakan organ target akut, harus dirawat di unit perawatan intensif (ICU). Tujuannya adalah menurunkan tekanan darah dengan cepat (dalam menit hingga satu jam) namun tidak lebih dari 25% dari tekanan darah awal, bukan menormalkannya. Selanjutnya, dalam 2 hingga 6 jam berikutnya, tekanan darah diturunkan menjadi 160/100–110 mmHg. Penting untuk mewaspadaai penurunan tekanan darah yang berlebihan, karena hal ini dapat memicu iskemia organ (ginjal, otak, dan koroner).
Pengecualian:

- Stroke iskemia akut: Tidak ada bukti kuat bahwa intervensi antihipertensi segera bermanfaat. Tekanan darah seringkali turun sendiri sekitar 28% dalam 24 jam pertama tanpa terapi.
- Diseksi aorta: Tekanan darah sistolik harus diturunkan hingga di bawah 100 mmHg dengan cepat.
- Pasien yang membutuhkan terapi trombolitik: Tekanan darah harus diturunkan cukup hingga 160/110 mmHg sebelum memulai trombolitik.

TABLE 25. Drug types, dose and characteristics for treatment of hypertension emergencies

Drug	Onset of action	Duration of action	Dose	Contraindications	Adverse effects
Esmolol	1 min	10–30 min	0.5–1 mg/kg i.v. bolus; 50–300 µg/kg/min i.v. infusion	Second-degree or third-degree AV block, systolic heart failure, asthma, bradycardia	Bradycardia
Metoprolol	1–2 min	5–8 h	2.5–5 mg i.v. bolus over 2 min; may repeat every 5 min to a maximum dose of 15 mg	Second-degree or third-degree AV block, systolic heart failure, asthma, bradycardia	Bradycardia
Labetalol ^a	5–10 min	3–6 h	10–20 mg i.v. bolus in 1 min; incremental doses >20 mg may be administered i.v. at 10 min intervals (max 80 mg) or 1–3 mg/min i.v. infusion until goal BP is reached	Second-degree or third-degree AV block, systolic heart failure, asthma, bradycardia	Bronchoconstriction, fetal bradycardia
Fenoldopam	5–15 min	30–60 min	0.1–0.3 µg/kg/min i.v. infusion, increase every 15 min with 0.1 µg/kg/min increments until goal BP is reached	Caution in glaucoma	
Clevidipine	2 min	10 min	1–2 mg/h i.v. infusion, increase every 2 min with 2 mg/h until goal BP, then titrate by smaller increments every 5–10 min		Headache, reflex tachycardia
Nicardipine	5–15 min	4–6 h	5–15 mg/h i.v. infusion, starting dose 5 mg/h, increase every 15–30 min with 2.5 mg until goal BP, maximum 15 mg/h	Liver failure	Headache, reflex tachycardia
Nitroglycerine	1–5 min	5–10 min	5–200 µg/min i.v. infusion, 5 µg/min increase every 5 min		Headache, reflex tachycardia
Nitroprusside	Immediate	1–3 min	0.3–0.5 µg/kg/min i.v. infusion, increase by 0.5 µg/kg/min every 5 min until goal BP (maximum dose 10 µg/kg/min)	Liver/kidney failure (relative)	Cyanide intoxication
Enalaprilat	5–15 min	4–6 h	0.62–1.25 mg i.v. bolus given over 5 min every 6 h	History of angioedema	
Uroapidil	3–5 min	4–6 h	12.5–25 mg i.v. bolus; 5–40 mg/h as continuous infusion		
Clonidine	30 min	4–6 h	0.2–0.5 µg/kg/min i.v.		Sedation, rebound hypertension
Phentolamine	1–2 min	10–30 min	1–5 mg i.v. bolus or continuous i.v. infusion at a rate of 0.5–20 µg/kg/min		Tachyarrhythmia, chest pain

^aNot available in some countries

Obat yang Digunakan untuk Hipertensi Emergensi (Parenteral):

- Sodium Nitroprusside: Vasodilator arteri dan vena (0.25-10 µg/kg/menit IV), bekerja dalam 1-2 menit. Hanya digunakan jika agen IV lain tidak tersedia karena potensi toksisitas parah.
- Nitroglycerin: Venodilator kuat (5-100 µg/menit IV), pada dosis tinggi juga memengaruhi tonus arteri.
- Labetalol: Penghambat reseptor alfa-1 adrenergik selektif dan beta-adrenergik non-selektif. Dosis awal 20 mg IV bolus, bekerja dalam 5-15 menit, efek 2-4 jam. Dapat diikuti dengan bolus 20-80 mg IV setiap 10 menit. Penggunaan nifedipin sublingual dan oral kerja pendek harus dihentikan.¹⁰
- Langkah pertama dalam penanganan hipertensi akut adalah mengidentifikasi organ yang terkena dampak, karena hal ini akan menentukan intervensi spesifik selain penurunan tekanan darah. Selain itu, penting untuk mencari tahu apakah ada penyebab khusus yang memicu lonjakan tekanan darah, seperti kehamilan, karena hal tersebut dapat memengaruhi rencana pengobatan secara keseluruhan. Terapi intravena dengan obat yang memiliki waktu paruh pendek merupakan pilihan ideal dalam situasi ini, karena memungkinkan penyesuaian dosis secara hati-hati berdasarkan respons tekanan

darah pasien. Pemantauan hemodinamik yang ketat di lingkungan klinis yang diawasi secara intensif juga sangat diperlukan. Penurunan tekanan darah yang terlalu cepat dan tidak terkendali tidak dianjurkan, karena dapat menyebabkan komplikasi. Oleh karena itu, terapi sebaiknya dimulai dengan dosis rendah dan ditingkatkan secara perlahan sesuai respons pasien.

- Dalam kasus hipertensi maligna, terapi oral juga bisa digunakan dalam beberapa situasi. Obat-obatan seperti ACE inhibitor, ARB, atau beta blocker dapat efektif, asalkan diberikan dalam dosis awal rendah dan dititrasi secara hati-hati. Ini karena aktivasi sistem renin-angiotensin (RAS) yang terjadi akibat iskemia ginjal dapat berperan dalam kondisi ini, sehingga pengobatan yang menargetkan RAS mungkin memberikan manfaat.⁷

TABLE 24. Hypertensive emergencies requiring immediate BP-lowering with i.v. drug therapy

Clinical presentation	Timing and BP target	First-line treatment	Alternative
Malignant hypertension with or without acute renal failure	Swirl first, reduce MAP by 20–25% Immediately reduce SBP by 20–25%	Labetalol Nicardipine	Nitroglycerin Nitroprusside
Acute coronary event	Immediately reduce SBP by <140 mmHg	Labetalol Nitroglycerin	Unasol
Acute cardiogenic pulmonary edema	Immediately reduce SBP by <140 mmHg	Nitroglycerin or nitroprusside with loop diuretic	Unasol (with loop diuretic)
Acute aortic dissection	Immediately reduce SBP by <120 mmHg and heart rate by <60 bpm	Betadil AND nitroprusside or nitroglycerin or nicardipine	Labetalol or metoprolol
Eclampsia and severe preeclampsia/HELLP	Immediately reduce SBP by <160 mmHg and DBP by <105 mmHg	Labetalol or nicardipine and magnesium sulfate	Consider delivery

Not available in several countries.

TABLE 25. Drug types, dose and characteristics for treatment of hypertension emergencies

Drug	Onset of action	Duration of action	Dose	Contraindications	Adverse effects
Ethanol	1 min	10–30 min	0.5–1 mg/kg i.v. bolus; 30–300 µg/kg/min i.v. infusion	Second-degree or third-degree AV block, systolic heart failure, atrial fibrillation	Bradycardia
Metoprolol	1–2 min	5–8 h	2.5–5 mg i.v. bolus over 2 min; repeat every 5 min to a maximum dose of 15 mg	Second-degree or third-degree AV block, systolic heart failure, atrial fibrillation	Bradycardia
Labetalol	5–10 min	3–8 h	10–20 mg i.v. bolus in 1 min; incremental doses of 20 mg may be administered i.v. at 10-min intervals (max 80 mg) or 1–2 mg/min i.v. infusion until goal BP is reached	Second-degree or third-degree AV block, systolic heart failure, atrial fibrillation, bradycardia	Bradycardia, reflex tachycardia
Fenoldopam	5–15 min	30–60 min	0.1–0.3 µg/kg/min i.v. infusion; increase every 15 min until goal BP is reached	Second-degree or third-degree AV block, systolic heart failure, atrial fibrillation, bradycardia	Caution in glaucoma
Clopidine	2 min	10 min	1–2 mg i.v. infusion; increase every 2 min with 2 mg until goal BP; then titrate by smaller increments every 5–10 min	None	Headache, reflex tachycardia
Nicardipine	5–15 min	4–6 h	5–15 mg i.v. infusion; starting dose 5 mg; increase every 15–30 min with 2.5 mg until goal BP; maximum 15 mg	None	Headache, reflex tachycardia
Nitroglycerin	1–5 min	5–10 min	5–200 µg/min i.v. infusion; titrate increase every 5 min	None	Headache, reflex tachycardia
Nitroprusside	Immediate	1–2 min	0.2–0.5 µg/kg/min i.v. infusion; increase by 0.5 µg/kg/min every 5 min until goal BP; maximum dose 10 µg/kg/min	Lowest blood failure, methemoglobinemia	Cyanide intoxication
Unasol	5–15 min	4–6 h	0.5–1.2 mg i.v. bolus given over 5 min every 6 h; 12.5–25 mg i.v. bolus; 8–40 mg in continuous infusion	History of angiodema	None
Clonidine	30 min	4–6 h	0.2–0.5 µg/kg i.v.	None	Sedation, rebound hypertension
Phentolamine	1–2 min	10–30 min	1–5 mg i.v. bolus or continuous i.v. infusion at a rate of 0.5–20 µg/kg/min	None	Tachycardia, chest pain

Not available in several countries.

Penanganan Urgensi Hipertensi: Urgensi hipertensi merupakan kondisi di mana tekanan darah sangat tinggi, namun tanpa adanya bukti kerusakan organ target secara akut. Penatalaksanaannya tidak memerlukan perawatan inap, tetapi tetap memerlukan penurunan tekanan darah yang bertahap dan terkontrol. Tujuan utama terapi adalah menurunkan tekanan darah diastolik menjadi sekitar 100 mmHg dalam waktu 24 hingga 48 jam, serta mencapai tekanan darah sekitar 160/80 mmHg dalam beberapa jam hingga beberapa hari. Penurunan ini dicapai melalui pemberian obat antihipertensi oral, baik dengan melanjutkan atau memperkuat terapi sebelumnya, maupun memulai pengobatan baru jika pasien belum pernah diobati.

Terapi dimulai dengan dua jenis obat oral, dengan penggunaan dosis rendah untuk menghindari penurunan tekanan darah yang terlalu cepat. Jenis obat yang umum digunakan antara lain adalah penghambat sistem renin-angiotensin (seperti ACE inhibitor atau ARB), calcium-channel blocker kerja panjang (seperti amlodipin), dan diuretik. Di antara pilihan

ini, calcium-channel blocker dihidropiridin (DHP-CCB) disarankan sebagai pilihan awal bagi pasien yang belum menjalani terapi sebelumnya, karena obat ini umumnya aman, tidak memiliki banyak kontraindikasi, dan tidak mengganggu proses pemeriksaan untuk hipertensi sekunder. Sebaliknya, penggunaan nifedipin sublingual yang bekerja cepat harus dihindari karena dapat menyebabkan penurunan tekanan darah yang tidak dapat diprediksi, sering kali terlalu cepat dan drastis, sehingga berisiko menimbulkan komplikasi serius. Oleh karena itu, pendekatan yang hati-hati dan bertahap sangat penting dalam menangani urgensi hipertensi, guna menghindari morbiditas yang mungkin timbul akibat penurunan tekanan darah yang terlalu agresif.^{7,10}

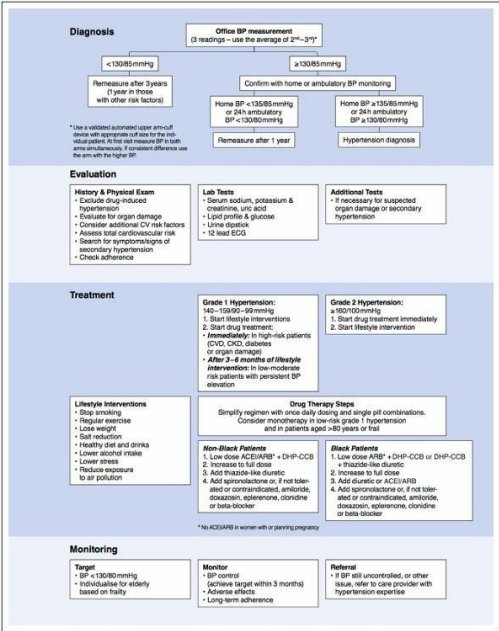


Figure 6. ISH 2020 [OFFICIAL](#) (recommendations [evidence-based standards of care]).

Table 12. Hypertensive Emergencies Requiring Immediate BP Lowering

Clinical Presentation	Timeline and Target BP	First Line Treatment	Alternative
Malignant hypertension with or without TMA or acute renal failure	Several hours, MAP ~20% to ~25%	Labetalol Nicardipine	Nitroprusside Urapidil
Hypertensive encephalopathy	Immediate, MAP ~20% to ~25%	Labetalol Nicardipine	Nitroprusside
Acute ischaemic stroke and SBP >220 mm Hg or DBP >120 mm Hg	1 h, MAP ~15%	Labetalol Nicardipine	Nitroprusside
Acute ischaemic stroke with indication for thrombolytic therapy and SBP >185 mm Hg or DBP >110 mm Hg	1 h, MAP ~15%	Labetalol Nicardipine	Nitroprusside
Acute hemorrhagic stroke and SBP >180 mm Hg	Immediate, 130<SBP<180 mm Hg	Labetalol Nicardipine	Urapidil
Acute coronary event	Immediate, SBP <140 mm Hg	Nitroglycerine Labetalol	Urapidil
Acute cardiogenic pulmonary edema	Immediate, SBP <140 mm Hg	Nitroprusside or nitroglycerine (with loop diuretic)	Urapidil (with loop diuretic)
Acute aortic disease	Immediate, SBP <120 mm Hg and heart rate <60 bpm	Esmolol and nitroprusside or nitroglycerine or nicardipine	Labetalol or metoprolol
Eclampsia and severe preeclampsia/HELLP	Immediate, SBP <160 mm Hg and DBP <105 mm Hg	Labetalol or nicardipine and magnesium sulphate	

Adapted from van den Born et al.¹²⁷

B. Edukasi

1. Melakukan pola hidup sehat jantung

Pola hidup sehat memainkan peran penting dalam mencegah dan mengendalikan hipertensi, serta menurunkan risiko kardiovaskular. Gaya hidup sehat dapat menurunkan tekanan darah sekitar 4–5 mmHg, bahkan pada individu dengan risiko genetik tinggi, dan juga meningkatkan efektivitas obat antihipertensi serta mengurangi kebutuhan jumlah obat. Intervensi gaya hidup utama yang terbukti menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular meliputi penurunan berat badan, penerapan diet DASH, pengurangan konsumsi garam, peningkatan asupan kalium, aktivitas fisik teratur, serta pembatasan alkohol. Selain itu, berhenti merokok dan perubahan gaya hidup lain juga penting untuk kesehatan secara umum. Meskipun beberapa pendekatan nonfarmakologis lain seperti pengelolaan stres atau diet tertentu juga dilaporkan menurunkan tekanan darah, bukti ilmiah pendukungnya masih terbatas.

Diet DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) merupakan pola makan yang dirancang untuk membantu menurunkan tekanan darah dan telah terbukti bermanfaat untuk berbagai kondisi kesehatan lainnya. Panduan umum diet ini mencakup konsumsi harian sekitar 5 porsi sayur dan 5 porsi buah, 7 porsi karbohidrat sehat, 2 porsi produk susu rendah lemak, serta maksimal 2 porsi daging tanpa lemak per hari. Kacang-kacangan dan biji-bijian disarankan 2–3 kali per minggu. Karbohidrat sehat yang dianjurkan antara lain sayuran hijau, biji-bijian utuh, buah dengan indeks glikemik rendah, serta kacang-kacangan. Diet rendah karbohidrat tidak disarankan dalam DASH karena dapat menyebabkan penurunan kalori yang tidak sehat dan konsumsi lemak berlebih. Untuk lemak, diet DASH menekankan pada konsumsi lemak baik dalam jumlah sedang, seperti dari minyak zaitun, alpukat, ikan berlemak, dan biji-bijian. Lemak jahat seperti margarin dan minyak terhidrogenasi harus dihindari karena dapat meningkatkan risiko aterosklerosis.

Sumber protein dalam diet DASH dianjurkan berasal dari protein nabati seperti kacang-kacangan, biji-bijian, dan kedelai, serta protein hewani rendah lemak seperti ikan, telur, dan susu rendah lemak. Daging olahan harus dihindari karena berkaitan dengan peningkatan tekanan darah dan risiko kanker. Diet ini juga kaya akan kalium, kalsium, dan magnesium—mikronutrien penting untuk menjaga fungsi pembuluh darah dan mengurangi tekanan darah. Kalium banyak terdapat dalam pisang dan bayam, kalsium dalam susu rendah lemak dan sayur hijau, sedangkan magnesium dalam biji-bijian utuh dan kacang-kacangan.

2. Penurunan berat badan

Kelebihan berat badan atau obesitas secara langsung terkait dengan hipertensi. Oleh karena itu, intervensi penurunan berat badan merupakan strategi yang sudah terbukti untuk

menurunkan tekanan darah. Pada pasien hipertensi, diet rendah kalori adalah yang paling efektif di antara intervensi gaya hidup lainnya. Selain itu, penurunan berat badan juga dapat melemahkan faktor-faktor pemicu hipertensi seperti aktivasi simpatik dan telah dikaitkan dengan penurunan mortalitas semua penyebab sebesar 15%, tanpa memandang usia.

3. Pembatasan asupan natrium

Pembatasan natrium terbukti efektif menurunkan tekanan darah (rata-rata sekitar 5/2 mmHg untuk SBP/DBP pada hipertensi) dan bahkan dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular sekitar 18-26%.

4. Peningkatan asupan kalium makanan

Asupan kalium dari makanan memiliki peran penting dalam menurunkan tekanan darah dan mencegah hipertensi, namun konsumsi berlebihan tetap perlu dihindari. Suplementasi kalium dalam kisaran 75–125 mmol per hari terbukti efektif menurunkan tekanan darah, terutama pada penderita hipertensi, individu yang mengonsumsi garam berlebih, serta populasi kulit hitam. Dosis 60 mmol kalium klorida (sekitar 1380 mg) dapat menurunkan tekanan darah sekitar 2 mmHg pada individu normotensif dan 4–5 mmHg pada penderita hipertensi, dengan penurunan yang lebih besar pada diet tinggi natrium. Sumber kalium yang baik meliputi buah, sayuran, produk susu rendah lemak, ikan, daging tanpa lemak, dan kacang-kacangan. Pola makan seperti diet DASH, yang mencakup empat hingga lima porsi buah dan sayuran per hari, dapat menyuplai 1500 hingga lebih dari 3000 mg kalium, cukup untuk mendukung pengendalian tekanan darah secara alami.

5. Meningkatkan tingkat aktivitas fisik harian dan olahraga teratur

Peningkatan aktivitas fisik waktu luang setara 150 menit per minggu dapat menurunkan risiko hipertensi sebesar 6%. Latihan terstruktur, terutama latihan aerobik dinamis, terbukti efektif menurunkan tekanan darah, tanpa memandang usia, jenis kelamin, atau etnis. Pada penderita hipertensi, latihan aerobik sedang dapat mengurangi SBP rata-rata 5–8 mmHg. Untuk mencegah dan mengobati hipertensi, latihan aerobik intensitas sedang (cadangan detak jantung 40-60%) direkomendasikan. Meskipun demikian, berjalan kaki pun dapat menghasilkan penurunan tekanan darah yang berarti.

6. Berhenti merokok

Merokok tembakau merupakan penyebab kematian yang dapat dicegah dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular secara signifikan. Perokok cenderung mengalami hipertensi terselubung, tekanan darah siang hari yang lebih tinggi, serta peningkatan tekanan darah dan variabilitasnya akibat aktivasi saraf simpatik. Selain itu, merokok dapat mengurangi efektivitas obat antihipertensi. Oleh karena itu, penting untuk menanyakan riwayat merokok

pasien dan memberikan konseling berhenti merokok, termasuk menghindari paparan asap rokok pasif.

7. Meningkatkan manajemen stres

Stres dan kecemasan berkaitan erat dengan peningkatan risiko hipertensi dan kejadian kardiovaskular, di mana tekanan mental dapat menyebabkan lonjakan tekanan darah yang biasanya menurun saat stres mereda. Pengalaman traumatis juga berkontribusi terhadap risiko hipertensi. Intervensi pengelolaan stres seperti meditasi dan latihan pernapasan, termasuk yoga, menunjukkan potensi dalam menurunkan stres dan tekanan darah, namun bukti pendukungnya masih terbatas dan efeknya lebih kecil dibandingkan dengan intervensi gaya hidup utama lainnya.

2.11. Komplikasi Hipertensi

Pasien hipertensi sering memiliki komorbiditas seperti penyakit jantung, stroke, gagal ginjal, dan PPOK, yang meningkat seiring usia. Komorbiditas lain seperti gangguan reumatik dan kejiwaan juga perlu diperhatikan karena dapat memengaruhi kontrol tekanan darah.

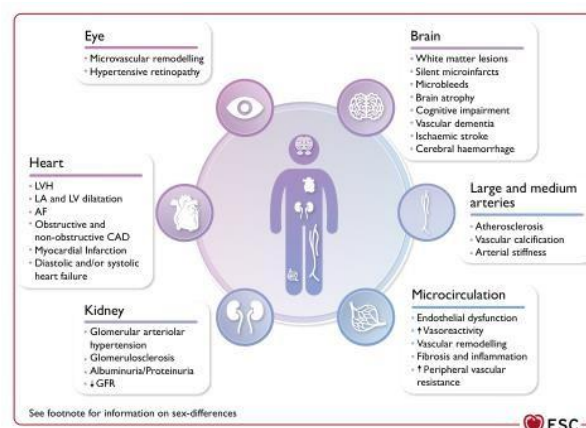


Figure 2 Persistently elevated blood pressure and hypertension lead to hypertension-mediated organ damage and cardiovascular disease. AF, atrial fibrillation; CAD, coronary artery disease; GFR, glomerular filtration rate; LA, left atrial; LV, left ventricular; LVH, left ventricular hypertrophy. See the supplementary data online for detailed information on sex differences.

- **Hipertensi dan Penyakit Arteri Koroner (CAD):** Hipertensi terkait erat dengan penyakit arteri koroner dan infark miokard.
- **Hipertensi dan Riwayat Stroke:** Hipertensi merupakan faktor risiko utama stroke iskemik dan hemoragik, sehingga pengendalian tekanan darah sangat penting untuk pencegahannya dengan target yang sama seperti pada CAD.
- **Hipertensi dan Gagal Jantung (HF):** Hipertensi meningkatkan risiko gagal jantung dengan fraksi ejeksi berkurang (HFrEF) maupun terjaga (HFpEF), memperburuk hasil klinis dan menaikkan mortalitas.

- Hipertensi dan Penyakit Ginjal Kronis (CKD): Hipertensi merupakan faktor risiko utama untuk perkembangan dan kemajuan albuminuria serta berbagai bentuk penyakit ginjal kronis (CKD). Penurunan eGFR terkait dengan hipertensi resisten, hipertensi terselubung, dan peningkatan tekanan darah malam hari.
- Kerusakan Organ Akibat Hipertensi (HMOD) adalah perubahan struktural atau fungsional pada pembuluh darah arteri dan/atau organ yang disuplainya, yang disebabkan oleh peningkatan tekanan darah (BP) yang berkepanjangan. Organ target yang umum terkena meliputi otak, jantung, ginjal, arteri sentral dan perifer, serta mata. Meskipun penilaian risiko kardiovaskular secara keseluruhan penting, deteksi tambahan HMOD mungkin tidak mengubah penatalaksanaan pasien yang sudah diidentifikasi berisiko tinggi (misalnya, dengan CVD yang sudah ada, stroke, diabetes, CKD, atau hiperkolesterolemia familial).

2.12. Prognosis Hipertensi

Sedangkan prognosis buruk adalah jika terjadi hipertensi resisten, yaitu hipertensi yang tidak dapat terkontrol meskipun telah diobati dengan beberapa jenis obat, memiliki prognosis yang kurang baik dan peningkatan tekanan darah sistolik sebanyak 20 mmHg dan diastolik sebanyak 10 mmHg pada hipertensi resisten dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.

DAFTAR PUSTAKA

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334–1357.
2. Lusito. Hipertensi Emergensi. *Lusito J Midwifery Health Sci Sultan Agung* 2024;3(1):1–9.
3. PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA HIPERTENSI DEWASA. 2021;(KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA NOMOR HK.01.07/MENKES/4634/2021).
4. Danny. S S, Amanda Tiksnadi dr. , SpS (K), P, Anasthasia Sari S Mumpuni dr, SpJF, et al. PANDUAN PENGENALAN DAN TATALAKSANA HIPERTENSI RESISTEN DI INDONESIA 2024. 2024;
5. Kulkarni S, Glover M, Kapil V, et al. Management of hypertensive crisis: British and Irish Hypertension Society Position document. *J Hum Hypertens*. 2023;37(10):863–879.
6. High Blood Pressure (Hypertension).
7. Mancia G, Kreutz R, Brunstr M, et al. ESH Guidelines [Homepage on the Internet]. 2023; Available from: www.jhypertension.com
8. Benken ST, Cardiology B-A. Hypertensive Emergencies.
9. Balahura AM, Moroi Ștefan I, Scafa-Udriște A, et al. The Management of Hypertensive Emergencies—Is There a “Magical” Prescription for All? *J Clin Med*. 2022;11(11).
10. Ker JMbcMmM. Hypertensive crisis. 2011;
11. Brathwaite L, Reif M. Hypertensive Emergencies: A Review of Common Presentations and Treatment Options. *Cardiol Clin*. 2019;37(3):275–286.
12. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* [homepage on the Internet] 2024;45(38):3912–4018. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/38/3912/7741010>
13. Miller JB, Hrabec D, Krishnamoorthy V, Kinni H, Brook RD. Evaluation and management of hypertensive emergency. *BMJ*. 2024;
14. Tim Riskesdas 2018. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2018;
15. Khan NN, Zurayyir EJ, Alghamdi AM, et al. Management Strategies for Hypertensive Crisis: A Systematic Review. *Cureus* 2024;
16. E. Hall JPhD. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 12th edition [Homepage on the Internet]. 2011; Available from:

<http://avaxho.me/blogs/ChrisRedfield>

17. Shahoud JS, Sanvictores T, Aeddula NR. Physiology, Arterial Pressure Regulation. 2023;
18. Ma J, Chen X. Advances in pathogenesis and treatment of essential hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9.
19. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circ Res* 2021;128(7):847–863.
20. Beevers G, Lip GYH, O'brien E. The pathophysiology of hypertension [Homepage on the Internet]. Available from: www.bmjbooks.com
21. Sakr HF, Sirasanagandla SR, Das S, Bima AI, Elsamanoudy AZ. Insulin Resistance and Hypertension: Mechanisms Involved and Modifying Factors for Effective Glucose Control. *Biomedicines*. 2023;11(8).
22. Delacroix S, Chokka RG. Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *J Neurol Neurophysiol* 2014;05(06).
23. Makó K, Ureche C, Jeremiás Z. An Updated Review of Hypertensive Emergencies and Urgencies. *Journal Of Cardiovascular Emergencies* 2018;4(2):73–83.