

## BAB II

### TINJAUAN TEORI

#### A. Hipertensi

##### 1. Pengertian dan Klasifikasi

Hipertensi adalah penyakit yang dijuluki sebagai *silent killer* karena penderita terkadang tidak mengetahui mengidap dan bahkan telah mengalami komplikasi. Penyakit ini merupakan penyebab kematian terbesar di dunia saat ini, juga faktor risiko utama pada penyakit renocerebrocardiovascular seperti stroke, *angina pectoris*, *cardiac heart failure* (CHF), *renal failure*.<sup>11</sup>

Hipertensi terbagi menjadi 2 bagian besar jika dilihat dari penyebabnya, yaitu esensial hipertensi atau sering juga disebut hipertensi primer sebanyak 95% dari keseluruhan kasus dan sisanya adalah hipertensi sekunder. Penyebab utama dari hipertensi esensial belum ditemukan hingga saat ini. Beberapa faktor yang pernah diteliti antara lain genetik, lingkungan, hiperaktivitas susunan saraf simpatis, gangguan hormon pengatur tekanan darah, keseimbangan elektrolit dan pengaturan aliran darah yang lazim disebut sistem renin-angiotensin, gangguan proses pembuangan sisa natrium, serta peningkatan kadar natrium dan kalsium dalam jaringan intraselular. Faktor risiko lain adalah kegemukan, konsumsi alkohol dan rokok, serta polisitemia. Berbeda dengan sekunder hipertensi yang dapat ditelusuri penyebab spesifiknya seperti hipertensi gestasional dan dampak penggunaan estrogen atau merupakan komplikasi dari sebuah

penyakit antara lain tumor pada medulla adrenal, penyakit ginjal, hipertensi vaskular renal, sindrom conn, *cushing syndrome*, adanya penyempitan aorta jantung, dan lain-lain.<sup>38</sup>

Penegakan diagnosa hipertensi didasarkan pada tekanan darah sistol dan diastol. Terdapat beberapa batasan yang dikemukakan oleh perkumpulan profesi di dunia, tetapi yang banyak diadopsi adalah pedoman dari *American Heart Association* (AHA) tahun 2017 dan *European Society of Hypertension* (ESH) tahun 2018. Di Indonesia sendiri pedoman yang digunakan adalah konsensus penatalaksanaan hipertensi yang mengacu pada *Eighth Joint National Committee* (JNC8), disusun oleh Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia (PERHI), dimana edisi terakhirnya dirilis pada tahun 2019.

Pedoman tersebut menetapkan bahwa diagnosis hipertensi pada orang dewasa secara umum didasarkan pada kategori usia seseorang. Untuk usia <60 tahun batasan tekanan darah sistol  $\geq 140$  mmHg dan/atau tekanan diastol  $\geq 90$  mmHg. Untuk usia  $\geq 60$  tahun batasan tekanan sistol  $\geq 150$  mmHg dan/atau tekanan diastol  $\geq 90$  mmHg. Pengukuran wajib dilakukan pada fasilitas layanan kesehatan seperti klinik dan rumah sakit. Jika pemeriksaan dilakukan di luar fasilitas kesehatan karena alasan tertentu, maka wajib mengikuti standar *Ambulatory Blood Pressure Monitoring* (ABPM) dan *Home Blood Pressure Monitoring* (HBPM). Penetapan diagnose untuk kondisi tersebut tetap dilakukan di fasilitas kesehatan.<sup>29 39</sup>

## 2. Tata Laksana dan Peralatan untuk Pengukuran Tekanan Darah

Tata laksana ini mengacu Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi Tahun 2019 yang digunakan di Indonesia. Melakukan pengukuran tekanan darah untuk penegakan diagnosis harus sesuai dengan tahapan yang direkomendasikan agar hasil yang didapatkan akurat. Pengukuran dapat dilakukan di fasilitas kesehatan seperti klinik, puskesmas dan rumah sakit atau juga dapat dilakukan di luar klinik pada kondisi tertentu dengan mengacu pada HBPM atau ABPM. Penting memperhatikan hal-hal berikut ini dalam tahapan pemeriksaan :

- Pasien yang akan dilakukan pengukuran dalam keadaan tenang, tidak mengalami kesakitan, tidak cemas dan tidak dalam keadaan gelisah.
- Pengukuran dilakukan setelah pasien istirahat minimal 5 menit sebelum pemeriksaan.
- 30 menit sebelum pemeriksaan pasien tidak diizinkan mengkonsumsi kafein, merokok, ataupun berolah raga.

Pastikan pasien tidak mengkonsumsi obat yang mengandung stimulan adrenergik seperti fenilefrin atau pseudoefedrin.

- Pastikan pasien tidak menahan miksi ataupun defaekasi.
- Pasien tidak boleh menggunakan pakaian ketat terutama di bagian lengan.
- Ruang pemeriksaan dalam keadaan tenang dan nyaman.
- Saat pemeriksaan berlangsung pasien harus diam dan dilarang berbicara

- Dianjurkan saat pemeriksaan posisi pasien dalam keadaan duduk bersandar untuk meminimalisasi kontraksi otot isometric, kedua kaki menyentuh lantai dan tidak disilangkan dengan posisi fleksi dan lengan bawah dengan siku setinggi jantung.

Sebelum pengukuran dilakukan harus dipastikan bahwa alat ukur yang digunakan tervalidasi untuk menjamin hasilnya dengan syarat :

- Menggunakan spigmomanometer non air raksa aneroid atau digital.
- Tensimeter harus tervalidasi dalam 6 bulan terakhir dibuktikan dengan sertifikat kalibrasi.
- Menggunakan ukuran manset yang sesuai dengan lingkar lengan atas (LLA), untuk dewasa panjang 35 cm dan lebar 12-13 cm, pastikan panjang balon manset 80-100% LLA, dan lebar 40% LLA.

Prosedur pemeriksaan dilakukan dengan tahapan sebagai berikut :

- Letakkan spigmomanometer sedemikian rupa sehingga skala sejajar dengan mata pemeriksa, dan tidak dapat dilihat oleh pasien.

Gunakan ukuran manset yang sesuai.

- Pasang manset sekitar 2,5 cm di atas fossa antecubital.
- Tidak dianjurkan untuk melakukan pemasangan manset di atas pakaian pasien.
- Letakan bagian bell stetoskop di atas arteri brakialis yang terletak tepat di batas bawah manset. Bagian diafragma stetoskop juga dapat digunakan untuk mengukur tekanan darah sebagai alternatif bell stetoskop.

- Pompa manset sampai 180 mmHg atau 30 mmHg setelah suara nadi menghilang. Lepaskan udara dari manset dengan kecepatan sedang (3mmHg/detik).
- Ukur tekanan darah 3 kali dengan selang waktu 1-2 menit. Lakukan pengukuran tambahan bila hasil pengukuran pertama dan kedua berbeda >10 mmHg. Catat rerata tekanan darah, minimal dua dari hasil pengukuran terakhir.
- Untuk pasien baru, pengukuran harus dilakukan pada kedua lengan dan hasil pada lengan dengan tekanan darah lebih tinggi sebagai referensi.
- Lakukan juga pengukuran tekanan darah 1 menit dan 3 menit setelah berdiri untuk menyingkirkan hipotensi ortostatik. Pemeriksaan ini juga disarankan untuk dilakukan berkala pada pasien-pasien geriatri, pasien diabetes, dan pasien-pasien lain yang dicurigai memiliki hipotensi ortostatik.
- Dinyatakan hipotensi ortostatik bila terdapat penurunan TDS sistolik  $\geq 20$  mmHg atau TDD  $\geq 10$  mmHg dalam kondisi berdiri selama 3 menit.

Lakukan palpasi nadi untuk menyingkirkan aritmia.

### 3. Patofisiologi

Faktor utama penyebab perubahan tekanan darah adalah curah jantung dan jumlah aliran darah perifer, lazim disebut sebagai total perifer resisten. Kedua kondisi tersebut terjadi apabila ada peningkatan frekuensi jantung atau volume sekuncup dan atau keduanya secara bersamaan. Jika TPR dan curah jantung meningkat, maka viskositas darah juga akan

meningkat atau lumen vaskular khususnya pembuluh arteriol menurun sehingga terjadilah hipertensi.<sup>40</sup>

Jantung dapat mengatur kecepatan dan kekuatan kontraksinya karena dipersarafi oleh dua sistem saraf otonom, simpatis dan parasimpatis. Saraf parasimpatis mensekresi asetikolin yang berfungsi meningkatkan permeabilitas terhadap ion  $K^+$  (kalium) sehingga terjadi hiperpolarisasi membran yang berperan dalam menurunkan frekuensi denyut dan kontraksi otot jantung. Sebaliknya saraf simpatis mensekresi norepinefrin yang menghambat ion  $K^+$  dan meningkatkan aktivitas ion  $Ca^{2+}$  (calcium) sehingga terjadi depolarisasi yang mengakibatkan penguatan kontraksi otot jantung juga meningkatkan frekuensi denyutnya.<sup>41</sup> Komponen lain yang berpengaruh pada tekanan darah adalah volume sekuncup yaitu jumlah darah yang dipompa keluar dari ventrikel setiap jantung berdenyut. Proses tersebut dipengaruhi oleh kontrol intrinsik dan kontrol ekstrinsik jantung.<sup>41</sup>

Penyebab utama resistensi perifer adalah vasokonstriksi perifer dan atau terjadi peningkatan viskositas darah. Vasokonstriksi dipicu oleh peningkatan aktivitas simpatis, peningkatan respon kotekalamain dan peningkatan konsentrasi angiotensin II.<sup>41</sup> Selain itu, retensi perifer juga dipengaruhi oleh Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAA). Renin diproduksi ginjal dan bekerja secara enzimatik pada angiotensinogen untuk melepaskan angiotensin I (AT1) oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE). AT1 kemudian diubah menjadi angiotensin II (AT2), dimana AT2 memiliki sifat vasokonstriktor yang kuat). Selain itu AT2 juga merangsang pengeluaran aldosterone yang menyebabkan reabsorsi  $Na^+$  (natrium) di

tubulus ginjal yang mengakibatkan terjadinya retensi cairan dan berlanjut pada peningkatan tekanan darah.<sup>18</sup> Rangkaian tersebut membuktikan bahwa aktivitas simpatis memegang peranan penting dalam kejadian hipertensi.

Selain peranan penting tersebut aktivitas simpatis juga berpengaruh pada tonus otot vaskular, meskipun bukan satu-satunya. Nitrit oksida (NO) merupakan salah satu vasodilatator utama yang berperan dalam relaksasi pembuluh darah. Ketersediaan NO bergantung pada ekspresi enzim eNOS oleh gen NOS3 di endotel. Aktivasi NADPH karena peningkatan RAA oleh aktivitas simpatis mengakibatkan oksidasi, sehingga terjadi peningkatan anion superoksida yang mengakibatkan bioavailabilitas NO menurun dan tidak dapat berfungsi sebagai vasodilatator dimana hasil akhirnya mengakibatkan terjadinya peningkatan tekanan darah. Rangkaian proses tersebut yang menyebabkan kerentanan terhadap kejadian hipertensi esensial.<sup>42</sup>

#### 4. Faktor Risiko

Hipertensi merupakan penyakit dengan multifaktor risiko. Secara umum faktor risiko tersebut dibagi menjadi 2 macam, yang mampu dikendalikan dan tidak mampu dikendalikan.<sup>43</sup>

- a. Faktor risiko yang dapat dikendalikan antara lain : asupan garam harian, asupan lemak jenuh maupun *trans fat*, konsumsi buah dan sayur, aktivitas fisik harian, konsumsi Alkohol dan rokok, kegemukan.
- b. Faktor risiko yang tidak dapat dikendalikan Antara lain: genetik, usia dan penyakit penyerta seperti diabetes, penyakit ginjal dll.

## 5. Penatalaksanaan Hipertensi

Penatalaksanaan penderita hipertensi dapat dibedakan menjadi 2 bagian besar yaitu farmakologis dengan pemberian antihipertensi dan non farmakologis melalui intervensi pola hidup.<sup>38</sup>

### a. Perbaiki Pola Hidup Penderita

Risiko kejadian hipertensi dan penyakit kardiovaskular dapat diminimalisasi dengan mengatur pola hidup. Bagi penderita hipertensi grade 1, pengaturan tersebut dapat membantu memperlambat penderita menerima terapi farmakologi. Kondisi ini tidak diartikan sebagai penundaan pemberian terapi obat pada pasien yang memiliki risiko tinggi penyakit kardiovaskular. Perbaikan pola hidup yang disarankan antara lain adalah:

- Membatasi asupan garam harian; Jumlah asupan per hari disarankan kurang dari 2 gram ( $\pm$  1 sendok teh garam dapur). Jumlah tersebut setara dengan 5-6 gram NaCl perhari.
- Melakukan perubahan pola makan dengan memperbanyak konsumsi sayuran dan buah
- Menjaga berat badan ideal dan melakukan diet pada penderita obesitas. Seseorang dinyatakan obesitas apabila IMT  $>25$  kg/m<sup>2</sup>. Jika kondisi badan pasien seperti ini maka dianjurkan melakukan diet untuk mengendalikan berat badan dan dapat mencapai target ideal IMT 18,5 – 22,9 kg/m<sup>2</sup>.
- Melakukan aktivitas fisik dan olahraga secara teratur



Jenis olahraga yang dianjurkan adalah aerobik atau aktivitas dengan aerodinamik sedang seperti bersepeda dan berenang. Jika dilakukan secara teratur dengan durasi 30 menit setiap sesi maka dapat menekan risiko kejadian hipertensi dan menurunkan risiko mortalitas kardiovaskular.

- Tidak mengonsumsi tembakau dan alkohol

Edukasi pasien tentang rokok dan alkohol harus selalu dilakukan karena keduanya merupakan faktor risiko hipertensi dan penyakit kardiovaskular.

b. Intervensi Farmakologi

Tata laksana medikamentosa pada hipertensi adalah upaya yang paling efektif dan efisien untuk menurunkan tekanan darah tetapi keberhasilan intervensi ini ditentukan oleh kepatuhan penderita mengonsumsi obat yang diberikan.<sup>44</sup> Pemberian antihipertensi wajib memperhatikan faktor umur, tekanan darah pasien dan komplikasi yang dialami. Golongan antihipertensi yang direkomendasikan antara lain adalah ACEi, ARB, beta bloker, CCB dan diuretik.<sup>7</sup>

*Eighth Joint National Committee (JNC 8)* mengklasifikasikan pengobatan berdasarkan usia dan komplikasi penyakit. Nilai ambang pengobatan hipertensi pada pasien dewasa secara umum tanpa komplikasi dibagi menjadi 2 batasan yaitu :

- Target tekanan darah pasien <140/90 mmHg untuk usia < 60 tahun
- Target tekanan darah pasien <150/90 mmHg untuk usia  $\geq$  60 tahun

Nilai tersebut pada prinsipnya sejalan dengan ambang batas tekanan darah klinik pada penderita hipertensi tanpa komplikasi di Indonesia yang ditetapkan oleh PERHI adalah sebagai berikut:

- 18-65 tahun TDS/TDD  $\geq$ 140/90 mmHg
- 65-79 tahun TDS/TDD  $\geq$ 140/90 mmHg
- >80 tahun TDS/TDD  $\geq$ 160/90 mmHg

PERHI pada tahun 2016 dalam konsensus penatalaksanaan hipertensi menyepakati bahwa target tekanan darah tidak tergantung pada jumlah komplikasi yang dialami ataupun nilai risiko kardiovaskular pasien yaitu <140/90 mmHg,. Tahun 2019 dilakukan revisi terhadap pedoman tersebut, dan ditemukan kesepakatan sebagai berikut.<sup>2</sup>

Usia (Tahun)	Target Tekanan Darah Sistole (mmHg)	Target Tekanan Darah Diastole (mmHg)
18 – 65	<130 jika dapat ditoleransi tetapi tidak <120	70-79
65-79	130-139 jika dapat ditoleransi	70-79
>80	130-139 jika dapat ditoleransi	70-79

## B. Nitrit Oksida

### 1. Pengertian Nitrit Oksida

*Nitrit oksida* atau juga disebut *nitrogen monoxide* adalah gas bioaktif dengan rumus kimia NO. Sebelum teridentifikasi sebagai mediator vasodilatasi arteri nitrit oksida dianggap zat buang yang bersifat toksik dan reaktif. Dalam perkembangan kemudian ditemukan memiliki efek farmakologi dalam pengobatan hipertensi dan paru, sehingga dapat

dikatakan bahwa NO memiliki peran ganda dalam proses patologi dan fisiologis.<sup>45 46</sup>

## 2. Klasifikasi Nitrit Oksida

Nitrit oksida (NO) dihasilkan oleh tiga isoform yang berbeda yaitu nNOS (NOS I), iNOS (NOS II) dan eNOS (NOS III) secara enzimatik oleh *Nitrit Oxide Synthase* (NOS), dengan target molekular dan fungsinya masing-masing.

### a. *Neural Nitrit oksida Synthase* (nNOS)

Neural NOS yang lazim disebut nNOS atau NOS I sintesa dari neuron sentral dan perifer, juga dalam beberapa sel lain yang sejenis. Berfungsi sebagai plastisitas sinaptik dalam sistem saraf pusat (SSP), pusat regulasi tekanan darah, relaksasi otot polos, dan vasodilatasi melalui saraf nitrergik perifer yang berperan dalam relaksasi *corvus cavernosum* dan ereksi penis. Selain itu, aktifitas residu nNOS dibutuhkan dalam reaksi *inhibitor fosfodiasterase 5* (sildenafil, vardenafil, dan tadalafil). Blokade aktivitas nNOS di medula dan hipotalamus dapat menyebabkan hipertensi sistemik.<sup>47</sup>

### b. *Inducible Nitrit oksida Synthase* (iNOS)

iNOS atau disebut juga NOS II di induksi dalam banyak sel imunitas antara lain makrofag, neutrofil dan sel T untuk mengekspresikan iNOS terhadap berbagai rangsang, dimana NO pada kondisi ini memiliki peran dalam patofisiologi radang dan syok septik, berfungsi sebagai efektor peradangan untuk membersihkan bakteri dan respon imun adaptif.<sup>45</sup>

Berbeda dengan nNOS dan eNOS, iNOS tidak tersedia secara kontinuitif dalam sel. iNOS menghasilkan NO dalam jumlah signifikan (dalam satuan mikromolar) ketika sel diinduksi atau distimulasi oleh sitokin proinflamatori dan atau bakteri lipopolisakarida (LPS). Ketersediaan iNOS akan bertahan sampai terdegradasi dalam hitungan jam. Produksi tersebut ditujukan untuk membantu pertahanan terhadap invasi patogen. Fungsi tersebut membuat ketersediaannya penting dalam respon inflamasi dan sistem kekebalan.<sup>48</sup> Meskipun demikian penting diingat selain fungsi fisiologis dalam respon inflamasi, ekspresi berlebihan dari NOS dapat mengakibatkan kondisi patologis akibat reaksi superoxide dan nitrit oksida yang berakibat terhadap terjadinya gangguan pada proses penyembuhan luka.<sup>49</sup>

c. *Endothelial Nitrit oksida Synthase (eNOS)*

eNOS yang juga disebut sebagai NOS III yang sebagian besar merupakan eksresi dari sel endotel, ditemukan juga pada miosit jantung, trombosit, neuron otak, plasenta dan tubulus ginjal. Nitrit oksida dari endotel berfungsi sebagai vasodilatator semua jenis pembuluh darah dan meningkatkan GMP siklik dalam otot polos, mengontrol tekanan darah, memiliki banyak efek vasoprotektif dan anti atherosklerotik. Nitrit oksida yang dilepaskan di lumen vascular merupakan inhibitor kuat untuk agregasi platelet dan adhesi pada dinding pembuluh darah. Selain perlindungan trombotik, proses tersebut juga mencegah pelepasan faktor pertumbuhan turunan trombosit yang merangsang proliferasi otot

polos dan remodeling vaskular adaptif dalam mencegah terjadinya perubahan aliran secara kronis.

Fungsi fisiologis lain eNOS adalah mengontrol sel yang terlibat dalam proses atherogenesis dan menghambat adhesi leukosit pada dinding arteri dengan menekan produksi CD11/CD18 pada leukosit dengan cara mengikat permukaan sel endotel.

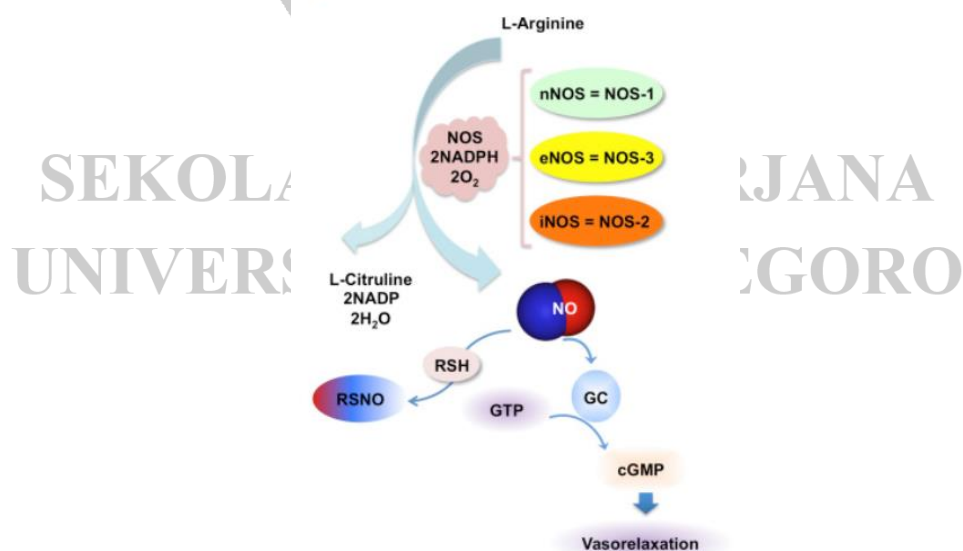
### 3. Patofisiologi Nitrit Oksida

Nitrit oksida merupakan gas yang diproduksi oleh neuron dalam susunan saraf pusat dan tidak menimbulkan efek toksik kecuali terjadi iskemik. Hasil produksi nitrit oksida tersebut jika bereaksi dengan anion superoksid akan menghasilkan perioksitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Reaksi tersebut akan mengakibatkan terjadinya kerusakan sel atau sitotoksitas. Peroksinitrit yang dihasilkan selanjutnya dapat berinteraksi dengan dengan lipid, DNA dan protein melalui reaksi oksidatif, tetapi reaksi tersebut jarang terjadi dikarenakan senyawa superoksida teredam dengan cepat oleh berbagai jenis enzim dismutase superoksida yang terdapat pada mitokondria, sitoplasma dan periplasma. Nitrit oksida sendiri akan terdifusi kedalam periplasma dengan cepat yang kemudian masuk ke sel darah merah kemudian dikonversi menjadi asam nitrat melalui reaksi oksihemoglobin. Karena alasan tersebut maka keberadaan senyawa peroksinitrita dapat digunakan sebagai indikasi keadaan patogenik tubuh. Contohnya ketika terjadi peradangan kronis, stroke, *chronic heart failure*,

infark miokard, diabetes, kanker, *multiple sklerosis*, artritis, syok kardiogenik, kelainan neurodegeneratif, dll.

Penjelasan peran fisiologis lain dari nitrit oksida adalah sebagai katalisator dalam konversi L-arginin menjadi L-sitrulin. Selain efek langsung dan lokalnya, NO dapat dioksidasi menjadi molekul nitrit ( $\text{NO}_2^-$ ) untuk diangkut dalam pembuluh darah, dan pengangkutan endokrin NO ini memungkinkan untuk bioaktivitas NO dalam mikrovaskularis distal. NO juga dapat dengan cepat dilemahkan ke molekul nitrat ( $\text{NO}_3^-$ ), melalui reaksinya dengan hemoglobin teroksidasi dalam pembuluh darah atau mioglobin di jantung serta enzim lain. Disregulasi homeostasis NO dapat terjadi pada beberapa titik jalur yang berbeda dan merupakan komponen sentral dari sejumlah proses patologis.<sup>47</sup>

Secara ringkas gambaran biosintesa nitrit oksida di gambar berikut :



Gambar 2.1 Biosintesa Nitrit Oksida

#### 4. Nitrit Oksida Pada Kejadian Hipertensi Primer

Asosiasi penurunan bioavailabilitas nitrit oksida oleh endotel dan peningkatan tekanan darah dijumpai dalam beberapa penelitian. Ditemukan perbedaan bermakna pada kadar nitrit oksida dan asupan lemak pada pasien hipertensi dan normotensi. Rerata kadar Nitrit oksida pasien hipertensi adalah  $25.14\mu\text{m}$  dengan standar deviasi 16,74 dan pada normotensi  $55,28\mu\text{m}$  dengan standar deviasi 25,73.<sup>50</sup> Pengaruh polimorfisme gen NOS3 terhadap tekanan darah tiap orang bervariasi bergantung pada kelompok etnis.<sup>51</sup> Hal ini menguatkan peran nitrit oksida dalam mengendalikan tekanan darah dan gangguan bioaktivitasnya merupakan salah satu indikator awal dalam hipertensi.<sup>16</sup>

Disfungsi endothelium yang ditandai dengan tidak adekuatnya jumlah bioaktif nitrit oksida untuk menghasilkan vasodilatasi diakibatkan oleh peningkatan produksi ROS di dinding pembuluh darah. Peningkatan tersebut terbanyak dipicu oleh oksidase NADPH yang terus menerus terjadi, selain itu juga dipengaruhi oleh *oxidase xanthin* dan enzim yang dilepaskan oleh mitokondria. Proses tersebut berulang pada patologi kardiovaskular akibat komplikasi hipertensi. Rangkaian tersebut telah dibuktikan dalam penelitian hewan dengan hipertensi model, termasuk pada hipertensi angiotensin II yang diinduksi, hipertensi spontan dengan hewan model hipertensi genetik dan hipertensi dengan hewan model renin/angiotensin rendah. *Reactive Oxygen Species* (ROS) lebih sering diakibatkan oleh Oksidase NADPH (*Nikotinamid Adenin Dinukleotida Fosfat*) sehingga

dengan menghambat farmakologis oksidase NADPH maka tekanan darah pada hipertensi dapat diturunkan.

Faktor lain yang memiliki peran terhadap terjadinya stres oksidatif vaskular pada hipertensi adalah eNOS uncoupling. Mekanisme molekuler untuk eNOS uncoupling pada hipertensi disebabkan oleh defisiensi *Kofaktor Tetrahidrobiopterin (BH4)* atau substrat L-Arginin. Kondisi ini salah satunya dapat dipicu oleh gaya hidup seperti kebiasaan merokok. Superoxide ( $O_2\cdot^-$ ) bereaksi dengan NO menghasilkan peroxynitrite ( $ONOO^-$ ).  $ONOO^-$  kemudian mengoksidasi BH4 sehingga terjadi penurunan BH4. Kekurangan l-Arginine disebabkan oleh pengaturan ekspresi dan aktivitas arginase yang meningkat, sebagian melalui mekanisme yang bergantung pada *Rho-Associated Protein Kinase (RhoA/ROCK)*. eNOS uncoupling menghasilkan superoksida sehingga meningkatkan potensi stres oksidatif. eNOS uncoupling menurunkan produksi NO endotel, yang selanjutnya akan semakin diperburuk dengan berkurangnya ekspresi dan aktivitas eNOS. Selain meningkatkan faktor risiko, dapat juga menyebabkan terjadinya *arterial bifurcations* dan lebih rentan terhadap aterosklerosis. Sehingga dapat disimpulkan bahwa peningkatan stres oksidatif dan pengurangan produksi NO endotel berkontribusi secara signifikan terhadap peningkatan aterosklerosis dan berakhir pada kejadian hipertensi juga komplikasinya.<sup>17</sup>

Bioavailabilitas nitrit oksida dapat ditingkatkan dengan pendekatan nonfarmakologis dan farmakologis.



a. Pendekatan nonfarmakologis antara lain latihan fisik, diet sayuran yang mengandung lebih banyak nitrat seperti selada, bayam, dan sayuran hijau lainnya. Satu porsi sayuran tersebut memiliki kandungan nitrat yang lebih tinggi dibandingkan dengan produksi endogen yang dihasilkan oleh NOS isoform selama sehari penuh pada manusia, besarnya mampu mencapai 60% - 80%.<sup>23</sup> Suplementasi lain yang setara konsentrasi dengan kandungan sayuran hijau dan lebih efisien dalam jumlah konsumsi adalah buah apel, anggur merah dan jus buah delima. Kandungan polifenolik dalam buah tersebut dapat membantu meningkatkan pembentukan oksida nitrat dalam saluran pencernaan.<sup>24</sup>

b. Pendekatan farmakologi

- Pemulihan fungsi eNOS melalui augmentasi substrat, L-arginin, atau kofaktor untuk sintesisnya telah terbukti memiliki efek menguntungkan.

- Regulasi NO / sGC / cG Pertama peningkatan hipertensi telah diketahui sebagai tujuan terapi yang menjanjikan untuk menurunkan

tekanan darah dan mengurangi komplikasi terkait dengan fungsi jantung dan ginjal berdasarkan model eksperimental hipertensi dan penghambatan NOS tanpa menyebabkan toleransi.<sup>52</sup>

##### 5. Pengukuran Kadar Nitrit Oksida

Kadar nitrit oksida dapat diukur melalui serum, plasma, urine dan saliva. Stabilitas nitrit dalam darah cenderung sulit diukur karena nitrit dapat teroksidasi dengan cepat oleh haemoglobin menjadi nitrat dalam waktu ½ sampai dengan 180 detik; akan tetapi setelah plasma dipisahkan nitrat dapat

stabil selama kurun waktu 1 tahun sehingga penerapan ini yang banyak diadopsi dalam penelitian. Metode uji yang sering digunakan dalam praktik klinis dan penelitian adalah spektrofotometri berdasarkan reagen Griess.<sup>53,54,55,56</sup>

Validitas metoda tersebut telah terbukti dalam beberapa penelitian, dengan catatan selama dalam pelaksanaan koleksi specimen dilakukan dengan benar.<sup>53 55</sup> Penelitian lain yang serupa mendapatkan nilai nitrit plasma pada sampel beku yang di simpan selama 3 bulan pada suhu (-85°C) tidak berubah, berada pada kisaran 55 nM hingga 210 nM dengan nilai rata-rata 110 nM  $\pm$  36.<sup>57</sup>

## C. Kualitas Hidup

### 1. Defenisi

Kualitas hidup adalah hasil penafsiran seseorang tentang kondisi atau keadaan dirinya dalam konteks budaya dan sistem nilai dimana seseorang menetap berkaitan dengan tujuan, harapan, standar, dan kekhawatiran. Hal ini sangat kompleks karena dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain kesehatan fisik, keadaan psikologis, kepercayaan pribadi, hubungan sosial dan lingkungan. Penerapan pengukuran kualitas hidup atau *Quality of Life* (QOL) ditujukan untuk menilai penyakit, tingkat kesembuhan pasien dan sebagai indikator dalam melakukan validitasi penilaian untung tidaknya pemberian terapi yang diberikan<sup>58</sup>

## 2. Kualitas Hidup Penderita Hipertensi

Persepsi atau penilaian seorang penderita hipertensi terhadap diri sendiri dan penyakitnya akan berpengaruh terhadap cara menyikapi penyakit termasuk kepatuhan dalam melakukan pengobatan. Usia, jenis kelamin, pengetahuan, lingkungan tempat tinggal terbukti mempengaruhi setiap komponen dalam pengukuran kualitas hidup.<sup>59 60</sup> Secara umum, pengukuran kualitas hidup penderita hipertensi dibutuhkan untuk melihat pengaruh penyakit dan terapi yang diperoleh terhadap perkembangan kesehatan fisik, keadaan psikologis, kepercayaan pribadi, hubungan sosial dan lingkungan.<sup>14</sup>

## 3. Instrumen Penilaian

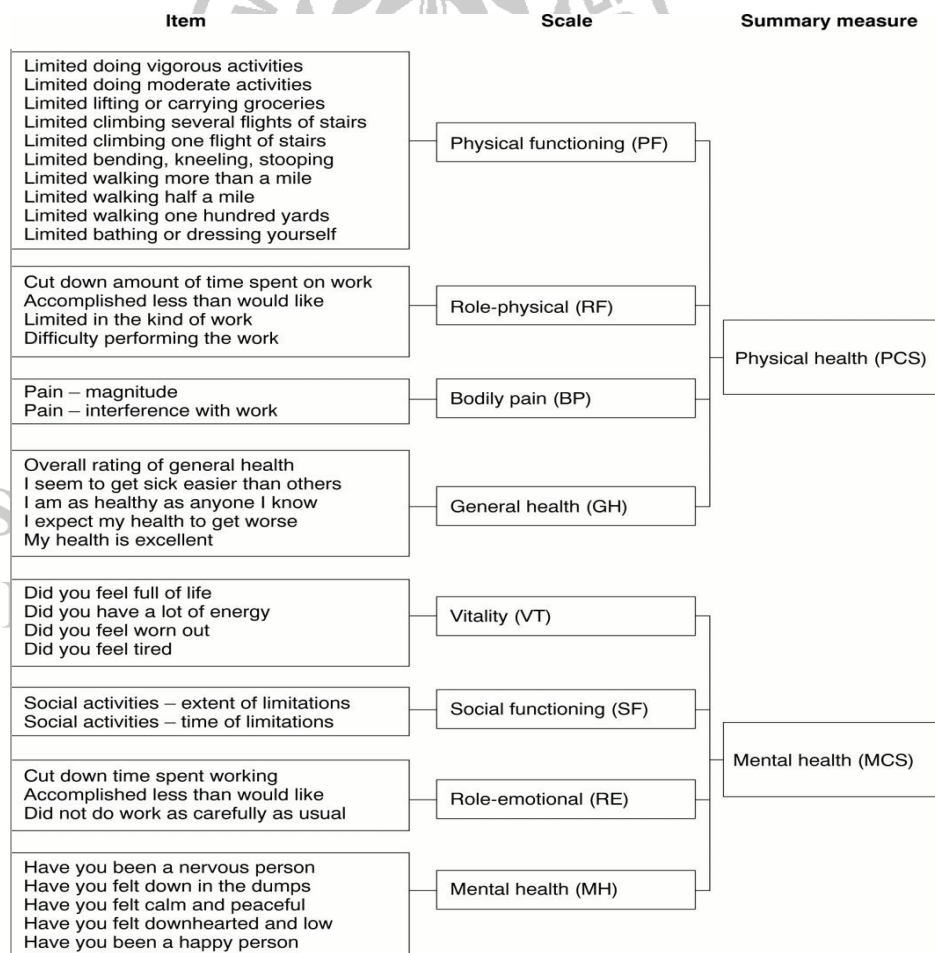
Terdapat beberapa instrumen yang dapat digunakan dalam melakukan pengukuran kualitas hidup, salah satu diantaranya *Short File 36* (SF-36). Instrumen ini memiliki 36 butir pertanyaan dari 8 kriteria kesehatan yaitu :

- a. Perkembangan kesehatan fisik (*Physical Functioning/PF*) sebanyak 10 pertanyaan
- b. Keterbatasan peran karena kesehatan fisik (*Role Physical/RP*) sebanyak 4 pertanyaan
- c. Rasa nyeri pada tubuh (*Bodily Pain/BP*) sebanyak 2 pertanyaan
- d. Persepsi kesehatan secara umum (*General Health/GP*) sebanyak 5 pertanyaan
- e. Vitalitas (*Vitality/VT*) sebanyak 4 pertanyaan
- f. Fungsi sosial (*Social Function/SF*) sebanyak 2 pertanyaan

- g. Keterbatasan peran karena masalah emosional (*Role Emotional/RE*) sebanyak 3 pertanyaan
- h. Kesehatan psikis (*Mental Health/MH*) sebanyak 5 pertanyaan
- i. 1 pertanyaan transisi kesehatan.

Setiap kriteria dalam instrument akan menghasilkan nilai skala masing masing yang akan dibagi dalam 2 kategori yaitu komponen kesehatan fisik (*Physical Componen Summary/PCS*) dan psikis (*Mental Component Summary/MCS*).<sup>61</sup>

Secara ringkas kriteria tersebut dapat digambarkan sebagai berikut.



Gambar 2.2 Komponen SF-36

4. Validitas dan Reliabilitas *Short Form 36* (SF-36)

Instrument dinyatakan valid jika tiap item pertanyaan mempunyai nilai positif dengan *alpha pearson correlation* sebesar  $\geq 0,3$  dan dinyatakan reliable jika nilai *Cronbach  $\alpha$*   $\geq 0,7$ . Analisis validitas dan realibilitas SF-36 versi Indonesia yang dilakukan pada pasien hipertensi dan menemukan bahwa setiap pertanyaan pada masing-masing domain yang diujikan menghasilkan nilai positif dengan nilai alfa  $\geq 0,40$ , artinya kuesioner memenuhi syarat validitas konvergen dan diskriminan.<sup>62</sup> Pengukuran lain juga menemukan nilai *Cronbach  $\alpha$*   $\geq 0,789$  yang artinya instrumen SF-36 memiliki realibilitas yang baik.

5. Metode Skoring *Short Form 36* (SF-36)<sup>63</sup>

a. Penentuan skor jawaban per item pertanyaan berdasarkan tabel 2.2

Tabel 2.1 Penentuan Skor Pertanyaan SF-36

Nomor Pertanyaan	Kategori Jawaban	Nilai/ Skor	Nomor Pertanyaan	Kategori Jawaban	Nilai/ Skor
1,2,20,22,34,36	1	100	13,14,15,16,17,	1	0
	2	75		18,19	2
	3	50	24,25,28,29,31	1	0
	4	25		2	20
	5	0		3	40
3,4,5,6,7,8,9,10,11,12	1	0	32,33,35	4	60
	2	50		5	80
	3	100		6	100
21,23,26,27,30	1	100		1	0
	2	80		2	25
	3	60		3	50
	4	40		4	75
	5	20		5	100
	6	0			

b. Penentuan skor rata-rata jawaban item pertanyaan berdasarkan skala yang ditentukan pada tabel 2.2 berikut ini :

Tabel 2.2 Penentuan Skor Skala SF-36

Jenis Skala	Jumlah Pertanyaan	Nomor Pertanyaan
Fungsi fisik ( <i>Physical Functioning/PF</i> )	10	3,4,5,6,7,8,9,10,11,12
Keterbatasan peran karena kesehatan fisik ( <i>Role Physical/RP</i> )	4	13,14,15,16
Keterbatasan peran karena masalah emosional ( <i>Role Emotional/RE</i> )	3	17,18,19
Vitalitas ( <i>Vitality/VT</i> )	4	23,27,29,31
Kesehatan Psikis ( <i>Mental Health/MH</i> )	5	24,25,26,28,30
Fungsi sosial ( <i>Social Function/SF</i> )	2	20,32
Nyeri Tubuh ( <i>Bodily Pain/BP</i> )	2	21,22
Persepsi kesehatan secara umum ( <i>General Health/GP</i> )	5	1,33,34,36
Transisi Kesehatan ( <i>Health Transision</i> )	1	2

c. Interpretasi skor rata-rata

Nilai skor kualitas hidup mempunyai rentang nilai 0-100. Nilai skor 51-100 dinyatakan memiliki kualitas hidup baik dan rentang skor 0-50 dinyatakan buruk.

D. Bekam

1. Pengertian dan Sejarah Bekam

Bekam merupakan salah satu metoda pengobatan yang tertua di dunia. Perkembangan bekam dimulai sekitar 4000 SM di timur tengah dan mulai dikenal di China pada 2.500 SM dengan pengembangan berdasarkan titik akupunktur. Metoda pengobatan ini berbeda penyebutan di setiap negara, lazim disebut Hijamah di area Timur Tengah, *cupping therapy* dan *blood letting* di Eropa dan China. <sup>64</sup> Kontroversi akan tindakan pengobatan ini masih berlangsung sampai saat ini, termasuk keyakinan akan efek placebo yang mendasari keberhasilannya. Meskipun demikian beberapa penelitian

mulai dilakukan untuk melihat efek klinis yang ditimbulkan dikarenakan keberhasilan bekam dalam beberapa pengobatan.<sup>65</sup>

Terdapat beberapa defenisi yang menjabarkan tentang bekam, tetapi pada prinsipnya memiliki kesamaan yaitu sebuah metode pengobatan menggunakan gelas atau tabung kaca yang ditangkupkan ke permukaan kulit dan membentuk bendungan lokal yang diakibatkan oleh perbedaan tekanan di dalam dan luar tabung sehingga terjadi pengumpulan darah lokal. Tindakan ini bisa dilakukan penyayatan (bekam basah/*wet* bekam) ataupun tidak (bekam kering) dengan tujuan mendapatkan efek analgesic, mengurangi pembengkakan, dan beberapa kondisi sakit lainnya.<sup>66</sup>

## 2. Mekanisme Kerja Bekam

Bekam merupakan pengobatan tradisional yang memandang bahwa proses terapi adalah upaya mengeluarkan pathogen dari dalam tubuh yang terdiri dari 6 macam yaitu angin, panas, dingin, kering lembab, api, darah statis, dan energy. Pemahaman ini dicoba untuk didalami dalam penelitian ilmu medis sebagai upaya pengaplikasian bekam sebagai komplementer pengobatan. Bekam terdiri dari 3 macam yaitu bekam basah, bekam kering dan bekam api. Bekam basah merupakan teknik pengeluaran patogen angin, panas, api dan darah statis. Pada prosesnya mengeluarkan *Qi* (energi), *Xue* (darah), *Jin ye*, *Yin* dan *Yang*. Sehingga dalam pelaksanaan dibutuhkan tenaga yang memahami dan melakukannya secara hati-hati.<sup>6731</sup> Aplikasi bekam dapat digambarkan sebagai berikut :

Tabel . 2.3 Perbedaan Pengeluaran Patogen pada Bekam Basah, Bekam Kering dan Bekam Api dalam *Traditional Chinese Medicine* (TCM)

No	Unsur yang dikeluarkan	Bekam Basah	Bekam Kering	Bekam Api
1	Angin	+	+	+
2	Panas	+	+	-
3	Dingin	-	-	+
4	Kering	-	-	-
5	Lembab	-	-	+
6	Api	+	+	-
7	Darah Statis	+	-	-
8	Energi	+	+	-

### 3. Bekam Pada Hipertensi

Awal perkembangannya bekam pada hipertensi hanya mengandalkan pengalaman terapis. Prosedur bekam basah dan kering dalam penanganan hipertensi hanya didasarkan pada kebiasaan dan pengalaman saja. Dengan berkembangnya penggunaan komplementer bekam dan semakin banyak penelitian klinis tentang hal tersebut akhirnya diketahui bahwa teknik bekam didasarkan pada kondisi setiap pasien. Bekam basah dapat diaplikasikan pada pasien hipertensi dengan keluhan, sakit kepala atau pusing, merasakan gangguan emosi mudah marah, tinnitus, mulut kering dan terasa pahit, mengalami gangguan tidur, pada pengamatan ditemukan lidah merah dan terdapat lapisan kuning tebal, serta pada palpasi nadi teraba cepat, tegang dan kuat.

Efektifitas bekam basah telah terbukti dalam beberapa penelitian dimana teknik tersebut mampu menurunkan tekanan darah sistolik. Penurunan bermakna ditemukan sampai dengan 4 minggu pasca tindakan, rata-rata penurunan tekanan darah sistolik pasien yang dilakukan bekam



sebesar 8,4 mmHg.<sup>37</sup> Penelitian lain menemukan bahwa bekam menurunkan tekanan sistolik tetapi tidak berpengaruh terhadap tekanan diastolik.<sup>68</sup> Signifikansi beda rerata tekanan darah sistolik pra dan pasca bekam adalah 0,000. Ditemukan juga signifikansi beda rerata mean arterial pressure (MAP) sebelum dan sesudah intervensi sebesar 0,007. Penelitian serupa menegaskan bahwa efektifitas bekam dipengaruhi oleh jumlah dan ukuran kop yang digunakan, dengan hasil bekam basah efektif menurunkan rerata 20 mmHg tekanan darah sistolik dan diastolik dengan jumlah kop 18-24 dan lama terapi 25-30 menit.<sup>69</sup>

Pada prinsipnya 3 teknik utama dalam bekam memiliki peranan dalam manipulasi tubuh dalam membantu penurunan tekanan darah. teknik tersebut adalah teknik penghisapan kulit (pengekokan/cupping), penyayatan dan pengeluaran darah dengan penyedotan/pengekokan kembali.<sup>64</sup> Setiap teknik melibatkan mekanisme tertentu sebagai bentuk manipulasi yang menimbulkan efek fisiologis sebagai bagian dari proses pemulihan dalam pengobatan bekam.<sup>31</sup>

a. Mekanisme hipoksia melalui teknik pengekokan

Pembentukan sel darah merah erat kaitannya dengan eritropoetin yaitu hormon yang dihasilkan oleh ginjal sebagai mekanisme terhadap respon hipoksia pada jaringan, dimana *eritropoetin* akan merangsang produksi proeritoblas dalam stem sel hematopoetik dan memproduksi sel darah merah untuk memenuhi oksigen jaringan.

b. Mekanisme rangsang nyeri dengan penyayatan/jarum pen

Manipulasi luka yang dilakukan akan menyebabkan rangsang nyeri yang diterima oleh receptors pada *peripheral primary afferent nociceptor* yang akan disampaikan ke medulla spinalis dan dihantarkan ke otak untuk kemudian merangsang otot untuk bereaksi melalui melalui transmitter saraf. Beberapa transmitter saraf yang berperan adalah dari golongan amina (epineprin, norepineprin, histamine, serotonin, dopamine) dan neuropeptide (beta endorphin, ACTH, vasopressin, enkefalin) maka akan timbul vasokonstriksi dan vasodilatasi pembuluh darah dengan waktu yang berbeda. Epinefrin yang dihasilkan melibatkan peran ginjal sebagai pusat produksi eritopoetin.

c. Mekanisme inflamasi

Tekanan negative pada awal pengekopan menyebabkan peningkatan cairan interstisial pada kulit yang terangkat. Terjadi peningkatan filtrasi pada kapiler (13mmHg) dan penurunan absorpsi pada venula (7mmHg). Retensi cairan akan mengakibatkan berkumpulnya mediator inflamasi dan *noniceptive substance* yang dapat menyebabkan efek analgetik.

Pada saat pengekopan yang kedua, manipulasi luka akan menyebabkan cairan interstisial dan darah keluar, dimana terjadi peningkatan filtrasi kapiler (163-433mmHg) dan venula (150-420mmHg).<sup>31</sup> Pada saat yang bersamaan beberapa mediator inflamasi yaitu neutrofil dan makrofag dilepaskan sebagai antisipasi infiltrasi kuman akibat jaringan yang rusak. Ketika proses peradangan terjadi reaksi imun akan terangsang dan memicu sel mast memproduksi histamine, bradikinin, serotonin,

substansi P, prostatglandin dan kalsium serta peptide lain yang akan mengaktifasi serabut saraf aferen, yaitu serabut saraf A $\alpha$  dan serabut saraf C. Rangsangan tersebut selanjutnya ditransmisikan ke nucleus arkuatus dan menghasilkan  $\beta$  endorphin yang akan menghambat rVLM. Penghambatan akan diteruskan ke intermediolateral medulla (IML) di medulla spinalis berupa eferen simpatis sehingga tekanan darah akan menurun. Penghambatan simpatis juga berefek menurunkan aktivitas RAA system, dilanjutkan dengan penurunan NADPH oksidase sehingga pembentukan anion superoksida juga dihambat, keadaan ini akan menyebabkan NO dapat berfungsi secara optimal sebagai vasodilatator.<sup>3132</sup>

Selain interaksi tersebut, vasodilatasi yang terjadi merupakan rangkaian proses yang diakibatkan antisipasi infiltrasi kuman dengan memproduksi *reaktif oxygen species* (ROS). Produksi ROS yang meningkat akan mengakibatkan terjadinya stress oksidatif yang berperan pada fase inflamasi, proliferasi dan remodeling dengan cara meningkatkan angiogenesis dan mempengaruhi sel-sel yang lain termasuk sel endotel mensekresi nitrit oksida sebagai upaya tubuh mencegah terjadinya gangguan pada proses penyembuhan luka.<sup>30</sup>

#### 4. Titik Bekam Pada Hipertensi

Titik bekam pada pengendalian hipertensi sebagian mengacu pada titik akupuntur dan beberapa titik lain yang dikenal dengan nama titik

bekam nabi yang dari hasil penelitian memang terbukti lebih efektif dari poin lainnya.<sup>3170</sup>

- a. Al Kahil : terletak di sekitar tonjolan tulang leher belakang no 7 (*processus spinosus vertebrae servicalis VII*), antara bahu (*acromion*) kanan dan kiri setinggi pundak.
- b. Alkatifain : terletak pada titik tertinggi kedua bahu, di titik tengah garis yang menghubungkan vertebra dan akromion yang menonjol.
- c. Ummu Mughit (Du20) : terletak di puncak kepala pada tulang parietale, berada di 2/3 bagian depan kepala.
- d. Gan Shu (BL18) : terletak pada punggung, setinggi tepi bawah *processus spinosus torakal 9*, ke lateral berupa pertengahan jarak garis tengah tubuh dengan medial skapula.
- e. Shenshu : terletak dibawah prosesus spinosus lumbal 2, ke lateral berupa pertengahan jarak garis tengah tubuh dengan medial skapula.

#### 5. Standar Operation Prosedur Bekam

##### a. Persiapan alat

- Cupping set : kop, pompa & gelas sterile
- Bisturi dan gagang steril atau pen
- Antiseptik
- Bengkok atau nampan stainless
- Alat cukur
- Gunting
- Tensimeter
- Stetoscope

- Minyak zaitun atau herbal lain untuk bekam luncur (biasanya dilakukan untuk relaksasi otot)
- Desinfektan
- Kasa dan kapas steril
- Hand gloves
- Waskom untuk larutan klorin
- Cawan/ com steril untuk rendaman desinfektan
- Celemek
- Rak tindakan
- Masker
- Bak instrument
- Tromol dan korentang steril
- Semprot alcohol
- Klem arteri untuk penjepit kapas
- Sterilisator
- Meja/bed tindakan
- Sabun cuci

b. Persiapan pasien

- Pasien dalam kondisi nyaman dan rileks
- Pasien tidak terlalu kenyang
- Pastikan pasien tidak mengkonsumsi pengencer darah seperti aspirin, aspilet ataupun herbal yang memiliki sifat yang sama seperti mengkudu)
- Anamnesa lengkap tentang keluhan pasien.

c. Asepsis dengan aseptik menggunakan povidone iodine dan alcohol 70% pada area yang akan dibekam.

d. Proses CPC (*Cupping Puncturing Cupping*)

CPC adalah proses pembekaman yang dianjurkan menurut teori taibah, urutan prosesnya sebagai berikut :

- Setelah proses asepsis selesai, dilakukan pemborehan minyak herbal pada area yang akan dilakukan bekam luncur, yaitu di kiri dan kanan tulang belakang.

- Bekam luncur dilakukan maksimal 5 menit untuk menghindari hipoksia jaringan yang terlalu lama yang dapat mengakibatkan munculnya vesikel.
- Berikutnya adalah pengekopan/bekam kering pada titik bekam yang akan diambil.
- Lepaskan kop dan lakukan penyayatan. Sayatan dilakukan dengan cepat, tipis dan pendek (maksimal 0,5 cm)
- Arah sayatan dianjurkan mengikuti garis langer
- Setelah penyayatan, lakukan kembali pengekopan (*CPC/ Cupping Puncturing Cupping*)
- Biarkan darah keluar mengisi ruang kop dalam batas waktu maksimal 5 menit untuk menghindari pelebaran luka.
- Bersihkan medan bekam dan darah yang tertampung dengan membuka kop.
- Pembersihan kulit dilakukan searah dengan arah sayatan sehingga luka tidak melebar.

SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS DIPONEGORO