**Patofisiologi dan Strategi Penatalaksanaan Hipertensi Tanpa Komplikasi**

**Annisa Salshabilla1,** **Citra Yulianda Pardilawati2,
Putu Ristyaning Ayu Sangging3, Rasmi Zakiah Oktarlina2**

1Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

2Bagian Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

3Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

**Abstrak**

Hipertensi disebut sebagai “*silent* killer” karena tidak ada gejala khusus penderitanya dan menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia. Hipertensi atau tekanan darah tinggi merupakan suatu kondisi peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Menurut WHO (*World Health Organization*), diperkirakan 1,28 miliar orang dewasa yang berusia 30-79 tahun menderita hipertensi di seluruh dunia. Data Riskesdas tahun 2018 menyebutkan prevalensi hipertensi di Indonesia sebanyak 658.201. Patofisiologi kejadian hipertensi terjadi melalui proses pembentukan angiotensin I menjadi angiotensin II oleh *angiotensin I converting enzyme* (ACE). Tatalaksana hipertensi meliputi tatalaksana non-farmakologi dan tatalaksana farmakologi. Beberapa tindakan tatalaksana non-farmakologi seperti penurunan berat badan, penerapan *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), mengadopsi diet rendah garam, mengonsumsi suplemen kalium, meningkatkan aktivitas fisik, dan mengurangi konsumsi alkohol. Terapi farmakologi pada pasien hipertensi yang dianjurkan seperti ACEi atau ARB dengan CCB atau diuretik mirip thiazide/thiazide.

**Kata kunci:** Hipertensi, patofisiologi, tatalaksana

**Pathophysiology and Management Strategies
for Uncomplicated Hypertension**

**Abstract**

Hypertension is called the "silent killer" because there are no specific symptoms for sufferers and it is the main cause of death throughout the world. Hypertension or high blood pressure is a condition where systolic blood pressure increases ≥ 140 mmHg and diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg. According to WHO (World Health Organization), an estimated 1.28 billion adults aged 30-79 years suffer from hypertension worldwide. Riskesdas data for 2018 states that the prevalence of hypertension in Indonesia is 658,201. The pathophysiology of hypertension occurs through the process of forming angiotensin I into angiotensin II by angiotensin I converting enzyme (ACE). Management of hypertension includes non-pharmacological management and pharmacological management. Some non-pharmacological management measures include weight loss, implementing Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), adopting a low salt diet, consuming potassium supplements, increasing physical activity, and reducing alcohol consumption. Recommended pharmacological therapy in hypertensive patients such as ACEi or ARB with CCB or thiazide/thiazide-like diuretics.

**Keywords:** Hipertension, pathophysiology, menagement

Korespondensi: Annisa Salshabilla, alamat Jl. M Yunus, Tanjung Seneng, Bandar Lampung, HP 0895609823328, e-mail salsabilaanisa122@gmail.com

**Pendahuluan**

Hipertensi merupakan faktor risiko utama penyakit jantung, gagal jantung kongestif, stroke, gangguan penglihatan, dan penyakit ginjal, yang sering kali menjadi penyebab kematian dini secara global. Tingkat tekanan darah yang tinggi secara umum meningkatkan risiko terjadinya komplikasi tersebut.1,2 Selama beberapa dekade, hipertensi sebagai salah satu faktor risiko paling signifikan terhadap penyakit kardiovaskular.3 Karena kebanyakan tidak menunjukkan gejala, hipertensi disebut sebagai "silent killer", yang sering kali tidak disadari oleh banyak orang yang menderita kondisi ini.4 Kerusakan serius pada jantung dapat terjadi karena tekanan darah yang tinggi, yang membuat arteri menjadi kaku dan mengurangi aliran darah serta oksigen ke jantung. Selain itu, peningkatan tekanan darah dan penurunan aliran darah juga dapat menyebabkan gejala seperti nyeri dada, serangan jantung, gagal jantung, dan detak jantung yang tidak teratur.1

Sekitar 1,28 miliar orang dewasa usia 30-79 tahun di seluruh dunia mengalami tekanan darah tinggi, dengan mayoritas (2/3) tinggal di negara dengan tingkat penghasilan rendah dan menengah. Sekitar 46% orang dewasa yang menderita tekanan darah tinggi tidak menyadari kondisi mereka.1 Hipertensi lebih sering terjadi pada pria dibandingkan wanita pada usia muda, yaitu kurang dari 45 tahun. Namun, pada usia 65 tahun atau lebih tua, tekanan darah tinggi lebih banyak menyerang wanita dibandingkan pria.4 Sebagian besar pasien mengalami peningkatan tekanan darah sebelum terdiagnosis hipertensi, dan sebagian besar diagnosis terjadi antara dekade ketiga dan kelima kehidupan. 3

Berdasarkan data Riskesdas tahun 2018 sebanyak 658.201 penduduk Indonesia mengalami hipertensi. Prevalensi hipertensi pada laki-laki mencapai 31,34%, sedangkan pada perempuan mencapai 36,85%. Tingkat prevalensi hipertensi lebih tinggi di daerah perkotaan, yakni 34,43%, dibandingkan dengan di daerah pedesaan, yang mencapai 33,72%.5

**Isi**

Tekanan darah tinggi atau hipertensi, adalah suatu keadaan di mana tekanan darah sistolik mencapai atau melebihi 140 mmHg dan tekanan darah diastolik mencapai atau melebihi 90 mmHg.5 Hipertensi dapat berasal dari dua faktor, yakni hipertensi primer dan hipertensi sekunder.6 Hipertensi primer adalah ketika penyebabnya tidak diketahui dengan pasti, sementara hipertensi sekunder terjadi sebagai hasil dari penyakit lain, seperti penyakit ginjal atau aldosteronisme primer. Penyebab utama hipertensi yaitu hipertensi primer, sekitar 95% dari semua kasus hipertensi. Sebaliknya, 5% dari kasus hipertensi berasal dari hipertensi sekunder.7

Menurut JNC VII, tekanan darah pada pasien dewasa diklasifikasikan menjadi 4 kategori yaitu normal, prehipertensi, hipertensi stage 1, dan hipertensi stage 2.8

**Tabel 1.** Klasifikasi tekanan darah pasien dewasa ≥ 18 tahun menurut JNC VII.8

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Klasifikasi Tekanan Darah** | **Tekanan Darah Sistolik (mmHg)** |  | **Tekanan Darah Diastolik (mmHg)** |
| Normal | <120 | dan | <80 |
| Prehipertensi | 120-139 | atau | 80-89 |
| Hipertensi Stage 1 | 140-159 | atau | 90-99 |
| Hipertensi Stage 2 | ≥160 | atau | ≥100 |

Hipertensi terjadi karena pembentukan angiotensin II dari angiotensin I melalui enzim konversi angiotensin I (ACE). Peran ACE sangat penting dalam regulasi tekanan darah. Angiotensinogen diproduksi di hati dan diubah menjadi angiotensin I oleh hormon renin. Selanjutnya, angiotensin I akan diubah menjadi angiotensin II oleh ACE yang terdapat di paru-paru.9

Setelah berikatan dengan reseptor yang khusus (dikategorikan sebagai subtipe 1 angiotensin II [AT1] atau subtipe 2 angiotensin II [AT2]), angiotensin II menghasilkan efek biologis pada beberapa jaringan. Reseptor AT1 terdapat di otak, ginjal, miokardium, pembuluh darah perifer, dan kelenjar adrenal. Reseptor ini bertanggung jawab atas sebagian besar respon yang memiliki peran penting dalam fungsi sistem kardiovaskular dan ginjal. Di sisi lain, reseptor AT2 terletak di jaringan medula adrenal, rahim, dan otak. Meskipun dirangsang oleh angiotensin II, reseptor AT2 tidak memiliki dampak pada regulasi tekanan darah. 3

Renin diproduksi dan disimpan dalam keadaan tidak aktif yang disebut prorenin di dalam sel-sel jukstaglomerular (sel JG) pada ginjal. Sel JG terletak di dinding arteriol aferen dekat glomeruli proksimal dan merupakan modifikasi dari sel otot polos. Ketika tekanan arteri menurun, reaksi intrinsik dalam ginjal menyebabkan banyak molekul protein dalam sel JG terurai dan mengeluarkan renin. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor yang sangat kuat dan memiliki efek lain yang memengaruhi peredaran darah. 9

Saat angiotensin II beredar dalam darah, dua efek utamanya adalah peningkatan produksi hormon antidiuretik (ADH) dan sensasi haus. ADH diproduksi di hipotalamus (sebuah bagian dari kelenjar pituitari) dan berperan dalam mengatur konsentrasi dan volume urine di ginjal. Dengan meningkatnya kadar ADH, volume urine yang dikeluarkan tubuh menjadi sangat sedikit (disebut antidiuresis), menyebabkan urine menjadi lebih kental dan memiliki konsentrasi zat yang tinggi. Untuk mengurangi konsentrasi ini, cairan di luar sel akan ditingkatkan dengan memindahkan cairan dari dalam sel. Ini akan menghasilkan peningkatan volume darah, yang akhirnya akan menyebabkan peningkatan tekanan darah.2

Efek kedua adalah merangsang produksi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron, sebuah hormon steroid yang memiliki peran kunci dalam regulasi fungsi ginjal, akan bertindak untuk mengatur volume cairan di luar sel dengan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dari tubulus ginjal, mengambilnya kembali. Peningkatan konsentrasi NaCl akan diatasi dengan meningkatkan volume cairan di luar sel, yang pada gilirannya akan meningkatkan volume darah dan tekanan darah.2

Tanda-tanda klinis hipertensi dapat bervariasi, ada yang tidak menunjukkan gejala dan ada yang menunjukkan gejala tertentu. Gejala klinis hipertensi bisa mencakup sakit kepala, pendarahan hidung, detak jantung yang cepat setelah aktivitas berat, kelelahan, iritabilitas, berdengung di telinga, pusing, tinnitus (denging di telinga), dan pingsan. Namun, gejala-gejala ini tidak spesifik untuk hipertensi, sehingga gejala tersebut sering diabaikan atau dianggap sebagai masalah umum, yang bisa mengakibatkan penundaan dalam penanganan. Beberapa orang dengan hipertensi bahkan mungkin tidak menunjukkan gejala sama sekali, sehingga hipertensi sering disebut sebagai "silent killer" karena dapat merusak organ-organ tubuh tanpa disadari. Jika komplikasi sudah terjadi, gejala akan bergantung pada organ yang terkena dampaknya. 10

 Intervensi yang tidak melibatkan penggunaan obat-obatan telah menjadi salah satu metode efektif dalam menurunkan tekanan darah. Beberapa tindakan yang telah diuji klinis dan terbukti efektif termasuk penurunan berat badan, penerapan Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), mengadopsi diet rendah garam, mengkonsumsi suplemen kalium, meningkatkan aktivitas fisik, dan mengurangi konsumsi alkohol. Sementara itu, intervensi lain seperti mengkonsumsi probiotik, menerapkan diet tinggi protein dan serat, mengkonsumsi minyak ikan, serta menggunakan suplemen kalsium atau magnesium, bersama dengan terapi perilaku dan kognitif.11

Sebagian besar pasien memerlukan obat anti hipertensi dengan kombinasi lebih dari satu obat. Terapi kombinasi sebagai lini pertama lebih efektif dan respon dalam menurunkan tekanan darah lebih cepat dibandingkan monoterapi. Bahkan dalam beberapa kasus, terapi kombinasi dosis rendah lebih efektif menurunkan tekanan darah daripada monoterapi dengan dosis maksimal.12 ESC/ESH 2023 menganjurkan pengobatan hipertensi secara kombinasi seperti ACEi atau ARB dengan CCB atau diuretik mirip thiazide/thiazide. Kombinasi ini mengurangi potensi efek samping yang terkait dengan diuretik atau monoterapi CCB, yaitu mengurangi risiko hipokalemia akibat diuretik, atau prevalensi edema perifer akibat CCB dan memastikan bahwa RAS dihambat sebagai bagian dari pengobatan. Strategi. Kombinasi lain, seperti CCB atau BB dengan diuretik, juga terbukti berbasis RCT efektif menurunkan tekanan darah.12

**Tabel 2.** Tatalaksana non-farmakologi hipertensi.11

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Intervensi Non-Farmakologis** | **Dosis** | **Perkiraan Penurunan TD** |
| **Hipertensi** | **Normal** |
| Penurunan berat badan | Berat/lemak tubuh | Sasaran terbaik adalah berat badan ideal, namun targetkan penurunan berat badan minimal 1 kg untuk orang dewasa obesitas. Ditargetkan sekitar 1 mm Hg untuk setiap penurunan 1 kg berat badan. | ± 5 mmHg | ± 2/3 mmHg |
| Diet sehat | DASH | Konsumsi buah, sayur, gandum, dan makanan rendah lemak  | ± 11 mmHg | ± 3 mmHg |
| Diet rendah garam | Diet natrium | Target optimal < 1500 mg/hari, minimal < 1000 mg/hari. | ± 5/6 mmHg | ± 2/3 mmHg |
| Diet tinggi kalium | Diet kalium | Target 3500 – 5000 mg/hari, disarankan untuk mengkonsumsi makanan kaya kalium. | ± 4/5 mmHg | ± 2 mmHg |
| Aktivitas fisik | Aerobil | 90 – 150 menit/minggu, 65-75% heart rate reserve. | ± 5/8 mmHg | ± 2/4 mmHg |
| *Dynamic resistance* | 90 – 150 menit/minggu, 50-80% minimal 1 repetisi, 6 gerakan, 3 set/ gerakan, 10 repetisi / set.med | ± 4 mmHg | ± 2 mmHg |
| *Isometric resistance* | 4 x 2 menit hand grip, 1 menit istirahat antar gerakan, 30-40% kontraksi volunter maksimal, 3 sesi / minggu selama 8 – 10 minggu | ± 5 mmHg | ± 4 mmHg |
| Pembatasan konsumsi alkohol | Konsumsi alkohol | Laki-laki: ≤ 2 gelas/hariPerempuan: ≤ 1 gelas/hari | ± 4 mmHg | ± 3 mmHg |

Strategi penatalaksanaan hipertensi tanpa komplikasi yang direkomendasikan oleh ESH/ESC 2013 yaitu : inisiasi terapi pada sebagian besar pasien dengan kombinasi dua obat; jika memungkinkan dalam bentuk SPC untuk meningkatkan kepatuhan pasien; pengobatan yang sering digunakan adalah mengombinasikan RAS blocker (ACEi atau ARB) dengan CCB atau diuretic; jika ada indikasi spesifik seperti angina, pasca IMA (infark miokard akut), gagal jantung, atau untuk mengendalikan denyut jantung, kombinasi antara beta blocker dan diuretik atau obat golongan lainnya direkomendasikan untuk pasien dengan tekanan darah tinggi derajat 1 dan risiko rendah (TDS <150mmHg); pasien dengan tekanan darah normal-tinggi dan risiko tinggi serta pasien usia sangat lanjut (≥80 tahun) atau dengan kesehatan yang lemah, pertimbangkan untuk memberikan hanya satu jenis obat; jika tekanan darah tidak terkendali dengan menggunakan dua jenis obat, pertimbangkan penggunaan kombinasi tiga obat yang terdiri dari RAS blocker (ACEi atau ARB), CCB, dan diuretic; spironolakton dapat ditambahkan dalam pengobatan hipertensi yang sulit dikendalikan, kecuali jika ada kontraindikasi; dalam situasi tertentu, obat dari kelas lain dapat ditambahkan jika tekanan darah tidak terkendali dengan kombinasi obat-obatan yang telah disebutkan di atas; kombinasi dua penghambat RAS tidak direkomendasikan.1

Obat-obat antihipertensi yaitu : 1) **Golongan angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) dan angiotensin II receptor blockers (ARB).** Baik ACEi maupun ARB merupakan golongan obat antihipertensi yang paling banyak digunakan. Contoh obat golongan ACEi yaitu benazil, captopril, enalapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, dan trandolapril.3 Cara kerja ACEi yaitu menghentikan proses pembentukan angiotensin II dengan cara menghalangi aktivitas enzim yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Dengan menghambat pembentukan angiotensin II, tekanan darah dapat turun. ARB bekerja mirip dengan ACEi. Namun, ARB tidak mencegah pembentukan angiotensin II seperti ACEi, tetapi menghambat angiotensin II untuk berikatan dengan reseptornya. Ini mengakibatkan angiotensin tidak dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah. Terapi ARB yang digunakan untuk hipertensi termasuk azilsartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, dan valsartan.4 Keuntungan utama ARB meliputi kepatuhan pengobatan yang lebih tinggi dan tingkat penghentian obat yang lebih rendah karena efek samping, dibandingkan dengan ACE inhibitor.14 Risiko batuk dan angioedema juga jauh lebih rendah dengan terapi ARB daripada dengan ACEi.4 2) **Golongan calcium channel blockers (CCB).** Penghambat saluran kalsium atau CCB yang digunakan untuk pengobatan hipertensi yaitu Verapamil, diltiazem, dan famili dihidropiridin (amlodipin, felodipin, isradipin, nikardipin, nifedipin, dan nisoldipin. CCB dapat menurunkan resistensi perifer dan tekanan darah. Selain itu, juga memiliki efek antiangina dan antiaritmia. 15 CCB bekerja dengan memblokir saluran kalsium pada pembuluh darah, yang menghasilkan pelebaran pembuluh darah. Dampaknya adalah pengurangan beban kerja jantung serta penurunan tekanan darah. 4 Pemilihan obat CCB perlu diperhatikan. Nifedipin dan dihidropiridin lebih efektif sebagai vasodilator dan kurang berefek dalam menekan jantung dibandingkan verapamil dan diltiazem.15 CCB efektif dalam menurunkan tekanan darah dan mengurangi resiko stroke. Namun, kurang efektif dalam mencegah HFrEF. Dibandingkan dengan beta-blocker, CCB lebih efektif memperlambat perkembangan aterosklerosis dan hipertrofi ventrikel kiri.14

**3) Golongan diuretic.** Terdapat beberapa jenis obat golongan diuretik, seperti diuretik tiazid, loop diuretik, dan diuretik hemat kalium. Diuretik tipe tiazid merupakan terapi lini pertama hipertensi. Tiazide yang digunakan untuk hipertensi yaitu metolazone, chlorthalidone, hydrochlorothiazide, dan indapamide. Yang paling umum digunakan adalah hydrochlorothiazide dan chlorthalidone. Tiazid bekerja menghambat natrium dan klorida penyerapan ginjal sehingga volume darah berkurang serta tekanan pada jantung berkurang.4 Loop diuretik bekerja di antara Henle asenden bagian epitel tebal dengan menghambat transpor Na+, K+, Cl- dan menghambat resorbsi air dan elektrolit. Diuretik hemat-kalium digunakan untuk menghindari deplesi kalium yang berlebihan dan untuk meningkatkan efek natriuretik diuretik lain.15 Efek samping dari diuretik adalah hipokalemia dan hipomagnesemia yang dapat menyebabkan kelelahan otot atau kram. Efek samping lebih serius seperti aritmia jantung dapat terjadi pada pasien yang mengalami adalah hipokalemia dan hipomagnesemia parah.3 **4) Golongan β blocker.** β-Blocker adalah pilihan utama pertama dalam pengobatan kondisi-kondisi mendesak tertentu seperti pasca-MI (infark miokard) dan penyakit arteri koroner. Mekanisme penurunan tekanan darah oleh β-blocker melibatkan pengurangan curah jantung melalui pengaruh negatif pada jantung dan penghambatan pelepasan renin dari ginjal. Atenolol, betaxolol, bisoprolol, dan metoprolol memiliki afinitas kardioselektif pada dosis rendah, lebih condong terikat pada reseptor β1 dibandingkan β2. Oleh karena itu, mereka tidak menyebabkan bronkospasme atau vasokonstriksi, menjadikannya pilihan yang lebih aman daripada β-blocker nonselektif bagi pasien dengan asma, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), diabetes, atau penyakit arteri perifer.6



**Gambar 1**. Rekomendasi oleh ESH/ESC 2013 tentang kombinasi obat antihipertensi menggambarkan tiga jenis kombinasi: kombinasi yang direkomendasikan ditunjukkan dengan garis hijau, yang kurang direkomendasikan ditandai dengan garis putus-putus, dan kombinasi yang tidak direkomendasikan ditandai dengan garis merah.13

**Ringkasan**

Hipertensi, atau yang sering disebut tekanan darah tinggi, adalah ketika tekanan darah sistoliknya mencapai atau melebihi 140 mmHg dan tekanan darah diastoliknya mencapai atau melebihi 90 mmHg. Penanganan hipertensi meliputi strategi non-farmakologi dan farmakologi. Strategi non-farmakologi meliputi langkah-langkah seperti penurunan berat badan, menerapkan Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), mengurangi asupan garam, mengonsumsi suplemen kalium, meningkatkan aktivitas fisik, dan mengurangi konsumsi alkohol. Tatalaksana farmakologi dengan obat antihipertensi yang menggunakan kombinasi lebih dari satu obat. Terapi hipertensi kombinasi yang dianjurkan seperti ACEi atau ARB dengan CCB atau diuretik mirip thiazide/thiazide.

**Simpulan**

Hipertensi atau tekanan darah tinggi dapat diobati secara farmakologi dan non farmakologi. Terapi hipertensi tanpa komplikasi dengan cara mengombinasikan RAS blocker (ACEi atau ARB) dengan CCB atau diuretik. Perlu dihindari kombinasi yang dapat menimbulkan efek samping seperti ARB dan ACEi. Selain itu terapi non farmakologi seperti menjaga pola makan

juga sangat berperan dalam pengelolaan tekanan darah.

**Daftar Pustaka**

1. WHO. Hypertension [Online]. 2023 [Diakses pada 30 Januari 2024]. Tersedia dari: https://www.who.int/ news-room/fact sheets/detail/ hypertension

2. Nuraini B. Risk Factors of Hypertension. *J Major*. 2015;4(5):10–9.

3. Dipiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Posey LM, et al. Pharmacotherapy Hanbook Ed 11Th. DiPiri JT, Yee G., editors. 2020.

4. Bell K, Twiggs J, Olin BR, Date IR. Hypertension: the silent killer: updated JNC-8 guideline recommendations. Alabama pharmacy association. 2015 Jun 1;334:4222.

5. Kemenkes RI. Laporan Nasional RISKESDAS. Lembaga Penerbit Balitbangkes. Jakarta; 2018. hal 156.

6. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, DiPiro CY. Pharmacotherapy Handbook. Ninth Edit. Vol. 44, Laser Focus World. McGraw-Hill Education; 2015. 87–101 p.

7. Kadir A. Hubungan Patofisiologi Hipertensi dan Hipertensi Renal. *J Ilm Kedokt Wijaya Kusuma*. 2018;5(1):15–25.

8. Chobanian A v. JNC 7 express: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Service. New York; 2003.

9. Sylvestris A. Hipertensi Dan Retinopati Hipertensi. *Saintika Med*. 2014;10(1):1.

10. Tika TT. PENGARUH PEMBERIAN DAUN SALAM (Syzygium polyanthum) PADA PENYAKIT HIPERTENSI : SEBUAH STUDI LITERATUR. *J Med* [Internet]. 2021;03(01):1260–5. Available from: http://www.jurnalmedikahutama.com/index.php/JMH/article/download/263/177

11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical pr. Vol. 71, Hypertension. 2018: 13–115 p.

12. Mancia(Chairperson) G, Kreutz(Co-Chair) R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertensi. Vol. Publish Ah, Journal of Hypertension. 2023.

13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.

14. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 77, Kardiologia Polska. 2018: 71–159 p.

15. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmakologi Dasar & Klinik Edisi 12. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2013. 1689–1699 p.